

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・分担）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）研究部長

## 研究要旨

神経フェリチン症は、フェリチン軽鎖の遺伝子変異により、変異フェリチンと正常フェリチンからなる封入体が、神経細胞やグリア細胞を中心に蓄積し、多彩な錐体外路徴候、錐体路徴候、認知障害を長期にわたり認める疾患である(Vidal et al 2004)。頭部 MRI で両側基底核の変性所見（特に病期が進行すると嚢胞性変化を来す）が特徴的であると考えられている。しかし、現在、診断基準（指針）や本邦における実態は明らかではない。

本研究班では、神経フェリチン症の調査、診断基準の確立を主に目指し、平成 24 年度から 25 年度までに 2 年間の期間で検討が行われた。25 年度は、診断基準の最終的な構築を目的として、診断支援のシステムを用いて、症例の確定を行うとともに、診断に苦慮される症例を、主治医を含め検討した。また、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）と共同研究により、本症のような稀少疾患の iPS 作成を共同で開発することも目指した。

現段階で本症例の診療にあたっている主治医にも参加していただき、診断基準の最終版を作成した。2 年間で 9 例の診断支援と 1 例の遺伝子検索紹介を行い 3 例に本症を認めた。診断基準の中では、臨床症候に加えて、頭部 MRI 画像の撮像方法と診断に重要な所見を記載し、診断基準を、24 年度開始時にアンケート調査を施行した神経内科施設、神経放射線科会員(計 1119 施設)へ送付した。平成 26 年の第 55 回日本神経学会総会、及び第 55 回日本神経

病理学会総会シンポジウムで公開する。iPS に関しては、新規遺伝子変異例において、患者承諾のもと血液が供与され、iPS 樹立が開始された。

神経フェリチン症は、当初予想していた以上に、極めて稀な疾患と考えられるが、本研究班によって、本症の存在と鑑別すべき疾患の存在がひろく啓発することができたこと、実際新規症例を確認することができた。また、本研究班の活動により、本症を疑い診断支援をされる例もあったことなど、一定の貢献ができた。現在、鉄と神経変性に関しては、様々な疾患を通して注目されているところである。また、iPS に関して、樹立が開始されたことも、大きな進展である。

## 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 広島市民病院・神経内科 部長

## 研究協力者

太田恵美子 国立病院機構甲府病院神経内科

西田勝也 国立病院機構兵庫中央病院神経内科

多田美紀子 横浜市立大学医学部神経内科

櫻井圭太 東京都健康長寿医療センター放射線診断科

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 東京都健康長寿医療センター神経内科・バイオリソースセンター・神経病理学（ブレインバンク）部長

徳丸阿耶 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

神経フェリチン症は、フェリチン軽鎖の遺伝子変異により、変異フェリチンと正常フェリチンからなる封入体が、神経細胞やグリア細胞を中心に蓄積し、多彩な錐体外路徴候、錐体路徴候、認知障害を長期にわたり認める疾患である (Vidal et al 2004)。頭部MRIで両側基底核の変性所見（特に病期が進行すると嚢胞性変化を来す）が特徴的であると考えられている。しかし、現在、診断基準（指針）や本邦における実態は明らかではない。本研究班では、神経フェリチン症の調査、診断基準の確立を主に目指し、平成24年度から25年度までに2年間の期間で検討が行われている（資料1，2）。

平成24年度の経過を背景に、申請時の予定通り臨床、バイオマーカーと、遺伝子変異確定例は表現形の対応を検討することを目標とした。メールあるいは、直接電話などにより、診断支援の継続を行う。班会議において主治医参加の依頼を行い診断支援を継続する。

診断基準（指針）を確定し、24年度調査を実施

した施設へ再送付を行い、ひろく啓発することを目的とする。成果を関連学会や論文で報告することも目指す。剖検例が存在する場合は、共同研究を依頼し画像対比も含め検討する。

本症のような稀少疾患の iPS 作成を共同で開発することを目標とした、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）と共同研究がはじまった。本研究班で確認された神経フェリチン症例で iPS 構築に極めて協力的な患者様の案内等含めた共同研究を予定とした。

本研究班の特色・独創的な点として、小規模の研究班ではあるが、本邦での認知度が低い神経フェリチン症を広く啓発するとともに、診断支援のシステムを用いて、症例の確定を行うとともに、診断に苦慮される症例を、主治医を含め検討できること。長期的には、神経フェリチン症の診断方法確立、新規症例の集積が可能となり、また治療法開発、鉄 - フェリチン - 神経変性病態解明において他の研究班との共同体制による基礎研究への橋渡し、適切な医療費助成といった貢献を目指すことに重点をおいた。

## B. 研究方法

本年度が最終年度であり、平成 24 年度からの継続内容があるので、申請時点の内容を記載する。

平成 24 年度（1 年目）。神経フェリチン症（神経フェリチン症）を中心とする実態調査

- a) 研究班開始時に準備した暫定的診断基準（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、診断基準（指針）（改訂）として作成し、その内容を含めた調

査票を、神経内科施設（716施設）に対し発送。

- b) 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）。データ解析のばらつきを防げる。
- c) 第2回班会議までに、回収された神経フェリチン症の臨床症候（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。第1回班会議と同様（後述）主治医の参加を依頼。本邦における疾患数の推定、実態を掌握。神経フェリチン症との鑑別診断されるべき疾患も班会議で検討。
- d) 剖検例は、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（高尾）。
- e) 成果を日本神経学会などで報告。

平成 25 年度（2 年目）。24 年度に研究班で確定した神経フェリチン症例の継続調査と診断基準（指針）の確立

- a) 24年度の調査票解析

臨床：発症年齢、振戦・小脳失調・錐体路徴候・錐体外路徴候・高次機能障害・その他を、性状、頻度別等検討（高尾、山脇）。

画像：画像の種類、特に頭部 MRI における基底核を中心とした鉄、フェリチン沈着の所見、撮像シーケンス、機種、その他の所見など詳細な画像基準を確立（高尾、百島）。

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）。

- b) 病理：24年度に引き続き、未診断剖検例の掘り起こし、新規症例がある場合は共同研究の形態で病態を解明（高尾）。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）。
- c) 主治医の班会議参加による個別症例を継続、診断精度をあげ、診断基準（指針）作成の根幹とする。
- d) 類似症候を呈する関連遺伝子も含めた診断依頼の支援を継続。同時に本邦の神経フェリチン症遺伝子変異の特性も含め実態を把握する。
- e) 診断基準（指針）を完成（研究班）。24年度に調査を実施した施設に対し、診断基準（最終案）を用いて、神経フェリチン症例の有無、および基準の妥当性の調査依頼をし、診断基準（指針）を確定。状況により疫学・統計学者とも相談予定とする。
- f) 本研究班で認知された神経フェリチン症例でiPS構築に前向きな患者様への説明と、共同研究を、文部科学省「疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究」班と可能な範囲で施行

予定。

（倫理面への配慮）

一般に暫定診断基準（指針）や確定した診断基準（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（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、各依頼先施設の方針に沿って行い、必要時は倫理委員会の承認を受ける。研究班単独で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は施行しない。

すでに、診断支援依頼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、結果を含め研究班で検討可能かどうかは、依頼施設の方針に沿って行われる性質のものであり、主治医と患者および、その施設の基準に沿ったかたちで研究班は対応をする。

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の必要性がでた場合は、承諾書、説明書などの作成支援や準備を研究班で行い、研究班班長所

属の施設における倫理委員会で承認を得ることも検討する（現段階でそういった症例がないため、具体的にあった段階で状況に応じて検討することとする）。

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が、両機関のアレンジなどを行うことが目的である。研究班としては、本邦の実態調査と診断基準（指針）確定、主治医のもとに診断支援を目的とし、上記個々の症例の個人情報を取扱うものではない。仮に、主治医より研究班からの患者への説明など要請がある場合は、上記指針、倫理委員会の基準に従って行う。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う。

神経フェリチン症例の iPS 構築に関する共同研究が、文部科学省「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」班と施行されることになった。関連する各種指針等に従った準備が整った段階で、当施設倫理委員会へ申請を予定した。

### C. 研究結果

まず、平成 24 年度申請時からの計画変更点が以下の 2 点である。

- 平成 25 年度予定の主治医参加による診断支援を、24 年度から開始。
- 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。中間評価をふまえ、神経フェリチン症例を有する医師 4 名をあらたに研究協力者として追加し研究班を

充実。

平成 25 年度の研究班全体としての成果

#### ● 班会議の開催

平成 26 年 1 月 17 日に、班会議を開催し、現在までのデータのまとめ、症例のまとめを行った。同時に、診断基準（指針）の最終確認を、現在までのデータなどを背景にまとめた。

#### ● 診断基準（指針）作成（資料 3）

神経フェリチン症（神経フェリチン症）の申請時診断基準（指針）を、班員と研究協力者による検討、日本神経学会総会シンポジウム、平成 24 年度の班会議などを背景に最終的に作成した。診断基準（指針）は、平成 24 年度のアンケート調査施行時に準備した試案から、内容の変更を重ねてきたものである。特に、臨床症候、必要な MRI 撮像方法や診断のポイントを示した。また、施設により MRI の機種・性能が異なることを考慮して作成され、鑑別すべき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ている。

#### ● 診断基準の送付

平成 24 年度に施行したアンケート調査をした施設と追加になった施設を含め（神経内科施設（768 施設）と、さらに神経放射線科（708 施設））と同様に、平成 25 年度の班会議で検討後に、その討議内容をふまえ、最終診断基準（指針）の送付を 3 月に施行した。

#### ● 診断支援

平成 24 年度から継続している診断支援 3 例に関して施行した。の支援を、主治医参加のもとに検討の上、25 年度にかけて、診断支援を施行し、1 例は臨床診断から神経フェリチン症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たが、結果は陰性であることが判明した。もう 1 例は、画像所見から否定的であった。残り 1 例は、診断支援班会議で、神経フェリチン症とは考えにくく、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、最終的にミトコンドリア脳症と診断された。

25 年度にはいり、新たに 3 例の診断支援依頼があった。班会議開始前であり、班員によるメールベースでの検討が行われ、1 例に関しては、年齢などの臨床症候が神経フェリチン症とはやや異なる可能性が高いものの、遺伝子診断支援が施行された。しかし、結果的にはフェリチン遺伝子に変異を認めず、神経フェリチン症は否定された。また、他の 1 例は、頭部 MRI 画像から、神経フェリチン症が示唆され、診断支援依頼があったが、臨床画像所見から、積極的に疑う所見ではないことから、頭部 CT の施行を依頼し、結果的には石灰化を反映した所見であることが判明した。他の 1 例は、臨床経過と画像から本疾患も疑われた剖検例であったが（本研究班の診断基準をもとに疑われ依頼のあった症例）、研究班により、病理学的検討がなされ、FTLD-NIFID が示唆された。MRI 画像に関しては、基底核の信号変化は、神経フェリチン症のものとは異なるものであることが指摘された。また、遺伝子診断紹介を希望された症例があり、相談の上紹介した（結果陰性）。

- 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の構築を確認した。症例の紹介などの際には、その都度、メール、電話、あるいは web 通信といった手段で、直接連絡をとり、主治医からの診断支援を継続した。

また、24 年度に発見された、新規遺伝子変異症例の主治医と研究班による、論文発表の準備のための打ち合わせ（in press）、および、現時点における、神経フェリチン症の世界的な実態を把握した。その結果、世界的にも、症例の報告数が、本症が発表された当時のように、急速な増加はないことが明らかとなった。

- 遺伝子変異と臨床表現型

確定症例数が少なく、表現型の特徴を結論づけることは難しいが、研究班で同定できた症例だけでも、その症候は、錐体路、錐体外路、小脳など多彩であった。

- 血清、脳脊髄液バイオマーカー

一部欧米の報告で指摘されている血清フェリチン値に関しては、症例数が少なく、結論をだせなかった。しかし、最近の欧米における家系内の検討でも、一定のデータが得られていないこと、遺伝子診断により確定ができることから、血清や脳脊髄液バイオマーカーの必要性が必ずしも高くなく、診断基準にも遺伝子診断の重要性を記載した。

- 剖検例に関する検討

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。研究班によって、神経フェリチン症の

可能性は低いとされた症例である。研究班により、病理学的検索が施行され、最終的に、ミトコンドリア脳症が確定した。また、神経フェリチン症の病理学的所見を認めなかった。

剖検時に臨床経過、MRI 所見から本疾患も念頭におかれたケースは、診断支援で述べたように、FTLD-NIFID が示唆された。

研究代表者が所属する施設の高齢者ブレインバンクを含め、剖検例から本例と診断された、あるいはできた症例はなかった。

現段階で本邦における神経フェリチン症剖検例は未確認で、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。

#### ● 疾患特異的 iPS 細胞の樹立

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）との共同研究が確定した。平成 25 年 6 月 17 日付けで、東京都健康長寿医療センター研究部門倫理委員会において、「神経疾患患者からの iPS 細胞の樹立とそれを用いた疾患解析に関する研究」として承認をうけた。平成 25 年 7 月 24 日に開催された、慶應拠点運営委員会開催後、本研究班で新たに見出された新規症例に関して、主治医と研究代表者より説明がなされ、了解のもとに末梢血液を採取し、iPS 樹立が「疾患特異的 iPS 細胞技術を用いた神経難病研究」班により開始された。これに関しては、当研究班の期間が本年度までであるが、すでに樹立が開始されているので、今後の進展が期待される。

各分担研究項目の成果

研究代表者：高尾昌樹

- ・ 診断基準（指針）（試案）の作成に関する基礎データ集積。
- ・ 診断基準（指針）の最終案の準備と妥当性に関して、平成24年度にアンケート調査を施行した施設、医師への発送、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55回日本神経学会総会において、本研究班の成果を発表予定。
- ・ 第56回日本神経病理学会総会のシンポジウムで発表予定。
- ・ 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確立。
- ・ 新規遺伝子変異例の報告を、主治医と準備。
- ・ 神経フェリチン症疑い例の組織学的検討を施行
- ・ 診断確定例に関して、患者本人の了解のもとに iPS 樹立のための血液検体を採取し、検討が開始されたこと。

分担研究者：百島祐貴

- ・ 診断基準（試案）における神経放射線診断の基準作成。
- ・ 診断支援の症例全例に関して、画像評価を行い、適切な診断所見や、追加すべき検査、あるいは、鑑別診断を提供した。

- ・ 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も明らかにした。
- ・ 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た。

分担研究者：山脇健盛

- ・ 診断基準(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、診断基準(指針)に反映させた。
- ・ 診断基準(指針)の最終案の準備と妥当性に関して、調査票の作成・準備。
- ・ 診断支援の臨床的評価に関する、適切な評価。

#### D. 考察

本研究班の重要な貢献(平成25年度)

- 神経疾患を対象とする医師に対し、神経フェリチン症の存在を、周知・啓蒙できた点は大  
きい。平成24年度から25年度の期間に、アン

ケート調査による疑い例を含めた症例に加え、多数の診断支援を施行できた。本症例は、臨床的には様々な鑑別がなされなければならない、多彩な神経症候を呈する疾患であるが、診断基準(指針)で示したMRI所見が本疾患を疑う大きなきっかけになることは明らかである。今回、診断基準が完成したことから、この基準が将来的に果たす役割は大きいものと考えられる。

- 神経フェリチン症が極めて稀な疾患である可能性が高いことが明らかとなった。このことは、現在までの検討で、アンケート調査でも、疑い例も含め、その総数は少ないこと、以下に述べる診断支援システムにおいても、多くの疑い例が、遺伝子検査により、本症を否定されたこと、欧米でも、本症がはじめて報告された当初と比較し、症例数の増加がみられないことなどからも示唆される。
- 診断支援システムを確立できたことも、重要な成果である。本例のように、いまだ確立した診断基準(指針)がなく、その稀少性から、実態が明らかになっていないような疾患を調査、検討する場合は、診断基準(指針)の提供だけでは、個々の主治医にとっては、はじめて疑い症例に対峙する可能性が高く、適切に診断にたどりつけない可能性が高い。したがって、実際に疑われる個々の症例を検討できるシステムが重要である。診断支援の提供をしたところ、現在までに9例の支援をできた。本研究班としての活動は最終年度であるが、継続して診断支援を施行することとした。



- 診断支援の実情として、班会議設立後に依頼のあった症例は、MRIを中心とする画像所見から、本症を疑うきっかけとなる症例がすべてであった。特に、24年度に送付した、アンケート、診断基準（指針）から依頼されたものである。このことは、診断基準（指針）にある、臨床や画像所見から、本症を疑うきっかけが得られること、神経フェリチン症の存在を紹介することができたと考えられた。
- 25年度には、新規診断支援依頼が3例あった。個別の症例に関しては、1例目は他の鑑別すべき疾患も、否定されていること、臨床的に典型的ではない部分があるものの、画像診断では、本症を十分示唆する所見であったが、遺伝子学的検査で否定された。最終診断は確定していないとのことであるが、神経フェリチン症を疑う場合は、遺伝子学的診断の有用性・重要性が示唆された。2例目に関しては、MRI画像診断から本症が疑われ依頼がなされた。研究班の見解は、神経フェリチン症よりも、基底核石灰化により、類似のMRIを呈した可能性が示唆された。再度、頭部CTを施行していただき、上記が確認された。診断基準（指針）にあるMRIの所見を、正確に判断していただけるように、修正する必要が示唆された。3例目は、すでに述べたように、剖検でFTLD-NIFIDが示唆され、神経フェリチン症は否定された。この症例も、診断基準による画像所見を契機に、疑われたケースである。24年度から計9例の診断支援と1例の遺伝子検査紹介。上記10例のなかで3例のフェリチン症を認めた。
- 24年度の経過もふまえると、MRI画像で本疾患が疑われ、研究班へ依頼された症例も、研究班による画像検討の段階で神経フェリチン症の可能性が否定された例が多い。すなわち基底核におけるMRIの信号強度だけを問題にすることはできず、神経フェリチン症に特徴的な画像所見を正確に判断する重要性がある（本研究班で確認できた神経フェリチン症はすべて特徴的な画像所見を呈した）。したがって、診断基準にある、MRIの所見を、より正確に理解していただけるように、修正などを行い、最終的な診断基準（資料3）を作成した。
- 診断基準（指針）を作成でき、使用できるようになったことは、症例数が少ないとはいえ、本症を疑う一助となるものであり、極めて有用な成果である。診断基準を平成24年度にアンケートを施行した施設、医師へ送付することができた。また、その成果を、平成26年に開催される日本神経学会総会や日本神経病理学会総会で報告する。
- 本症診断基準（指針）により、新規疾患の発見だけでなく、他の類似疾患を鑑別・同定することへの貢献も考慮される。
- 疾患特異的iPS細胞の樹立のために、「疾患特異的iPS細胞技術を用いた神経難病研究」班へ、本研究班で発見された神経フェリチン症例から、血液検体を提供できたことも、特筆すべきである。本疾患は、稀少疾患ではあるものの、すでに述べたように、鉄と神経変性との過程を解明する一助となる疾患である。特に、疾患特異的遺伝子変異が確立していることから、変異を有し、かつ臨床的に発症し

ている症例から、iPSを樹立することは、疾患との対応などもふまえ、極めて有用である。

- 確定症例数が少なく、遺伝子変異と、その表現型との関連を結びつけることは困難であるが、臨床症候の多様性が明らかで、症候だけで本例を疑うことは困難かもしれない。遺伝子診断は、本症の確定のためには、必須であると考えられる。実際、本研究班により、発見された、新規遺伝子変異例では、両親には遺伝子変異は認められないことが、確認された。すなわち、家族歴が存在しない場合でも、本症が存在する可能性がある。
- フェリチンなどの血清、脳脊髄液バイオマーカーを明確にすることは困難であり、さらに頭部MRI所見が極めて重要であること、最終診断は遺伝子か剖検によることから、血清や脳脊髄液バイオマーカーの有用性は高いとは考えられない。

研究班終了後、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。

- 多彩な症候・長期経過をとる新規神経疾患、神経フェリチン症の本邦における実態をはじめて明らかにしたことで、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。
- 診断基準（指針）が完成することで、将来にわたり、ひろく臨床医学への貢献が期待できること。

- 神経フェリチン症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。

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。

- 神経フェリチン症を含め、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を樹立が開始された。今後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。

## 研究班の目的からみたまとめ

### 1) 達成度

診断基準（案）の作成とそれを用いたアンケート調査をもとに、診断支援を着実に継続中であること、遺伝子診断支援、剖検体制まで確立でき、当初の目的をほぼ達成できている。実際、平成 25 年度の班会議開催のあと、診断基準（指針）を確定し、平成 24 年度にアンケート調査を施行した施設を含め、診断基準（指針）を送付できた。

平成 25 年度より新たに、追加された、「疾患特異的 iPS 細胞技術を用いた神経難病研究」班との共同研究も、短い期間の間に、研究班で同定できた新規症例から非侵襲的な血液検体を採取し、樹

立を開始できたことも、当初の目標以上の成果である。

診断基準を、学会レベルで認知していただくことが、本年度における最終目標であり、平成 26 年に開催される日本神経学会総会、及び、日本神経病理学会総会（シンポジウム）で報告できることとなった。

## 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本邦において、神経フェリチン症が、稀少疾患であることは、ほぼ間違いなく、世界的なデータとも一致するところであり、その点が明らかになったことは、いままでにないデータで重要である。また、本症の世界的な研究機関を、遺伝子診断に関し紹介しながら、診断支援体制を築いたことで、いままで明らかでなかった本邦における実態を明確にできたこと、さらに新規遺伝子変異を見出したことも重要である。

本症は、稀少疾患であるため、一般社会に対して、周知することは困難ではあるが、新聞紙面の難病紹介において、本疾患を紹介することができた。今後、診断基準（指針）の公開などにより、研究期間終了後も医療分野に貢献し、患者に対する適切な医療提供を可能とし、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も期待されるところである。

## 3) 今後の展望について

資料 1, 2 に示した本研究班の研究流れ図の長期展望に示すように、本研究班の成果により、本

疾患の臨床医への周知と啓蒙に加えて、発見率の向上、類似疾患を含めた新規疾患の発見、鉄と神経変性のメカニズム解明、治療法開発などが期待される。また、iPS の樹立に成功すれば、稀少な本症の病態解明に、大きな貢献が期待される。

## 4) 研究内容の効率性について

本研究班の効率性は総じて高いものであったと考えられる。すなわち、研究班員数は少ないが、臨床・画像・病理・遺伝子診断といった分野を、適切に分担、依頼したこと、診断基準（指針）を作成し、アンケート調査を実行、研究班の特性を背景に、症例を有する主治医参加型の、診断支援カンファレンスや支援システムを維持、継続できていること、神経フェリチン症の世界的研究機関への橋渡しにより、効率よく遺伝子診断を紹介できたこと、新規症例から、iPS 樹立が開始されたこと、剖検による検討も行えたこと、上記をもとに最終的に診断基準完成の目処がたったことである。研究期間は短期であるが、稀少疾患である本疾患の実態をはじめて明らかにし、長期的展望まで繋げられた。

## E. 結論

神経フェリチン症（神経フェリチン症）の診断基準（指針）が完成し、平成 24 年度に施行したアンケート調査（神経内科施設（716 施設）と、さらに神経放射線科（403 施設））と同様に、平成 25 年度の班会議で検討後に、その討議内容をふまえ、最終診断基準（指針）の送付を 3 月に施行した。

診断基準には、臨床症候、神経放射線画像による、類似疾患との鑑別の重要性、神経病理所見、遺伝子解析の重要性などを含めることで、本症を

臨床的に疑うことができる内容とすることができた。

研究班により診断支援システムを構築し、診断基準を背景とした本疾患疑い例の、診断支援を継続した。本疾患で重要な、遺伝子診断に関する診断支援体制も確立した。さらに、疑い例の剖検による検討も行った

新規に研究班で診断された症例の、iPS 樹立も開始することができた。

神経フェリチン症は極めて稀な疾患であり、詳細な MRI 画像による検討がなされないと、他疾患と間違われる可能性があること、そのためには遺伝子診断あるいは剖検が必須である可能性が高いことが示唆された。本研究班で得られた結果を背景に、長期的にも、本邦における神経フェリチン症の実態を把握し、診断、病態解明、治療法開発に貢献できることが期待された。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

論文発表

1. 高尾昌樹 . FTL: Ferritin light chain , 東京都健康長寿医療センター . 老化ゲノム300 2013, p104-105
2. 高尾昌樹 , Ghetti B, Vidal R. ニューロフェリチノパチーの病理 . 神経内科 2013; 79:491-499
3. 高尾昌樹 . 認知症の診断 . その他各種検査 . 中島健二 , 天野直二 , 下濱俊 , 富本秀和 , 三

村 将 編 . 認知症ハンドブック , 東京 , 医学書院 , 2013, pp156-166.

4. 高尾昌樹 , 村山繁雄 . 高齢者の脳 . 老年精神医学雑誌 2013;24:26-34.
5. 高尾昌樹 , 三村 将 . 言語 , とくに構音障害 . (特集 , 老年精神医学と神経症候) . 老年精神医学雑誌 2013; 24: 227-233
6. 高尾昌樹 . Review. 軽度認知障害の神経病理 . 神経内科2013;78:703-715
7. 高尾昌樹 . 神経病理基盤に関する今日的な理解 . 高次脳機能研究 2013; 33: 310-317
8. 山脇健盛 , 櫻井圭太 . 脳表ヘモジデリン沈着症の診断と治療 . BRAIN and NERVE:神経研究の進歩 2013;65:843-855.
9. 百島祐貴 . 神経・精神疾患の動向-神経疾患の画像診断の進歩 . 日本医師会雑誌 2013;142:S32-3
10. 百島祐貴 , 藤原広和 . 脳内鉄沈着をきたす疾患の画像診断 . 神経内科 2013;79:435-8
11. Nishida K, Garringer HJ, Futamura N, Funakawa I, Jinnai K, Vidal r, Takao M. Atypical presentation of neuroferritinopathy associated with a novel ferritin light chain gene mutation. J Neurol Sci (in press)
12. 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 a-synucleinopathy in

olfactory mucosa. Neuropathology 2013; 33: 47-58

13. Sugiyama M, Takao M, Hatsuta H, Funabe S, Ito S, Obi T, Tanaka F, Kuroiwa Y, Murayama S. Increased number of astrocytes and macrophages/microglial cells in the corpus callosum in amyotrophic lateral sclerosis. Neuropathology. 2013; 33: 591-599
14. Sakurai K, Matsukawa N, Okita K, Nishio M, Shimohira M, Ozawa Y, Kobayashi S, Yamawaki T, Shibamoto Y. Lumbar puncture-related cerebrospinal fluid leakage on magnetic resonance myelography: is it a clinically significant finding? BMC Anesthesiol. 2013 Oct 27;13(1):35. [Epub ahead of print]

#### 学会発表

1. 村山繁雄, 高尾昌樹, 初田裕幸, 隅蔵大幸, 伊藤慎治, 野上茜, 内野彰子, 赤津裕康, 齊藤祐子 : 高齢者ブレインバンク2012年度年次報告. 第54回日本神経病理学会総会学術研究会. 東京, 2013. 4. 24-26
2. 小幡真希, 村山繁雄, 齊藤祐子, 高尾昌樹, 赤津裕康 : 神経科学ブレインネットワーク2012年次報告. Neuro 2013 第36回日本神経科学大会. 京都, 2013. 6. 20-23
3. 山脇健盛. MR parkinsonism index. 第7回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres. 2013, 東京.

4. Takao M, Ishii K, Mihara B, Kimura H, Ishiwata K, Okamura N, Kitamoto T, Yoshida Y. Amyloid PET images and neuropathology in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease associated with the PRNP P102L-129M mutation. The 89th Annual meeting of the American Association of Neuropathologists, Inc., 6/20-23, 2013, Charleston, SC. J Neuropathol Exp Neurol 2013; 72, 554
5. Murayama S, Saito Y, Takao M, Sumikura H, Itoh S: Neuropathologic Analysis of Alzheimer's disease and related disorders. 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Australia Sydney, June 16-20 2013
6. Aizawa S, Takao M, Mihara B. The role of MSWs concerning the improvement of autopsy rates of prion diseases. Asian Pacific Prion Symposium 2013, 7/21-7/22/2013, Nagasaki, Japan.

#### H. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

- 1 特許取得

該当なし

- 2 実用新案登録

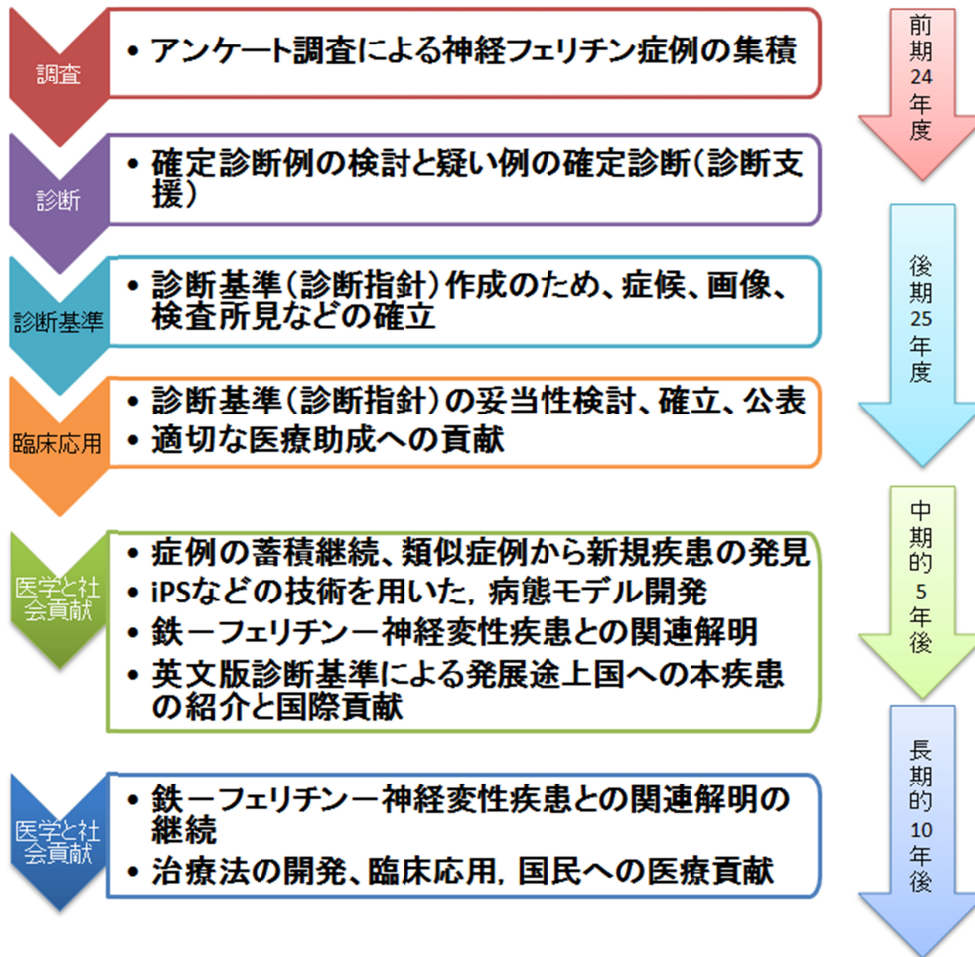
該当なし

- 3 その他

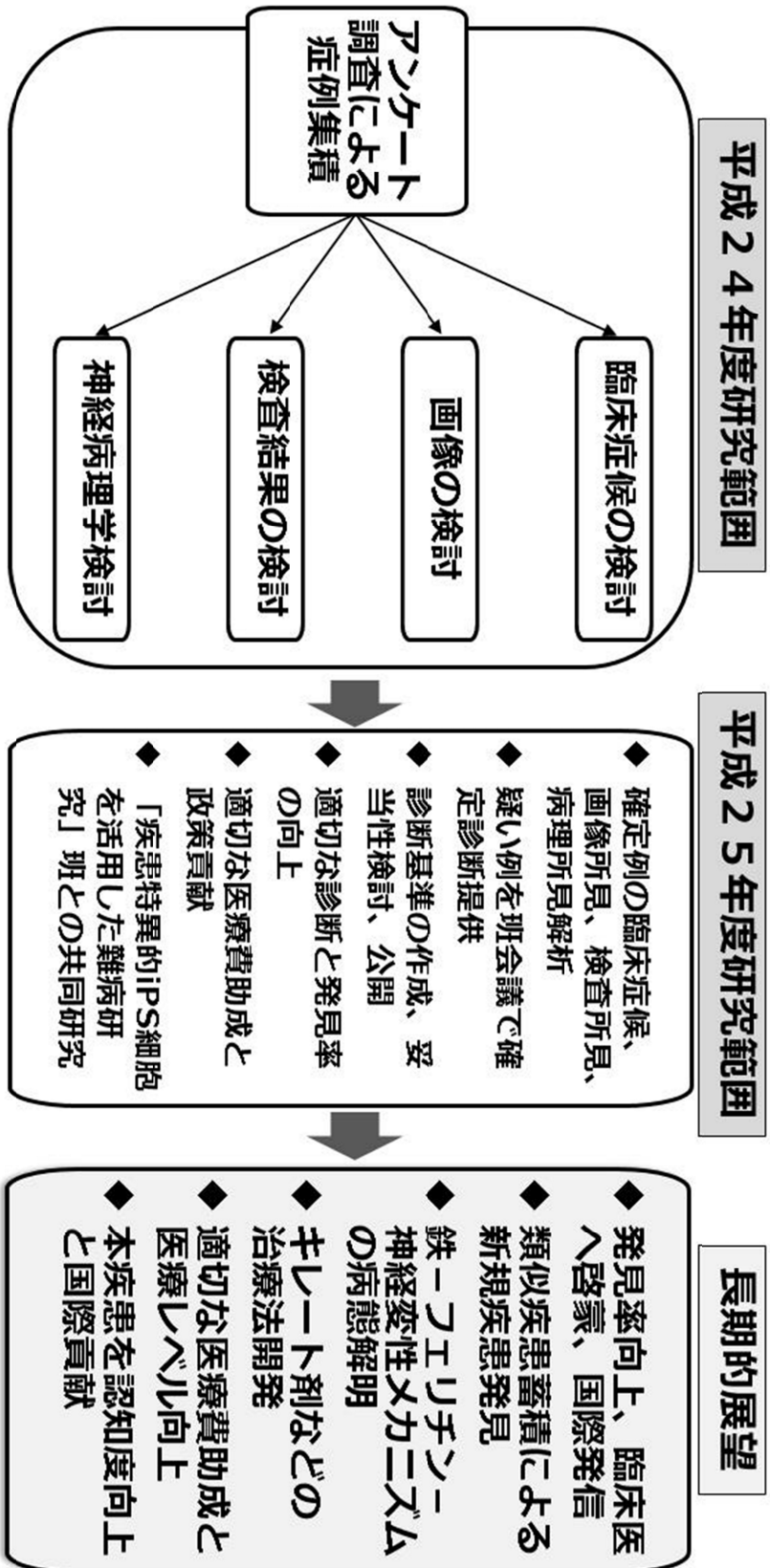
該当なし

(資料1) 研究のロードマップ (研究期間、中期的 (5年後)、長期的 (10年後))

### 「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」における中長期的ロードマップ



(資料2) 研究の流れ図



## (資料4) 診断基準

### 診断基準(改訂第5版 2014/3/10)

#### 概念

神経フェリチン症は、フェリチン軽鎖遺伝子変異により、変異フェリチンと正常フェリチンからなる封入体が、神経細胞やグリア細胞を中心に蓄積し、不随意運動などの錐体外路症候、小脳失調、錐体路徴候、認知機能障害を長期にわたり認める疾患である。頭部 MRI で両側大脳基底核の変性所見(特に嚢胞性変化)が特徴的である(添付図)。

#### 臨床症候

1. ジストニーおよび不随意運動(コレア, 振戦, アテトーゼ)などの錐体外路症候を主体とする。
2. 小脳失調, 錐体路徴候, 認知機能障害, 精神症状や, 時に自律神経症候を認めることがある。
3. 10歳代から60歳代で発症する。(小児期発症の報告はない)
4. 症状は数十年にわたり緩徐に進行し, 様々な程度で出現する。
5. 一般に常染色体優性遺伝形式をとるが, 家族歴が明らかでない場合がある。  
(参考)血清フェリチン値の低下を指摘する報告もある。

#### 画像診断

1. 頭部 MRI の T2 強調画像, T2\*強調画像において, 鉄沈着を反映する低信号が, 淡蒼球, 被殻, 視床, 歯状核, 黒質, 赤核, 大脳皮質などに広範に認められる。
2. 両側大脳基底核に認められる, 脳脊髄液にほぼ等しい信号強度を示す空洞形成(嚢胞性変化)は, 本症にかなり特徴的である。
3. T2 強調画像, T2\*強調画像において, 淡蒼球の低信号の内部に高信号をみるいわゆる eye-of-the-tiger 徴候を認めることもあるが, パントテン酸キナーゼ関連神経変性症など他の鉄沈着を伴う神経変性疾患にも認められ, また正常加齢においても類似の所見が見られることがあるので慎重な評価が必要である。
4. 鉄沈着による低信号は, T2 強調画像よりも T2\*強調画像, 磁化率強調画像の方が明瞭となることが多く, 本症を疑う場合は積極的に撮影することが推奨される。

#### 病理診断

基底核において神経細胞, グリア細胞の細胞質や核内にフェリチンの沈着による封入体を認める。それ以外に, 大脳や小脳の皮質, 白質にも同様の所見を認める。皮膚や腎臓にも同様の封入体が確認されている。

#### 遺伝子診断

フェリチン軽鎖遺伝子変異を確認することで確定診断とする。