

- か？
- (4) 口や舌の不随意運動に対してどうしたら口腔ケアができるか？
- (5) 不随意運動で着替えにくい、おしめがかえにくい場合の工夫はあるか？
- (6) 入浴はどうするか？
- (7) 口や舌の不随意運動により、経口摂取が困難となってきた場合にどう対処するか？
- (8) 食べ物に対する強迫行為がある場合どうするか？
- (9) コミュニケーション障害がある場合、どうするか？
- (10) 不眠が強い場合、介護疲労が生じやすい。どう対処するか？
- (11) 病気の進行と共に患者の性欲が増したばあいどう対処するか？
- (12) 海外ではハンチントン病にもリハビリテーションが行われているが、日本ではどうか？また、効果はどうか？
- (13) 経鼻チューブや胃ろうとなった場合、ほかの病気の場合と異なる注意点はありますか？
- (14) ハンチントン病での事前指示書(advance directives)はどうするか？何を記載すべきか？
- (15) 成年後見人制度をどの時期にどのように考慮するか？
- (16) どのような社会資源が使えるか？
- (17) ハンチントン病患者の車の運転について、どのように指導したらよいか？
8. カウンセリング
- (1) どのような場合にカウンセリングは有用か？
- (2) 介護者のためのカウンセリングは有用か？また、どこに行けば受けられるのか？
- (3) ハンチントン病患者が受診をしたがらない場合どう対応したら良いか？
- (4) 配偶者が発症したようだが本人に自覚がない状況で、受診するように話した方が良いか？
- (5) 精神症状によるDVなどがある場合どうしたら対応するか？
- (6) 精神症状が激しくて暴力的な患者を落ち着けるのにはどのような方法があるか？また、精神病院に一時入院することは可能か？
- (7) 妻が出産後ハンチントン病と診断された場合、新生児と他の子どもの子育てにはどのような支援があるか？
- (8) ハンチントン病を発症してからタバコや酒の量が増えていることについて、家族から相談を受けた場合、どのように対応すべきか？
- (9) 家族内にハンチントン病患者がいることで、近隣の言動に子どもが傷つき、不登校となってしまった場合の対応は？
9. 難治性疾患研究事業「神経変性疾患に関する研究」班所属施設一覧
10. テトラベナジン臨床試験参加施設一覧
11. 執筆者一覧
12. あとがき
- II. 神経有棘赤血球症 GL
1. 神経有棘赤血球症について
- 1) 神経有棘赤血球症の頻度
- 2) 有棘赤血球舞踏病の症状
- 3) どのような症状があるか？
- 4) 初発症状で頻度が高いのは何か？
- 5) 発症年齢は何歳ぐらいか？
- 6) 有棘赤血球舞踏の運動症状の特徴は？
- 7) 有棘赤血球舞踏の精神症状の特徴は？
- 8) 有棘赤血球舞踏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？
- 9) 有棘赤血球舞踏の認知症状の特徴は？
- 10) アルツハイマー病や血管性認知症と有棘赤血球舞踏はどこが違うか？
- 11) 有棘赤血球舞踏の経過はどうか？

- 1 2) 有棘赤血球舞踏の罹病期間はどのくらいか？
- 1 3) 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？
- 1 4) 有棘赤血球舞踏の死因はなにか？
2. Mcleod 症候群の症状
 - (1) どういう症状があるか？
 - (2) 初発症状で頻度が高いのは何か？
 - (3) 発症年齢は何歳くらいか？
 - (4) McLeod 現象とは何か
 - (5) McLeod 現象陽性の有病率？はどのくらいか？
 - (6) Mcleod 症候群の運動症状の特徴は？
 - (7) Mcleod 症候群の精神症状の特徴は？
 - (8) Mcleod 症候群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？
 - (9) Mcleod 症候群の認知症状の特徴は？
 - (10) アルツハイマー病や血管性認知症と Mcleod 症候群はどこが違うか？
 - (11) Mcleod 症候群の経過はどうか？
 - (12) Mcleod 症候群の罹病期間はどのくらいか？
 - (13) 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？
- (1 4) Mcleod 症候群の死因はなにか？
 - (2) 神経有棘赤血球症の遺伝について
 - (7) 神経有棘赤血球症の遺伝様式と特徴はなにか？
 - (8) 遺伝子診断はどうするか？
 - (9) 海外での有病率の差異は何によるか？
3. 遺伝子診断の実際，：重複は HD の項目参照
McLeod 症候群の場合，血液検査で異常が指摘された場合はどうするか？
4. 神経有棘赤血球症では遺伝子検査以外にはどんな検査をするか？
 - 1) 血液塗抹の見方
 - 2) その他：神経伝導速度...
5. 神経有棘赤血球症の治療
 - 1) 運動症状に対する治療はどうするか？
 - 2) てんかんに対する治療はどうするか？
 - 3) うつ症状に対する治療はどうするか？
 - 4) 衝動性症状に対する治療はどうするか？
 - 5) 精神症状に対する治療はどうするか？
 - 6) 認知障害に対する治療はどうするか？
 - 7) 治療薬の副作用は何があるか？
 - 8) 進行期には何に注意して治療をしていくべきか？
 - 9) 治療薬の副作用はどのようなものがあるか？
6. 神経有棘赤血球症で鑑別すべき疾患はなにか？
7. 神経有棘赤血球症の研究について（発症と進展のメカニズム，今後の展望）
 - 1) 神経有棘赤血球症では脳や身体に何がおこっているか？
 - 2) 神経有棘赤血球症の遺伝子異常は神経細胞死に関係するか？
 - 3) コレインタンパクと XK タンパクは何をしているのか？
 - 4) 神経有棘赤血球症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) 神経有棘赤血球症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 細胞は神経有棘赤血球症についても将来，治療に適用できそうか？
 - 9) 日本では神経有棘赤血球症患者が参加できる研究にはどのようなものがあるか？
8. 療養編
 - 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か？
 - 4) 口や舌の不随意運動に対してどうしたら口

腔ケアができるか？

- 5) 咬舌, 咬唇を防止する補助具はあるか？
 - 6) てんかん発作での head drop に対する補装具はあるか？
 - 7) 不随意運動で着替えにくい, おしめがかえにくい場合の工夫はあるか？
 - 8) 入浴はどうするか？
 - 9) 口や舌の不随意運動により, 経口摂取が困難となってきた場合どう対処するか？
 - 1 0) 食べ物に対する強迫行為がある場合どうするか？
 - 1 1) コミュニケーション障害がある場合, どうするか？
 - 1 2) 不眠が強い場合, 介護疲労が生じやすい. どう対処するか？
 - 1 3) 病気の進行と共に患者の性欲が増した場合どう対処するか？
 - 1 4) 海外では神経有棘赤血球症にもリハビリテーションが行われているが, 日本ではどうか？また, 効果はどうか？
 - 1 5) 経鼻チューブや胃ろうとなった場合, ほかの病気の場合と異なる注意点はありますか？
9. カウンセリング(遺伝カウンセリングを含む)
以下は部内調整が必要な項目

- 1) NA 遺伝様式による差異を記載する？
 - 2) McLeod 現象があるが, 臨床症状が明らかでない場合どうするか？
 - 3) 就労に問題が出やすいがどうするか？(よだれ, 音, くさい, 汚い)
- 1 0. 執筆者一覧
- 1 1. あとがき

III. 神経鉄沈着症

全国で 100 人未満の患者数と推定されるため, 難病テキストに準じた記載とすることと成った. 疾患により担当性をとることとし, 平成 28 年度には発行の予定である. 評価委員は中島班長.

D. 考察

ハンチントン病, 神経有棘赤血球症, 神経鉄沈着症の診療ガイドラインについて, 順調に作業を進めることができた.

E. 結論

各診療ガイドラインともに平成 28 年度にはパブコメを経て発表の予定である.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hatori N, Nishioka H, Hasegawa K, SWAN study: Comparison of ropinirole controlled-and immediate-release in Japanese patients with advanced Parkinson's study. Neurology and Clinical Neuroscience 2014 1-7.
2. Manabu Funayama, Kenji Ohe, Taku Amo, Norihiko Furuya, Junji Yamaguchi, Shinji Saiki, Yuanzhe Li, Kotaro Ogaki, Maya Ando, Hiroyo Yoshino, Hiroyuki Tomiyama, Kenya Nishioka, Kazuko Hasegawa, Hidemoto Saiki, Wataru Satake, Kaoru Mogushi, Ryogen Sasaki, Yasumasa Kokubo, Shigeki Kuzuhara, Tatsushi Toda, Yoshikuni Mizuno, Yasuo Uchiyama, Kinji Ohno, Nobutaka Hattori: Identification of a gene associated with autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study. Lancet Neurol 2015
3. Yokoyama Y, Toyoshima Y, Shiga A,,,, Hasegawa K,,, Takahashi H: Pathological and clinical aspectum of progressive supranuclear palsy: with special reference to astrocytic tau pathology. Brain pathology 2015
4. Nakamura R, Sone J, Atsuta N,,,,, Hasegawa K,,,, Gen Sobue, JaCALS: Next-generation sequencing of the 28 ALS-related genes in ALS patients from a Japanese ALS cohort.
5. Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H,,,,,,Hasegawa

- K, ,,,,Tsuji S: Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2015 2: 417-426.
6. 服部信孝, 尾関宏文, 長谷川一子: 進行期パーキンソン病患者における振戦・固縮など運動症状に対するロピニロール徐放錠の効果: 国内第II相試験の追加解析 *臨床医薬* 31: 735-741.2015
7. Hattori N, Nishioka H, Hasegawa K et al: Comparison of ropinirole controlled- and immediate-release in Japanese patients with advanced Parkinson's disease. *Neurolo Clin Neuroscie*2014
8. Murata M, Haegawa K, Kanazawa I et al: Zonisamide improves wearing -off in Parkinson's disease: a randomized, double-blind study. *Mov Disor* 30:1343-,2015.
9. Kondo T, Mizuno Y, Japanese Istradefylline study group. A long-term study of istradefylline safety and efficacy in patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharm* 38:41-, 2015.
10. Stewart T, Socci V, Aasly JO, ,,,, Hasegawa K,,,,,: Phosphorylated arfa-synuclein in Parkinson's disease: correlation depends on disease severity. *Acta Neuropathologica com* 3:7-,2015.
11. Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, et al: Randomized placebo-controlled trial of zonisamide in patients with Parkinson's disease. *Neurology Clin Neuros* 2015: 1-6 doi:10.1111/ncn3.12026.
12. Kalia LV, Lang AE,,,,,Hasegawa K, et al: Clinical correlations with Lewy body pathology in LRRK2-related Parkinson disease. *JAMA Neurology*17-2014.
13. 長谷川一子: ハンチントン病. *神経疾患最新の治療* 2015-2017 pp162-163 小林祥泰, 水澤英洋, 山口修平編集 南口堂 2015
14. 長谷川一子: ハンチントン病. *難病辞典* 尾崎承一編集 Gakken 2015.
15. 長谷川一子: Parkinson病でみられるすくみ現象. *神経内科* 83: 2015
16. 長谷川一子: Huntington 病—疫学, 診断, 治療— *神経治療学* 32: 124-129, 2015
17. 堀内恵美子, 長谷川一子: 大脳皮質基底核症候群 *Medical Practice*32: 981-987, 2015.
18. 長谷川一子: パーキンソン病治療—ドパミンアゴニスト. 第4回日本パーキンソン病・パーキンソン病エッセンシャルズ pp55-62,2015

2.学会発表

1. 長谷川一子: ジストニア定義とその多様さ—シンポジウム60. 第120回日本解剖学会, 第92回日本生理学会大会 2015-3-21~23 神戸
2. 中村聖悟, 堀内恵美子, 横山照夫, 長谷川一子, 柳下三郎, 三井純, 辻省次: CSF1R 変異を認めたMSA 剖検例. 第212日本神経学会関東・甲信越神経地方会 2015-3-14 東京
3. 長谷川一子: パーキンソン病の治療(アゴニスト) 第4回パーキンソン病・運動障害疾患学会教育研修会 2015-3-21 札幌
4. 長谷川一子, 中村聖悟, 横山照夫, 堀内恵美子, ストーセル. ヨナハン: FP-CIT からみた家族性パーキンソニズム. 第56回日本神経学会学術大会 2015-5-20~23 新潟
5. 橋詰淳, 勝野正央, 鈴木啓介, 坂野晴彦, 須賀徳明, 矢部一郎, 青木正志, 森田光哉, 金井教明, 水澤英洋, 山本和孝, 長谷川一子, 西澤正豊, 宮嶋英明, 荻田典生, 中嶋健二, 辻野輝, 内野誠, 田中章景, 祖父江元: 球脊髄正筋萎縮症患者に対するリユプロレリン酢酸塩長期使用の効果. 第56回日本神経学会学術大会 2015-5-20~23 新潟
6. 村田美穂, 小田原俊成, 長谷川一子, 玉井容一, 中村雅俊, 小阪憲司: A Placebo-controlled exploratory study of Zonisamide for Parkinsonism in DLB. 第56回日本神経学会学術大会 2015-5-20~23 新潟
7. 堀内恵美子, 池山順子, 牧野寛之, 中村聖悟, 横山照夫, 川嶋乃里子, 長谷川一子: 脊髄小脳変性症の講音症状と画像所見の検討. 第56回日本神経学会学術大会 2015-5-20~23 新潟
8. 川嶋乃里子, 公文綾, 常田亞紗美, 佐藤敦子, 宮下久美子, 中村聖悟, 堀内恵美子, 横山照夫, 長谷川一子:

- Change of non-motor symptoms and QOL by istradefylline in PD patients. 第56回日本神経学会学術大会 2015-5-20~23 新潟
9. 佐竹渉, 安藤祐子, 鈴木マリ, 富山弘幸, 永井義隆, 村山繁雄, 望月秀樹, 中嶋健二, 小幡文弥, 長谷川一子, 武田篤, 和田圭二, 辻省次, 山本光利, 村田美穂, 服部信孝, 戸田達史: exome association study and 2nd SNP-GWAS of Parkinson's disease. 第56回日本神経学会学術大会 2015-5-20~23 新潟
10. 猿渡めぐみ, 長谷川一子, 公文彩, 小林由香: パーキンソン病患者の認知機能評価における MoCA の有用性の検討. 第56回日本神経学会学術大会 2015-5-20~23 新潟
11. 小林由香, 公文彩, 猿渡めぐみ, 中村聖悟, 堀内恵美子, 横山照夫, 長谷川一子: パーキンソン病の認知機能障害における影響因について—WAlA|S-III を用いた検討—第56回日本神経学会学術大会 2015-5-20~23 新潟
12. 池山順子, 丸谷龍思, 中村聖悟, 堀内恵美子, 横山照夫, 長谷川一子: パーキンソン病患者の言語障害と Voice Handicap index. 第56回日本神経学会学術大会 2015-5-20~23 新潟
13. 堀川拓海, 池山順子, 池中達央, 丸谷龍思, 中村聖悟, 堀内恵美子, 横山照夫, 長谷川一子: 進行性核上性麻痺に対する Lee Silverman Voice Treatment BIG 実施の経験. 第56回日本神経学会学術大会 2015-5-20~23 新潟
14. 公文彩, 猿渡めぐみ, 小林由香, 長谷川一子: パーキンソン病に於ける精神症状の自己評価と認知機能. 第56回日本神経学会学術大会 2015-5-20~23 新潟
15. 横山照夫, 中村聖悟, 堀内恵美子, 石山宮子, 長谷川一子, 柳下三郎: 既知 SCA が否定された家族性脊髄小脳変性症の一部検例. 第56回日本神経病理学会総会学術研究会 2015-6-3~5 博多
16. 中村聖悟, 長谷川一子, 横山照夫, 石山宮子, 田所悦子, 柳下三郎: シグナルプロセッシングをNFκB は神経病理学的に示せるか? 第56回日本神経病理学会総会学術研究会 2015-6-3~5 博多
17. 齋藤裕子, 山田光則, 武田篤, 饗場郁子, 陣内研二, 女屋光基, 尾方克久, 藤村晴俊, 大原慎司, 小西吉裕, 大島健一, 長谷川一子, 村田美穂, 村山繁雄, 高梨雅史, 柿田明美, 西澤正豊, 吉田眞理, 渡邊宏久, 谷池雅子, 横田修: brain bank for neurologidal disease. 第56回日本神経病理学会総会学術研究会 2015-6-3~5 博多
18. 堀川拓海, 丸谷龍思, 長谷川彰子, 谷嶋寿々子, 齋藤江美子, 長谷川一子: パーキンソン病患者における Lee Silverman voice treatment BIG の課題. 第7回国立病院機構関東信越ブロック 神経・筋疾患ネットワーク研究会 2015-6-26 柏崎
19. 丸谷龍思, 堀川拓海, 長谷川一子: PD に nordc walking を導入して~その課題~第7回国立病院機構関東信越ブロック 神経・筋疾患ネットワーク研究会 2015-6-26 柏崎
20. K.Hasegawa: Epidemiology of Huntington's disease in Japan. XXII World congress of Neurology Santiago 2015-10-31-11-5 SanTiago, Chile.
21. Y. Kogayashi, A.Kumon, M. Saruwatari, S Nakamura, E Horiuchi: Examination of the influence factor in cognitive impairment in Parkinson's disease. XXII World congress of Neurology Santiago 2015-10-31-11-5 SanTiago, Chile.
22. 長谷川一子: 不随意運動の診断と治療. マラソンレクチャー. 第33回 日本神経治療学会総会, 名古屋 2015-11-26~58.
23. 池山順子, 公文彩, 長谷川一子: パーキンソン病に於ける言語障害の自己認識—Voice Handicap Index を用いての検討—. 14回釧路ニューロサイエンス研究会 2015-7-3~4 釧路
24. 大沼広樹: 進行性脳梗塞により発見された両側内頸動脈低形成の73歳女性. 14回釧路ニューロサイエンス研究会 2015-7-3~4 釧路
25. H.Onuma, S Nakamura, A. Kumon, E Horiuchi, K, Hasegawa: Is there any relationship between olfaction and depression in Parkinson's

- disease?. XXI World Congress on Parkinson's disease and Related disorders Milan, Italy 2015-12-6~9
26. A. Kumon, Y.Kobayashi, M. Saruwatari, N.Kawashima, K. Hasegawa: Is cognitive function influenced to the self-assessment about the psychological symptom in PD? XXI World Congress on Parkinson's disease and Related disorders Milan, Italy 2015-12-6~9
27. S. Onuma, K. Hasegawa, S. Nakamura, E. Horiuchi.
28. Iodine-123-FP-CIT SPECT in familial Parkinsonism. XXI World Congress on Parkinson's disease and Related disorders Milan, Italy 2015-12-6~9.
1. 長谷川一子: オープニングセミナー「ハンチントン病最近の進歩」. 第9回パーキンソン病・運動障害疾患 Congress 2015-10-15-17 東京
2. 大沼沙織, 長谷川一子, 中村聖悟, 堀内恵美子: FP-CIT による当院の家族性パーキンソンニズムと孤発性パーキンソン病の検討. 第9回パーキンソン病・運動障害疾患 Congress 2015-10-15-17 東京
3. 中村聖悟, 宮下真信, 大沼広樹, 大沼沙織, 堀内恵美子, 横山照夫, 長谷川一子: 123DP-CIT(DAT scan) を行った CBS の検討. 第9回パーキンソン病・運動障害疾患 Congress 2015-10-15-17 東京
4. 池山順子, 丸谷龍思, 公文彩, 堀内恵美子, 長谷川一子: パーキンソン病に於ける言語障害の自己認識—Voice Handicap Index を用いての検討—第9回パーキンソン病・運動障害疾患 Congress 2015-10-15-17 東京
5. 公文彩, 小林由香, 猿渡めぐみ, 川嶋乃里子, 長谷川一子: パーキンソン病に於ける精神症状の自己評価と認知機能. 第9回パーキンソン病・運動障害疾患 Congress 2015-10-15-17 東京
6. 猿渡めぐみ, 公文彩, 小林由香, 長谷川一子: パーキンソン病患者の認知機能評価としての MoCA の有用性. 第9回パーキンソン病・運動障害疾患 Congress 2015-10-15-17 東京
7. 小林由香, 公文彩, 猿渡めぐみ, 中村聖悟, 堀内恵美子, 長谷川一子: パーキンソン病の認知機能に於ける影響因の検討. 第9回パーキンソン病・運動障害疾患 Congress 2015-10-15-17 東京
8. 大沼広樹, 長谷川一子: Parkinson 病に於ける嗅覚障害とうつ病の関連について. 第9回パーキンソン病・運動障害疾患 Congress 2015-10-15-17 東京
9. 宮下真信, 長谷川一子, 堀内恵美子, 大沼沙織, 中村聖悟, 大沼広樹, 公文綾, 長谷川一子: 当院に於けるテトラベナジンの使用経過の報告. 第9回パーキンソン病・運動障害疾患 Congress 2015-10-15-17 東京
10. 堀内恵美子, 池山順子, 中村聖悟, 牧野寛之, 平野成樹, 李洪亮, 川嶋乃里子, 長谷川一子: 脊髄小脳変性症の構音障害と画像所見に関する検討. 第9回パーキンソン病・運動障害疾患 Congress 2015-10-15-17 東京
- Megumi SARUWATARI, Yuka KOBAYASHI, Aya KUMON, Kazuko HASEGAWA: Usefulness of MoCA in cognitive function evaluation of Parkinson's disease patients. 19th International congress of Parkinson's disease and Movement disorders. 2015-6-14~18, San Diego
- 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

本邦における有棘赤血球舞踏病遺伝子変異の分布と一卵性双生児症例の報告

中村雅之，佐々木なつき，崎元仁志，佐野 輝
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 精神機能病学分野

研究要旨

有棘赤血球舞踏病（ChAc）は，常染色体劣性遺伝型式の稀な遺伝性神経変性疾患である．臨床表現型はHuntington病類似の不随意運動と末梢血有棘赤血球症を呈し，神経病理学的には脳の線条体の神経変性を特徴とする．また，ChAcは多彩な精神症状を高率に伴う．我々は，直接塩基配列決定法とコピー数バリエーション(CNV)解析による*VPS13A*遺伝子変異解析に加え，ウエスタンブロット法による遺伝子産物 chorein の検出解析を行うことによって，従来までの方法では見逃されていた可能性がある病的変異を検出できるようになり，平成22年度に20名の日本人ChAc患者の変異分布の報告を行った．今回，新たに13名のChAc患者の遺伝子変異を同定した．前回の報告と合わせると，比較的頻度高い変異アレルは4411C>T変異と exon60_61 欠失変異であり，それぞれ34.8%，27.3%であった．他の変異アレルは1.5～3%の頻度で多岐に渡っていた．また，日本人ChAcの遺伝子変異はほとんどが truncating mutation であり，*VPS13A* 遺伝子上に広く分布していた．また，我々は臨床表現型が微妙に異なるChAcの分子的診断が確定した一卵性双生姉妹症例を経験した．遺伝的背景が同じ一卵性双生児例においても臨床表現型には差異を認めており，ChAcの症状は環境因やエピジェネティカルな症状修飾因子の影響を受けることが示唆された．

A.研究目的

有棘赤血球舞踏病(chorea-acanthocytosis; ChAc)は，常染色体劣性の遺伝型式をとる稀な遺伝性神経変性疾患である．その臨床表現型はHuntington病類似の不随意運動と末梢血の有棘赤血球症を呈し，病理学的には脳の線条体の神経変性を特徴とする．また，ChAcには気分障害や強迫症状などの多彩な精神症状を高率に伴うことが報告されている．ChAcの病因遺伝子は*VPS13A* (Vacuolar protein, sorting 13A)であり，遺伝子産物は chorein たんぱく質である．*VPS13A* 遺伝子は，全長244kb，cDNAでも10kbを超える巨大な遺伝子である．我々は，直接塩基配列決定法とCNV解析による*VPS13A* 遺伝子変異解析に加え，ウエスタンブロット法による chorein 検出解析を行うことによって，従来までの方法では見逃されていた可能性がある病的変異を検出できるようになった．平成22年に日本人ChAc疑い患者20名に対して総合的分子診断法により変異の分布を解析した．今回，同様に解析を行った日本人ChAc疑い

患者13名に対して変異の分布を調べた．

B.研究方法

VPS13A 遺伝子解析は13名の日本人ChAc疑い症例の白血球からRNA抽出/cDNA合成あるいはgDNAを抽出し，それぞれ*VPS13A*の翻訳領域あるいは*VPS13A*上の73個のExon及びそれらに隣接する領域に対して直接シーケンシング法によって遺伝子変異を検索した．また，タンパク質抽出用の検体が入手できたものに対してはウエスタンブロット法による chorein 検出を合わせて行った．前回の報告の変異分布と合わせて33名の日本人ChAc遺伝子変異分布について解析する．一卵性双生児例はてんかんや精神症状のコントロール目的で同時に入院し，治療に並行して臨床評価を行った．

(倫理面への配慮)

本研究は，遺伝子解析は鹿児島大学大学院医歯学総合研究科遺伝子解析研究倫理委員会の承認を得て行った．

C. 研究結果

	変異	頻度
Exon 37	4411C>T R1471X	23 (34.8%)
Exon 60_61	EX60_EX61del	18 (27.3%)
Exon 9	622C>T R208X	2 (3.0%)
Intron 26	2324+1G>T splice-site	2 (3.0%)
Exon 34	3889C>T R1297X	2 (3.0%)
Exon 39	4775 A>G_E1572G	2 (3.0%)
Exon 55	7675_7676del fs	2 (3.0%)
Exon 60	8325G>A splice-site	2 (3.0%)
Exon 3	EX3del	1 (1.5%)
Exon 12	928C>T Q310X	1 (1.5%)
Exon 15	1287del 429GfsX29	1 (1.5%)
Exon 15	1305G>A W435X	1 (1.5%)
Intron 20	2037+2T>G splice-site	1 (1.5%)
Exon 24_45	EX24_EX45dup	1 (1.5%)
Exon 25	2593C>T R865X	1 (1.5%)
Exon 32	3418_3419del 1140TfsX5	1 (1.5%)
Exon 35	3970_3973del 1324SfsX3	1 (1.5%)
Exon 53	7411C>T Q2471X	1 (1.5%)
Exon 57	8035G>A splice-site	1 (1.5%)
Exon 65	8848_8860del 2950NfsX13	1 (1.5%)
Exon 72	9403C>T R3134X	1 (1.5%)
	計	66

日本人 ChAc 疑い患者に対して変異の分布を解析したところ、新たに 13 例の日本人 ChAc 症例の分子的診断を行った。前回の報告と合わせて 33 例について変異アレルの頻度を表に示す。VPS13A 遺伝子 c. 4411C>T 変異アレルや exon60_61 欠失変異アレルは比較的頻度高く、それぞれ 34.8%および 27.3%であった。その他の変異は 19 種類におよび、1.5%もしくは 3%の頻度であった。

一卵性双生児例は 2 例とも VPS13A 遺伝子の intron 26 と exon 60 上のスプライス異常を生じると考えられる変異を複合ヘテロ接合性に有しており、ウエスタンブロット法で chorein のバンドは欠失していた。2 例とも同時期にけいれん発作で発症し、徐々に体幹中心の舞蹈運動や口舌周囲の不随意運動が出現し末梢血有棘赤血球症が観察された。両例とも頭部 MRI では両側尾状核頭部の緩徐進行性の萎縮を認めた。身体症状とし

て、両例とも口舌周囲や体幹の不随意運動を認めたが、一例は口舌周囲により強い不随意運動を認め、舞蹈運動が四肢にまで及んでいた (Unified Huntington Disease Rating Scale 10 点 vs. 33 点)。また、その症例は知的レベルもより低下しており (wais-III FIQ 68 点 vs. 53 点)、精神症状としても、より強い強迫症状 (Maudsley Obsessional-Compulsive Inventory 7 点 vs. 13 点) に加え、Capgras 症候群、Fregoli の錯覚、déjà vu などの多彩な精神症状を呈していた。

D. 考察

33 名の日本人 ChAc 疑い患者に対する総合的分子診断の結果、全例ホモ接合性もしくは複合ヘテロ接合性に変異を有していた。4411C>T 変異アレルや exon60_61 欠失変異は比較的頻度高く、あわせて約 6 割を占めるが、それら以外の 4 割ほどの変異は VPS13A 遺伝子の翻訳領域に広く分布し、変異の種類も多岐にわたっていた。サンガー法による配列解析を VPS13A 遺伝子全エクソンに行っても変異を同定できないことがあり、その場合は CNV 解析や chorein 検出解析を加える必要があった。このように ChAc の分子診断の際にはシーケンシング法に CNV 解析や chorein 検出解析を加えた総合的な解析が必要なことが多い。また、ChAc は同一家系内でも発症年齢や表現型が多彩であることが知られているが、遺伝的背景が同じ一卵性双生児例においても臨床表現型に差異を認めており、ChAc の症状は環境因やエピジェネティックな症状修飾因子の影響を受けることが示唆された。

E. 結論

日本人 ChAc 変異は多岐にわたっており、VPS13A 遺伝子上に広く分布していた。遺伝的背景が同じ一卵性双生児例においても臨床表現型には差異を認めており、ChAc の症状は環境因やエピジェネティックな症状修飾因子の影響を受けることが示唆された。

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

Sakiyama Y, Kanda N, Higuchi Y, Yoshimura M, Wakaguri H, Takata Y, Watanabe O, Yuan J, Tashiro Y, Saigo R, Nozuma S, Yoshimura A, Arishima S, Ikeda K, Shinohara K, Arata H, Michizono K, Higashi K, Hashiguchi A, Okamoto Y, Hirano R, Shiraishi T, Matsuura E, Okubo R, Higuchi I, Goto M, Hirano H, Sano A, Iwasaki T, Matsuda F, Izumo S, Takashima H. New type of encephalomyelitis responsive to trimethoprim/sulfamethoxazole treatment in Japan. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2 e143, 2015

高取由紀子, 鮫島稔弥, 兒玉晃子, 兒玉圭, 楠本朗, 春日井基文, 赤崎安昭, 佐野輝. 精神疾患患者における身体的治療の同意についての問題提起 -特徴的な4症例を通して-. *総合病院精神医学* 26, 397-403, 2015

吉田健二, 森松暁史, 飯國洋一郎, 白田明子, 中村雅之, 佐野輝, 山根清美. Chorea-acanthocytosisの1例, *運動障害*, 24: 7-12, 2014

柿本泰男, 上野修一, 佐野輝. ヒト脳内ドパミンの分布とParkinson病によるドパミン減少の発見. *神経治療学* 32, 9-14, 2015

Akira Sano : ISAMU SAN0. FROM EAST TO WEST Pioneers in Parkinson's disease in Japan A historical overview of major achievements in research (QOL laboratory Corp.) 46-47 2014

2.学会発表

佐々木 なつき, 崎元 仁志, 横塚 紗永子, 濱村 尚

子, 福田 恭哉, 石塚 貴周, 春日井 基文, 中村 雅之, 溝渕 雅広, 佐野輝. 有棘赤血球舞踏病の一卵性双生姉妹例の臨床表現型解析, 第37回日本生物学的精神医学会, 2015

Nakamura M, Sasaki N, Kodama A, Shiokawa N, Sano A. Chorein /HDAC6 interaction confers resistance to nutrient deprivation in chorein-overexpressing HEK293 cells, Neuroscience 2015 Chicago USA, 2015

Sakimoto H, Nagata O, Yokotsuka S, Arai K, Nakamura M, Sano A. Effect of genetic background on the phenotype of chorea-acanthocytosis model mouse, Neuroscience 2015 Chicago USA, 2015

Nagata O, Sakimoto H, Yokotsuka S, Arai K, Nakamura M, Sano A. Behavioral and sperm motility analyses of male infertility in Chorea-acanthocytosis model mouse, Neuroscience 2015 Chicago USA, 2015

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

家族性脊髄空洞症の全国疫学調査（第二報）

分担研究者 佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究科神経内科学

共同研究者：矢部一郎¹⁾、松島理明¹⁾、白井慎一¹⁾、佐久嶋 研¹⁾、中島健二²⁾

所属：1)北海道大学神経内科

2)鳥取大学脳神経内科

研究要旨

脊髄空洞症は脊髄内部に脳脊髄液が貯留した空洞を形成することで感覚障害や疼痛を呈する疾患で、キアリ奇形、脊髄損傷、脊髄感染症、腫瘍などに関連して生じることが多い。本邦での有病率は人口10万人あたり1.94人程度であろうと推定されている。症例報告や疫学調査の結果に加えて、キアリ奇形などの後頭蓋窩や脊椎の奇形を合併する症例も多いことから、脊髄空洞症の発症には何らかの遺伝素因が関与する可能性が推定される。そこでわれわれは、本邦における家族性脊髄空洞症の頻度および臨床的特徴を明らかにするために、全国の神経内科、脳神経外科、整形外科、小児科を標榜する病院（各学会認定教育施設）4,158施設を対象に疫学調査を実施した。その結果、2,791施設（回収率67.1%）より回答を得た。今回、家族性脊髄空洞症の診療経験ありとの返事があった施設を対象に二次調査を行ったところ、5家系が家族性脊髄空洞症に該当した。いずれも両親のいずれかまたは同胞に発症をみる家系であり、全例キアリ奇形1型を伴っている家系であった。

A. 研究目的と背景

脊髄空洞症は脊髄内部に脳脊髄液が貯留した空洞を形成することで感覚障害や疼痛を呈する疾患で、キアリ奇形、脊髄損傷、脊髄感染症、腫瘍などに関連して生じることが多い。主に神経所見と脊髄MRIにて診断がなされるが、MRIの普及によりslit-like syrinxと呼ばれる症状を呈さない脊髄の空洞形成や、presyrinxと呼ばれる可逆性の病態も報告されている。本邦では2008年8月から2009年7月の1年間における全国疫学調査が実施され、有

病率は人口10万人あたり1.94人と推定されている（Sakushima K et al. J Neurol Sci 2012; 313: 147-152）。脊髄空洞症は孤発性に発症する症例が多いが、文献を渉猟したところ原因の如何を問わずに家族性発症をみた例が35家系報告されている（表）。そのうち6家系が本邦からの報告である。また、一卵性双生児例も複数報告されている。先の疫学調査では全1,215症例中2例（0.6%）に家族歴が認められている。このような背景に加えて、キアリ奇形などの後頭蓋窩や脊椎の奇形を合併する

表；家族性脊髄空洞症の既報告

報告者	報告年	国籍	症例数	合併症
Nalbandoff SS	1899	Russia	2	ND
Preobrajenski PA	1900	Russia	3	ND
Karplus JP	1915	Germany	2	ND
Redlich A	1916	Austria	2	ND
Barre JA	1924	France	2	ND
van Bogaert L	1929	France	2	ND
Klara W	1958	Austria	2	Myotonic dystrophy
Wild H	1964	Germany	2 (MT)	No complication
Avena r ius HJ	1968	Austria	7	Myotonic dystrophy
Shiikina AV	1969	Russia	2+4+3	Nervous underdevelopment
Bentley SJ	1975	UK	2+2	Chiari malformation 1, Rheumatoid arthritis
Ishchenko MM	1976	Russia	4	Mental impairment
Caraceni T	1977	Italy	4	No complication
G-Roldan S	1978	Spain	3	Chiari malformation 1
Jefferson TO	1982	UK	2	Chiari malformation 1 mental impairment
Busis NA	1985	USA	2	No complication
Malessa R	1986	German	3	No complication
Fukada C	1988	Japan	2	Chiari malformation 2 hypoplastic cerebellum
Kuberger MB	1991	Russia	3	No complication
Colombo A	1993	Italy	2	Chiari malformation 1
Zakeri A	1995	USA	3	Chiari malformation 1
Wakano K	1997	Japan	5	Cervical canal stenosis
Seki T	1999	Japan	2 (MT) 2	Chiari malformation 1
Nagai M	2000	Japan	2	Spinal arachnoiditis
Mendelevich EG	2000	Russia	ND	ND
Yabe I	2002	Japan	2	Chiari malformation 1
Tubbs RS	2004	USA	2 (MT)	Chiari malformation 1
Robenek M	2006	Germany	3	Chiari malformation 1
Weisfeld-Adams JD	2007	UK	3	Chiari malformation 1
Koç K	2007	Turkey	2	No complication
Pasoglou V	2014	Belgium	6	Adhesive arachnoiditis

MT; monozygotic twin

症例も多いことから、脊髄空洞症の発症には何らかの遺伝素因が関与する可能性が推定される。そこでわれわれは、本邦における家族

性脊髄空洞症の頻度および臨床的特徴を明らかにすることにより、将来予定される素因遺伝子解析研究の基礎資料を作成すべく、本研究を計画した。平成26年度に一次調査を実施した結果、2,791施設(回収率67.1%)より回答を得、8施設から家族性脊髄空洞症について、1施設からdiscordant twin例について診察経験があるとの回答を得た。今回それらの症例の詳細を調査すべく二次調査を実施した。

B. 方法

本調査では、家族性脊髄空洞症をMRIまたはCTミエログラフィーにより空洞が確認できた症例で、類症の家族歴有する症例と定義した。一次調査で8施設から家族性脊髄空洞症について、1施設からdiscordant twin例について診察経験があるとの回答があったので、これらの施設を対象に郵送または電話にて詳細を調査した。

C. 研究結果

一次調査で家族性脊髄空洞症の経験ありと回答した8施設中3施設で、discordant twin例について診察経験ありと回答した1施設で、症例を見直した結果、回答が誤りで該当症例では無いことが判明した。残る5施設の5家系においては両親のいずれかまたは同胞に発症をみる家系であり、全例キアリ奇形1型を伴っている家系であった。

D. 考察

現時点で報告されている家族性脊髄空洞症は35家系あり、そのうち6家系が本邦からの報告である。一卵性双生児例も報告されている。併存症は多彩であるが、キアリ奇形を伴うものが最も多い。現時点でこれら家族性脊髄空洞症家系の素因遺伝子は未解明であるが、脊髄空洞症の病態を解明するためにも症例の蓄積と試料収集に加えて、それらを用いた分子遺伝学的解析が重要である。

E. 結論

1. 家族性脊髄空洞症の全国疫学調査の進捗状況を報告した。
2. 稀ではあるが家族性脊髄空洞症症例は一定数存在する。
3. 今回の調査で明らかとなった家族性脊髄空洞症は5家系であり、いずれもキアリー奇形合併症例で、両親のいずれかまたは同胞に類症を認める家系であった。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takahashi I, Hama Y, Matsushima M, Hirotsu M, Kano T, Houzen H, Yabe I, Utsumi J, Sasaki H. Identification of plasma microRNAs as a biomarker of sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Mol Brain* 8; 67, 2015
- 2) Mori F, Miki Y, Tanji K, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H,

- Wakabayashi K. Sortilin-related receptor CNS expressed 2 (SorCS2) is localized to Bunina bodies in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett* 608: 6-11, 2015
- 3) Miki Y, Tanji K, Mori F, Utsumi J, Sasaki H, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Alteration of Upstream Autophagy-Related Proteins (ULK1, ULK2, Beclin1, VPS34 and AMBRA1) in Lewy Body Disease. *Brain Pathol* (in press)
 - 4) Nakamura K, Mori F, Tanji K, Miki Y, Yamada M, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H, Wakabayashi K. Isopentenyl diphosphate isomerase, a cholesterol synthesizing enzyme, is localized in Lewy bodies. *Neuropathology* 35: 432-440, 2015
 - 5) Sakushima K, Yamazaki S, Fukuma S, Hayashino Y, Yabe I, Fukuhara S, Sasaki H. Influence of urinary urgency and other urinary disturbances on falls in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 360: 153-157, 2016
 - 6) Li S, Zhang P, Kim NC, Kolatis R, Kanagaraj A, Yabe I, Tanino M, Tanaka S, Sasaki H, Kim HJ, Taylor P. Genetic interaction of hnRNPA2B1 and DnaJB6 in a drosophila model of multisystem proteinopathy. *Hum Mol Genet* (in press)
- ### 2. 学会発表
- 1) 矢部一郎, 加藤容崇, 白井慎一, 高橋育子, 中野史人, 佐藤和則, 廣谷真, 加納崇裕, 國枝保幸, 田中伸哉, 佐々木秀直. 家族性

進行性核上性麻痺家系の遺伝子解析および
神経病理学的解析. 第 56 回日本神経学会学術
大会, 新潟, 2015.

H. 知的財産の出願・登録状況(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

前頭側頭葉変性症の臨床研究基盤整備の現状

祖父江元¹⁾

1)名古屋大学 医学系研究科

本年度は、前頭側頭型認知症（FTLD）の前方向的臨床情報収集体制として、精神科と神経内科が協力してFTLD-Jを構築した。FTLD-Jでは、幅広いphenotypeを対象に、臨床情報、遺伝子、生体試料、画像情報をセットとして、疾患の自然歴解明とともに、超早期診断方法や、disease modifying therapyの開発につなげ、多施設共同で画像データベースも構築する。統一的な臨床評価指標も決定し、本年度終わりから具体的に症例収集が全国規模で開始される。また、名古屋大学において予備的検討を行い、FTLD-TDPの剖検例からみた自然歴、前方向的自然歴を示すとともに、尾状核を中心とする画像的診断マーカー、尾状核の特異的な障害を検出しようとする臨床指標の開発も行った。今後、FTLD-Jにて検証していく予定である

A.研究目的

前頭側頭葉変性症（FTLD）は、前頭葉と側頭葉を中心とする神経細胞の変性により、特徴的な行動異常、情緒障害、言語障害、種々の程度の運動障害を示す非アルツハイマー型認知症である。病理学的には、TDP-43、タウ、FUSなど多様なタンパク質の集積を認め、病理背景解明につれ、臨床病型も多彩であることが明らかとなり、物忘れで発症し、臨床診断はアルツハイマー型認知症(AD)でありながら、病理学的にFTLDと判明する例や、高齢発症FTLDなどもしばしば認める。

その頻度は「前頭側頭葉変性症の疫学的検討ならびに診断基準に関する研究班」で行われた疫学研究に基づく全国の推定患者数は12,000人であり、「原因不明、治療方法未確立であり、かつ後遺症を残すおそれが少なくない疾病」疾患であり、診断基準が一応確立し、かつ難治度、重症度が高く患者数が比較的少ないため、公費負担の方法をとらないと原因の究明、治療方法の開発等に困難をきたすおそれのある疾患であるという特定疾患の基準に合致する。

本年度は昨年度までの本研究班の活動実績を踏まえ、FTLDが指定難病となり、前方向的研究を推進する上で、大きなサポートが得られるようになった。また病気の解説および療養の手引きの

作成も進めており、FTLDに対する社会的な認知も広がりつつある。

このような背景の下、今回、神経内科と精神科が協力し、臨床的にTDP-43が背景病理と推定されるFTLDを中心として、長期間前方向的にフォロー出来るコホートを構築し、自然歴を包括的に解明するとともに、画像や髄液検査をはじめとして、背景病理を推定出来るバイオマーカーを探索し、将来的な治療法を開発することを目的とした。

また、我が国における臨床診断と重症度の作成、さらには療養の手引き作成を進め、患者と家族の療養環境の改善を目指すことを目的とした。

B.研究方法

名古屋大学神経内科と熊本大学神経精神科において、対象とするFTLDの臨床病型、診断基準、臨床評価方法、バイオマーカー開発への展開が期待出来る検査項目や生体試料の設定などについて定め、エントリー基準やエントリーにおける流れを決めた。また、フォローアップする上で必要な臨床指標を定め、採血、画像の検査方法についても取り決めがなされることで、前方向的臨床情報収集体制を構築した。

C.研究結果

前方向的な重症度評価には Cambridge 行動質問票日本語版 (CBI-J) を用いることとした。CBI-J は、FTLD 症例における検討で、代表的な精神神経徴候評価尺度である NPI ($r = 0.68, p < 0.001$)、ADL の評価尺度である DAD ($r=0.77, p < 0.001$) と高い相関を示した。また、FTLD に Alzheimer 型認知症、筋萎縮性側索硬化症を含めた症例においても同様に高い相関係数を示した。

プロジェクト工程表		*同意取得										
		初回	6M	12M	18M	24M	30M	36M	42M	48M	54M	60M
同意取得	倫理委員会書類	●										
初回	初回登録シート	●										
経過 (1)	経過観察シート		●		●		●		●		●	
経過 (2)	通院困難時シート		適宜		適宜		適宜		適宜		適宜	
画像	MRI / CT / SPECT MRI or CTは必須	●	予約	●	予約	●	予約	●	予約	●	予約	●
血液	EDTA-2Na 12ml残り	●										
髄液	専用容器	●										
DNA	EDTA-2Na 12ml	●										
高次脳機能	MMSE、語想起、FAB	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
行動障害	CBI-J	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
言語	WAB	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
ADL	CBI-J、mRS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
運動症状	歩行、転倒、嚥下	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
介護負担度	Zarit	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<input type="checkbox"/> 医師による評価 <input type="checkbox"/> 医師によるオーダー等 <input type="checkbox"/> メディカルスタッフ or 医師による評価												

*同意取得と初回評価は同日でも可。各種評価や検査の順序も、施設の状態や患者の状態に応じて変えても可

FTLD-J の参加施設では、全ての施設において、CBI-J のみならず、他の高次脳機能検査を評価しうるメディカルスタッフが常駐していることを確認した。また、Siemens 3.0T MRI Verio を 6 施設が有しており、今後マルチサイト安静時機能的 MRI への展開も考慮していく予定である。

FTLD-J

Frontiers of Time course and Living specimen registry, and Disease modifying therapy development in Japanese FTLD patients (15施設)



- 熊本大学
- 東京慈恵会医科大学
- 福島県立医科大学会津医療センター
- 筑波大学
- 済生山病院
- きのこエスポアル病院
- 名古屋大学
- 横浜市立大学
- 鳥取大学
- 京都府立医科大学
- 福岡大学
- 新潟大学
- 徳島大学
- ビハーラ花の里病院
- 愛知医科大学

今後もさらなる施設に参加をお願いしていく予定

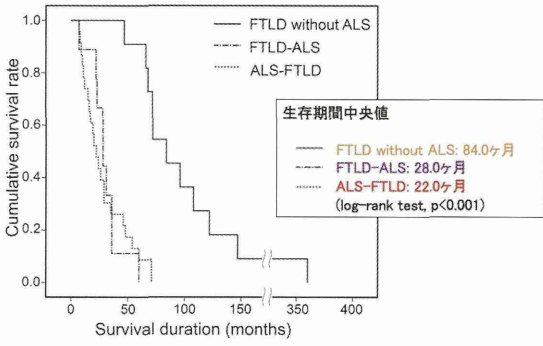
名古屋大学における予備的な検討では、本年度は FTLD の背景病理が tau であるのか TDP-43 であるのかを見分ける上で重要なタウ PET (THK5351 と PBB3) を導入した。進行性核上性麻痺、FTLD、

Alzheimer 型認知症などにおいて病型に応じた画像所見が得られてきており、来年度は幅広い臨床応用研究に利用していく。

FTLD の自然歴については、既に我々は、剖検例で確認した FTLD-TDP 症例の生存曲線を報告した (JAMA Neurol 2014)。臨床的に前方向的研究でも病理学的検討と同様に ALS 病理を合併した症例では生命予後や発症から入所までの期間は非合併例に比べて有意に不良であり、行動障害型前頭側頭型認知症と意味性認知症は生命予後は比較的良かったが、発症から入所までの期間は非流暢性失語群に比べて有意に不良であった。

バイオマーカー

剖検例で確認したFTLD-TDP症例の生存曲線

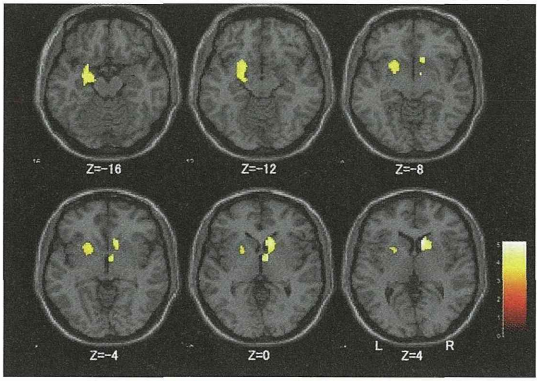


JAMA Neurol. 2014;71:172

バイオマーカーの探索では、FTLD-TDP では、尾状核、被殻、前方帯状回、側頭極の変性が行動障害型 AD と比較しても高度であり、頭部 MRI 脳容積画像でも、ALS-FTD において尾状核、被殻、視床、海馬などに萎縮を認めた。

バイオマーカー

ALS-FTD で健常者より萎縮していた灰白質領域 (VBM)



尾状核、被殻、視床、海馬 FWE < 0.05

TBSS を用いて白質線維を評価した所、ALS でも軽度認知機能障害を認めている段階において、尾状

核周囲白質線維の障害を認め、ALS-FTD では同部位の障害がより高度であった。尾状核に関心領域を設定した probabilistic diffusion tractography では ALS-TDP では認知機能低下の無い症例から高度の症例まで尾状核と背内側前頭前野、外側眼窩前頭皮質とのネットワークが障害されており、ALS と FTLD-TDP では尾状核回路が認知行動障害の初期病変である可能性が示唆された。

一連の画像、病理所見から、尾状核の障害を検出する上で、比較的特異性が高い確率逆転学習課題を ALS において評価した所、ALS では逆温度値が高い、即ち、探索しない、思考の柔軟性を欠くと考えられる症例が 50%程度存在する可能性が示唆されている。本研究は、現在継続して検討中である。

D. 考察

FTLD-J は、精神科と神経内科との共同研究であり、精神症状と運動症状の両面から疾患を捉えていくことが特徴で、専門医による正確な臨床診断をベースとした幅広いフェノタイプを把握する (AD 的、パーキンソンの) ことが可能な点で、FTLD の臨床像の全貌把握に近づくことが期待出来る。

また、臨床症状・重症度 (精神、運動症状)、画像、死亡を前方向的にフォローして精神症状、運動症状の両面を含めた FTLD の自然歴を解明し、臨床治験の基礎資料とすることや、生体試料を集めて病態解明を目指すこと、さらには本邦における家族性と孤発性の実態を明らかにすることや病理像との対比を行うことも特徴である。

今後、孤発性 FTLD の自然歴解明、早期診断方法開発、バイオマーカー開発を目指し、基礎研究やモデル動物研究と融合、突合、比較、検証することにより、超早期診断方法の開発、進行の指標となるバイオマーカー開発、5年後を目処に治験へと展開することを目指している。

さらに FTLD にかかわる人材 (若手医師、MSW、

メディカルスタッフ) 育成にも力を注いでいく。

E. 結論

本邦初の孤発性 FTD の前方向的臨床情報収集体制 (FTLD-J) を構築した。今後、自然歴解明、病型把握、生体試料レジストリ構築による診断・病態評価に有用なバイオマーカー確立を展開していく。

また、名古屋大学において予備的に自然歴調査、早期診断方法開発へ向けた画像、病理的研究を行い、今後の多施設共同研究へ展開しうる結果を得た。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Udagawa T, Fujioka Y, Tanaka M, et al. Nat Commun. 2015;6:7098.

Watanabe H, Atsuta N, Nakamura R, et al. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2015;16:230-

Riku Y, Atsuta N, Yoshida M, et al. BMJ Open. 2014;4:e005213.

Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, et al. JAMA Neurol. 2014;71:172-9.

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

Charcot-Marie-Tooth Patient Registry (CMTPR) システムの運用状況

中川正法¹⁾、滋賀健介²⁾、能登祐一³⁾、辻 有希子³⁾ 水野敏樹³⁾

1) 京都府立医科大学附属北部医療センター

2) 京都府立医科大学大学院・総合医療・医学教育学

3) 京都府立医科大学大学院・神経内科学

「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

研究要旨

「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（代表研究者中川正法）と共同で、Charcot-Marie-Tooth 病（CMT）患者が自主的に登録する「CMT Patient Registry（CMTPR）」システムを構築し、CMT 患者の診療状況・自然経過を明らかにし、エビデンスに基づいた臨床試験が行える体制を整える。富士通と委託契約を行い、CMTPR システムを構築した。最終的に、患者自身による WEB 登録と郵送による紙ベースでの登録および研究班事務局からの電話調査を併用することとした。2016 年 1 月 12 日時点で 250 名の登録があった。本システムにより、CMT 患者の実数および国内分布・療養状況・生活状況、CMT 患者の自然史が明らかになることが期待される。さらに、将来の臨床治験実施の体制整備と国際的な患者登録システムとの連携も可能と考える。

A.研究目的

「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（代表研究者中川正法）と共同で、Charcot-Marie-Tooth 病（CMT）患者が自主的に登録する「CMT Patient Registry（CMTPR）」を構築し、CMT 患者の診療状況・自然経過を明らかにし、エビデンスに基づいた臨床試験が行える体制を構築する。

B.研究方法

初年度は、Charcot-Marie-Tooth 病（CMT）患者が自主的に病歴、現在の症状、遺伝子検査の結果などを登録する CMTPR システムをシステム会社（富士通）と共同で構築し、試験運用を行った。今年度より患者登録を本格的に開始した（図 1）。患者登録に際しては、CMT 患者会と協力して行った。

（倫理面への配慮）

調査研究の対象とする個人の人権（発症者および発症者の家族のプライバシーを厳重に保護するために、全てのアンケートは匿名化し、振り宛てた番号にてのみ取り扱うことなど）を擁護する。研究への協力の有無に関わらず患者に対して不利益にならないよう配慮する。得られた結果の公表に当たっては個人が特定できないよう配慮する。本研究計画は京都府立医科大学臨床倫理委員会承認されている（RBMR-C-818-1）。

C.研究結果

富士通と委託契約を行い、CMTPR システムを構築した。最終的に患者自身による WEB 登録と研究班事務局からのメール調査および郵送による手書き記入式を併用することとした。2016 年 1 月 12 日の時点で、250 名が利用登録し、160 件のアンケート記入があった（図 2）。利用登録者

数とアンケート記入者数の差が大きい理由として、アンケート項目が多く入力に時間がかかる、インターネットの使い方がわからないことなどが推測された。現在、郵送による手書き記入用紙の配布、研究班事務局からのメールや電話での対応などを積極的に行っている。調査内容の作成に関して、現在の重症度を評価する方法に苦慮した。CMT患者自身の主観的評価と医師による客観的評価の両方が行われることが理想である。しかし、現在、医療機関への定期的な通院をしていないCMT患者がかなりいる可能性もあり、また、医師への負担なども考慮して、アンケート項目を作成した。今後は、今回の自覚的障害度評価法とCMT neuropathy scale (CMTNS)のような確立された評価法との相関性を調査する必要がある。

登録件数0県が8県（2016年1月12日現在）あり（図3）、地域による偏りをなくすためにも関連する大学や基幹病院の神経内科医への働きかけを強化する必要がある。

登録CMT患者へのインセンティブとして、メールニュースの配信を開始した。

- ★登録の手順は以下の通りです。
 1) インターネットで「CMT 京都」と入力し、検索
 2) 「京都府立医科大学大学院神経内科学教室 シャルコー・マリー...」を選択してクリック
 3) 「CMTPR」のタブをクリック



図1. CMTPRの登録手順.

【CMTアンケート進捗状況】

2016年1月12日 現在



図2. 2016年1月12日現在の登録状況.

登録者数とアンケート回答者数に90件の開きがある。

【都道府県別申請登録状況】

2016年1月12日 現在

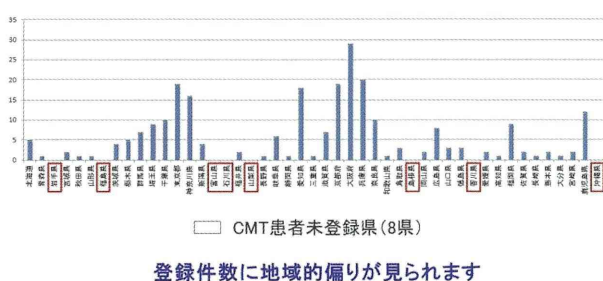


図3. 都道府県別のCMTPRの登録状況.

登録状況に地域的な偏りがみられる。

D. 考察

CMT患者レジストリーであるCMT Patient Registry (CMTPR)は、CMT患者が自主的に病歴、現在の症状、遺伝子検査の結果などを登録システムとして作成した。初期システム作成費および維持管理費にかなりの財政負担がかかった。

患者自身に登録して頂くために分かりやすい画面作成に苦慮した。インターネットを使っていないCMT当事者も多く、郵送による手書き記入用紙の配布や研究班事務局からのメールや電話での対応が必要となった。登録件数0県が8県あり、登録状況に地域による偏りが生じている。今後とも関連する大学や基幹病院の神経内科医・小児科医への働きかけを強化していきたい。

登録 CMT 患者へのインセンティブとして、メールニュースの配信を開始したが、今後はホームページへの CMT 関連情報の掲載も強化していく予定である。

今後、英国、米国の CMT 患者会とインターネットを通じて国際的な共同研究体制を構築し、将来的な臨床治験の体制を整える。なお、患者登録に際しては、今後も CMT 友の会と連携して行っていく。

E. 結論

CMT 患者が自主的に登録する「CMT Patient Registry (CMTPR)」を構築した。本研究により、わが国における CMT 患者の疫学、診療状況、自然経過を明らかにし、エビデンスに基づいた臨床試験が行える体制が構築されると考える。

F. 健康危険情報

該当なし。

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. Noto Y, Shiga K, Tsuji Y, Mizuta I, Higuchi Y, Hashiguchi A, Takashima H, Nakagawa M, Mizuno T. Nerve ultrasound depicts peripheral nerve enlargement in patients with genetically distinct Charcot-Marie-Tooth disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Apr;86(4):378-84.
2. Tokuda N, Noto Y, Kitani-Morii F, Hamano A, Kasai T, Shiga K, Mizuta I, Niwa F, Nakagawa M, Mizuno T. Parasympathetic Dominant Autonomic Dysfunction in Charcot-Marie-Tooth Disease Type 2J with the MPZ Thr124Met Mutation. *Intern Med*. 2015;54(15):1919-1922.
3. 中川正法. CMT の治療—神経内科の立場から. *Brain and Nerve* 68(1): 43-50, 2016
4. シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル改訂 2 版. CMT 診療マニュアル編集委員会編、金芳堂、京都、2015.

2. 学会発表

中川正法. 「外科系医師が知っておきたい神経内科疾患の診断と治療」.

第 26 回日本末梢神経学会学術集会 イブニングセミナー. 2015 年 9 月 18 日 松本

中川正法、滋賀健介、能登祐一、辻 有希子、水野敏樹. 「シャルコー・マリー・トゥース病患者 WEB 登録システム」. 第 26 回日本末梢神経学会学術集会 パネルディスカッション I. 2015 年 9 月 18 日 松本

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他

Japan Dystonia Consortium の構築

梶 龍児¹⁾ 瓦井 俊孝¹⁾ 宮本 亮介¹⁾ 梶 誠児¹⁾ 野寺 裕之¹⁾ 宮崎 由道¹⁾ 宮城 愛
¹⁾ 小泉 英貴¹⁾ 松井 尚子¹⁾ 和泉 唯信¹⁾ 森垣 龍馬²⁾ 後藤 恵²⁾ 松本 真一³⁾ 坂本
崇⁴⁾

- 1) 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 医科学部門内科系 臨床神経科学分野
- 2) 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 医科学部門内科系 難治性神経疾患病態研究分野
- 3) 神鋼病院 神経内科
- 4) 国立精神・神経医療研究センター 病院 神経内科

研究要旨

ジストニアの病態を明らかにし、診断・治療ガイドライン作成に役立てるために Japan Dystonia Consortium を 2014 年に立ち上げた。学会、ホームページで不随意運動の症例に関するコンサルテーションを幅広く呼び掛け、寄せられた症例の臨床情報、ビデオファイルを検討し、phenomenology からの評価を行った。さらに遺伝性ジストニアが疑われた場合、遺伝子検査を行った。86 症例のうち 24 症例 (27.7%) においてジストニア遺伝子異常が見出された。遺伝子異常と臨床表現型は既報告のものとはほぼ一致しており、Phenomenology の正確な判定により候補遺伝子を絞り込めることが可能である。遺伝性ジストニアでは世代間における浸透率の変化、重症度の変化が顕著な場合もあり、診断においては注意を要する。

A. 研究目的

ジストニアは神経ネットワークの異常により発症することが知られているが、分子レベル、細胞レベル、組織レベル、ネットワークレベルの各レベルにおいて、不明点が数多く存在する。さらに症状の多様性(static, tonic, dystonia plus など)の存在、特徴的な画像所見がないこと、また正確な Phenomenology の評価も難しいなどが病態解明を難しくしている。近年、遺伝子異常に基づくジストニア研究が進み、組織レベル、細胞レベルにおいても Striosome-matrix pathology が明らかとなっている。さらなる解明のためにはジストニア遺伝子解析を中心に研究を推し進める必要がある。

B. 研究方法

患者に対する説明と同意の取得法、サンプル採取のプロトコル・患者の個人情報保護は、徳島大

学病院臨床研究倫理審査委員会において審議され承認されている(平成 23 年 7 月 12 日付け、「神経・筋疾患における遺伝子解析」)。本研究ではその申請に従って行われ、承認済みのサンプルのみ用いる。ヘルシンキ宣言に従い患者の書面による同意を得られた場合のみ実施する。また、参加施設で承認された同意書も必要に応じて取得した。

C. 研究結果

臨床病型	依頼件数	遺伝子異常検出件数	内容
全身性ジストニア	36	7	DYT1, DYT5, DYT6, TH
発作性運動起原性ジスキネジア (PKD)	16	7	DYT10
発作性非運動起原性ジスキネジア (PKND)	2	0	-
ミオクローヌス・ジストニア	9	6	DYT11
症性斜頸・Meige症候群	12	2	DYT25
分類不能	11	2	新規DYT遺伝子 (de novo変異)
合計	86	24	