

情報の揃った生体試料を共通のプロトコールに基づいて収集する体制が整った。本研究によって多数例の臨床情報と生体試料が収集されることによって PSP/CBD の原因究明、治療方法の開発に貢献できることが期待される。

## E. 結論

全国共同研究による PS の生体試料収集に向けて研究協力体制が整備された。今後、本研究をさらに推進することにより、多数例での生体試料収集が望まれる。

## 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) Mika Yamawaki, Kenji Wada-Isokie Yamamoto, Satoke Nakashita, Yusuke Uemura, Yoshimitsu Takahashi, Takeo Nakayama and Kenji Nakashima. Association of cerebral white matter lesions with cognitive function and mood in Japanese elderly people: a population-based study. *Brain and Behavior*, 2015 Mar;5(3):e00315. doi: 10.1002/brb3.315. Epub 2015 Feb 3.
- 2) Yoshita M, Arai H, Arai H, Arai T, Asada T, Fujishiro H, Hanyu H, Iizuka O, Iseki E, Kashihara K, Kosaka K, Maruno H, Mizukami K, Mizuno Y, Mori E, Nakajima K, Nakamura H, Nakano S, Nakashima K, Nishio Y, Orimo S, Samuraki M, Takahashi A, Taki J, Tokuda T, Urakami K, Utsumi K, Wada K, Washimi Y, Yamasaki J, Yamashina S, Yamada M. Diagnostic Accuracy of <sup>123</sup>I-Meta-Iodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy in Dementia with Lewy Bodies: A Multicenter Study. *PLoS One*. 2015 Mar

20;10(3):e0120540. doi: 10.1371/journal.pone.0120540. eCollection 2015.

- 3) Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Dürr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, Tsuji S. Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2 (4). 417-426.
- 4) Nomura T, Inoue Y, Kagimura T, Kusumi M, Nakashima K. Validity of the Japanese version of the REM Sleep Behavior Disorder (RBD) Screening Questionnaire for detecting probable RBD in the general population. *Psychiatry Clinical Neurosciences* 2015; 69. 477-482.
- 5) Yamakawa M, Uchino K, Watanabe Y, Adachi T, Nakanishi M, Ichino H, Hongo K, Mizobata T, Kobayashi S, Nakashima K, Kawata Y. Anthocyanin suppresses the toxicity of A $\beta$  deposits through diversion of molecular forms in in vitro and in vivo models of Alzheimer's disease. *Nutr Neurosci* 2015.

- 6) Watanabe Y, Kazuki Y, Kazuki K, Ebiki M, Nakanishi M, Nakamura K, Yoshida, Yamakawa M, Hosokawa H, Ohbayashi T, Oshimura M, Nakashima K. Use of a Human Artificial Chromosome for Delivering Trophic Factors in a Rodent Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Ther Nucleic Acids* 2015, e253.
- 7) Ida M, Ando M, Adachi M, Tanaka A, Machida K, Hongo K, Mizobata T, Yamakawa M, Watanabe Y, Nakashima K, Kawata Y. Structural basis of Cu, Zn-superoxide dismutase amyloid fibril formation involves interaction of multiple peptide core regions. *Original Article* 2015; 4(4): 181-189.
- 8) Sato Y, Nakatani E, Watanabe Y, Fukushima M, Nakashima K, Kannagi M, Kanatani Y, Mizushima H. Prediction of prognosis of ALS: Importance of active denervation findings of the cervical-upper limb area and trunk area. *Original Article* 2015, 181-189, 2015.
- 9) Kawase S, Kowa H, Suto Y, Fukuda H, Kusumi M, Nakayasu H, Nakashima K. Plasma Brain Natriuretic Peptide is a Marker of Prognostic Functional Outcome in Non-Cardioembolic Infarction. *Journal Stroke Cerebrovascular Diseases* 2015; 24(10): 2285-2290.

## 2.学会発表

- 1) Nomura T, Inoue Y, Nakashima K. Olfactory Dysfunction in Patients with parkinson's disease complicated REM sleep behavior. *World Congress on Sleep Medicine*.
- 2) Nomura T, Tanaka K, Tajiri Y, Yamasaki S, Hamada M, Inoue Y, Wada K, Nakashima K. Association between dementia and probable

REM sleep behavior disorder (RBD) using the Japanese version of the RBD screening questionnaire in patients with Parkinson's disease.

19TH INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS

- 3) Wada-Isoe K, Tanaka K, Kishi M, Nakashita S, Tajiri Y, Tagashira S, Yamamoto M, Nakashima K. Longitudinal study of mild parkinsonian signs in elderly people in Japan. *19TH INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS*
- 4) Tagashira S, Wada-Isoe K, Tanaka K, Tajiri Y, Nakashima K. A study on subjective and objective freezing phenomena in Parkinson's disease. *19TH INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS*
- 5) Watanabe Y, Beeldman E, Raaphorst J, Adachi T, Ito S, Nakashima K. and The ALS-FTD-Q-J research group. Establishment and validation of Japanese version of the ALS-FTD-questionnaire. *XXII World Congress of Neurology-WCN* 2015.
- 6) Nakashita S, Tajiri Y, Wada-Isoe K, Nakashima K. The association with cognitive function in Lewy body disease: The study of serum biomarkers. *XXI World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders*.
- 7) Takigawa H, Ikeuchi T, Aiba I, Shimohata T, Tokuda T, Morita M, Onodera O, Murayama S, JALPAC study group, Nakashima K. Japanese Longitudinal Biomarker Study in PSP and CBD (JALPAC): a prospective

- multicenter PSP/CBD cohort study in Japan. XXI World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders.
- 8) Ikeuchi T, Takigawa H, Aiba I, Shimohata T, Tokuda T, Morita M, Onodera O, Murayama S, Nakashima K. A longitudinal observational study of a cohort of patients with PSP/CBD: the JALPAC study. CurePSP International Research Symposium, La Jolla, CA.
- 9) 瀧川洋史, 古和久典, 中島健二. 進行性核上性麻痺における body mass index(BMI)と神経症候に関する検討. 第 30 回日本静脈経腸栄養学会学術集会.
- 10) 伊藤 悟, 中曾一裕, 中島健二. SOCE dysfunction enhances alpha-synuclein cytotoxicity. 第 56 回日本神経学会学術集会
- 11) 田頭秀悟, 和田健二, 田中健一郎, 田尻佑喜, 中島健二. パーキンソン病におけるすくみ現象の自覚と他覚に関する検討 第 56 回日本神経学会学術集会
- 12) 野村哲志, 井上雄一, 田中健一郎, 中島健二. パーキンソン病患者における Restless legs syndrome/leg motor restlessness の臨床経過 第 56 回日本神経学会学術集会
- 13) 渡辺保裕, 中島健二, ALS-FTD-Q リサーチグループ. ALS-FTD-Q: 筋萎縮性側索硬化症と前頭側頭型認知症の認知・行動 第 56 回日本神経学会学術集会
- 14) 瀧川洋史, 古和久典, 中島健二. 進行性核上性麻痺における誤嚥に関連した要因の検討 第 56 回日本神経学会学術集会
- 15) 安井建一, 中下聡子, 足立芳樹, 渡辺保裕, 古和久典, 中島健二. CACNA1a 遺伝子 CAG リピート数が SCA6 発症年齢に及ぼす影響. 第 98 回日本神経学会 中国・四国地方会
- 16) 野村哲志, 柏原建一, 前田哲也, 坪井義夫, 瀧川洋史, 三嶋卓也, 中島健二. パーキンソン病に合併したレム睡眠期行動異常症に対するラメルテオンの有効性(多施設オープン試験) 第 40 回日本睡眠学会学術大会
- 17) 伊藤 悟, 中曾一裕, 中島健二. Inhibition of TRPC1 induces cytotoxicity with alpha-synuclein oligomerization. 第 38 回日本神経科学大会
- 18) 中下聡子, 和田健二, 田尻佑喜, 中島健二. Lewy 小体病における血清<sup>α</sup>イマーカーの縦断的検討 第 34 回日本認知症学会学術集会
- 19) 野村哲志, 中島健二. パーキンソン病における睡眠の位置づけ-RBD を中心に- 第 68 回 日本自律神経学会
- 20) 中西真実, 渡辺保裕, 中島健二. 神経栄養因子高発現間葉系幹細胞を用いた細胞シート移植による ALS 治療の試み 第 33 回日本神経治療学会総会
- 21) 和田健二, 岸 真文, 中下聡子, 山本幹枝, 田中健一郎, 中島健二. 軽度パーキンソン徴候の発症関連因子の検討. 第 33 回日本神経治療学会総会
- 22) 安井建一, 矢部一郎, 吉田邦広, 金井数明, 澤井 摂, 新井公人, 伊藤瑞規, 小野寺理, 足立芳樹, 佐々木秀直, 桑原 聡, 祖父江元, 西澤正豊, 中島健二. 脊髄小脳失調症 6 型の多施設共同自然史研究. 第 33 回日本神経治療学会総会
- 23) 濱田実央, 和田健二, 田尻佑喜, 高橋佑佳, 中島健二. パーキンソン病における視空間認知機能評価の検討. 第 33 回日本神経治療学会総会
- 24) 瀧川洋史, 上利 崇, 近藤慎二, 山本幹枝, 河瀬真也, 田頭秀悟, 渡辺保裕, 古和久典, 中島健二. Vim-DBS 後に GPi-DBS 追加が

有効であった進行期パーキンソン病の1  
例

第99回日本神経学会中国・四国地方会  
25)瀧川洋史, 阪田良一, 岸 真文, 中下聡子,  
渡辺保裕, 中島健二. パーキンソン病の臨  
床像を呈しながらDAT-scanでは異常を示  
さなかったSWEDDsと考えられた1症例  
第27回日本老年医学会中国地方会

#### H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

- 1.特許取得
- 2.実用新案登録
- 3.その他

特になし

## 当科における JALPAC への取り組み

報告者氏名 山下徹、太田康之、佐藤恒太、阿部康二  
所属：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

### 研究要旨

パーキンソン病，進行性核上性麻痺（PSP），皮質基底核変性症（CBD），多系統萎縮症などの神経変性疾患などを含めたパーキンソン症候群の研究を推進し、病気の進行と共に変化する診断・評価マーカーの検索，病態解明，治療法の開発が望まれている。そのため当科も2014年12月より、それぞれの患者の正確な臨床情報と生体試料（血液、髄液）の収集を行う JALPAC 研究に積極的に参加してきた。現在までのところ、臨床研究倫理委員会並びにヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会への書類審査承認を受け、進行性核上性麻痺患者4名と、大脳皮質基底核変性症患者1名のリクルートを行ってきた。今後もさらに各疾患患者のリクルートならびに患者の正確な臨床情報と生体資料の収集を行っていく予定である。

### A. 研究目的

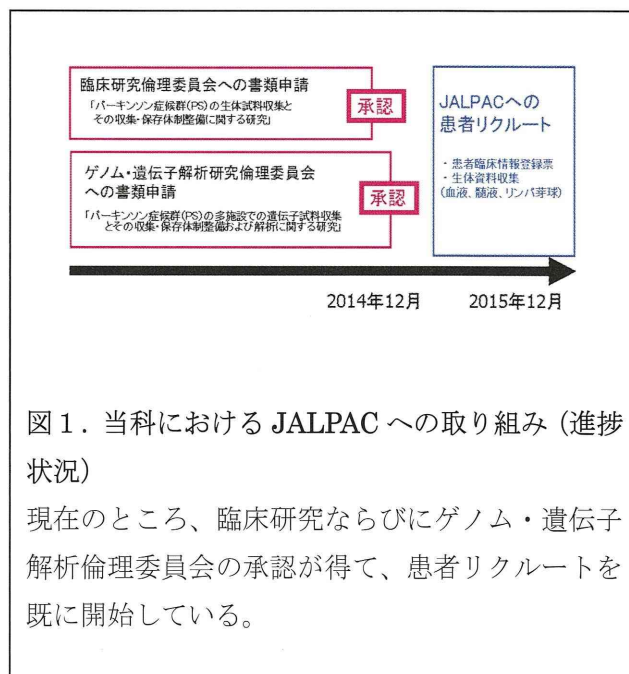
パーキンソン病，進行性核上性麻痺（PSP），皮質基底核変性症（CBD），多系統萎縮症などの神経変性疾患などを含めたパーキンソン症候群の研究を推進し、病気の進行と共に変化する診断・評価マーカーの検索，病態解明，治療法の開発に活用することを目的とする。

### B. 研究方法

そのために、それぞれの患者の正確な臨床情報と生体試料（血液、髄液）の収集を行っている JALPAC 研究に積極的に参加、協力する。

（倫理面への配慮）

本研究は臨床研究倫理委員会並びにヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会の審査承認を受けた。



### C. 研究結果

現在、JALPAC 研究に積極的に参加するために、臨床研究倫理委員会並びにヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会へ申請を行い、承認された。現在、図 2 のように各疾患患者のリクルートを進めており、今後も継続的に生体資料の収集を行っていく予定である。

### D. 考察

これまでは、病歴や神経学的所見、画像所見とも併せて比較的典型例と思われる進行性核上性麻痺や大脳皮質基底核変性症患者のリクルートを行ってきた。しかしながら、疾患スペクトラムの広がりを探るためにも、今後は各疾患の特徴を併せ持ったオーバーラップ疾患と思われる患者も含め、多様な患者群の登録を進めていく予定である。

### E. 結論

今後も精力的に、PSP/CBD を中心とした多様な疾患群の患者リクルートを行っていく。

### G. 研究発表

#### 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）

なし

**これまでJALPACへの登録患者の内訳**

- 進行性核上性麻痺 (PSP)                    3名  
68歳男性 経過12年 PSPRS-J 41、父親と従姉妹に類症  
74歳女性 経過 4年 PSPRS-J 20  
77歳男性 経過 2年 PSPRS-J 18
- 大脳皮質基底核変性症 (CBD)            1名  
82歳男性 経過1.5年 右手の使いづらさから発症

図 2. これまでは比較的典型例に限定して患者のリクルートを行ってきた。

## タウ陽性アストロサイトの形態に着目して PSP 関連タウオパチーの分類を試みる

豊島靖子<sup>1)</sup>、横山裕一<sup>2)</sup>、小野寺 理<sup>3)</sup>、高橋 均<sup>1)</sup>、柿田明美<sup>1)</sup>

1) 新潟大学脳研究所 病理学分野、2) 新潟大学医学部 精神神経科

3) 新潟大学脳研究所 神経内科学分野

### 研究要旨

進行性核上性麻痺（PSP）は臨床的にパーキンソニズムと認知症を呈し、病理組織学的にはタウ蛋白の異常蓄積を認めるタウオパチーの中の代表的な1疾患である。剖検例の検索では、神経原線維性変化とタウ陽性グリアを伴う変性を脳幹、基底核や大脳皮質に認め、房状アストロサイト（tuft-shaped astrocyte; TA）の出現を認める。本疾患は変性が一般的に広範にわたり、その程度や範囲が症例ごとに多様である。一方で、Pallido-nigro-lusian atrophy (PNLA)は、PSP 様の変性が淡蒼球-黒質-視床下核に限局し、TA に似たタウ陽性アストロサイトが少数認められる。このタウ陽性アストロサイトの形態学的特徴は明らかにされておらず、PNLA と PSP を病理組織学的に区別する存在になり得るかについての詳細な検討はなされていない。我々はアストロサイトのタウ病理に注目し、PSP 類縁疾患剖検例の臨床経過および病理組織学的所見を再検討した。その結果、TA 類似の特徴的な形態のアストロサイトを持つ群では、臨床的には早期発症、長期経過、寝たきりになりにくい特徴を認めた。さらにそれらの群のうちには病変分布と変性の程度が PSP と PNLA の中間と評価される群があり、PSP 類縁疾患は3群に分類されることが示唆された。

### A.研究目的

進行性核上性麻痺(PSP)<sup>1)</sup>は、臨床的にパーキンソニズムと認知症を主症状とし、その臨床症状の多様性から、PSP form as Richardson's syndrome (RS)、PSP-parkinsonism (PSP-P)、PSP-corticobasal syndrome (CBS)、PSP-pure akinesia with gait freezing (PAGF) など、多くの病型が報告されている。一方、病理組織学的な検索では、神経原線維性変化とタウ陽性グリアを伴う変性を広範囲に認め、変性部位に tuft-shaped astrocyte (TA)の出現を特徴とする<sup>2)</sup>。本邦からの報告が多い Pallido-nigro-lusian atrophy (PNLA)<sup>3)</sup> は、変性が淡蒼球、黒質、ルイ体に限局する PSP の亜型と考えられているが、これまで変性部位の広がり以外に、両者の病理組織学的相違点は明らかにされていない。我々は PNLA 剖検例において、TA に類似するものの突起が短く太い特徴的なタウ陽性アストロサイトを観察し、平成24年の班会議において報告した。病理組織学的に PSP と PNLA を分

け、後方視的に臨床情報を詳細に検討することで、PSP 関連疾患の予後に関わる因子を抽出することができれば、臨床の場で診療に携わる医師や患者に有意義な情報となることが予想される。そこで我々は、PSP 関連疾患と病理診断された症例を、タウ蓄積アストロサイトの形態の違いを中心に分類し、それぞれの群の運動機能予後に関係する因子について臨床病理学的に検討した。

### B.研究方法

(研究を始めるにあたって、新潟大学医学部倫理委員会において承認を得た)

PSP 関連疾患と病理診断された連続剖検例 PSP 関連疾患 40 剖検例 (含 PSP, atypical PSP, PNLA etc.) を対象として以下について検討した。

#### 1. タウ陽性アストロサイトの形態学的観察

1) リン酸化タウ抗体 (AT8) 免疫染、Gallyas-



## Braak 染色 (G-B)

- 2) 三次元構造解析
- 3) 超微細構造解析

2. タウ陽性アストロサイトの形態により 2 群に分類
3. eTA 群 18 例のタウ病変分布によるクラスター解析
4. 病理組織学的所見解析 ( 神経細胞脱落およびタウ病変についての組織学的半定量解析 )
5. 臨床データ解析 ( 両群の臨床経過を後方視的に解析 )
6. 生化学的解析 (Western blotting: 淡蒼球のサルコシル不溶画分を用いた )
7. *MAPT* 遺伝子解析 ( 若年発症例 )。

## C. 研究結果

1. タウ関連病理に関して、まず 2 種類のタウ陽性アストロサイト (TA と eTA) を同定した。TA (図 1 A, C) と比較して、eTA は、形態が不規則で核近傍に短く太い突起様にタウの蓄積が観察された (図 1 B, D)。G-B 銀染色によるアストロサイトの病理組織像により、40 例を 2 群に分類し、それぞれ TA 群 (n=22, 男 13/女 9) と eTA 群 (n=18, 男 8/女 10) とした。AT8 陽性 TA は、細長い放射状の突起様構造を示し、eTA は、短く太い構造を示した。IMARIS を用いて同一サイズのボクセル内で測定した。AT8 陽性構造物の比較では、TA が eTA より有意に大きく、それを構成する粒子の大きさが小さく数が多いという結果を得た (図 2)。包埋前免染法を用いた免疫電子顕微鏡像では、TA 群では AT8 陽性構造が核から遠位に伸びる細長い突起として観察された。一方 eTA 群では AT8 陽性構造が核近傍に集中していた。電子顕微鏡強拡大像では、両群で約 10-13 nm 径の細管構造 (straight tubules) から成る繊維束が認められた
2. 3. TA 群は 22 例、eTA 群は 18 例であった。eTA 群 18 例は全体にタウ病理の程度が軽いとい

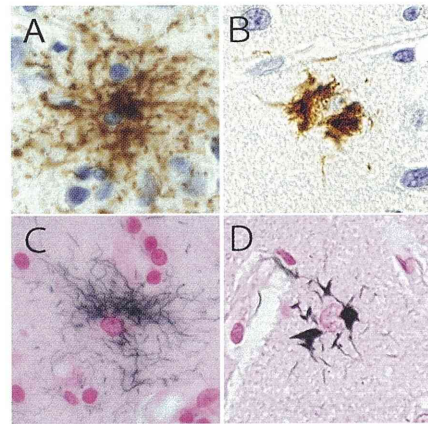


図 1. TA (A, C) と eTA (B, D)

A, B: AT-8 免疫染色 C, D: Gallyas-Braak 染色

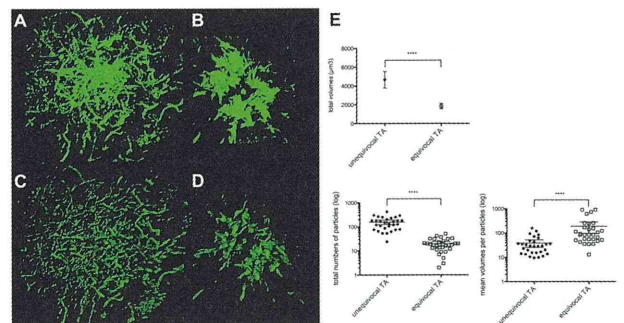


図 2. TA (A, C) と eTA (B, D) の比較で、大きさ (E 上段) と構成する粒子の数 (E 下段左) と大きさ (E 下段右) に有意差が認められる

う特徴があり、その中には病変が PNL に局限する症例と、PNL を超えて病変が広がっている症例があることがわかった。タウ病変分布によりクラスター解析を行った結果、運動野、橋核、小脳歯状核などのタウ病理の強さによって、18 例の eTA 群が 9 例ずつの 2 群に分類された。本研究では、この 2 群を PNLA type1、type2 とした (図 3)。

4. TA 群は eTA 群に比べ運動野、中脳被蓋、橋核、小脳歯状核の神経細胞脱落とタウ関連病理の程度が強かった一方、淡蒼球・黒質・視床下核 (PNL) では、神経細胞脱落の程度が PNLA



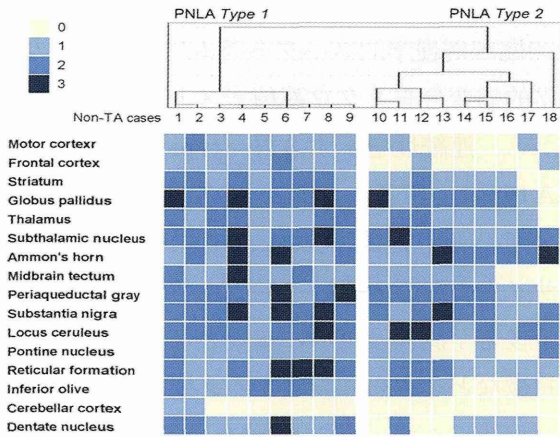


図 3. eTA 群 タウ病変の有無によるクラスター解析

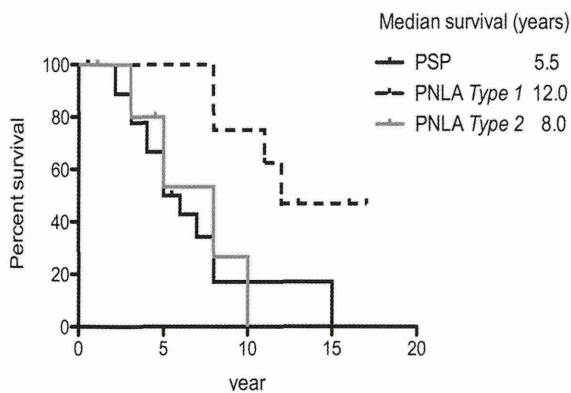


図 4. 発症から車イスになるまでの時間は PNL type1 が有意に長い。

type1, 2 群が PSP 群より強かった。既報で PNL の特徴とされているスフェロイドの出現は各群で差を認めなかった

5. 発症後 2 年以内の認知機能障害は、TA 群で有意に多くみられた ( $p < 0.05$ )。開眼失行を含む開眼困難は PNL type1 群に優位に多く認められた ( $p < 0.05$ )。統計学的有意差を認めなかったものの、PSP の古典的の症状である垂直方向眼球運動制限、転倒、姿勢反射障害、寡動は初期の段階で TA 群に多い傾向があった。一方で、振戦とすくみ足は全経過中で eTA 群に多い傾向があった。図 4 に示すように、発症から歩行不能 (車イス) になるまでの生存期間中央値は PNL type 1 群

で有意に長かった ( $p < 0.05$ )。PNL の臨床的特徴とされる表現形である純粹無動症 (または predominantly akinesia) は、eTA 群のみで認められた。

6. 脱リン酸化後の画分では、TA 群 (PSP 群)、eTA 群 (PNL type 1, type2) とともに CBD と共通の 4R を示すバンドを認めた。脱リン酸化未処理の画分では、CBD では 37kDa のバンドパターンを示したのに対し、TA 群 と eTA 群の低分子量 C 末断片化は 33kDa の従来の PSP バンドパターンを示した。

7. 若年発症を認めた 2 症例で *MAPT* 変異を検索したが、異常は認められなかった。

#### D. 考察

近年、Ahmed ら<sup>4)</sup>は 400 以上の PSP 連続剖検例のうち、PNL に強い変性を認めるものの、PSP で通常冒される運動野、線条体、橋核および小脳歯状核の変性とタウ蓄積が軽度にとどまる 8 症例を見だし、この群を PSP-PNL として PSP の一亜系と位置づけた。Ahmed らはその病理組織学的特徴として軸索スフェロイドが淡蒼球と黒質に多数出現することと、少数の TA を認めたことを報告している。神経細胞脱落とタウ関連病理の強度に基づく、PSP-PNL は本研究の eTA 群に合致すると考えられた。Ahmed らは運動野や尾状核におけるタウ関連病理の強度が PSP と PSP-PNL を区別する上で有用であるとしているが、本研究ではタウ関連病理の強さに加えてタウ陽性アストロサイトの形態の違いが PSP と PSP-PNL を区別する上で重要であることが示唆された。さらに、本研究では軸索スフェロイドは PSP-PNL (eTA 群) の特異的所見ではないと考えられた。

臨床データ解析の結果、eTA 群には早期発症、長期経過、運動機能が比較的保たれるという特徴が認められた。罹病期間の長さは、eTA 群において運動野の神経細胞脱落とタウ関連病理が軽度であることが関与している可能性が考えられる。ま

た, eTA 群は病初期には PD と診断されやすく, 純粋無動症がみられやすいという特徴は興味深い. Ahmed らは典型的な PSP との比較で, PSP-PNLA がより早期に発症し緩徐進行性であることを述べている. さらに, 開眼失行は PSP-PNLA のみにみられたと報告しているが, 本研究においても, 開眼失行を含む開眼困難はとくに PNLA type1 群でより高頻度に認められた. 我々の研究では PNLA type1 の運動機能が他の群に比べて有意に末期まで保たれることが示されたが, 診察上開眼困難を認めるような症例は機能予後が比較的良好と患者本人や家族に説明することが可能かもしれない.

Ahmed らの報告では, 400 例以上の PSP 剖検例で 8 例 (<2.0%) のみが PSP-PNLA と診断されたのに対し, 本研究では 40 例の PSP と PSP 関連疾患の連続剖検例に, 18 例の eTA 群 (PSP-PNLA) が含まれており, 疾患頻度が大きく異なっていた. 本研究に用いた剖検例に臨床診断困難例 (初期に PSP と診断されにくい症例) が多く含まれているというバイアスはあるものの, 本研究の結果と元々 PNLA の報告が本邦から多くなされてきたという事実をふまえると, コーカサス人種と異なる人種的背景を持つ日本人において, PSP-PNLA と関連する何らかのリスクファクターが存在している可能性が高いと推察される.

不溶性タウのイムノブロットでは, TA 群 (PSP 群) と eTA 群 のいずれにおいても 4R タウが確認された. さらに脱リン酸化処理前の不溶画分のイムノブロットでは 33-kDa の断片を認め, PSP と PNLA で共通の生化学的特徴が示された.

Mori らは PNLA のイムノブロット解析の結果, PNLA が PSP や CBD と同様の 4R タウオパチーであることを報告したが, 我々の知る限り, これまで PNLA の症例で PSP の生化学的特徴が明確に示されたことはなく, 重要な所見と考える

## E. 結論

PSP の臨床病理学的スペクトラムは広く, その組織学的病変分布とタウ蓄積アストロサイトの形態から, 連続性を示す 3 群 (typical PSP, PNLA type1, PNLA type2) の存在が示唆された. 今回の研究では明らかにできなかったアストロサイトの形態の違いに関係する分子の探索や, 予後を予測するために重要となる臨床症状上の特徴などをさらに検討する必要がある.

謝辞: 本研究に際しまして, 貴重な症例のご協力を頂きました国立病院機構相模原病院 長谷川一子先生に深謝いたします.

## 文献

1. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J *Arch Neurol* 10:333-359, 1964
2. Komori T *Brain Pathol* 9:663-679, 1999
3. Contamin F, Escourolle R, Nick J et al. *Rev Neurol* 124: 107-120, 1971
4. Ahmed Z, Josephs KA, Gonzalez J, et al. *Brain* 131:460-472, 2008

## F. 健康危険情報

なし.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Yokoyama Y, Toyoshima Y, Shiga A et al. Pathological and clinical spectrum of progressive supranuclear palsy: with special reference to astrocytic tau pathology. *Brain Pathol* in press

### 2. 学会発表

第 55 回神経病理学会総会学術研究会 横山裕一から「Astrocyte におけるタウの蓄積像に着目した PSP 関連タウオパチーの連続性について」  
2014 年 6 月 東京

## H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

なし.

## 陽電子放出断層撮影による進行性核上性麻痺の客観的重症度指標の確立

戸田 達史<sup>1)</sup>

遠藤 浩信<sup>1), 2)</sup>、島田 斉<sup>2)</sup>、市瀬 正則<sup>2)</sup>、木村 泰之<sup>2)</sup>、

佐原 成彦<sup>2)</sup>、樋口 真人<sup>2)</sup>、桑原 聡<sup>3)</sup>、須原 哲也<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>神戸大学大学院 医学研究科 神経内科学、<sup>2)</sup>放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター

分子神経イメージングプログラム、<sup>3)</sup>千葉大学大学院 医学研究院 神経内科学

### 研究要旨

進行性核上性麻痺 (PSP) の背景病理の生前評価と客観的重症度指標の確立を目的として、ヒト生体における脳内タウ蓄積を定量的に評価可能な、<sup>[11C]</sup>PBB3 リガンドを用いて陽電子放射断層撮影 (PET) を実施した。対象は NINDS-SPSP 基準で診断した 14 名の PSP 患者と年齢調節した健常者 13 名で、全例アミロイド  $\beta$  タンパクが大脳皮質へ集積していないことを視覚的に確認した。タウ PET で PSP の病理学的なタウ蓄積の分布に特徴的な淡蒼球、視床下核、小脳歯状核、前頭葉、頭頂葉などにタウ蓄積の分布を示し、前頭葉、頭頂葉の白質のタウ蓄積は運動症状悪化と相関を認めた。さらに運動野の灰白質、白質において PBB3、Gallyas silver, AT8 染色を含む同一切片の 3 重染色を他施設提供脳で行い、PBB3 染色がその他の染色とほぼ一致しており、タウ凝集体を標識できていることを再確認した。これらの結果よりタウ PET はタウ蓄積の病態生理の解明の一助となり、病期や治療効果の客観的指標となる成果が期待された。

#### A. 研究目的

進行性核上性麻痺 (PSP) の背景病理の生前評価と客観的重症度指標の確立は、診断精度の向上や疾患修飾薬の開発を促進する上で、極めて重要である。最近我々はヒト生体における脳内タウ蓄積を定量的に評価可能な、陽電子放射断層撮影 (PET) 用の新規薬剤である <sup>[11C]</sup>PBB3 を開発し、本リガンドが PSP におけるタウタンパク病変にも結合することを報告した (Neuron 2013)。本研究では、<sup>[11C]</sup>PBB3-PET を用いて、PSP 群における臨床症状とタウ蓄積

の関係を評価し、客観的な重症度の評価法について検討した。

#### B. 研究方法（倫理面への配慮）

NINDS-SPSP (National Institutes of Neurological Disorders and Stroke society for PSP) 臨床診断基準を用いて PSP と診断した 14 例と、年齢調整をし、心理学的検査などで問題のなかった健常者 13 例を対象として、アミロイド  $\beta$  タンパク用リガンド <sup>[11C]</sup>PiB およびタウタンパク用リガンド <sup>[11C]</sup>PBB3 を用

いた PET 検査を全例に施行した。 $^{[11\text{C}]}\text{PiB}$ -PET によって、アミロイド  $\beta$  タンパクが大脳皮質へ集積していないことを全例で視覚的に確認した。数学的に算出した領域を参照領域として全脳の各領域における  $^{[11\text{C}]}\text{PBB3}$  の集積の程度 (Binding potential:  $BP^*_{\text{ND}}$ ) を求めた。これを局所におけるタウ蓄積の指標として、PSP 群と健常群との差、および PSP の臨床症状との関係を検討した。他施設より提供された PSP 患者脳の運動野同一切片において PBB3, Gallyas silver, AT8 染色を行った。本研究は放射線医学総合研究所の倫理委員会より承認を得て行った。インフォームドコンセントを全被験者もしくは患者に認知機能障害がある場合はその近親者へ行い承諾を得た。

### C. 研究結果

健常群に比べて PSP 群では淡蒼球や視床下核、小脳歯状核など特徴的なタウ蓄積の分布が示された。また頭頂葉灰白質や前頭葉、頭頂葉などの白質においてもタウ蓄積が示唆された。PSP 群においては、前頭葉、頭頂葉白質の  $BP^*_{\text{ND}}$  と運動症状 (UPDRS part III) に正の相関があり、非言語性知能 (RCPM) に負の相関を認めた。PBB3 蛍光染色では運動野の灰白質、白質において Gallyas silver 染色、AT8 染色とほぼ一致してタウ凝集体を認めた。

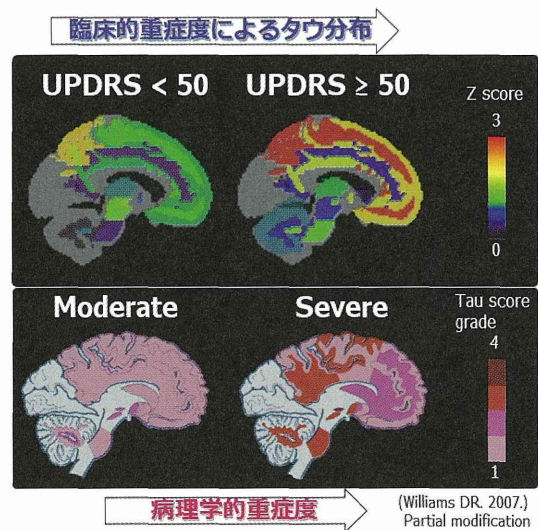
### D. 考察

今回、PSP の病理学的なタウの分布に一致してタウ蓄積を生前評価することができた。さらに、前頭葉、頭頂葉白質においては運動症状の重症度と相関を認め、病理でも PBB3 はタウ蓄積を標識できていると示唆された。これらの結果から PSP の症状発現にタウの蓄積とそれに伴う神経障害が直接的に関わっている可能性が示唆された。

重症度分類に関しては、運動症状の重症度で患者を群で分け、健常者との Z score を算出して平均の値をみると、これまでの病理学的重症度の分布とほぼ一致しており、PSP において病態生理の解明の一助となり、病期や治療効果の客観的指標となるうることが示唆された (図 1)。

重症度分類に関しては、運動症状の重症度で患者を群で分け、健常者との Z score を算出して平均の値をみると、これまでの病理学的重症度の分布とほぼ一致しており、PSP において病態生理の解明の一助となり、病期や治療効果の客観的指標となるうることが示唆された (図 1)。

図 1



上段は  $^{[11\text{C}]}\text{PBB3}$   $BP^*_{\text{ND}}$  から Z score を算出し、今回使用した各 ROI に UPDRS < 50 (n = 7), UPDRS ≥ 50 (n = 7) で群に分けて平均値を示した。下段はタウ蓄積の病理学的重症度を Williams らの報告から一部改変して引用。

### E. 結論

$^{[11\text{C}]}\text{PBB3}$ -PET を用いて PSP の背景病理に一致した領域にタウ蓄積を生体内で評価すること

ができた。さらに前頭頭頂葉の白質における  
タウ蓄積の程度は臨床症状の重症度と有意な  
相関があり、タウ PET は病期や治療効果の客  
観的指標となり得ることが期待された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

0-23-4: Progressive supranuclear palsy 患  
者における臨床症候と [<sup>11</sup>C]PBB3 PET 集積の関  
係, 第 56 回日本神経学会学術大会,  
2015-05-21

Pe-024-3: Brain metabolic correlates of  
tau accumulation in progressive

supranuclear palsy, 第 56 回日本神経学会学  
術大会, 2015-05-21

E-08-6: Diagnostic utility and clinical  
significance of tau PET imaging with  
[<sup>11</sup>C]PBB3, 第 56 回日本神経学会学術大会,  
2015-05-22

Clinical significance of tau accumulation  
assessed by [<sup>11</sup>C]PBB3 PET in diverse  
tauopathies. 島田 齊, et al. 2015 World  
Molecular Imaging Congress, World  
Molecular Imaging Congress, 2015-09-02

#### H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 PBB3 を含む化合物の特許を島田、  
樋口、須原が取得済み(PCT/JP2012/083286)。

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし



大脳皮質基底核変性症剖検例における臨床像の解明および臨床診断基準の妥当性検証～多施設共同研究～Japanese validation study of consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration ~multicenter study~（J-VAC study）

饗場郁子<sup>1)</sup>

下畑享良<sup>2)</sup>、小野寺理<sup>3)</sup>、池内健<sup>4)</sup>、豊島靖子<sup>5)</sup>、柿田明美<sup>5)</sup>、高橋均<sup>5)</sup>、吉田眞理<sup>6)</sup>、村山繁雄<sup>7)</sup>、中野雄太<sup>8)</sup>、徳丸阿耶<sup>9)</sup>、横田隆徳<sup>10)</sup>、大久保卓哉<sup>10)</sup>、内原俊記<sup>11)</sup>、秋山治彦<sup>12)</sup>、長谷川成人<sup>13)</sup>、矢部一郎<sup>14)</sup>、青木正志<sup>15)</sup>、長谷川隆文<sup>15)</sup>、長谷川一子<sup>16)</sup>、新井哲明<sup>17)</sup>、大島健一<sup>18)</sup>、新里和弘<sup>18)</sup>、横田修<sup>19)</sup>、小森隆司<sup>20)</sup>、若林孝一<sup>21)</sup>、齋藤祐子<sup>22)</sup>、櫻井圭太<sup>23)</sup>、足立正<sup>24)</sup>、瀧川洋史<sup>24)</sup>、中島健二<sup>24)</sup>

国立病院機構東名古屋病院神経内科<sup>1)</sup>、新潟大学脳研究所神経内科<sup>2)</sup>、同 分子神経疾患資源解析学<sup>3)</sup>、同 遺伝子機能解析学<sup>4)</sup>、同 病理学<sup>5)</sup>、愛知医大加齢医科学研究所<sup>6)</sup>、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（高齢者ブレインバンク）<sup>7)</sup>、同 バイオリソースセンター<sup>8)</sup>、同 放射線診断科<sup>9)</sup>、東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野<sup>10)</sup>、東京都医学総合研究所脳病理形態研究室<sup>11)</sup>、同 認知症プロジェクト<sup>12)</sup>、同 認知症・高次脳機能研究分野<sup>13)</sup>、北海道大学神経内科<sup>14)</sup>、東北大学大学院医学系研究科神経内科<sup>15)</sup>、国立病院機構相模原病院神経内科<sup>16)</sup>、筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学<sup>17)</sup>、東京都立松沢病院精神科<sup>18)</sup>、岡山大学精神科<sup>19)</sup>、東京都立神経病院検査科<sup>20)</sup>、弘前大学脳神経血管病態研究施設脳神経病理学講座<sup>21)</sup>、国立精神・神経医療研究センター臨床検査部<sup>22)</sup>、名古屋市立大学医学研究科放射線医学分野<sup>23)</sup>、鳥取大学脳神経医科学講座脳神経医科学講座脳神経内科学分野<sup>24)</sup>

研究要旨

大脳皮質基底核変性症(Corticobasal degeneration: CBD)の臨床症候は多彩で、corticobasal syndrome (CBS)以外にさまざまな臨床病型が報告されている。CBDの生前における診断率はきわめて低く、2013年にArmstrongらにより発表されたCBDの新しい臨床診断基準(Armstrong基準)の感度・特異度は高くないことが、その後のvalidation studyにより示された。CBDを正しく診断するためにはわが国のCBD患者の臨床像を明らかにするとともに、Armstrong基準の感度および特異度を検討し、CBDに陽性的中率の高い臨床所見を抽出する必要がある。本年度は病理学的にCBDと診断され、遺伝子および生化学的解析にてCBDであることが確認された症例において臨床像および生前のMRI画像を検討し、Armstrong基準の感度を検証する多施設共同研究を計画した。

A.研究目的

大脳皮質基底核変性症(Corticobasal degeneration: CBD)の臨床症候は多彩で、大脳皮質基底核症候群(corticobasal syndrome: CBS)は一部に過ぎず、さまざまな臨床像をとることが明らかにされた。そのためCBDの生前診断率はきわめて低い。2013年にArmstrongらによりCBDの新しい臨床診断基準(Armstrong基準)が提案されたが、その後のvalidation studyによれば、感

度・特異度は高くないことが示されている。わが国のCBD患者の臨床像を多施設共同で明らかにするとともに、CBDと臨床診断した例の背景病理を検討することによりArmstrong基準の感度および特異度を検討し、CBDに陽性的中率の高い臨床所見を抽出し、より精度の高い臨床診断基準を作成することを目標とする。本年度は、病理学的にCBDと診断された症例の臨床像を明らかにすることを目的とする。

## B.研究方法

対象は中央診断（弘前大学，都立神経病院，国立精神・神経研究センター）にて病理学的に CBD と確定診断され，遺伝子および生化学的解析にて CBD であることが確認された症例。中央診断を行う研究機関では，独立して年齢・性別のみの情報を基に，病理学的に CBD の診断基準（Dickson et al. 2002）を満たすかどうかを確認する。新潟大学にて *MAPT* 変異の有無を，東京都医学総合研究所にてウエスタンブロット(WT)法等を用いて蓄積タウのバンドパターンが CBD に合致するかを検討する。また診療録から性別，発症年齢，死亡時年齢，初期の診断名，最終臨床診断名，発症時の症候，診療科，CBD Armstrong 診断基準の項目，CBS 改訂ケンブリッジ基準の項目，NINDS-SPSP の項目などを後方視的に調査するとともに，保管されている MRI を東京都健康長寿医療センター，名古屋市立大学へ送付し，神経放射線科医が萎縮の有無・部位，異常信号の有無などについて，性別・年齢のみの情報をもとに，客観的評価を行う。

CBS, PSPS, FBS, NAV の頻度と Armstrong 基準の感度，全 CBD に共通する臨床・画像所見と臨床病型別の臨床・画像特徴を検討する。PSPS を呈した CBD 群については，NINDS-SPSP 診断基準を検討し，NINDS-SPSP の除外項目で CBD を除外できるかどうかについても検討する。

### (倫理面への配慮)

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して研究を実施する。個人情報については，連結可能匿名化された ID を付し，個人を特定できる個人情報は収集しない。対応表は各研究機関に保管し，他の研究機関へは提供しない。本研究のデータは施錠可能な部屋（東名古屋病院神経内科医局）の中に保管される。

平成 27 年 9 月 14 日国立病院機構東名古屋病院倫理委員会に申請し，承認された。本研究で扱う

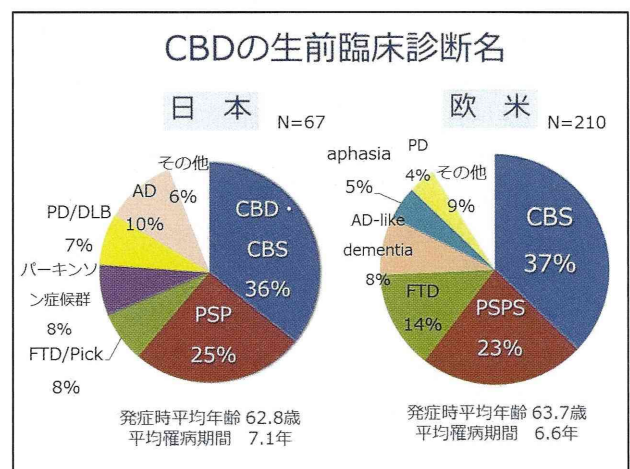
既存試料・情報の使用について，ご遺族から本研究に関する再同意をいただくことは困難であるため，再同意の手続きは行わない。そのため，ご遺族からの問い合わせの機会及び既存試料・情報の研究への利用を拒否する機会を保障するために，平成 27 年 10 月 29 日ホームページ上で本研究の内容を公開した。

## C.結果

### (1)病理診断 CBD 症例

現時点で把握している CBD 病理診断例は 67 名（男性 33 名，女性 34 名）で，発症時平均年齢 62.8 歳（不明 2 名あり），死亡時平均年齢 69.1 歳（不明 1 例あり），平均罹病期間 7.1 年であった。発症年齢や罹病期間は欧米の報告とほぼ同等であった。

CBD の生前臨床診断名は CBD/CBS が 36%，PSP 25%，AD 10%，FTD/Pick 8%，パーキンソン症候群 8%，PD/DLB 7% で，欧米とほぼ同じ割合であったが，失語が主となるタイプは 67 例中 1 例と少なかった。Armstrong 基準で臨床病型に加えられなかった AD-like dementia はわが国でも 1 割存在していた。



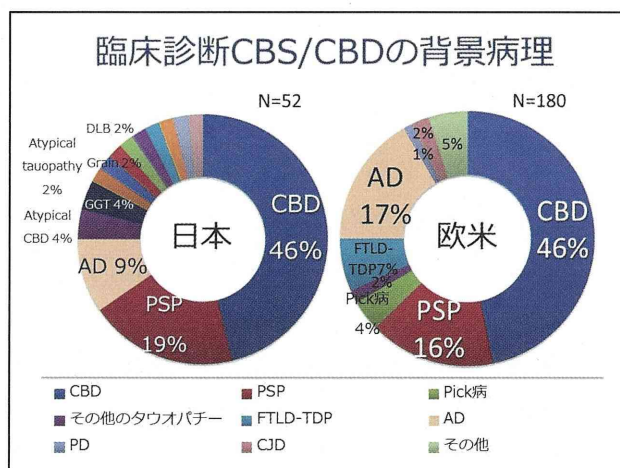
### (2)臨床診断 CBS/CBD 症例

CBDmimics 例（臨床診断が CBS/CBD であったが病理診断が CBD でなかった例）は 28 名（男性 19 名，女性 9 名）で，発症時平均年齢は 66.9



歳，死亡時平均年齢は 77.4 歳であった。

これらに臨床診断 CBS/CBD かつ病理診断 CBD であった 24 例を加えた 52 例の背景病理の内訳は，CBD が 46%，PSP 19%，AD 9%，globular glial tauopathy 4%，Atypical CBD 4%，Atypical tauopathy 2%で，CBD の割合は欧米とほぼ同等で，第 2・3 位が PSP, AD であるという点も同じであった。4R tauopathy は全体の 75%を占めた。



上記症例について，中央病理診断，遺伝子および生化学的解析を含めた研究をすすめ，H28 年度の本研究班班会議において結果を報告予定である。

## F.健康危険情報

なし

## G.研究発表

### 1. 論文発表

- ・下畑享良，饗場郁子，西澤正豊．総説 大脳皮質基底核変性症の臨床診断基準と治療．*BRAIN and NERVE*（医学書院）67(4):513-523 2015.4.1
- ・Hazuki Watanabe, Naoki Atsuta, Ryoichi Nakamura, Akihiro Hirakawa, Hirohisa Watanabe, Mizuki Ito, Jo Senda, Masahisa Katsuno, Yuishin Izumi, Mitsuya Morita, Hiroyuki Tomiyama, Akira

Taniguchi, Ikuko Aiba, Koji Abe, Kouichi Mizoguchi, Masaya Oda, Osamu Kano, Koichi Okamoto, Satoshi Kuwabara, Kazuko Hasegawa, Takashi Imai, Masashi Aoki, Shoji Tsuji, Imaharu Nakano, Ryuji Kaji, Gen Sobue. Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* 16(3-4):230-236 2015.6

- ・下畑享良，饗場郁子，西澤正豊．【内科疾患の診断基準・病型分類・重症度】(第 7 章)神経・筋 多系統萎縮症，進行性核上性麻痺，大脳皮質基底核変性症．*内科* 115(6):1203-1209 2015.6
- ・饗場郁子，下畑享良，榊原隆次，吉田真理.特集 II 神経変性疾患と自律神経障害 進行性核上性麻痺と自律神経障害．*神経内科* 83(1):44-53 2015.7.25

## 2. 学会発表

- ・饗場郁子，齋藤由扶子，金子真理子，川井充，吉岡勝，松尾秀徳，藤村晴俊，飛田宗重，乾俊夫，千田圭二，玉腰暁子．神経疾患在宅患者における転倒による重篤な外傷の発生率および特徴～J-FALLS 研究～．第 56 回日本神経学会学術大会（新潟 朱鷺メッセ）2015.5.20
- ・松田直美，松下紗矢佳，清水啓伍，牧野至泰，久野華子，高松泰行，饗場郁子．進行性核上性麻痺における体重負荷トレッドミルトレーニングの介入効果．第 56 回日本神経学会学術大会メデイカルスタッフポスターセッション 1（新潟 朱鷺メッセ）2015.5.20
- ・遠藤邦幸，伊藤大輔，平山哲之，宮嶋真理，両角佐織，安井敬三，榊原聡子，饗場郁子，田村拓也，齋藤由扶子，見城昌邦，犬飼晃，後藤洋二，真野和夫，梅村想，鷺見幸彦，小林麗，奥田 聡，長谷川康博．パーキンソン病患者の治療抵抗性振戦に対するゾニサミド 25mg の有効性の検討．第 56 回日本神経学会学術大会（新潟 朱鷺メッセ）

セ) 2015.5.21

・犬飼晃, 榊原聡子, 橋本里奈, 片山泰司, 見城昌邦, 横川ゆき, 後藤敦子, 饗場郁子, 齋藤由扶子. Parkinson 病における線条体ドパミン神経変性と運動/非運動症状. 第 56 回日本神経学会学術大会 (新潟 朱鷺メッセ) 2015.5.23

・吉田眞理, 赤木明生, 三室マヤ, 岩崎靖, 齋藤由扶子, 饗場郁子, 奥田聡. Globular glial tauopathies(GGT)の臨床病理学的スペクトラム. 第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会 (福岡九州大学医学部百年講堂) 2015.6.4

・饗場郁子, 吉田眞理. パーキンソン症候群における臨床診断と病理診断の乖離. 第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会 (福岡九州大学医学部百年講堂) 2015.6.5

・ I. Aiba, Y. Saito, M. Kaneko, M. Kawai, M. Yoshioka, H. Matsuo, H. Fujimura, M. Tobita, T. Inui, K. Chida, A. Tamakoshi. Incidence and characteristics of serious injuries due to falls resulting from movement disorders- Japanese prospective fall study in elderly patients under home nursing care (J-FALLS). 19TH INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS (SAN DIEGO, CA, USA) 2015.6.17

・饗場郁子. 転倒を来す疾患・障害の臨床像と転倒予防対策 神経難病と転倒—特に進行核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP) を中心に—. 日本転倒予防学会・第 2 回学術集会 (京都 京都テルサ) 2015.10.11

・安東由佳子, 植木美乃, 山脇健盛, 尾崎伊都子, 阿部朱美, 犬飼晃, 饗場郁子, 齋藤由扶子, 川南勝彦, 松川則之, 小林敏生. パーキンソン病患者の QOL に関連する心理・社会的因子の検討. 第 9 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (東京 品川プリンスホテル) 2015.10.17

・岩崎 靖, 饗場郁子, 奥田 聡, 三室マヤ, 吉田眞理. 進行性核上性麻痺 (PSP) の臨床像を示

した globular glial tauopathy (GGT). 第 43 回臨床神経病理懇話会・第 12 回日本神経病理学会近畿地方会 (滋賀 滋賀医科大学) 2015.11.1

## 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

## ガイドライン作成の進捗状況

報告者氏名 長谷川一子<sup>1)</sup>  
HD-GL グループ, NBIA-GL グループ  
所属 国立病院機構相模原病院神経内科

### 研究要旨

ハンチントン病と神経有棘赤血球症および神経鉄沈着症の診療ガイドラインを策定しつつある。本年度は各ガイドラインの項目決め、担当、タイムスケジュールの設定、評価委員の選定を行った。また、ハンチントン病ガイドラインについては神経治療学会の後援を受けることとなったため、各ガイドライン委員に COI についての申告と審査依頼を神経治療学会に提出した。

#### A.研究目的

難病法の制定に伴い、稀少難病に関する診療のガイドライン:以下 GL の策定が求められている。我々の担当はハンチントン病と神経有棘赤血球症、神経鉄沈着症である。診療 GL 策定の目的はどのように稀少な難病であっても全国どこでも平均的な治療を受けられるようにすることにある。このためには患者、患者家族、医療関係者の実情に合わせた GL の策定が望まれる。

#### B.研究方法

実情に合った GL を策定するために以下の点に留意した。

1. 患者、家族のニーズにあった設問を選定する。
2. 医療関係者のニーズにあった設問を選定する。
3. 医療関係者の実情、地域差によらない回答とする。
4. 文献レビューを行うが、大規模臨床試験は亮疾患共にないため、エビデンスレベルが低い

文献に頼らざるを得ない点を明記する。

5. 4. の実情があるため、公平性、蓋然性のある専門家の意見も取り入れる。
6. ハンチントン病および神経有棘赤血球症については診療に精神症状の問題に関する比重が大きいいため、精神科医の参加をお願いする。
7. ハンチントン病については小児~幼児期発症群があるため、小児神経医の参加をお願いする。

各 GL 委員は下記のとおりである。

1. ハンチントン病および神経有棘赤血球症 GL 神経内科（長谷川，村田，貫名，豊島），精神神経科（佐野，天野，新井，池田），小児神経（齋藤）評価委員（廣瀬源二郎，戸田達史，中島健二），パブコメおよび有識者（葛原茂樹，金澤一郎，武藤香織，中井伴子（患者会代表）），事務（公文綾，猿渡めぐみ）  
（当初精神科医師については加藤医師に依頼していたが，逝去のため新井，池田両医師

に依頼した)

## 2. 神経鉄沈着症 GL

神経内科 (高尾, 吉田, 豊島, 村松, 長谷川),

小児神経 (舟塚, 熊田), 神経放射線 (百島)

(倫理面への配慮)

ガイドライン策定に当たり, COIに関する文書を作成し, ハンチントン病ガイドラインについては神経治療学会に提出し, 各委員について業務執行の承認を得た. 神経鉄沈着症については学会の協賛は得られていないが, 臨床研究ガイドラインに従い, ガイドライン策定を行っていくこととした.

## C. 研究結果

GL 委員で参集し, 項目, タイムスケジュールを決定した. タイムスケジュールは平成 28 年度に最終確認, 評価終了, パブコメを得る, 発表の予定である.

I. ハンチントン病, 神経有棘赤血球症 GL の項目は以下のとおりである.

### 1. ハンチントン病について

#### 1) ハンチントン病の頻度

#### 2) 成人型ハンチントン病の症状

- (1) どのような症状があるか?
- (2) 初発症状で頻度が高いのは何か?
- (3) 発症年齢は何歳ぐらいか?
- (4) ハンチントン病の運動症状の特徴は?
- (5) ハンチントン病の精神症状の特徴は?
- (6) ハンチントン病の精神症状と統合失調症やうつなどの精神疾患とは異なるか?
- (7) ハンチントン病の認知症状の特徴は?
- (8) アルツハイマー病や血管性認知症とハンチントン病はどこが違うか?
- (9) ハンチントン病の経過はどうか?
- (10) ハンチントン病の罹病期間はどのくらいか?

(11) 臨床症状は症例毎に均一か? 症状は一人一人異なるものか?

(12) ハンチントン病の死因はなにか?

#### 3) 幼児発症~若年発症ハンチントン病の症状

(1) 幼児発症, 若年発症ハンチントン病の定義はなにか?

(2) 幼児発症ハンチントン病の特徴はなにか?

(3) 若年発症ハンチントン病の特徴はなにか?

(4) 成人型ハンチントン病との差異はなにか?

(5) 何をもちて幼児発症, 若年発症ハンチントン病を疑うか?

(6) 介護をしていくうえで, 成人型となにか異なることはあるか?

#### 4) ハンチントン病の遺伝について

(1) ハンチントン病の遺伝様式と特徴はなにか?

(2) 父親からの遺伝の場合と母親からの遺伝の場合の差異はなにか?

(3) 遺伝子診断はどうするか?

(4) グルタミン配列のグレーゾーンはどう判断するか?

(5) 海外での有病率の差異は何によるか?

(6) 親が発症しなくても, 子どもや孫が発症することはあるか?

#### 2. 遺伝子診断の実際とカウンセリング

##### 1) 遺伝子診断概要

(1) 遺伝子診断はどのようなときに実施されるか? (at risk の場合は3)参照のこと)

(2) 遺伝子診断をしてはならない場合はあるか?

(3) CAG リピート数を告知する必要があるか?

(4) 本人に責任能力が無い場合どうする?

(5) 本人が遺伝子異常を有しており, 発症したという現実と直面させるべきか?

##### 2) 診断としての遺伝子検査について

(1) 確定診断のためには遺伝子診断は必要か?

(2) どのように検査を行うか?

(3) 費用はかかるか?

- (4) どこへ行けば検査を受けられるか？
  - (5) 遺伝子診断にはカウンセリングや心理カウンセリングはどうするか？
  - (6) 遺伝カウンセリングや心理カウンセリングが近隣で行えない場合はどうするか？
  - (7) 遺伝カウンセリングはどこで受けられるか？また、遺伝カウンセリング費用は高額のため、受けられないと言われた場合はどうするか？
  - (8) 小児期～若年発症者に対する遺伝子診断で留意点はあるか？
- 3) At risk に対する遺伝子診断について
- (1) at risk とは何か？どのような人が at risk か？
  - (2) 発症前診断はどのような手順で行われるか？
  - (3) 特に症状はなくても、リスクを持っている場合は、発症前診断をするべきか？
  - (4) 発症前診断を本人でなく周囲が受けさせたがっている場合、どのように対応したら良いか？
  - (5) 海外では着床前診断を試みているとのことだが、日本ではどうか？
  - (6) 遺伝子診断を必要としない場合はあるか？
  - (7) 遺伝子診断を希望しないが、家系内にハンチントン病の発症者がいる。どのような場合は遺伝的に問題がないとえるか？
3. ハンチントン病では遺伝子検査以外にはどんな検査をするか？
4. ハンチントン病の治療
- 1) 運動症状に対する治療はどうするか？
  - 2) うつ症状に対する治療はどうするか？
  - 3) 衝動性症状に対する治療はどうするか？
  - 4) 精神症状に対する治療はどうするか？
  - 5) 認知障害に対する治療はどうするか？
  - 6) 治療薬の副作用は何かがあるか？
  - 7) 進行期には何に注意して治療をしておくべきか？
5. ハンチントン病で鑑別すべき疾患はなにか？
  6. ハンチントン病の研究について（発症と進展のメカニズム、今後の展望）
    - 1) ハンチントン病では脳や身体に何がおこっているか？
    - 2) ハンチントン病の遺伝子異常は神経細胞死に関係するか？
    - 3) ハンチンチンタンパクは何をしているのか？
    - 4) ハンチントン病での神経細胞死のメカニズムは何が想定されているか？
    - 5) ハンチントン病の動物モデルの実験はどの程度すすんでいるか？
    - 6) 現在、研究で期待されている治療法の開発にはどのようなものがあるか？
    - 7) 日本ではどのような研究がおこなわれているか？
    - 8) ES 細胞や iPS 細胞はハンチントン病についても将来、治療に適用できそうか？
    - 9) 日本ではハンチントン病患者が参加できる研究にはどのようなものがあるか？
7. 療養編
- 1) 小児ハンチントン病
    - (1) 知能低下が進んでいる場合、どのように対応したらよいか？知能低下を止める手立てはあるか？
    - (2) 痙攣発作が出たが、子どもでよく見られる痙攣発作と違いがあるか？治療はどうしたらいいか？
    - (3) るいそうがめだってきた場合、どう対応するか？
    - (4) 進行の早い若年性ハンチントン病では保護者にどう対応するか？
  - 2) 成人ハンチントン病
    - (1) 精神障害者手帳をとることは可能か？
    - (2) 仕事はどのくらいまで続けられるか聞かれた場合、どう答えたらよいか？
    - (3) 転倒や打撲に対してどのように予防する