

2 日国際公開)

現在、欧州と日本で権利化済み、米国とカナダで
審査中

2.実用新案登録

3.その他

NBIA 診療ガイドラインおよび療養の手引きの作成

報告者氏名 長谷川一子¹⁾

共同報告者氏名： 高尾昌樹²⁾，吉田邦広³⁾，豊島至⁴⁾，村松一洋⁵⁾，熊田聡子⁶⁾，
舟塚真⁷⁾，宮嶋裕明⁸⁾，公文綾¹⁾，猿渡めぐみ¹⁾

所属： 1) 国立病院機構相模原病院相模原病院神経内科
2) 埼玉医科大学国際医療センター脳卒中内科
3) 信州大学医学部神経難病学講座
4) 国立病院機構あきた病院
5) 群馬大学医学部小児科
6) 都立神経病院神経小児科
7) 東京女子医科大学医学部小児科
8) 浜松医科大学第一内科

研究要旨

鉄沈着を伴う神経変性症 neurodegeneration with brain iron accumulation: NBIA は大脳基底核を中心に鉄沈着が生じ、基底核の変性をもたらす疾患群を指す。代表的な疾患は NBIA 1 - 別名 PKAN: パントテン酸キナーゼ関連神経変性症であるが、現在 NBIA6 まであり、その他 Kufor-Rakeb 病, FAHN: 脂肪酸水酸化酵素関連神経変性症、無セルロプラスミン血症などが含まれる。今回はこれらの疾患の診療ガイドラインと療養手帳を作成するために策定方針を決定した。

A. 研究目的

PKAN の診断指針と疫学調査を平成 23 年度に行ったため、今回 NBIA の診断指針と療養マニュアルの作成を行う事となった。前回と Hugo の NBIA 番号が異なり、訂正後診断指針作成を行い、ひきつづいて療養マニュアルを作成する事が研究目的である。

B. 研究方法

前回 NBIA 関連疾患について疫学調査を行っているため、今回は診断指針および療養マニュアルを作成することとした。このため、新たな疫学調査のための倫理審査は必要とせず、もっぱら分煙検索を行う事とした。作業部会で集会後、各疾患につき担当を一人として先ず診断指針を策定し、療養マニュアルは診断指針と同時進行によりコメディカルおよび患者向け療養マニュアルを作成することとした。

(倫理面への配慮)

特に個人情報を用いない文献検索を主とした研究のため、臨床研究の指針を遵守した。

C. 研究結果

平成 23 年度に行った疫学調査では NBIA は全国で 100 人程度と推定できた。わが国には比較的非典型例が多い可能性が指摘されると共に、NBIA5 の頻度がその中でも高い可能性が示唆されている。班員からは放射線学診断は画像処理の問題が多多あるため、中央での読影、もしくは読影の統一化が必要との意見も出された。ワークショップで放射線医の指導を受けることも検討された。

今後の方針としては一疾患を各ワーキンググループ構成員に一つずつ割り振り、それぞれが同一の書式に則って診断指針を作成することとし、療養手帳は長期療養を見据えたマニュアルを作

成していくことと成った。盛り込む内容としては診断指針，原因不明のジストニアに対する NBIA の関与の検討，治療法の調査を行っていく。なお，暫定的な診断指針を別紙に示す。遺伝子診断システムの構築は戸田班員との調整を行う事とした。

D.考察

約 100 名の症例が見込まれているが，診断が確定できない症例が多く認められ，今後の展開に期待がかけられている。暫定診断指針をもとにそれぞれの疾患について診断指針を先ず策定する必要がある。

E.結論

診断指針，治療ガイドライン，療養手帳の作成を行う事となった。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

なし

2.学会発表

なし

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

1.特許取得 なし

2.実用新案登録 なし

3.その他 なし

新たに変異確定された SENDA と atypical neuroferritinopathy

[班員] 氏名： 戸田 達史 所属： 神戸大学大学院医学研究科 神経内科学/分子脳科学

[共同研究者]

氏名：遠藤 浩信¹, 西田 勝也², 上中 健¹, 佐竹 渉¹, 関口 兼司¹, 古和 久朋¹, 高尾 昌樹³,
舟川 格², 荻田 典生¹

所属：¹神戸大学大学院 医学研究科 神経内科学/分子脳科学, ²兵庫中央病院 神経内科,
³埼玉医科大学国際医療センター

研究要旨

NBIA 患者で、新たに変異を確定した Static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood (SENDA) と neuroferritinopathy (NF) の 2 症例につき報告する。症例 1, 2 共に MRI で基底核の鉄沈着が疑われ、運動障害疾患を認めた。症例 1 は 40 歳の女性で頭部 MRI T1WI で黒質内部に低信号域を伴う高信号域(Halo)が特徴的であった。エクソーム解析で本邦初の WDR45 遺伝子 exon 9 の c.700 C>T (p.Arg234*)変異を認め、SENDA と診断した。症例 2 は 44 歳の女性で脳脊髄液 ferritin(fer)が著明に低下していた。FTL 遺伝子 exon 4 c.468_483dup 変異を認め新規変異の NF と診断した。NBIA は希少疾患であり、非典型例も多いため正確な診断が必要である。進行性錐体外路所見, MRI で基底核の鉄沈着所見に加え、中脳黒質の T1WI Halo (SENDA), 髄液 fer 低下 (NF) など NBIA の積極的な鑑別のため、遺伝子検査を行うことが重要である。

A. 研究目的

NBIA (neurodegeneration with brain iron accumulation) は、顕著な錐体外路症状、認知機能障害、大脳基底核の鉄沈着を特徴とする神経変性疾患の一型である。今回、兵庫県における NBIA 患者で、新たに変異を確定した Static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood (SENDA) と neuroferritinopathy (NF) の 2 症例につきまとめて報告する。

B. 研究方法

頭部 MRI, 血液検査, 遺伝子検査をそれぞれ行った。NF 症例は脳脊髄液フェリチン(Fer)

を測定した。

C. 研究結果

症例 1 は 40 歳の女性。祖父母がはとこ婚だが家族歴はなし。小児期のてんかん、精神発達遅滞で発症し、成人期より進行するパーキンソニズムを認めた。頭部 MRI では T2WI/T2*WI/SWI で淡蒼球・黒質に低信号域があり、T1WI では黒質内部に低信号域を伴う高信号域(Halo)を認めた。小脳・大脳にびまん性の脳萎縮を認めた。血清 Ferritin (Fer) は低下を認め、小球性鉄欠乏貧血を認めた。脳脊髄液検査は施行できなかった。日本人で既報告の WDR45 遺伝子変異の有無をサンガー法で

検証したが、変異を検出しなかった(Saitou H, et al. Nat Genet 2013). さらなる遺伝子検査として、エクソーム解析を行い*WDR45*遺伝子に病原となりうる変異がないかを確認したところ、exon 9のc. 700 C>T (p. Arg234*)変異を認め、SENDAと診断した。この部分はAが34リード、Gが17リードで、全体としては51リードであり、十分な精度でヘテロ判定した。同部位のサンガー法で患者はヘテロ変異を認め、その両親は変異をもたなかったことから、*de novo*変異と判断した。

症例2は44歳の女性。近親婚はなく、特記すべき家族歴はなかった。42歳から慢性頭痛があり受診した。頭部MRIではT2WIで後方の淡蒼球・被殻に对称性の高信号があり、その辺縁が低信号となっていた。43歳時に構音障害、情緒不安定など精神障害が出現。44歳時には軽度認知機能低下、四肢トーンス低下、左小脳失調および錐体路徴候、起立性低血圧を認めた。初診時は錐体外路徴候を認めなかったが、数ヵ月後よりジストニアなどの症状が出現した。頭部MRIでは小脳・大脳の萎縮があり、上述に加えT2*WI、SWIでは淡蒼球、被殻、視床、赤核、歯状核、大脳皮質に低信号域を認めた。血清Ferは基準内であったが、脳脊髄液Ferは著明に低下していた。*FTL*遺伝子exon 4にc. 468_483dupTGGCCCGAGGCTGGG変異をサンガー法で認め、NFと診断した。

頭部MRI所見はT1WIで黒質HaloはSENDAに特徴的であった。SENDAの大脳萎縮はより顕著であった。T2WIではNFで淡蒼球に両側高信号で後方に低信号域を認め、SENDAは基底核が全体低信号を示した。

D. 考察

NBIAの診断には進行性の錐体外路所見に加え、頭部MRIで基底核のT2WI異常低信号域を認め、さらにT2*WIやSWIで鉄沈着を確認することが有用である。自験例では共に鉄沈着が示唆され、遺伝子変異の確定に至った。

症例1はヨーロッパ系白人の一例が報告されていたが(Haack TB, et al. Am J Hum Genet 2012)、本邦での報告はない初のナンセンス変異であった。

我々の症例と既報告を含めて29例をまとめると、平均年齢が34歳、神経症状悪化時の年齢は平均25歳で女性の割合が89.7%であった。症状は言語表現の障害、精神運動発達遅滞、ジストニア、成人期認知機能障害が全例に認められ、パーキンソニズムが9割、けいれん発作が6割、レット症候群様のしぐさが3割(23人中)に認められた。L-DOPA反応性はデータが利用できた12人に限ると100%であった。画像所見では淡蒼球、黒質のT2WI低信号が全例に認められ、特徴的な黒質のT1WI Haloは9割に認められた。SENDAは黒質T1WI Haloが診断に有用と思われるが、全例には認められず、認められなかった症例は男性例や15歳女性と若年例であった。

症例2はこれまでに報告のない新規変異であった。42歳で慢性頭痛があり、2年の経過でジストニア、構音障害、精神症状、錐体路徴候、小脳失調が進行した。これまでの報告ではジストニア、構音障害が全例に記載されていたが、数か月の経過で経過した。NFは表現型の多様性を持つため、確定診断には*FTL*遺伝子の検査が重要となる(Nishida K et al.

2014).

血清Ferは最初の報告では低下と報告されたが(Curtis AR, et al. Nat Genet 2001), 全例低下するものではない. 脳脊髄液の著明なFer低下を認めたことから, バイオマーカーとなる可能性があり, 血清Fer正常例でも脳脊髄液の検討が今後望まれる.

NBIAは希少疾患であり, 非典型例も多いことから, 臨床情報のみで確定診断は困難である. 今後エクソーム解析等によるゲノム医療の実用化が見込まれるため, 正確な診断の上での, 臨床情報収集, バイオマーカー探索は有効と考えられる.

E. 結論

進行性錐体外路所見, 頭部 MRI で基底核の鉄沈着所見に加え, 中脳黒質の T1WI で 内部低信号/周囲高信号の Halo (SENDA), 脳脊髄液 Fer 低下(NF)など NBIA の積極的な鑑別のため, 遺伝子検査を行うことが重要である.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

Nishida K, Garringer HJ, Futamura N, et al. J Neurol Sci 342; 173-177: 2014.

H. 知的所有権の取得状況

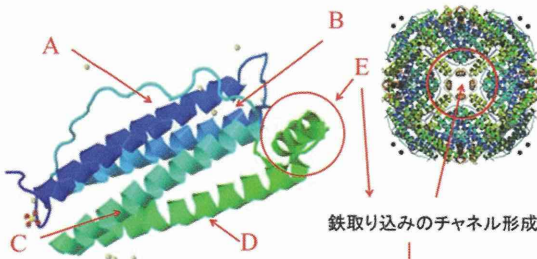
1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

NIBA



FTL exon 4 c.468_483dupTGGCCCGGAGGCTGGG変異

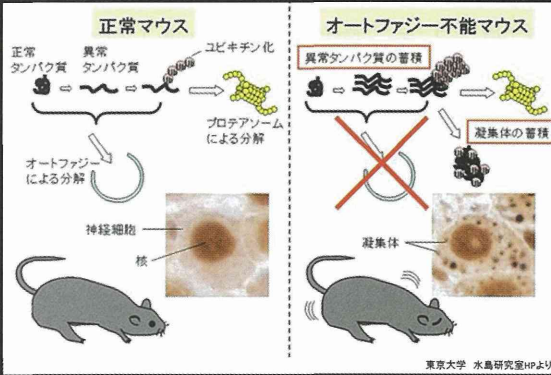
【フェリチンL鎖蛋白】 A~Eの5つのα-ヘリックスから構成



FTL遺伝子のC末端側のExon4変異→E-helix構造変化

Front Aging Neurosci. 2013;5:32
<http://www.rcsb.org/pdb/home/>

WDR45 exon 9 c.700 C>T (p.Arg234*)変異

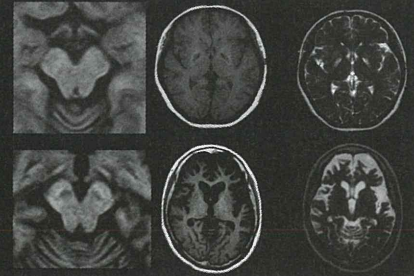


Neuro-ferritinopathy

SENDA

T1WI

T2WI

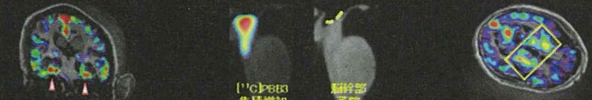


JALPAC

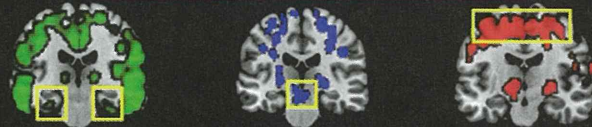


タウの局在と神経症候

アルツハイマー病 進行性核上性麻痺 大脳皮質基底核症候群



疾患ごとにタウの局在も異なる



“傍海馬領域”

“脳幹部”

“大脳皮質”

“記憶障害”

“姿勢反射障害”

“皮質徴候”

局在と神経症候が対応する！

紀伊 ALS/PDC 臨床情報収集、療養手引き作成

研究分担者 小久保康昌¹⁾
研究協力者 森本 悟²⁾、三室マヤ³⁾、葛原茂樹⁴⁾

¹⁾三重大学地域イノベーション学研究科、²⁾三重大学医学部腫瘍病理学講座、
³⁾愛知医科大学加齢医科学研究所、⁴⁾鈴鹿医療科学大学

研究要旨

〔目的〕紀伊 ALS/PDC の療養の手引き作成のための基礎資料として、臨床情報の収集と解析を行った。

〔方法〕2000年から2014年に患者レジストリーに登録した紀伊 ALS/PDC 76例について、臨床病型、男女比、家族歴、発症年齢、発症年代、年次発症例数、平均罹病期間、平均死亡年齢、死因、について解析し、1996年から1999年の臨床データ（臨床神経 2001, 41:769-774）との比較を行った。

〔結果および考察〕臨床病型：ALS 12例、PDC 64例（うち17例の剖検例を含む）。男女比は、1:1.3 [1:1.85]。家族歴：全体 71% [67%]、ALS 33% [25%]、PDC 78% [82%]。平均発症年齢：全体 66.8歳（44歳～85歳）[65.3歳（52歳～74歳）]、ALS 61.2歳 [60.0歳]、PDC 67.1歳 [66.5歳]。発症年代：Peak 全体 1930年代 [1920年代]、年次発症例数：1988年以降、ALSは散発的、PDCは持続的に1～7名の範囲で発症。平均罹病期間：全体 7.44年 [6.78年]、ALS 5.7年 [3年]、PDC 7.9年 [7.5年]。平均死亡年齢：全体 73.8歳 [72.1歳]、ALS 71.0歳 [63.0歳]、PDC 74.6歳 [74.0歳]。死因：呼吸不全、肺炎、窒息が3大死因。〔〕内は、1996年から1999年度のデータ。1996年～1999年と比較して2000年～2014年では、性比は、女性優位で不変。家族歴は、ALSでは1/3例、PDCでは約80%で不変。平均発症年齢は、ALSで約1年遅延。PDCは67歳前後と不変。発症年代は、特にPDCでは1920年代→1930年代、1940年代へシフト。年次別発症数では、ALSは散発的、PDCは持続的。罹病期間は、6.78年→7.44年と延長。特に、ALSでは3年から5.7年と著明延長。平均死亡年齢は、ALSで63歳から71.0歳と8年遅延。主な死因は、呼吸器系疾患で不変。

〔結論〕今回の解析結果を元に、療養の手引き作成を行う。

A. 研究目的

紀伊 ALS/PDC の療養の手引き作成のための基礎資料として、最近の症例に関する臨床情報の収集と解析を行った。

B. 研究方法

2000年から2014年に患者レジストリーに登録した紀伊 ALS/PDC 76例について、臨床病型、男女比、家族歴、発症年齢、発症年代、年次発症例数、平均罹病期間、平均死亡年齢、死因、について解析し、1996年から1999年の臨床デ

ータ(臨床神経 2001, 41:769-774)との比較を行った。
 (倫理面への配慮)本研究は、三重大学医学部附属病院倫理委員会で承認を得ている。

C. 研究結果

[] 内は、1996年から1999年度のデータ。
 臨床病型：ALS 12例、PDC 64例(うち17例の剖検例を含む)。男女比は、1:1.3 [1:1.85]。

図1. 家族歴:全体 71% [67%]、ALS 33% [25%]、PDC 78% [82%]。

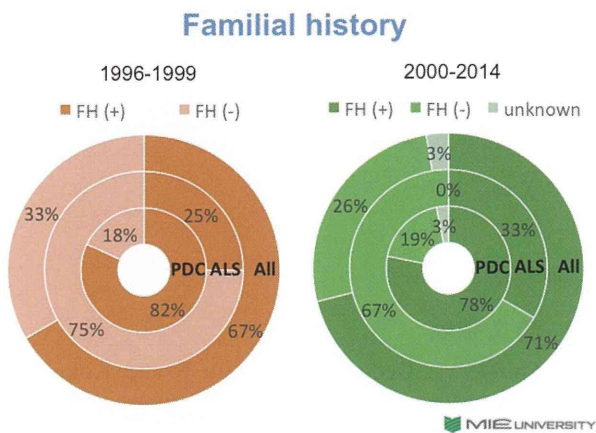


図2. 平均発症年齢:全体 66.8歳(44歳~85歳) [65.3歳(52歳~74歳)]、ALS 61.3歳 [60.0歳]、PDC 67.1歳 [66.5歳]。

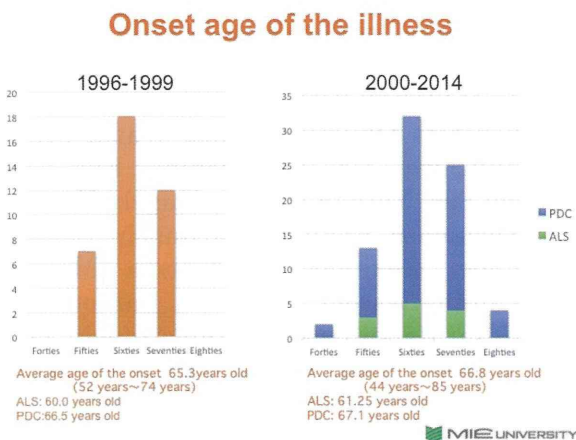


図3. 発症年代:Peakは全体で1920年代から1930年代へシフト。

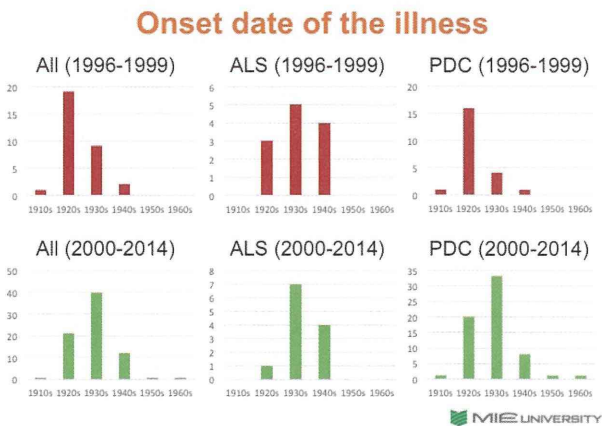


図4. 年次発症例数:1988年以降、ALSは散発的、PDCは持続的に1~7名の範囲で発症。

Annual number of new patients

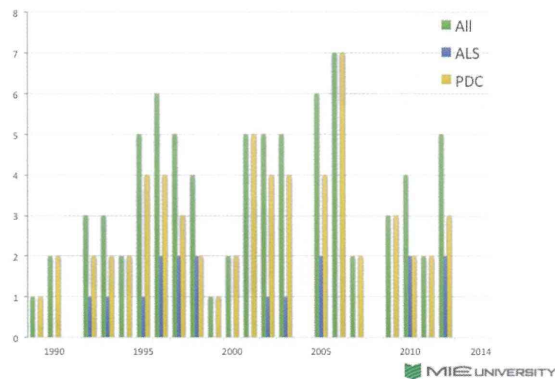
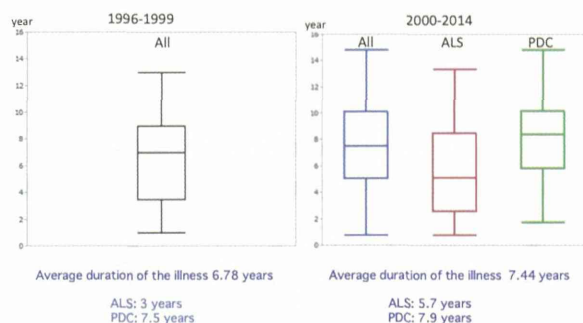


図5. 平均罹病期間:全体 7.44年 [6.78年]、ALS 5.7年 [3年]、PDC 7.9年 [7.5年]。

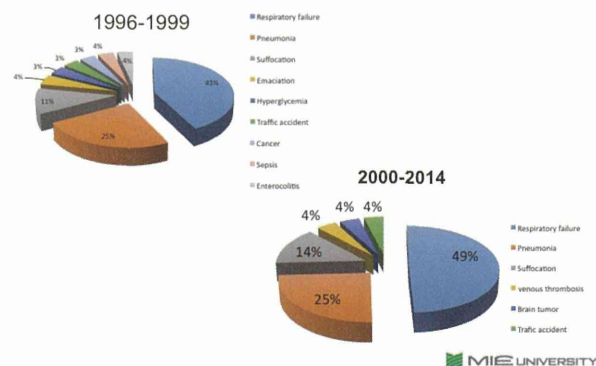
Duration of the illness



平均死亡年齢: 全体 73.8 歳 [72.1 歳]、ALS 71.0 歳 [63.0 歳]、PDC 74.6 歳 [74.0 歳]。

図 6. 死因: 呼吸不全、肺炎、窒息が 3 大死因。

Causes of death



D. 考察

1996 年～1999 年と比較して 2000 年～2014 年では、性比は女性優位、家族歴は ALS では 1/3 例、PDC では約 80% でありで変わりなかった。平均発症年齢は、ALS で約 1 年遅延、PDC は 67 歳前後と不変であった。発症年代は、特に PDC では 1920 年代→1930 年代、1940 年代へシフトが見られた。年次別発症数では、ALS は散発的、PDC は持続的に発症していた。罹病期間は、全体では 6.78 年から 7.44 年と延長し、特に、ALS で

は 3 年から 5.7 年と著明に延長していた。平均死亡年齢は、ALS で 63 歳から 71.0 歳と 8 年遅延していた。主な死因は、呼吸器系疾患で変わらなかった。今回の検討からは、ALS、PDC 症例とも発症年齢の高齢化と ALS 症例での罹病期間の延長が顕著であった。紀伊 ALS/PDC では、過去 50 年に亘って ALS タイプが減少していることと関連する現象である可能性がある。引き続き、臨床像のフォローアップを継続するとともに、このような臨床像の変化に影響する環境要因を明らかにする必要がある。

E. 結論

今回の解析結果を元に、療養の手引き作成を行う。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Shindo A, Ueda Y, Kuzuhara S and Kokubo Y. Neuropsychological study of amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex in Kii peninsula, Japan. BMC Neurology 2014;14:151.
- 小久保康昌、中川十夢、宮崎光一、森本 悟、葛原茂樹. 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症 / Parkinson 認知症複合における edaravone を用いた臨床研究. 神経治療学 2014.31.(1). 50-53.
- T Kihira, I Sakurai, S Yoshida, I Wakayama, K Takamiya, R Okumura, Y Iinuma, K Iwai, Y Kajimoto, Y Hiwatani, J Kohmoto, K Okamoto, Y Kokubo, S Kuzuhara. Neutron activation analysis of scalp hair from ALS patients and residents in the Kii Peninsula, Japan. Biological Trace Element Research in print.
- Kiyohito Okumiya, Taizo Wada, Michiko Fujisawa, Masayuki Ishine, Eva Garcia del Saz, Yutaka Hirata, Shigeki Kuzuhara, Yasumasa Kokubo, Harumichi Seguchi, Ryota Sakamoto, Indrajaya Manuaba, Paulina Watofa, Andreas L Rantetampang, Kozo Matsubayashi. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism in Papua, Indonesia: 2001–2012 survey results. BMJ Open 2014;4:e004353

5. Kenya Nishioka, Manabu Funayama, Carles Vilarino-Guell, Kotaro Ogaki, Yuanzhe Li, Ryogen Sasaki, Yasumasa Kokubo, Shigeki Kuzuhara, Jennifer Kachergus, Stephanie Cobb, Hirohide Takahashi, Yoshikuni Mizuno, Matthew Farrer, Owen A. Ross, Nobutaka Hattori. EIF4G1 gene mutations are not a common cause of Parkinson's disease in the Japanese population. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20:659-61

2. 学会発表

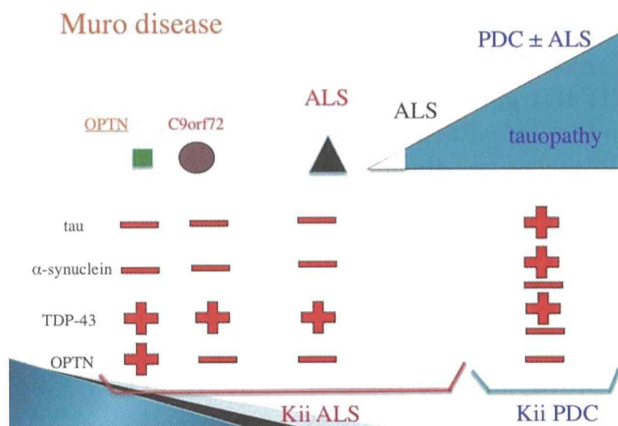
1. Y. Kokubo, Sandra Banack, S. Morimoto, S. Murayama, T. Togashi, Paul Alan Cox, S. Kuzuhara. BMAA analysis in the brains of amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan. 25th International Symposium on ALS/MND. 2014
2. Y. Kokubo, S. Morimoto, M. Yoneda, S. Kuzuhara, N. Ma. Nitrate stress and oxidative stress in amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan. 9th International Conference on Frontotemporal Dementias. 2014
3. OKAMOTO K, KIHARA T, KOKUBO Y, KUZUHARA S. WERE NUTRITIONAL FACTORS ASSOCIATED WITH HIGH INCIDENCE OF ALS IN THE K AREA? 25th International Symposium on ALS/MND. 2014

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 紀伊 ALS/PDC 診断基準と重症度分類策定(日本神経学会)

紀伊 ALS/PDC

世界3大 多発地域



研究の進捗・予定

2014年度 患者データベースの構築と臨床像の解析

2015年度 療養の手引き作製

2016年度 療養の手引き完成と公開

クリニカルシーケンシングの応用と課題

辻 省次¹⁾，石浦 浩之¹⁾，三井 純¹⁾，後藤 順¹⁾

1) 東京大学神経内科

研究要旨

次世代シーケンサーを用いた全エクソン解析・全ゲノム配列解析方法の進歩から、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析を、診断を目的としたクリニカルシーケンシングに応用することが可能になりつつある。データの解釈のための病原性変異データベースの構築、日本人集団における多型情報のデータベース構築は、クリニカルシーケンシングを実施していく上で、非常に重要なリソースとなる。また、アカデミアの研究室が担当する場合、その品質管理をどのように行うかなど、解決すべき多数の課題がある。今後、遺伝子検査サービスの構築を通して、クリニカルシーケンシングを医療制度の中でどのように位置づけていくかについて検討を行っていく。

A.研究目的

次世代シーケンサーを用いた全エクソン解析・全ゲノム配列解析方法の進歩から、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析を、診断を目的としたクリニカルシーケンシングに応用することが可能になりつつある。クリニカルシーケンシングを行うにあたっての問題点を検討し、網羅的な遺伝子検査サービス制度の構築に向けての課題を検討した。

B.研究方法

クリニカルシーケンシングを行うための方策、問題点について検討を行った。

(倫理面への配慮)

特になし

C.研究結果

次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析は病原性変異の検出に有効であるが、検査の適応の判断は大切である。データの解釈のための病原性変異データベースの構築、日本人集団における多型情報のデータベース構築は、クリニカルシーケ

ンシングを実施していく上で、非常に重要なリソースとなる。また、アカデミアの研究室が担当する場合の品質管理、クリニカルシーケンシングの医療制度の中の位置づけ、ヒトゲノム倫理指針との兼ね合いなどを今後検討すべきと考えられた。

D.考察

今後、調査研究班を中心に、遺伝子検査ネットワーク委員会（仮）が構築され、検査の適応・必要性を判断し、個別遺伝子検査拠点および次世代シーケンサー解析拠点にサンプルを送って解析を行うようなシステムが構築されることは、難病患者の遺伝子診断を進めるにあたり、望ましいと考えられた。付随して、生体サンプルについてはリソースバンクに寄託し、臨床情報とゲノム情報についてもデータベース化を行い、研究者コミュニティが一定の手続きの元に利用できる（Data sharing）ようにすることは、今後の研究の発展のためにも有用と考えられる。

E.結論

次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析は、病原性変異の検出に有効である。難病症例の遺

伝子診断サービス制度の構築を通し、本邦の医療
におけるクリニカルシーケンシングの位置付け
について、さらに検討を行っていく。

なし
3.その他
なし

F.健康危険情報

とくになし

G.研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

1. Koh K, Ishiura H, Miwa M, Doi K, Yoshimura J, Mitsui J, Goto J, Morishita S, Tsuji S and Takiyama Y. Exome sequencing shows a novel de novo mutation in ATL1. *Neurol Clin Neurosci* 2: 1-4, 2014.
2. Ishiura H, Takahashi Y, Hayashi T, Saito K, Furuya H, Watanabe M, Murata M, Suzuki M, Sugiura A, Sawai S, Shibuya K, Ueda N, Ichikawa Y, Kanazawa I, Goto J and Tsuji S. Molecular epidemiology and clinical spectrum of hereditary spastic paraplegia in the Japanese population based on comprehensive mutational analyses. *J Hum Genet* 59:163-72, 2014
3. Yamada M, Tanaka M, Takagi M, Kobayashi S, Taguchi Y, Takashima S, Tanaka K, Touge T, Hatsuta H, Murayama S, Hayashi Y, Kaneko M, Ishiura H, Mitsui J, Astuta N, Sobue G, Shimozawa N, Inuzuka T, Tsuji S and Hozumi I. Evaluation of SLC20A2 mutations that cause idiopathic basal ganglia calcification in Japan. *Neurology* 82:705-12, 2014

2.学会発表

なし

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

高齢者ブレインバンクプロジェクト – 進行性核上性麻痺・皮質基底核変性症

村山繁雄¹⁾²⁾³⁾

仙石鍊平¹⁾、中野雄太²⁾、隅蔵大幸³⁾、野上茜³⁾、内野彰子³⁾、東原真奈¹⁾、仁科裕史¹⁾、
金丸和富⁴⁾、山崎峰雄⁵⁾、斉藤祐子⁶⁾

東京都健康長寿医療センター1)神経内科、2) バイオリソースセンター、3) 神経病理(高齢者ブレインバンク)、
4) 脳卒中科、5) 日本医科大学北総病院神経内科、6) 国立精神・神経医療研究センター臨床検査部

研究要旨（10～12 ポイント程度）400 字程度

前方視的臨床縦断研究と後方視的剖検横断研究を、ネットワークを組み遂行する高齢者ブレインバンクプロジェクトの一貫として、進行性核上性麻痺 (PSP)・皮質基底核変性症 (CBD) のリソース構築を行った。臨床・画像・バイオマーカー所見を前方視的に追求し、生前献脳同意を得る努力を行い、患者死亡時剖検許可を得る努力を最大限行い、臨床への還元を行うと同時に、死後脳リソース構築を行うことが骨子である。今年度は高齢者ブレインバンク登録例の再評価を行った。また発症前 PSP、CBD が存在するかを通常のスクリーニングに加え、中脳への4リピータウ蓄積例より抽出を試みた。7279 連続開頭剖検例中 PSP82 例、発症前 PSP 10 例、CBD12 例、発症前 CBD1 例であった。アルツハイマー病、レビー小体病と異なり発症前症例が少ない点については、症例の頻度が低く、進行スピードが早いためと考えられる。

以下すべて 10 ポイント程度

A.研究目的

在宅高齢者コホートリソース構築事業である高齢者ブレインバンクの一環として、進行性核上性麻痺 (PSP)・皮質基底核変性症 (CBD) リソースの構築を試みた。

B.研究方法

神経病理学的診断基準を満たし、大脳皮質巣症状・錐体外路症状・小脳症状のいずれかを伴う群を PSP/ CBD とし、上記のいずれも伴わないが tuft shaped astrocyte、astrocytic plaque を含む神経病理所見を不完全ながら呈する群を、preclinical PSP/ CBD として抽出を、高齢者ブレインバンク全例について試みた。PSP/ CBD については 1972 年の蓄積例より病理学的診断を、Gallyas 鍍銀染色と抗 AT8 抗体免疫染色で再確認した。また CBD の概念提出依然にパーキンソン病 (PD) と診断され、レビー小体の記載がない例についても同様の検討を行った。

Preclinical PSP、CBD については二通りの方法で行った。高齢者ブレインバンク通常検索法

(www.mci.gr.jp/BrainBank に公開) で tuft shaped astrocyte あるいは astrocytic plaque を認める症例を抽出する作業を行った。これとは独立に、2006 年 4 月から 2011 年 4 月までの連続開頭剖検例で、クロイツフェルトヤコブ病を除いた 342 例について、剖検時中脳を 4%パラフォルムに 48 時間固定後パラフィン包埋し、3 リピート (R) タウ、4R タウアイソフォルム特異抗体 (RD3/RD4) でスクリーニングを行い、4R タウ陽性神経細胞内・アストログリア内封入体が出現する例を、中脳 4 リピータウパッチとして抽出した。

前方視的には、神経学的所見、神経心理検査、髄液バイオマーカー、MRI、脳血流シンチグラフィを必須とし、PET 検査をオプションとして縦断研究を行った。

(倫理面への配慮)
本研究は東京都健康長寿医療センター倫理委

員会の承認を得た。

C.研究結果

1972年よりの連続開頭剖検例7279例中病理学的にPSPと診断された例は82例、CBDは12例で、Gallyas染色、AT8免疫染色でいずれも診断が確認された。CBDの一例はPDと診断されレビー小体の記載がない1976年剖検例で、今回の検討で診断変更になった。同時期にレビー小体を伴うPDと診断された例は？例であった。

342例中、中脳4リピータウパチーに属するものは34例であった。

34例中3例はPSP、9例はアルツハイマー病(AD)、9例は嗜銀顆粒性認知症(AGD)、2例はAGDと神経原線維変化優位型認知症(NFTD)の合併で、1例ずつがPSPとADの合併、PSPとパーキンソン病(PD)の合併、ADとレビー小体型認知症(DLB)の合併であった。

8例は他の優位な変性型老化性蛋白蓄積病理を伴っておらず、純粹型と分類された。大脳皮質・基底核・中脳を用いた免疫ブロットによるC末解析では、3例がPSP、1例がCBD、残り4例は蓄積タウの量が少なく判断不能であった。タウ遺伝子解析では異常を認めなかった。免疫ブロット確認症例は、通常の神経病理学的検索でもpreclinical PDP/CBDと診断されていた。臨床的にpreclinical PSPの一例に行動異常の記載を認めるのみであった。

D.考察

本年の検討で、PSPは高齢者コホートには一定数存在すること、CBDはそれより少ないが、Rebeitzの報告以前より存在することが明らかとなった。PSP/CBDは臨床情報のみでは診断が不能で、神経病理診断が最終診断であり、サロゲートバイオマーカーが確認されなければ、我々のアプローチが必須である。

発症前症例の検出は、アルツハイマー病(AD)、パーキンソン病(PD)では国際レベルで発症・進行予防介入の可能性を求めて行われている。ADでは髄液アミロイドβ蛋白値とアミロイドペ

ットイメージがサロゲートバイオマーカーの地位を確立し、PDでも髄液αシヌクレイン、αシヌクレインPETの開発が進行中である。

PSP/CBDに関しては現在までのところ有用なバイオマーカーがない。また、発症前症例が少ないのは頻度に加え、病変の進行が早いことも関与している可能性がある。

疫学研究においては現時点では発症症例を最後まで追求し、剖検で確認する以外ない点を強調したい。

E.結論

PSP/CBDリソースの構築を、神経病理学的確定例に加え、発症前症例の抽出を試みた。Rebeitzの報告以前にもCBD例は存在すること、発症前症例は存在するが、極めて少ないことが明となった。

F.健康危険情報

特になし。

G.研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

1. Shioya, A., Saito Y, Arima K, Kakuta Y, Yuzuriha T, Murayama, S., Tamaoka A: Neurodegeneration in bipolar disorders. *Neuropathology in press*
2. Kizuka, Y., Kitazume S, Fujinawa R, Saito T, Iwata N, Saïdo TC, Nakano M, Yamaguchi Y, Hashimoto Y, Staufenberg M, Hatsuta H, Murayama, S., Many H, Endo T, Taniguchi N: An aberrant sugar modification of BACE1 blocks its lysosomal targeting in Alzheimer's disease. *EMBO Molecular Medicine (in press)*
3. Araki, K., Y. Nakano, A., Kobayashi, T., Matsudaira, A., Sugiura, M., Takao M, Kitamoto, T., Murayama, S., Obi T: Extensive cortical spongiform changes with cerebellar small amyloid plaques: The clinicopathological case of MV2K+C subtype in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology (in press)*.
4. Kuninaka, N., M. Kawaguchi, M. Ogawa, A. Sato, K. Arima, Murayama, S. and Y. Saito (2014). "Simplification of the modified Gallyas method." *Neuropathology (in press)*.
5. Tagawa, K., H. Homma, A. Saito, K. Fujita, X. Chen, S. Imoto, T. Oka, H. Ito, K. Motoki, C. Yoshida, H. Hatsuta, Murayama, S., T. Iwatsubo, S. Miyano and H. Okazawa (2014). "Comprehensive phosphoproteome analysis unravels the core signaling network that initiates the earliest synapse pathology in preclinical Alzheimer's disease brain." *Hum Mol Genet (in press)*

6. Hasegawa, H., Liu, L., Tooyama, I., Murayama, S., Nishimura, M. The FAM3 superfamily member ILEI ameliorates Alzheimer's disease-like pathology by destabilizing the penultimate amyloid-beta precursor. *Nat Commun* 2014; 5: 3917.

7. Hasegawa, M., Watanabe, S., Kondo, H., Akiyama, H., Mann, D.M., Saito, Y., and Murayama, S. "3R and 4R tau isoforms in paired helical filaments in Alzheimer's disease." *Acta Neuropathol* 2014; 127(2): 303-305.

8. Ishibashi, K., Ishiwata, K., Toyohara, J., Murayama, S. and Ishii, K. "Regional analysis of striatal and cortical amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease." *Eur J Neurosci* 2014; 40(4): 2701-2706.

9. Ito, S., Takao, M., Hatsuta, H., Kanemaru, K., T. Arai, Y. Saito, M. Fukayama and S. Murayama (2014). "Alpha-synuclein immunohistochemistry of gastrointestinal and biliary surgical specimens for diagnosis of Lewy body disease." *Int J Clin Exp Pathol* 7(4): 1714-1723.

10. Iwata, A., K. Nagata, H. Hatsuta, H. Takuma, M. Bundo, K. Iwamoto, A. Tamaoka, Murayama, S., T. Saido and S. Tsuji (2014). "Altered CpG methylation in sporadic Alzheimer's disease is associated with APP and MAPT dysregulation." *Hum Mol Genet* 23(3): 648-656.

11. Matsumoto, H., R. Sengoku, Y. Saito, Y. Kakuta, Murayama, S. and I. Imafuku (2014). "Sudden death in Parkinson's disease: a retrospective autopsy study." *J Neurol Sci* 343(1-2): 149-152.

12. Miyashita, A., Y. Wen, N. Kitamura, E. Matsubara, T. Kawarabayashi, M. Shoji, N. Tomita, K. Furukawa, H. Arai, T. Asada, Y. Harigaya, M. Ikeda, M. Amari, H. Hanyu, S. Higuchi, M. Nishizawa, M. Suga, Y. Kawase, H. Akatsu, M. Imagawa, T. Hamaguchi, M. Yamada, T. Morihara, M. Takeda, T. Takao, K. Nakata, K. Sasaki, K. Watanabe, K. Nakashima, K. Urakami, T. Ooya, M. Takahashi, T. Yuzuriha, K. Serikawa, S. Yoshimoto, R. Nakagawa, Y. Saito, H. Hatsuta, Murayama, S., A. Kakita, H. Takahashi, H. Yamaguchi, K. Akazawa, I. Kanazawa, Y. Ihara, T. Ikeuchi and R. Kuwano (2014). "Lack of genetic association between TREM2 and late-onset Alzheimer's disease in a Japanese population." *J Alzheimers Dis* 41(4): 1031-1038.

13. Nagao, S., O. Yokota, C. Ikeda, N. Takeda, H. Ishizu, S. Kuroda, K. Sudo, S. Terada, Murayama, S. and Y. Uchitomi (2014). "Argyrophilic grain disease as a neurodegenerative substrate in late-onset schizophrenia and delusional disorders." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 264(4): 317-331.

14. Oikawa, N., H. Hatsuta, Murayama, S., A. Suzuki and K. Yanagisawa (2014). "Influence of APOE genotype and the presence of Alzheimer's pathology on synaptic membrane lipids of human brains." *J Neurosci Res* 92(5): 641-650.

15. Qina, T., N. Sanjo, M. Hizume, M. Higuma, M. Tomita, R. Atarashi, K. Satoh, I. Nozaki, T. Hamaguchi, Y. Nakamura, A. Kobayashi, T. Kitamoto, Murayama, S., H. Murai, M. Yamada and H. Mizusawa (2014). "Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I

mutation in the prion protein gene." *BMJ Open* 4(5): e004968.

16. Saito, Y., T. Miyasaka, H. Hatsuta, K. Takahashi-Niki, K. Hayashi, Y. Mita, O. Kusano-Arai, H. Iwanari, H. Ariga, T. Hamakubo, Y. Yoshida, E. Niki, Murayama, S., Y. Ihara and N. Noguchi (2014). "Immunostaining of oxidized DJ-1 in human and mouse brains." *J Neuropathol Exp Neurol* 73(7): 714-728.

17. Sakurai, K., A. M. Tokumaru, T. Nakatsuka, Murayama, S., S. Hasebe, E. Imabayashi, K. Kanemaru, M. Takao, H. Hatsuta, K. Ishii, Y. Saito, Y. Shibamoto, N. Matsukawa, E. Chikui and H. Terada (2014). "Imaging spectrum of sporadic cerebral amyloid angiopathy: multifaceted features of a single pathological condition." *Insights Imaging* 5(3): 375-385.

18. Xie, C., T. Miyasaka, S. Yoshimura, H. Hatsuta, S. Yoshina, E. Kage-Nakadai, S. Mitani, Murayama, S. and Y. Ihara (2014). "The homologous carboxyl-terminal domains of microtubule-associated protein 2 and TAU induce neuronal dysfunction and have differential fates in the evolution of neurofibrillary tangles." *PLoS One* 9(2): e89796.

19. Yamada, M., M. Tanaka, M. Takagi, S. Kobayashi, Y. Taguchi, S. Takashima, K. Tanaka, T. Touge, H. Hatsuta, Murayama, S., Y. Hayashi, M. Kaneko, H. Ishiura, J. Mitsui, N. Atsuta, G. Sobue, N. Shimozawa, T. Inuzuka, S. Tsuji and I. Hozumi (2014). "Evaluation of SLC20A2 mutations that cause idiopathic basal ganglia calcification in Japan." 2014; *Neurology* 82(8): 705-712.

学会発表

1. Izumi Y, Sumikura H, Fujita K, Kamada M, Shimatani Y, Miyamoto R, Koizumi H, Miyazaki Y, Hatsuta H, Nodera H, Nishida Y, Murayama S, Kaji R: Autopsy-proven Amyotrophic Lateral Sclerosis Coexisted with Parkinson Disease: A Novel Association of TDP-43 Proteinopathy and α -Synucleinopathy. The 66th AAN Annual Meeting. April 26-May 3, 2014, Philadelphia, PA, USA

2. Marwan Sabbagh, John Seibyl, Andrew Stephens, Henryk Barthel, Ishii K, Takao M, Akatsu H, Murayama S, Christopher Rowe, Ana Catafau, Walter Schulz-Schaeffer, Osama Sabri : A negative florbetaben PET scan reliably excludes amyloid pathology as confirmed by histopathology in a large Phase 3 trial. The 66th AAN Annual Meeting. April 26-May 3, 2014, Philadelphia, PA, USA

3. Takao M, Murayama S, Sumikura H, Nogami A, Uchino A, Nakano Y, Hatsuta H, Obata M, Hirose N: Neuropathologic Analysis of 59 Centenarian Brains. The 90th Annual Meeting of the American Association of Neuropathologists. June 12-15 2014, Portland, OR, USA

4. Satake W, Ando Y, Tomiyama H, Kashihara K, Mochizuki H, Murayama S, Takeda A, Hasegawa K, Tsuji S, Yamamoto M, Murata M, Hattori N, Toda T: Exome sequencing of Parkinson's disease in order to identify genetic variants with high disease-risk. 18th

International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. June 8-12, 2014, Stockholm Sweden

5. Sengoku R, Sumikura H, Takao M, Hatsuta H, Nogami A, Uchino A, Saito Y, Murayama S: Clinicopathological characteristics of pure type Lewy body disease with dementia (Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies). 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. June 8-12, 2014, Stockholm Sweden

6. Miyamoto R, Takeuchi T, Sumikura H, Fujita K, Mure H, Morigaki R, Goto S, aaaa, Izumi Y, Kaji R: An autopsy case of predominant generalized dystonia in a patient with cerebellar atrophy. 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. June 8-12, 2014, Stockholm Sweden

7. Sanjo N, Higuma M, Hizume M, Furukawa F, Nakamura Y, Kitamoto T, Hamaguchi T, Morikawa F, Aoki M, Tanaka F, Nishizawa M, Takeda M, Inuzuka T, Sato K, Murai H, Murayama S, Satoh K, Harada M, Uyama N, Fujita K, Saito N, Takumi I, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H: Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999. Asian Pacific Prion Symposium 2014 in Jeju. July 6-7, 2014, Jeju Korea

8. Takatsuki H, Satoh K, Atarashi R, Sano K, Iwasaki Y, Yoshida M, Takao M, Mihara B, Murayama S, Nishida N: Wide distribution of seeding activity in sporadic CJD patients. Asian Pacific Prion Symposium 2014 in Jeju. July 6-7, 2014, Jeju Korea

9. Andrew Stephens, Henryk Barthel, Ishii K, Takao M, Akatsu H, Murayama S, Christopher Rowe, Norman Koglin, Ana Catafau, Walter Schulz-Schaeffer, Marwan Sabbagh, Osama Sabri, John Seibyl: A negative florbetaben PET scan reliably excludes amyloid pathology as confirmed by histopathology. Alzheimer's Association International Conference 2014. July 12-17, 2014, Copenhagen, Denmark.

10. Kitazume S, Kizuka Y, Fujinawa R, Saito T, Iwata N, Saido T, Nakano M, Yamaguchi Y, Hashimoto Y, Matthias Staufenbiel, Hatsuta H, Murayama S, Many H, Endo T, Taniguchi N: Glycosylation regulates degradation of BACE1 in lysosome. Alzheimer's Association International Conference 2014. July 12-17, 2014, Copenhagen, Denmark.

11. Kanemaru K, Kanemaru A, Murayama S: Assessment of CSF α -synuclein levels distinguish dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference 2014. July 12-17, 2014, Copenhagen, Denmark.

12. Murayama S, Saito Y, Members of the Brain Bank Committee, the Japanese Society of Neuropathology: 18th International Congress of Neuropathology 2014. September 14-18, 2014, Rio de Janeiro, Brazil

13. Uchino A, Takao M, Saito Y, Sumikura H, Nakano Y, Hatsuta H, Nishiyama K, Murayama S: Incidence of TDP-43 proteinopathy in aging human brain. 18th

International Congress of Neuropathology 2014. September 14-18, 2014, Rio de Janeiro, Brazil

14. Murayama S, Saito Y: The Brain Bank for Aging Research Project, Tokyo, Japan. Brain Conference 2014 The 3rd Congress of Asian Society of Neuropathology. November 6-8, 2014, Seoul, Korea

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

1.特許取得 なし。

2.実用新案登録 なし。

3.その他 なし。

稀少疾患に関する疫学研究の方法と応用

土井由利子¹⁾

¹⁾ 国立保健医療科学院疫学調査研究分野

研究要旨

HD は人種差が大きく、欧米人に比べ、日本人においてはその稀少性がさらに高いため、日本人に特化した疫学的エビデンスを得ることには難しい面がある。近年、欧米では、世界的な規模で大型の前向き多施設共同研究プロジェクトが進んでいる。本研究では、HD に関する疫学研究の文献レビューを行うとともに、主要な海外の研究プロジェクトに関する情報を収集した。これらの知見・情報が、今後、本邦における HD の疫学研究を実施して行く上で有用なものとなり得るよう取りまとめた。

A. 研究目的

難病は、その稀少性がゆえに治療法や医薬品の開発が進み難いという背景があったが、平成 26 年 5 月 23 日に「難病の患者に対する医療等に関する法律」が成立し、安定的な医療費の助成および療養生活の環境整備とともに、医療に関する調査及び研究を推進することが明記され、平成 27 年 1 月 1 日より施行されることとなった。神経難病の中でも稀少性の高い疾患の一つにハンチントン病 (HD) がある (平成 25 年度末特定疾患医療受給者証所持者数 897 人 (0.7 人/人口 10 万))。

HD は人種差が大きく、欧米人に比べ、日本人においてはその稀少性がさらに高いため、日本人に特化した疫学的エビデンスを得ることは難しい面がある。そこで、本年度は、1) まず、HD に関する疫学研究の文献レビューを行い、これまでに蓄積された研究成果を集約するとともに、2) 近年、欧米を中心に進行している大規模な前向き多施設共同研究の動向に関する情報を収集することを目的とし、今後、それらの知見・情報が HD の疫学研究を実施して行く上で有用なものとなり得るよう取りまとめた。

B. 研究方法

PubMed を用い、キーワードを”Huntington’s disease” “Huntington’s chorea” “Epidemiology

“Cohort” “Environmental factor” “Life style”

“Risk factor”、対象者を 20 歳以上の成人、発表年を 2000 年 1 月 1 日から現在までとし、検索を行った。研究デザインとしては、1) 代表性のある対象集団を用いた Prevalence/Incidence studies、2) 自然史に関する Cohort studies (臨床像、遺伝子、薬物療法、死亡・脱落)、3) 後天的要因に関する横断研究を中心に原文にあたり、加えて、引用されていた文献の中で、2000 年よりも前に発行されていたものであっても重要と思われる文献については、その原文にあたった。さらに、文献レビューを行う中で、主要な研究プロジェクトについて、その公式ホームページへアクセスし、情報を入手した。

なお、本研究は、文献等すでに公表された情報に基づくものなので、研究倫理審査の必要はない。

C. 研究結果

1) Incidence/Prevalence studies

Pringsheim ら¹⁾が 2012 年に発表した HD の incidence/prevalence studies に関するシステマティックレビューに、それ以降に発表された幾つかの新たな研究、2000 年よりも前に発行されていたものであっても重要と思われる研究を加え、表 1 (incidence) と表 2 (prevalence) にまとめた。なお、1990 年以降の研究の多くは、DNA 分

析を用いた確定診断を行っている。

Incidence (/105/year) については、Pringsheim らの行ったメタ・アナリシによれば 0.38

(0.16-0.94) と推計された (文献 4、5、7、10)。英・米・加・豪に比べ、香港・台湾ではその頻度は約 10 分の 1 であった (表 1)。

Prevalence (/10⁵) については、上記のメタ・アナリシによる推計によれば、2.71 (1.55-4.72) と報告されている (文献 3、5、6、9-11、13、15-17、20、21)。Incidence と同様、英・米・加・豪等に比べ、日本・香港・台湾では、その頻度は約 10 分の 1 であった。さらに、同じ国であっても地域差のあることが示唆された (英・豪・日) (表 2)。

近年 (2010 年)、the General Practice Research Database (GPRD) を用いた Evans ら¹⁴⁾ による英国における HD の全国調査では、12.3 という、これまでの先行研究に比べて極めて高い値が報告されている。また、2012 年に、Fisher & Hayden¹⁹⁾ が行ったカナダ (British Columbia) の研究では、DNA 分析による確定診断による推計値は全体で 10.4 (白色人種では 13.2)、これに厳格な臨床診断例も加えた推計値は 13.7 (白色人種 17.2) と報告されている。

2) HD に関する主要な海外のプロジェクト

HD に関する主要な海外のプロジェクトを表 3 にまとめた。1993 年に南北アメリカ・オーストラリア/ニュージーランドを中心に設立された Huntington Study Group (HSG) が、COHORT-HD (Cooperative Huntington's Observational Research Trial)、TRACK-HD (a multi-centre, multi-national prospective, observational biomarker study of premanifest and early stage HD with no experimental treatment)、PREDICT-HD (Neurobiological Predictors of Huntington's Disease)、PHAROS-HD (Prospective Huntington At Risk Observational Study) などのプロジェクトを立ち上げ、将来の臨床試験を見据えて、HD や HD at risk の自然史に関する観察研究 (大規模な前向き多施設共同研究)

を行っている。2003 年には、欧州を中心に、同様の目的で、European HD Network (EHDN) が設立され、REGISTRY-HD (an Observational Study of the EHDN) などのプロジェクトが進行中である。さらに、2012 年には、南北アメリカ、欧州、オーストラリア/ニュージーランドを中心に、Enroll-HD が設立され、HD に関する基本情報や神経学的診察所見だけでなく、血液サンプル (DNA と細胞株) も併せて収集している。20,000 人の HD 患者・近親者のデータを収集することを目標としている。

各プロジェクトが収集する情報は、COHORT-HD と REGISTRY-HD では、主として基本情報および神経学的所見、TRACK-HD と PREDICT-HD では質問票 (基本情報より詳細な情報)、画像および生体試料などである。登録された者は、1 年に 1 回、登録研究施設で診察・検査を受ける。

PHAROS-HD は、HD at risk 者を対象とし、発症に影響を及ぼす要因について究明することを目的としている。初回にブラインドで DNA 分析を実施する (結果は、本人、担当医、研究者に知らせない)。収集する情報は、the Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) を中心に、その他の質問項目 (気分、ライフイベント、HD at risk に対する態度・ビリーフ等) により得られる情報である。登録された者は、9 か月毎 (5 年間) に評価を受ける。

3) 後天的要因等に関する研究

上記のプロジェクトでは、PHAROS-HD (約 1,000 人規模) で^{23, 24)}、食事と発症との関連に関する研究などが進行中である。地中海式食餌 (構成要素) が HD の発症を遅延させる可能性が示唆されている。

上記プロジェクト以外では、比較的小規模の研究が行われている。(1) 男性に比べ、女性の生命予後が良かった。²⁵⁾ (2) 依存 (アルコール、ドラッグ、タバコ) と発症年齢に有意な関連が示唆された (女性においてのみ)。²⁶⁾ (3) カフェイン摂取 (190mg/日を 10 年以上) と発症年齢に