

201231164A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

**神経フェリチン症の実態調査と診断基準の
構築に関する研究班**

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 高尾 昌樹

平成25（2013）年 3月

平成 24 年度 神経フェリチン症の実態調査と診断基準の構築に関する研究班 名簿

神経フェリチン症の本邦における実態調査と診断基準の構築に関する研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研 究 代 表 者	高尾 昌樹	地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター (東京都健康長寿医療センター研究所)	専門研究部長
研 究 分 担 者	百島 祐貴	慶應義塾大学医学部・放射線診断科	専任講師
	山脇 健盛	広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 脳神経内科学・神経内科	准教授
研 究 協 力 者	美原 盤	公益財団法人脳血管研究所附属 美原記念病院	院長
	村山 繁雄	地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター (東京都健康長寿医療センター研究所)	研究部長
	徳丸 阿耶	地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター (東京都健康長寿医療センター研究所)	放射線診断科 部長
事 務 局	今井佐知子	〒173-0015 東京都板橋区栄町35-2 TEL 03-3964-3241 内線3048 FAX 03-3579-4776 e-mail mci@tmig.or.jp	
経理事務担当者	井出ひろ美	〒173-0015 東京都板橋区栄町35-2 Tel: 03-3964-3241 Fax: 03-3579-4776 E-Mail: hiromi_ide@tmghig.jp 経営企画局 事業推進課 事業支援係	

目次

I.	総括研究報告	
	神経フェリチン症の実態調査と診断基準の構築に関する研究班	1
	高尾 昌樹	
	(資料1) 本研究班のロードマップ	
	(資料2) 研究期間における流れ図	
	(資料3) 診断基準（指針）、アンケート調査	
	(資料4) 第1回班会議プログラム	
	(資料5) 第2回班会議プログラム	
	(資料6) 研究班により、確認された神経フェリチン症確定例（平成24年度）	
	(資料7) 「疾患特異的ヒトiPS細胞を用いた神経フェリチン症の病態研究」書類	
II.	分担研究報告	
	1. 神経フェリチン症の臨床と診断指針作成	37
	山脇 健盛	
	2. 神経フェリチン症の画像診断	44
	百島 祐貴	
	(資料8) 診断基準のための神経放射線画像	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	51
IV.	研究成果の刊行物・別刷	55

I 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））

（総括）研究報告書

神経フェリチン症の実態調査と診断基準の構築に関する研究班

研究代表者 高尾 昌樹

地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）
専門研究部長

研究要旨

目的：神経フェリチン症（NF）はフェリチン軽鎖遺伝子変異に関連した鉄と神経変性病態解明の糸口となる疾患である。多彩な神経症候・数十年に及ぶ経過から診断されていない可能性が高く実態が不明であった。平成23年度「脳表ヘモシデリン沈着症の診断基準の構築と調査に関する研究班 H23-難治-一般-062」における知見を活用し、NFの実態解明、診断基準（診断指針）提唱、医療関係者への周知、医療行政への貢献、鉄と神経変性との基礎研究への橋渡しを目指す。英文診断基準（診断指針）も提唱し、医療発展途上国へNFを紹介し貢献することを目的とする。

期待される成果：NFの実態解明、診断未確定例の確定。診断基準（診断指針）提唱。長期的にNF発見率向上、新規疾患発見、鉄と神経変性との基礎研究への橋渡しが期待される。NFは未だ本事業対象でなく、特定疾患治療研究事業助成などの受給や疫学的研究にも貢献する。

計画・方法：期間は2年（24から25年度）。24年度：診断基準（指針）改訂案により、全国の主な神経内科施設、放射線診断科に対しNF例（疑いを含む）の有無や、臨床症候、画像所見などを詳細に調査（疑い剖検例も）。その後、NF例を研究班会議で主治医参加を依頼し、1例1例検討し本邦の実態を掌握する。同時に、診断疑い例の確定診断のための、遺伝子診断施設紹介などを含む診断支援を（当初平成25年度予定を前倒しで実施中）、一部の症例で開始。剖検例の存在を確認するため高齢者ブレインバンク共同研究施設やリ

サーチリソースネットワークへ依頼。25年度：NF確定例の詳細な臨床、画像、血液・脳脊髄液検査所見、遺伝子変異が確定した例では表現形の対応も検討。NF（疑い）剖検例は、共同研究として検索を依頼し検討する。画像と病理の対比も施行。班会議では、確定例や疑い例を有する主治医への参加を依頼し、24年度同様に診断支援を継続する。同時に類似症候を呈する家族性パーキンソニズム関連遺伝子も検索依頼し診断基準（診断指針）を提唱し、初年度アンケート調査を実施した施設へ再依頼、妥当性と実態を検討。成果は各年度、日本神経学会や論文で報告。

倫理面の配慮：厚生労働省「疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針」、個人情報が必要としない部分は「インフォームド・コンセントの簡略化等に関する細則」により施行。NF例の検討は倫理委員会で承認後、各施設の規定により回答依頼。当研究班では遺伝子診断は施行しない。関連する内容は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」等により適宜倫理委員会で承認後、各施設の規定に沿う。剖検例は死体解剖保存法を遵守。

研究成果（平成24年度）：神経フェリチン症（NF）の診断指針を作成した。MRIにおける用語を平易にし、時に混同されるパントテン酸キナーゼ関連神経変性症との違いも明記するなどの工夫がなされた。研究班設立後よりNF疑い例診断支援の依頼があり、本疾患の診断に対する関心の高さと同時に、診断指針などがなくにより診断困難さも想定され、調査票を当初予定していた一次、二次方式ではなく、より詳細な調査票（別添）を一括して送付した。送付先は予定通り全国の神経内科施設（716施設）へ施行、さらに神経放射線科への送付を（403施設（会員））施行した。調査票は、回収率を上げるための工夫（脳表へモシデリン沈着症の診断基準の構築と調査に関する研究班(H23-難治-一般-062)；当時40%の回収率）を計画通り施行し、平成25年度3月31日現在で神経内科施設241施設より（回収率33.7%）、神経放射線学会施設（会員）82施設より回答を得た（回収率20.3%、平成25年3月14日現在）。アンケート調査等により、報告書提出時点で、NF確定・疑い例を神経内科施設から11例、神経放射線施設から4例確認した。特に、研究班設立後より診断支援等の依頼があり、第2回班会議までに6例の診断支

援を主治医参加のもとに施行した。6例のうち、1例は第1回班会議において、NFの可能性が高いとのことで、米国への診断支援を行い、新規遺伝子変異が発見された。1例は未報告例で既報告遺伝子変異例。残り1例は既報告例で長期経過の詳細を検討された（後に死亡が確認された）。残り3例のうち、2例は遺伝子学的に検索中。1例は、NFではない可能性が指摘され、剖検によってミトコンドリア脳症と診断。班会議後、あらたに1例の支援を開始したところである。

第53回日本神経学会総会の「鉄と神経疾患」に関するシンポジウムで、研究班による発表を行い、特に診断基準（診断指針）となる画像診断方法とNFの神経病理学的背景を研究班開始年度より行うことができた。

研究目的の達成度：概ね研究計画、目的に沿って進行しており、特に遅れなどは生じておらず、平成24年度から平成25年度（2年間）における目標は達成可能と考慮される。

臨床現場等への研究成果の活用：神経フェリチン症（NF）の本邦における実態をはじめて明らかにしつつあり、診断基準（診断指針）（案）が完成したことで、研究班終了までに確立することで、ひろく臨床医学への貢献が期待できる。次年度以降（ロードマップ参照）、国際的貢献、特定疾患治療研究事業助成などにおける適切な医療費助成といった政策貢献が期待される。鉄関連疾患の根本治療法や既存薬による治療法開発や鉄-フェリチン-神経変性の病態解明に関する基礎的研究への端緒となりうる。特に、iPSによる研究などへの貢献が可能となる可能性もある。

追記：本研究班は、文部科学省「疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究」班（代表、慶應義塾大学 岡野栄之教授）と共同研究が決定され現在準備・調整中である。すでに、新規発見神経フェリチン症患者でiPS構築に前向きな患者さんもおられ、上記研究班との準備などが整い次第、研究内容一部追加の申請などを倫理委員会の調整を経て施行予定である。

研究分担者

山脇健盛 広島大学大学院 医歯薬学総合
研究科 脳神経内科学・神経内科 准教授

百島祐貴 慶應義塾大学医学部・放射線診断
科 専任講師

研究協力者

美原盤 財団法人脳血管研究所 美原記念
病院 院長

村山繁雄 地方独立行政法人 東京都健康
長寿医療センター 研究部長

徳丸阿耶 地方独立行政法人 東京都健康
長寿医療センター 放射線診断科部長

A. 研究目的

神経フェリチン症 (NF) はフェリチン軽鎖遺伝子変異に関連し、振戦、パーキンソニズム、小脳失調、錐体路、錐体外路徴候、認知障害などが種々・数十年にわたり出現する疾患である。我々はすでに、本症の1家系に関して、その臨床、組織学的所見、特に変異フェリチン軽鎖と正常フェリチン軽鎖および重鎖が、神経細胞やグリア細胞に蓄積することを報告してきた[1, 2]。本症の診断において、MRIにおける基底核嚢胞病変が報告されているが確立された診断指針は存在しない。我々が平成23年度「脳表へモシデリン沈着症の診断基準の構築と調査に関する研究班(H23-難治-一般-062)」において、鉄関連疾患画像撮像基準を確立できたことも背景に[3]、本邦で実態の不明なNFの調査、診断基準(診断指針)の確立を行うものである(資料1, 2)。

研究期間は2年(24年度から25年度)。
24年度:23年度上記研究班でアンケートを

依頼した施設に、NFの暫定基準改訂案(資料3)によりNF例の有無を調査。回収率をあげるためyes/no式で調査し、班会議において疑い例を1例1例検討(資料4, 5, 6)。剖検例(疑いを含む)の有無は高齢者ブレインバンク共同研究施設やリサーチリソースネットワークへも依頼することとした。25年度:NF確定例の詳細な臨床、画像、血液・脳脊髄液マーカーと遺伝子情報がある例は、表現形の対応を確定。NF(疑い例)は、共同研究を依頼し診断を確定。全体を通して画像と病理の対比も施行する。特に班会議へ確定例を有する主治医の参加を要請する。遺伝子検索未施行例は、フェリチン遺伝子解析に実績の高いインディアナ大学への紹介を各主治医に行う。総括:診断基準(診断指針)を作成、24年度に質問票を配布した施設へ、再度NF例の確認と基準の妥当性を依頼。日本神経学会、神経病理学会で報告、診断基準(診断指針)を確定することを目標とする。

NFは欧米で研究が先行し transgenic mouse もあるが、本邦での認知度は低く研究が遅れている。本研究班により、欧米との研究者とも連絡をとりながら、本邦におけるNFの実態を明らかにし、鉄-フェリチン-神経変性病態解明の橋渡しを目指す。班員は23年度より前述の研究班において、鉄関連疾患に対する理解も高い[1]。診断基準(診断指針)作成により、この多彩な症候・長期臨床経過を呈す特異な疾患の適切な診断、さらに新規疾患発見、治療の可能性も見据え、適切な医療費助成といった政策貢献まで目指すものである(資料1, 2)。英文による診断基準(診断指針)により、医療発展途上国へも紹介し、国際的貢献も目指すこととした

平成 25 年度より、本研究班は、文部科学省「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」班（代表、慶應義塾大学 岡野栄之教授）との共同研究予定が決まり、現在調整中である。（資料 7）

B. 研究方法

研究期間全体を通じた研究方法、24 年度までに実施した研究方法は以下の通りである。

1 平成 24 年度：神経フェリチン症 (NF) を中心とする実態調査

1.1. 研究班開始時に準備した暫定的診断基準（診断指針）を、班員による検討と第 1 回班会議（高尾、百島、山脇）により、診断指針（改訂）として作成し、その内容を含めた調査票を、平成 23 年度「脳表へモシゲリン沈着症の診断基準の構築と調査に関する研究班(H23-難治-一般-062)」で依頼した神経内科施設（716 施設）に対し発送。

1.2. 調査票は、臨床症候（振戦・小脳失調・錐体路徴候・錐体外路徴候・高次機能障害・その他）、検査所見、画像所見などの回答を容易にし、代表的画像を呈示（百島）するなど、回収率を上げるための工夫がなされた（高尾、百島、山脇）。これによりデータ解析のばらつきも防げると考慮される。

1.3. 第 2 回班会議（平成 25 年 2 月 8 日）までに、1.2. で回収された NF の臨床症候（山脇）、頭部 MRI（百島）に関して得られた情報を解析。遺伝子診断未施行の疑い例も含め個々の症例を班会議で検討する。第 1 回班会議と同様（後述）、主治医の参加を依頼する。NF との鑑別診断されるべき疾患も班会議で検討。

1.4. 剖検例の存在があるかどうか、代表者所属高齢者ブレインバンク協力施設、リサーチリソースネットワークへの調査依頼なども行う（高尾）。

1.5. 成果を日本神経学会などで報告。

1.6. 研究申請時点からの 24 年度における変更点をまとめる：1.1～1.3；申請時は一次調査で疾患の有無、二次調査で詳細な検討を予定したが、研究班設立直後より診断支援の依頼があり、稀少疾患だが関心が高いこと、診断指針がなく見落とされていた可能性などが考慮された。そこで一次調査票の内容を詳細にし、早急に情報を収集することが効率がよいと判断し調査票を送付。第 1 回班会議で依頼症例の検討を主治医参加のもと開催し、すでに新規症例の発見など成果を得ている（本来は 25 年度 2.7 に相当）。今後調査票で症例を有するとされた主治医へ再度個別調査票送付や班会議への参加などの依頼予定。

2. 平成 25 年度。24 年度に研究班で確定した NF 例の継続調査と診断基準の確立

2.1. 臨床症候：発症年齢、振戦、パーキンソニズム、小脳失調、錐体路徴候、高次機能障害（そのタイプ、特徴など）をその正常、頻度別に確立（高尾、山脇）。

2.2. 画像所見：画像の種類、特に頭部 MRI における基底核を中心とした鉄、フェリチン沈着を示唆する所見の有無と部位、撮像シーケンス、機種。また、それ以外の脳萎縮の部位から画像基準を確立（高尾、百島）。

2.3. 検査所見：一般採血、血清鉄、フェリチン、脳脊髄液（特に血清および脳脊髄液における鉄関連マーカーの検討は欧米でも稀）の検討と、神経生理学的検査である

脳波、体性感覚誘発電位などの検討確立（高尾、山脇）。

2.4. 病理所見：本例の神経病理学的検索は極めて少ないので、NF が疑われる症例があれば、共同研究の形態で多種のフェリチンによる免疫染色、鉄関連特殊染色により病態解明を目指す（高尾）。

2.5. 神経放射線画像と剖検例が対比できる症例の詳細な検討（百島、高尾）。

2.6. 24 年度と同様に班会議において、個々の症例を精査し、主治医へも班会議参加を依頼し、診断精度をあげ、診断基準（診断指針）作成の根幹的データを確認する。

2.7. 遺伝子学的検索が施行されていない症例に関しては、関連指針のもと、稀少本疾患の遺伝子検索ですでに実績があり、代表が NF を含め共同研究を施行する米国インディアナ大学での検査を、類似症候を呈する家族性パーキンソニズム関連遺伝子も含め各主治医へ紹介できるようにする。

2.8. 診断基準（診断指針）の提唱：2 年間の検討から診断基準（診断指針）（日本語、英語）を作成（研究班、研究協力者）。

2.9. 診断基準（診断指針）の確定：24 年度にアンケート調査を実施した施設に対して、作成した診断基準（診断指針）を用いて、NF 例の有無、および基準の妥当性を調査し、指針を確定する。24 年度から 25 年度にかけて得られた結果をもとに、本邦における疾患数の推定、実態の掌握を目指す。状況により疫学・統計学者とも相談予定とする。

3. 総括

研究期間は 2 年。25 年度の最終的調査を早期に終了することで、最終的結果を発表

できるように準備を行う。研究班の成果を各関連学会や論文で報告し、英文版基準をだすことで発展途上国を含め広く紹介する。

4. 追加事項

本研究班は、文部科学省「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」班（代表、慶應義塾大学 岡野栄之教授）との共同研究予定が決まり、現在その準備・調整中である。すでに、新規に発見した神経フェリチン症患者で iPS 構築に前向きな方もおられ、準備が整い次第研究変更申請、倫理委員会申請などを経て施行を予定。

○倫理面への配慮

1. 一般に暫定診断基準（診断指針）や確定した診断基準（診断指針）を用いて、全国の関連施設に個々の症例に関してその妥当性や実数を問う調査は、厚生労働省「疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針」に沿って施行されるものであるが、その上で患者個々の個人情報が必要とする内容でない場合、あるいは主治医に対して、提唱した診断基準（診断指針）に当てはまる症例があるかといった基準自体の妥当性調査は、上記指針の「インフォームド・コンセントの簡略化等に関する細則」に従って施行できる内容であり、倫理的問題はない。一方、個々の症例を班会議で検討するにあたっては、上記指針に加え、当院倫理委員会で承認を得た後、各依頼先の施設の方針に沿って行う。ただし、家系調査や地域調査、患者本人へのアンケートなどの調査を、研究班から行うものではない。

2. すでに、該当施設で何らかの形で施行された、遺伝子情報の取り扱いに関しては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針等」に沿って検討されるものであり、

遺伝子情報を研究班で検討可能かどうかは、主治医と患者間の問題であるので、該当症例がある場合は、その施設の基準に沿ったかたちで対応をする（もし必要が生じた場合には当院の倫理委員会へ申請）。新規症例に関して遺伝子診断確定が必要な場合は、すでに方法等で述べたように、本疾患遺伝子診断の実績が豊富なインディアナ大学への紹介を原則とする予定であり、その情報を主治医へ紹介し、両機関のアレンジなどを行う。しかし研究班から患者への説明など要請がある場合は、上記指針、主治医病院などの指針に従う。

3. 研究期間中に、剖検例の検討を行う場合には、死体解剖保存法に沿って、適切に行う。研究代表者は死体解剖資格を有している。

4. 上記1～3が申請時の内容であるが、診断支援の中で、当該施設の規模によっては倫理委員会を有さない場合もあることが想定されてきたため、今後そういった施設において遺伝子診断などが可能なように、承諾書、説明書などの準備・支援を考慮し、研究班班長所属の施設における倫理委員会で承認を得た承諾書、説明文書を準備する予定であるが、この点に関しては、以下5の内容を鑑み検討する予定。

5. 研究方法4で示したように、今後NF例のiPS構築への共同研究を予定しており、その際は、関連する各種指針等に従い、準備が整った段階で、承諾書、説明文書などを含め、倫理委員会へ申請を予定する（iPSの研究班のキックオフミーティングが、平成25年3月14日に開催され、概要の説明があり、今後書類の整備などを予定する）。

6. 上記、4、5に関して、当院の倫理委員会に諮り、検討していただいたが、実際に当院で扱う症例のでた場合に、申請をすることを要望された。それ以外に関しては、研究班の判断で施行してかまわないとの議論がなされた。

C. 研究結果

研究班全体としての研究成果

1. 班会議の開催

以下の日程に班会議を開催し、項目2以下の検討等を行った。

第1回班会議 平成24年9月21日（資料3）

第2回班会議 平成25年2月8日（資料4）

2. 診断基準（診断指針）作成（資料3）：神経フェリチン症（NF）の申請時診断指針に関し、班員による検討、日本神経学会総会シンポジウム（後述）をふまえ、第1回班会議を開催。NF例あるいはNF疑い例を有する3名の神経内科医と研究協力者の参加の上、診断指針を改訂した（資料3）。MRIにおける用語を平易にし、時に混同されるパントテン酸キナーゼ関連神経変性症との違いも明記するなどの工夫がなされた。

3. アンケート調査：既に述べたように、申請時点では一次（疾患有無のみ）、二次調査（疾患を有する場合の詳細調査）とする予定であったが、研究班に対する診断支援の依頼が早期よりあり、稀少疾患であるが関心が高く、今までCTなどで見落とされていた可能性が示唆された。そこで調査票の内容を詳しくし、早期に情報を拾い上げることが重要とされ、詳細な調査票（別添）を送付した。送付先は予定通り全国の神経

内科施設（716施設）へ施行、さらに神経放射線科への送付を（403施設（会員））へも施行した。調査票は、回収率を上げるための工夫（脳表ヘモシデリン沈着症の診断基準の構築と調査に関する研究班(H23-難治-一般-062)；当時40%の回収率）を計画通り施行し、本報告書提出時点（平成25年度3月14日）で神経内科施設241施設より（回収率33.7%）、神経放射線学会施設（会員）82施設より回答を得た（回収率20.3%、平成25年3月14日現在）。

第2回班会議までに回収された調査票データ（神経内科施設）の結果を、第2回班会議（平成25年2月8日）で報告した。特に、診断支援を希望する症例を有する施設から、主治医参加の上、症例を個別に検討した（項目5参照）。

4. NF例の現状：アンケート調査から、NF確定・疑い例は、本報告書提出時点（平成25年1月7日現在）で、神経内科施設より11例（2例は報告例）、神経放射線科施設より4例が確認されている。しかし、遺伝子学的に確定されたとする症例は少ない。

5. 診断支援：研究班設立後より診断支援等の依頼が3例あり、第1回班会議（平成24年9月21日）で主治医参加の下、個別検討を施行した。1例は未報告例で診断が確定した。1例は疑い例で米国への診断支援を行い、新規遺伝子変異が発見された。残り1例は既報告例で長期経過の詳細が検討された（その後、死亡が確認されたが、剖検が施行されなかった。本邦において、長期療養施設に入所後、フォローが困難、剖検が設備などシステムの不可能などの問題がある）。残り1例は、不随意運動が顕著であるものの、高次機能は比較的残存し、

独居生活の状態が維持できていることが確認された。

6. 診断支援の実態：診断支援において、遺伝子診断を紹介している米国施設を訪問し、診断方法の内容や成果を確認し、本研究班に依頼された各施設との共同研究体制を構築できるように支援した。

7. 新規診断支援継続：第2回班会議において、新規3例の支援を、主治医参加のもとに施行した。そのうち、2例は臨床診断からNFである可能性も否定できないことから、遺伝子解析が施行され解析中である。残り1例は、研究班としては、NFとは考えにくくミトコンドリア脳症が疑われた。本例は、結果的に剖検が施行され、研究班（高尾）により、神経病理学的解析を検討中であるが、現段階ではミトコンドリア脳症と考えられる所見を得ている。

班会議終了後、あらたに1例の診断支援依頼があり、準備中である。

資料6に、アンケート調査をもとに、報告書作成段階で、遺伝子診断を含め、本邦で確定診断されているNF症例の概要をまとめた。

8. 学会報告：第53回日本神経学会総会の「鉄と神経疾患」に関するシンポジウムで、研究班による発表を行い、特に診断基準（診断指針）となる画像診断方法とNFの神経病理学的背景を呈示した（別刷1, 2）

9. バイオマーカー：可能性の高い血清フェリチン値の基準は症例数が少なく、結論に至っていない。次年度も引き続き検討課題とする。

10. 剖検例に関する検討：研究班設立時以前に、本邦で確定診断されていた症例の死

亡が、24年度に確認された。しかし、剖検は得られなかったことが報告された。また、既に述べたように、診断支援が班会議で施行された1症例の剖検が得られたが、臨床的にも、病理学的にNFは否定され、ミトコンドリア脳症（遺伝子変異は検索中とのこと）と診断された。したがって、現段階で本邦におけるNF剖検例は未確認で、引き続き未確定例の確認など調査票の結果をもとに継続課題とした。

各分担研究項目の成果

研究代表者：高尾昌樹

- 診断指針（試案）の作成に関する基礎データ集積
- 調査票原案の作成、発送、回収
- 班会議における診断支援と総括
- 診断支援による新規症例の発見
- 第53回日本神経学会総会において、「脳表へモシデリン沈着症と Neuroferritinopathy の神経病理」臨床神経学 2012;52:959-961 を報告した[4]（別刷1）。
- 診断支援において、遺伝子診断を紹介している米国施設を訪問し、診断方法の内容や成果を確認し、各施設との共同研究体制の構築を支援した。
- NF 疑い例の組織学的検討を施行

分担研究者：山脇健盛

- 診断指針（試案）の作成に関して、中心的な役割を果たした。
- 特に、振戦、小脳失調、錐体路徴候、錐体外路徴候、認知障害を認めるものの、その組み合わせや出現時期に一定の傾向がないこと、一部は10歳代から

の発症する症例もあることなどを明らかにし、診断指針に反映させた。

- 調査票の作成・準備
- 班会議における診断支援の臨床的評価について適切な所見等を提供し、新規症例の発見に寄与。

分担研究者：百島祐貴

- 診断指針（試案）における神経放射線診断の基準作成
- 頭部MRIのT2強調画像で、大脳基底核に中心が高信号、周囲が低信号の病変を認めること。周囲の低信号病変はT2*強調画像あるいは磁化率強調画像(SWI)で明瞭となることがある。（パントテン酸キナーゼ関連神経変性症に含まれるNBIA1などと異なり、神経フェリチン症では淡蒼球、被殻、視床、歯状核など広範に低信号となることが多いこと）。また、診断には1.5Tで十分であるが、逆に低磁場では診断困難であること、またCTだけの時代には、基底核の変性症として見逃されていた可能性などを明らかにし、診断指針にも反映させた。

- 調査票の作成・準備
- 班会議における診断支援の画像評価を行い、適切な診断所見を提供し、新規症例の発見に寄与。
- 第53回日本神経学会総会において、「鉄沈着を来たす疾患の画像診断」臨床神経学 2012;52(11)304-308 をした[5]（別刷2）。

D. 考察

達成できた目的・目標

1. 診断指針（試案）作成：申請時診断指針に関し、班員による検討、日本神経学会総会シンポジウムをふまえ、第1回班会議を開催。NF例あるいはNF疑い例を有する3名の神経内科医と研究協力者からも意見を聴取し、診断基準（診断指針）を改訂した（資料3）。MRIにおける用語を平易にし、時に混同されるパントテン酸キナーゼ関連神経変性症との違いも明記するなどの工夫を行うなど、現段階では適切な指針と考慮される。

2. アンケート調査：申請時一次（疾患の有無）、二次調査（詳細な調査）を予定したが、診断支援依頼が早期からあったこと、稀少疾患であるが関心が高いものの診断指針がなく、CTなどで見落とされていた可能性が示唆された。そこで調査票の内容を詳しくし、早期に情報を拾い上げるため、詳細な調査票（資料3）を既に既述したように、神経内科、神経放射線科施設（会員）の合計1119施設へ送付することができ、比較的高率の回収をすることができた。調査票自体は適切に送付され、回収されているものと考えられる。

3. アンケート結果：回収率を上げるための工夫が、平成23年度の研究班の成果を生かし（脳表ヘモシデリン沈着症の診断基準の構築と調査に関する研究班(H23-難治-一般-062)；当時40%の回収率）をもとに施行でき、本報告書提出時点（平成25年度3月14日）で神経内科施設から241施設（回収率33.7%）、神経放射線学会施設（会員）から82施設より回答を得た（回収率20.3%、平成25年3月14日現在）。まだ不十分とはいえ、NF症例に遭遇することの多いと考えられる施設の実態を把握することができ有益であった。NFは、本邦においては稀少

であるものの、こういった調査研究で未報告例、疑い例などがあらたに掘り起こされることは、まだ診断に至っていない、あるいは他疾患と診断されている症例の存在が示唆される。今後、若年発症例の検討もふまえ、小児科などへのアンケート調査も検討すべきものと考えられた。

4. 新規症例：上記調査によりNF疑い例を含め、神経内科施設から11例、神経放射線施設から4例の症例の存在が確認されている。神経内科施設からの6例に関しては、以下に述べる診断支援を施行し、未報告例や新規遺伝子変異例を確認できたことは、研究班の主たる目的に一致したものである。

5. 診断支援：（本来は平成25年度計画）。研究班への要望も高く、25年度に予定していた診断支援を開始し、すでに2回の班会議で主治医参加のもと、6例を臨床的に検討できたことは、本研究班の目的を達成するために極めて有益であった。会議では、班員以外に、本症などに造詣の深い神経放射線科医も参画し、主治医からの詳細な病歴・画像呈示と、症例に関する議論が行われた。参加した主治医からも、極めてレベルの高い会議であったとのコメントいただき、システムとしても十分に機能していると考えている。実際、第1回班会議で検討された3例の中で、疑い例に関して、臨床的にはNFであるとの診断に達したこと、主治医より遺伝子診断の依頼があり、米国で施行したところ、フェリチン軽鎖の未報告新規遺伝子変異が発見されたことは、研究班の診断支援レベルの高さ、さらには、この短期間で稀少疾患であるNF新規遺伝子変異例を発見したことは、研究班としての目的に沿ったものであろう。加えて、第2回班会議でも、新規に3例の診断支援を

施行し、特にそのなかで、主治医はNFを強く疑っていたが、研究班としての診断は、画像所見からミトコンドリア脳症を強く示唆するものとなった例があった。本例は、死亡後剖検が得られ、研究班において病理組織学的検討がなされ、NFは否定され、ミトコンドリア異常の所見が示唆され、遺伝子解析が施行されている。すなわち、NFの診断支援だけでなく、類縁疾患の診断支援までも機能していることが、実証されており、ほかに検討された症例の結果も今後期待される。

また、第2回班会議終了後に、あらたに診断支援の依頼があり、現在準備中である。現段階では、NFは稀少症例で、研究班による診断指針が周知されていないことから、本邦における実態を掌握するためにも、次年度でも、引き続き診断支援システムを継続する必要がある。

6. 学会での報告：第53回日本神経学会総会の「鉄と神経疾患」に関するシンポジウムで、研究班による発表を行い、特に診断基準（診断指針）となる画像診断方法とNFの神経病理学的背景を研究班開始初年度に施行できたことは、2年間の短期における事業にとって意義あるものと考えられる（別刷1, 2）。

以下に、24年度の計画として、達成できなかったあるいは、不十分であり、今後の検討、対策が必要な項目をまとめる。

1. 剖検例の集積：NF疑いで、診断支援を施行した症例の1例を、研究班の診断支援とともに、剖検によっても検討できたことは、特筆すべきである。本例は、最終的にミトコンドリア脳症であったが、診断支援の結果と、病理診断の結果を対応すること

ができたことから、研究班の意義、レベルなどを担保するものとして強調する。

一方、NF確定例の長期生存症例が、死亡したことを、第2回班会議で確認できたことは、研究班が本邦におけるNF例を的確に把握していることを示すものである。しかし剖検自体は施行されていなかった。このことは、本邦において、いわゆる神経難病症例の多くが、長期療養施設に入所し死亡されることが多いため（本例も施設入所であった）、長期フォローが困難であり、死亡されても剖検する施設への移送体制の不備などから、剖検が施行される可能性は限りなく低いことが考慮される。実際、欧米とも比較しても剖検率の低さ、特に神経難病の剖検症例の少なさは、日本における恒常的問題である。神経難病の剖検率向上は、中核病院や大学病院での剖検率向上だけでは達成できない。今後、本研究班を含む、多くの難病研究班が協力体制を組む、「疾患特異的iPS細胞技術を用いた神経難病研究」班などの重要な研究成果を達成するためにも、iPSを作成した症例の剖検による表現形の確認なども極めて重要である。今後、そういった神経難病症例の剖検が、確実に得られるシステム作りは、我々の研究班だけではなく、日本全体の問題として捉えるべきである。研究代表者は、多くの神経難病症例を、施設入所後も長期にフォローする体制を構築し、剖検率の向上を目指していることから、NFに関しても、さらなる体制作りもあわせて行うことが必須と考えられ、ここで記載した。

2. バイオマーカーになる可能性の血清フェリチン値の基準は現段階で結論することは困難であった。次年度への継続課題である。

今後、研究期間内に目的・目標を達成するために重点的に取り組む内容等を以下にまとめた。

1. 稀少症例であるが、診断未確定例の存在がまだあると考えられ、アンケート調査票送付施設を、例えば精神神経科までひろげる、あるいはアンケート対象病院を拡大することも検討している。さらに、小児科においても、診察されている可能性が、神経放射線科へのアンケート回収時点に指摘されたことから、次年度は、小児科への調査も検討中しているところである。

2. アンケートからは、現段階ではNF 確定・疑い例は15例であるが、全例がNFではない(すでに研究班でも1例否定している)。最終的に何症例が確認できるか不明であるが、今後の調査結果をふまえて、本邦における推定患者数を推定・検討する必要がある。

3. 剖検例の集積：引き続き未確定例の確認など調査票の結果をもとに継続し、リサーチリソースネットワークへの調査依頼なども継続する。

4. 本研究班は、文部科学省「疾患特異的 iPS 細胞技術を用いた神経難病研究」班(代表、慶應義塾大学 岡野栄之教授)と共同研究が確定したため、(平成25年3月現在)、現在その準備中である。(資料7)

(<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002wbny-att/2r9852000002wbpf.pdf>)。すでに、新規に発見した神経フェリチン症患者で iPS 構築に前向きな患者さんもおられ、上記研究班との調整、準備が整い次第、研究内容追加などの申請、倫理委員会の申請などを経て、施行を検討することとした(研究班員への説明・了解は得られている)。

本研究事業への協力は、難治性疾患の原因解明、創薬の観点から重要と考えられる。

5. 現在の進捗状況を考慮すると、特に顕著な遅れなどは生じておらず、平成24年度から平成25年度(2年間)における目標は達成可能と考慮される。

臨床現場等への研究成果の活用に関して以下にまとめる(臨床現場や行政施策に直接反映された、またはされる可能性のある研究成果)。

24年度の段階で、以下のものがあげられる。

1. 多彩な症候・長期経過をとる新規神経疾患、神経フェリチン症(NF)の本邦における実態をはじめて明らかにしつつあること。

2. 診断基準(診断指針)(案)が完成したことで、研究班終了までに公開することで、ひろく臨床医学への貢献が期待できること。

3. 診断基準(診断指針)により、NFの臨床的認知度が上がり、同時に関連疾患が蓄積されることが予想される(実際、すでに予想以上に診断支援依頼、相談がある)。ひいては、他疾患の把握や新規疾患発見も期待され、様々な共同研究も可能となるし、すでに、米国との共同研究の橋渡しが開始されたこと。

25年度以降の研究成果により、将来的に臨床現場や行政施策に間接的に活用される可能性がある内容は以下のとおりである。

1. 英文診断指針も公開することで、本症をひろく医療発展途上国へも紹介し国際的貢献も期待される。

2. 研究期間終了後も将来にわたり医療分野に貢献し、患者に対し適切な臨床対応を可能とし、他疾患として特定疾患治療研究事業助成などを受けてしまう可能性を回避し、

国民医療における正確な疫学調査、医療費助成といった政策貢献が期待される。

他の研究分野等に波及した、または波及する可能性のある研究成果は以下の通りである。

1. 鉄-フェリチン-神経変性の病態解明に関する基礎的研究への端緒となりうるだけでなく、特に、「疾患特異的 iPS 細胞技術を用いた神経難病研究」班との共同研究により、本症の iPS を樹立、よい疾患モデルが作成できれば、病態解明、創薬から、ひろく鉄と神経変性などの病態解明などにも繋がるなどの貢献が期待される。
2. リサーチリソースネットワーク研究班とも情報交換し、未診断剖検例の掘り起こし、あるいはリソースとしての蓄積も期待される。

E. 結論

神経フェリチン症 (NF) の診断指針を、本研究申請時のものから、一部改訂し作成した(資料3)。調査票を全国の神経内科施設 (716 施設) へ施行完了し、本報告書提出時点 (平成 25 年度 3 月 14 日) で 241 施設より回答を得た (回収率 33.7%)。一方、神経放射線学会施設 (会員) 403 施設へも同様の調査を行い、82 施設より回答を得た (回収率 20.3%、平成 25 年 3 月 14 日現在)。本報告書提出時点で、NF 確定・疑い例を神経内科施設から 11 例、神経放射線施設から 4 例確認した。特に、研究班設立後より診断支援等の依頼があり、第 2 回班会議までに 6 例の、極めて質の高い診断支援を主治医参加のもとに開催した。現在までに 6 例中 3 例の NF 症例を確認した。残り 3 例中、2 例は現在検討中、1 例は剖検まで施行し、他疾患であることを確定した。また、班会

議後より、あらたに 1 例の診断支援を開始したところである。第 53 回日本神経学会総会の「鉄と神経疾患」に関するシンポジウムで、研究班による発表を行い、特に診断基準 (診断指針) となる画像診断方法と NF の神経病理学的背景を呈示した (別刷 1, 2)。診断支援において、遺伝子診断を紹介している米国施設を訪問し、診断方法の内容や成果を確認し、本研究班に依頼された各施設との共同研究体制を構築できるように支援した。24 年度に関しては、ほぼ当初の予定通り、順調に検討が行われ、診断支援の依頼を鑑みても、NF に対する臨床医の感心が伺われるものであった。25 年度も、計画通りの検討を進めるとともに、文部科学省「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」班との共同研究体制もあらたに加わることとなった。

研究班開始後、まだ 1 年であるが、すでに未報告例を発見し、新規遺伝子例の発見などを確立しており、今後本邦における NF の実態を把握し、診断、病態解明、治療法開発に貢献できることが期待される。

[参考文献]

1. Vidal R, Ghetti B, Takao M, Brefel-Courbon C, Uro-Coste E, Glazier BS, Siani V, Benson MD, Calvas P, Miravalle L, Rascol O, Delisle MB. Intracellular ferritin accumulation in neural and extraneural tissue characterizes a neurodegenerative disease associated with a mutation in the ferritin light polypeptide gene. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004; 63: 363-380.

2. 高尾昌樹, Vidal R, Ghetti B. Neuroferritinopathy の病理. 神経内科 2010; 73: 132-137.
3. 高尾昌樹、百島祐貴、山脇健盛. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業. 脳表へモシデリン沈着症の診断基準の構築と調査に関する研究班 平成 23 年度 総合研究報告書
4. 高尾昌樹. 脳表へモシデリン沈着症と Neuroferritinopathy の神経病理. 臨床神経 2012;52:959-961.
5. 百島祐貴. 鉄沈着をきたす疾患の画像診断. 臨床神経 2012;52:955-958.
3. Takahashi M, Ishikawa K, Sato N, Obayashi M, Niimi Y, Ishiguro T, Yamada M, Takahashi H, Kato T, Takao M, Mori O, Eishi Y, Mizusawa H. Reduced brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA expression and presence of BDNF-immunoreactive granules in the spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) cerebellum. Neuropathology 2012; 32: 595-603.
4. Funabe S, Takao M, Saito Y, Hatsuta H, Sugiyama M, Ito S, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Mochizuki H, Hattori N, Murayama S. Neuropathologic analysis of Lewy-related alpha-synucleinopathy in olfactory mucosa. Neuropathology 2013; 33: 47-58.
5. 高尾昌樹. 軽度認知障害の神経病理学. 臨床神経学 2012; 52: 851-854.
6. 高尾昌樹. 脳表へモシデリン沈着症と Neuroferritinopathy の神経病理. 臨床神経学 2012; 52: 959-961.
7. 高尾昌樹. 精神疾患における神経病理学的検索の重要性. 臨床精神医学 2012; 41: 897-905.
8. 高尾昌樹, 美原盤, 吉田洋二. 脳表へモシデリン沈着症. Clin Neurosci 2013; 31: 136-137.
9. 高尾昌樹, 村山繁雄, 美原 盤, 吉田洋二. バイオバンク構築における病理の役割 ブレインバンクの現状, 高齢者ブレインバンク, 美原記念病院ブレインバンクの経験から. 病理と臨床 2012;30:635-645.

F. 健康危険情報

分担研究者分を含め、本研究では認めなかった。

G. 研究発表

論文発表

研究代表者（高尾昌樹）

1. Mochizuki Y, Isozaki E, Takao M, Hashimoto T, Shibuya M, Arai M, Hosokawa M, Kawata A, Oyanagi K, Mihara B, Mizutani T. Familial ALS with FUS P525L mutation: two Japanese sisters with multiple systems involvement. J Neurol Sci. 2012; 323: 85-92.
2. Tsuji H, Arai T, Kametani F, Nonaka T, Yamashita M, Suzukake M, Hosokawa M, Yoshida M, Hatsuta H, Takao M, Saito Y, Murayama S, Akiyama H, Hasegawa M, Mann DMA, Tamaoka A. Brain 2012; 135: 3380-91.

10. 村山繁雄, 高尾昌樹, 初田裕幸, 齋藤祐子. 病理解剖の進め方, 切り出し方法など. 6. ブレインバンク. 病理と臨床 2012; 30: 103-109.

研究分担者 (山脇健盛)

11. Oguri T, Hattori M, Yamawaki T, Tanida S, Sasaki M, Joh T, Matsukawa N, Ojika K. Neurological deficits in a patient with selenium deficiency due to long-term total parenteral nutrition. J Neurol. 2012; 259: 1734-5.

12. 山脇健盛. 多系統萎縮症. Clin Neurosci. 2012; 30: 835-837.

研究分担者 (百島祐貴)

13. 百島祐貴. 鉄沈着を来たす疾患の画像診断. 臨床神経学 2012; 52: 304-308.

14. Nakamura M, Fujiyoshi K, Momoshima S, et al. Clinical significance of diffusion tensor tractography as a predictor of functional recovery after laminoplasty in patients with cervical compressive myelopathy. J Neurosurg Spine 2012; 17: 147-152

学会発表

1. 高尾昌樹. 病理医に必要な神経病理学. 教育講演. 第101回日本病理学会総会, 東京 2012.4.26
2. 高尾昌樹. 脳表ヘモシデリン沈着症と Neuroferritinopathy の神経病理. シンポジウム, 鉄と神経疾患. 第53回日本神経学会総会, 東京, 2012.05.22-25
3. 高尾昌樹. 軽度認知障害の神経病理. 教育講演. 第53回日本神経学会総会, 東京, 2012.05.22-25
4. 高尾昌樹. シンポジウム II 「進行性失語」神経病理基盤に関する今日的理解. 第36回日本高次機能障害学会学術総会, 宇都宮, 2012.11.23
5. 百島祐貴. 鉄沈着を来たす疾患の画像診断. シンポジウム, 鉄と神経疾患. 第53回日本神経学会総会, 東京, 2012.05.22-25

その他、専門医、一般医等医療従事者への情報提供 (シンポジウムの開催、講演等での発表)

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

資料