

神経変性疾患領域における基盤的調査研究

研究者代表 中島健二 鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座脳神経内科学分野教授

**研究要旨**

神経変性疾患である1)筋萎縮性側索硬化症、2)脊髄性筋萎縮症、3)原発性側索硬化症、4)球脊髄性筋萎縮症、5)Parkinson病、6)進行性核上性麻痺、7)大脳皮質基底核変性症、8)Huntington病、9)有棘赤血球舞蹈病、10)脊髄空洞症、11)前頭側頭葉変性症、12)Charcot-Marie-Tooth病、13)ジストニア、14)脳内鉄沈着神経変性症、15)筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合の15疾患を対象とし、実態・疫学調査を行い、診断基準や重症度分類の作成・改訂、診療ガイドラインの改訂・作成についての検討を行った。

**研究分担者：**

氏名 祖父江 元  
所属・職 名古屋大学大学院医学系研究科・教授

氏名 長谷川一子  
所属・職 (独)国立病院機構相模原病院・医長

氏名 饗場 郁子  
所属・職 (独)国立病院機構東名古屋病院・部長

氏名 青木 正志  
所属・職 東北大学大学院医学系研究科・教授

氏名 阿部 康二  
所属・職 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授

氏名 小野寺 理  
所属・職 新潟大学脳研究所・教授

氏名 梶 龍兒  
所属・職 徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

氏名 吉良 潤一  
所属・職 九州大学大学院医学研究院・教授

氏名 小久保 康昌  
所属・職 三重大学大学院・招聘教授

氏名 齊藤加代子  
所属・職 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター・教授

氏名 佐々木秀直  
所属・職 北海道大学大学院医学研究科・教授

氏名 佐野 輝  
所属・職 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・教授

氏名 高橋 良輔  
所属・職 京都大学医学研究科・教授

氏名 辻 省次  
所属・職 東京大学医学部附属病院・教授

氏名 土井由利子  
所属・職 国立保健医療科学院・統括研究官

氏名 戸田 達史  
所属・職 神戸大学大学院医学研究科・教授

氏名 中川 正法  
所属・職 京都府立医科大学大学院医学研究科・教授

氏名 野元 正弘  
所属・職 愛媛大学大学院医学系研究科・教授

氏名 服部 信孝  
所属・職 順天堂大学医学部・教授

氏名 村田 美穂  
所属・職 (独)国立精神・神経医療研究センター病院・神経内科診療部長

氏名 村山 繁雄  
所属・職 東京都健康長寿医療センター・部長

氏名 望月 秀樹  
所属・職 大阪大学大学院医学系研究科・教授

氏名 森田 光哉  
所属・職 自治医科大学・講師

氏名 横田 隆徳  
所属・職 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・教授

氏名 吉田 眞理  
所属・職 愛知医科大学加齢医科学研究所・教授

氏名 渡辺 保裕  
所属・職 鳥取大学医学部・講師

## A . 研究目的

神経変性疾患である1)運動ニューロン疾患(筋萎縮性側索硬化症(ALS)、脊髄性筋萎縮症(SMA)、原発性側索硬化症(PLS)、球脊髄性筋萎縮症(SBMA)、2)Parkinson病(PD)関連疾患:PD、進行性核上性麻痺(PSP)、大脳皮質基底核変性症(CBD)、3)舞踏運動関連疾患:Huntington病(HD)、有棘赤血球舞踏病、4)脊髄空洞症、5)前頭側頭葉変性症(FTLD)、6)Charcot-Marie-Tooth病(CMT)、7)ジストニア、8)Pantothenate kinase-associated neurodegeneration/脳内鉄沈着神経変性症(PKAN/NBIA)、9)筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合(紀伊ALS/PDC)の15疾患を対象として実態調査を行って科学的根拠を集積・分析し、エビデンスに基づいた診断基準や重症度分類、診療ガイドラインの改訂・作成を行う。

## B . 研究方法

- 1)診療ガイドラインの作成・改訂について、関連学会や関連研究班と連携して検討する。
- 2)患者・家族の啓発・理解向上・支援に向けて、療養の手引き、診療マニュアルを作成する。
- 3)診断基準や重症度分類について、国際的に使用されているものを参考にすると共に我が国の知見も加えて検討する。
- 4)個人情報管理を厳重に行いながら臨床調査個人票も活用した患者・疫学調査を進める。
- 5)患者・自然歴調査と共に生体試料・ゲノムの収集を進める。
- 6)臨床評価法やすでに報告されている生化学的・神経画像的・遺伝子的な臨床検査の診断における有用性と活用を検討する。

## C . 研究結果

本年度の研究結果を示す。なお、各研究分担者による分担研究報告も参照されたい。

## 1. 神経変性疾患各疾患別の研究結果

### (1) 筋萎縮性側索硬化症(ALS)

1)重症度の改訂に関して検討し、推奨する重症度分類(14ページに示す)を確認した。

2)日本神経学会と連携し、“筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2013”の次の改定に向けての準備的検討を開始した。

1)孤発性ALS患者大規模前向きコホートの臨床バイオリソース・ゲノム遺伝子・不死化細胞を用いた病態解明、治療法開発研究班・ALS前向きコホート JaCALS(研究代表者:祖父江元班員)と連携してALS例の臨床情報や生体試料の収集を進めた。2014年10月末現在で、ALS患者987例、コントロール300例が登録された。

2)ALSに関する医療ニーズと地域医療資源に関する調査を、事務局を九州大学に置いて開始した。本研究班班員および難病医療専門員にアンケートを配布して患者への配布を依頼しており、本年度中に回収を予定で検討を進めた。

3)オランダの研究グループとの共同研究として、ALSの認知症に関する調査であるALS-FTD-Q(Raaphorst J et al Neurology 2012)について、事務局を鳥取大学に置いて調査を開始し、40例の結果を収集した。

4)遺伝性ALSの診断精度の向上に向けて、既知のALS関連遺伝子を検討し、遺伝子型と臨床型の関係を解析した。

### (2) 脊髄性筋萎縮症(SMA)

重症度分類の改訂を行った。14ページに結果を示す。

### (3) 原発性側索硬化症(PLS)

重症度分類の検討と確認を行った。14ページに結果を示す。

全国の神経内科を標榜する728医療施設にアンケート調査を行なって得た358施設(49.2%)よりの回答について解析し、50施設において75症例を診療していることが明らかになった。また、自治医大神経内科における運動ニューロ

ン疾患患者データベースからPLS該当15症例を検討し、発症9年後にALSの病像を呈していることが示された。

#### (4) 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)

重症度分類の改訂を行った。14ページに結果を示す。

#### (5) Parkinson病 (PD)

1) 重症度分類の改訂を行った。15ページに結果を示す。

2) 日本神経学会と連携して診療ガイドライン改訂の作業を開始した。

3) 療養の手引きの改訂に向けて、12月19日に会議を開催して作成への検討を開始した。

4) 自動車運転に関する調査を愛媛大学に事務局を置いて開始した。今年度は愛媛大学病院にて実施した。今後、多施設で対象例数を増やして調査する予定である。

5) 進行期PDの通院・診療状況に関して、大阪大学神経内科通院患者について実施した。今後、多地域での比較検討も含めた多数例・多施設での検討を予定することになった。

6) 自然史、非運動症状調査、臨床サブタイプについて、順天堂大学に通院していた死亡例35症例について検討した。発症年齢と経過年数に負の相関があること、認知症が経過に大きな影響を与えることが示唆され、今後、多施設での検討を予定した。

7) Parkinson病症状を示すがドパミントランスポーターで異常を認めないSWEDDs(Scans Without Evidence of Dopamine Deficits)に関するアンケート調査について、来年度の実施予定で調査用紙を作成した。

#### (6) 進行性核上性麻痺 (PSP)

1) 臨床亜型別の診断基準の作成を行い、本年度は新潟大学を中心に、小脳性運動失調を主徴とする進行性核上性麻痺 (PSP-C) の診断基準を作成した (7ページに示す)。

2) 自然歴調査と共に生体試料収集を行う共

同研究 Consortium (Japanese Longitudinal Biomarker Study in PSP and CBD Consortium: JALPAC) を立ち上げ、事務局を鳥取大学に置き、20施設において各施設の倫理委員会承認を受けて収集を開始した。現在、8症例の収集を行ったところである。なお、さらに14施設において各施設倫理委員会へ申請中であり、今後本JALPACに参加する施設が増加する予定である。

3) 日本神経学会と連携し、認知機能障害については認知症疾患診療ガイドライン改訂において検討中で、二回の委員会を9月15日、12月21日に開催して作業が進行中である。認知機能障害以外を含めたPSP全体としてのガイドラインを新たに作成する予定で、第一回の委員会を12月20日に開催して作成分担を決定し、クリニカルクエスチョン (CQ) を作成中である。

#### (7) 大脳皮質基底核変性症 (CBD)

1) 病理診断例における臨床診断基準のvalidation検討について、第一回の会議を12月19日に開催し、検討を行った。

2) 日本神経学会と連携し、CBDの認知機能も対象としている認知症疾患診療ガイドラインを改訂する予定で、二回の回委員会を9月15日、12月21日に開催して作業を進めている。認知機能以外に関するガイドラインは、前述のPSPのガイドラインと共に、作成する予定にした。

3) JALPACによる自然歴調査・生体試料収集を進めた。

#### (8) Huntington病 (HD)

1) 重症度分類の改訂を行った。16-19ページに結果を示す。また、診断基準の案を診断指針として作成した。8ページに結果を示す。

2) 診療ガイドラインの策定・改訂について、事務局を相模原病院に置き、第一回の検討会議を9月5日に開催し、日本神経治療学会と連携して策定作業を進めた。

3) HDの進行に及ぼす後天的要因に関する調査について、事務局を相模原病院に置き、平成

26年10月12日に会議を開催して作業を進めた。

### (9) 有棘赤血球舞踏病

1) 診療ガイドラインの策定：事務局を相模原病院に置き、第一回の検討会議を9月5日に開催し、作業を進めた。

2) 重症度分類についても改訂した。16-19ページに結果を示す。

### (10) 脊髄空洞症

家族例を中心とした全国調査を、事務局を北海道大学に置いて一次アンケート調査を実施し、7施設からの家族例を把握した。今後、二次調査を予定している。

### (11) 前頭側頭葉変性症 (FTLD)

1) 診断基準を策定した。9-12ページに結果を示す。

2) 重症度分類を策定した。20ページに結果を示す。

3) FTLDの記載がある認知症疾患治療ガイドライン2010の改訂を日本神経学会と連携して策定作業を進めた。

4) 孤発性ALS患者大規模前向きコホートの臨床バイオリソース・ゲノム遺伝子・不死化細胞を用いた病態解明治療法開発研究班・JaCALS研究(研究代表者：祖父江元班員)と連携して12月1日に前頭側頭葉変性症の前方向的臨床情報収集研究(FTLD-J)会議を開催して協議し、実態調査や自然歴の調査体制の構築を検討した。

### (12) Charcot-Marie-Tooth病 (CMT)

1) “シャルコー・マリー・トゥース病の診療向上に関するエビデンスを構築する研究”班(研究代表者：中川正法班員)と連携して研究を進めており、CMT Patient Registry(CMTPR)システムを構築し、今後、診療状況や自然経過を検討する体制を整備した。

### (13) ジストニア

1) “ジストニアの分子病態解明と新規治療法開発”班(研究代表者：梶龍児班員)と連携

し、診断基準や重症度分類を策定した。13、16-19ページに結果を示す。また、Japan Dystonia Consortiumを構築して、今後、臨床情報、遺伝子型、治療に関して検討する体制を整備した。

2) 日本神経学会と連携して診療ガイドラインの策定を9月14日、12月21日に委員会を開催して、作業を進めた。

### (14) Pantothenate kinase-associated neurodegeneration/脳内鉄沈着神経変性症(PKAN/NBIA)

診断基準や重症度分類の策定に向けて検討した。

### (15) 筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合(紀伊ALS/PDC)

2000年～2014年の症例レジストリーを構築し、臨床データベースを、三重大学を中心に作成した。

## 2. 神経変性疾患全体に関連した研究

### (1) 遺伝子診断サービス体制の構築

“神経疾患の集中的な遺伝子解析及び原因究明に関する研究”班(研究代表者：辻省次班員)と連携して、遺伝子診断サービス体制の構築に関する検討を開始した。

### (2) ブレインバンクネットワーク構築

神経変性疾患の検討には神経病理診断が必要であり、そのネットワークの構築について検討した。

## 3. 研究班全体に関連する活動

### (1) ホームページの設置

本研究班の活動や研究成果を周知し、神経変性疾患の啓発を進めて行くことなどを目的として、本研究班のホームページを立ち上げた(<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/>)。

### (2) 連絡会議、ワークショップ

本年から研究を開始した本研究班は、これまでの研究体制と多く変わるようになった。そこで、平成26年7月25日に連絡会議を開催して研

究班の研究の進め方について討議した。また、同日にワークショップも開催し、神経変性疾患領域における最新の研究についての講演を企画して討議を行った（21ページ）。

### (3) 研究班会議

平成26年度の研究成果発表会として、平成26年12月19・20日に班会議を開催して研究成果について討議した（22-23ページ）。

## D . 考察

国が推進する難治性疾患克服研究事業が、2014年度に大きく変わろうとしている。本研究事業は、がん、生活習慣病、感染症、精神病、薬剤が原因の疾患など、他の研究事業で対象となっている疾患以外の疾病に関して、原因不明（病態が不明なもの）、治療方法が確立していない、稀少な疾病、生活面への長期の支障といった4要素を満たす疾病が対象となっており、政策研究事業と実用化研究事業の二つの研究事業からなる。昨年度までは両者を含めた研究を展開するような研究班が組織され、神経変性疾患については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））“神経変性疾患に関する調査研究”班が政策研究と治療法開発に向けての実用化研究の両者を行っていた。今年度から、政策研究と実用化研究の二つの研究事業に分かれて研究に取り組むことになった。

本研究班は神経変性疾患領域の政策研究を担当し、診断基準・診療ガイドラインの作成・改訂・普及、疫学研究、難病患者QOL調査などを行う。客観的な指標に基づく疾患概念の確立していない稀少難治性疾患について、科学的根拠を集積・分析し、患者の実態把握を行い、全国規模の客観的な指標に基づく診断基準・重症度分類を確立していくように研究を進める。一方、客観的な指標に基づく疾患概念が確立されている疾患に対しては、エビデンスに基づいた

全国共通の診断基準・重症度の改正、診療ガイドライン等の確立や改正及び普及などを行うように、研究を展開する。具体的な成果として、診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの策定・改訂・学会承認が求められている。

平成26年度は、本研究班の予定されている研究期間3年間の1年目であり、本格的な研究実施の準備的活動が主であったが、概ね計画を達成できた。来年度の本格的な研究の進展が期待される。

## E . 結論

平成26年には下記の研究を実施した。

- ・ALSの重症度改訂について検討し、臨床情報・生体試料収集、医療ニーズに関するアンケート調査を実施した。ALS-FTD-Q調査を開始（調査例数：40例）した。臨床的進行様式の解析を進めた。

- ・SMA、PLS、SBMAの重症度分類の改訂を検討した。

- ・PDの重症度分類改訂、診療ガイドライン改訂、療養の手引きの改訂（項目や執筆予定者を決定）の検討を開始した。運転、診療状況、自然史などの調査を分担研究者各自の施設で行い、基本的な検討を行った。

- ・PSPについて、小脳性運動失調を主徴とする臨床亜型であるPSP-Cの臨床診断基準を作成した。JALPACを立ち上げて自然歴調査・生体試料収集を開始した。診療ガイドライン策定・改訂について、執筆の分担を決定し、CQを作成中である。

- ・CBDに関して、病理診断例における臨床診断基準検証、診療ガイドライン改訂、JALPACによる自然歴調査・試料収集研究を開始した。

- ・HDの重症度分類改訂、診断基準作成、診療ガイドライン策定、後天的要因調査を開始した。

- ・有棘赤血球舞踏病の診療ガイドライン策定、重症度分類改訂の検討を開始した。

- ・脊髄空洞症の家族例についてアンケート調査を行った。

- ・FTLDの診断基準や重症度分類策定、ガイドライン改訂、実態調査や自然歴調査、療養の手引

きの作成の検討を進めた。

- ・CMTのRegistryシステムを構築した。
- ・ジストニアの診断基準、臨床情報調査体制、診療ガイドラインの検討を開始した。
- ・PKAN/NBIAの診断基準や重症度分類の検討を開始した。
- ・紀伊ALS/PDCの臨床データベース作成を開始した。
- ・遺伝子診断サービス体制やブレインバンクネットワークの構築について検討した。
- ・研究班活動や研究成果の周知、神経変性疾患の啓発などの目的に、本研究班のホームページを立ち上げた。

## **F . 研究発表**

### 1 . 論文発表

1) Tanaka K, Wada-Isoe K, Yamamoto M,

Tagashira S, Tajiri Y, Nakashita S, Nakashima K. Clinical evaluation of fatigue in Japanese patients with Parkinson's disease. Brain Behav. 2014; 4(5):643-9. 論文リストは、“ III . 研究成果の刊行に関する一覧表 ” を参照されたい。

## **G . 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