

臨床病型	依頼件数	遺伝子異常検出件数	内容
Dystonia Plus	5	2	SOA36, STUB1-ARGA16, TH DYTCA創検

ミオクローヌス・ジストニアでは、SGCE-DYT11に変異を認めない家系があり、最近報告されたKCTD17-DYT26の可能性もある。また、STUB1-SCAR16変異によるジストニア、コレアアテトーシス家系(図1)、Tyrosine hydroxylase変異によるDopa-responsive dystonia症例(図2)も見出した。

図1

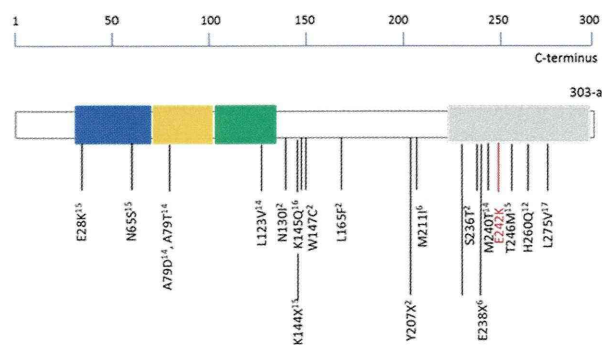
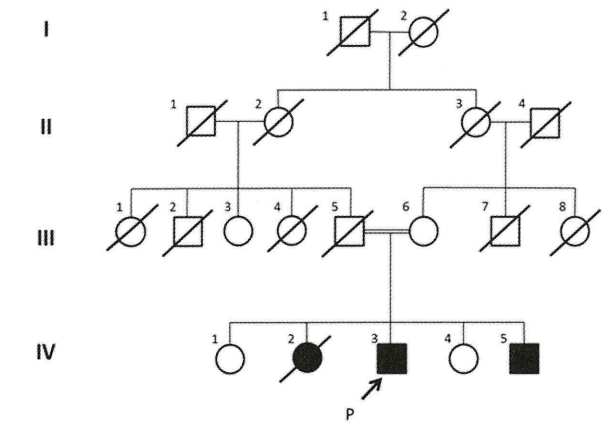


図1説明

上段；家系図、中段；患者に見られた異常肢位(dystonic posture)、下段；現在報告されている変異部位と本例で認められた変異(赤字)

図2

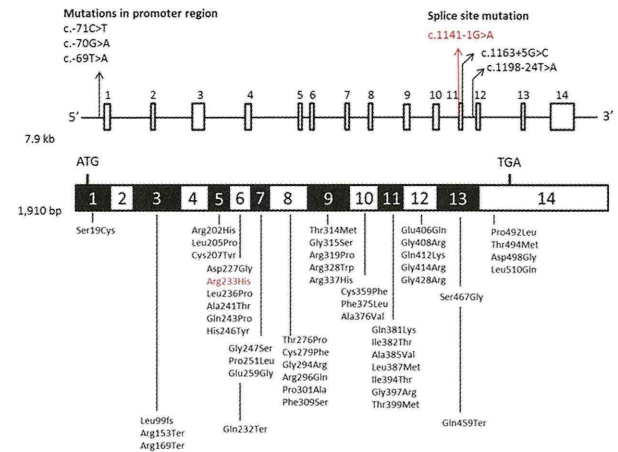
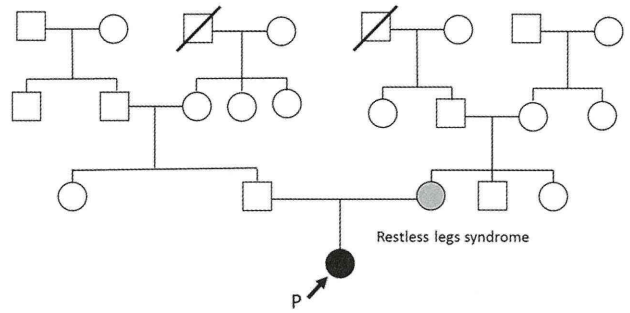


図2説明

上段；家系図、下段；報告されている変異と本例で認められた複合ヘテロ変異(赤字)

さらに小脳変性症に伴うジストニア(DYTCA)症例において剖検を行い神経病理学的な評価を行ったところ、小脳-オリブ核経路に変性所見を認め、神経ネットワークレベルでの病態を明らかにした。

D. 考察

遺伝子異常と臨床表現型は既報告とほぼ一致しており、Phenomenologyの正確な評価により候補遺伝子を絞り込むことができる。また、遺伝性ジストニアでは、家族歴は明らかでないことは珍しいことではなく、本研究においても再確認された。小脳変性症に伴うジストニア症例において、小脳を含む神経ネットワーク異常がジストニア発症に関与していることを分子・細胞・組織レベルで明らかにした。

E.結論

Phenomenology の正確な評価と遺伝子検査により診断がより確定し、臨床の現場にフィードバックすることが可能である。また、遺伝子異常や病理組織所見を突破口に、未知のジストニア病態を明らかにできる可能性がある。

F.健康危険情報

無

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

Miyamoto R, Sumikura H, Takeuchi T, Sanada M, Fujita K, Kawarai T, Mure H, Morigaki R, Goto S, Murayama S, Izumi Y, Kaji R. Autopsy case of severe generalized dystonia and static ataxia with marked cerebellar atrophy. *Neurology*. 2015;85:1522-1524.

Kaji R. Clinical differences between A1 and A2 botulinum toxin subtypes. *Toxicon*. 2015;107:85-88.

Dressler D, Altenmueller E, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chana P, Chung TM, Frucht S, Garcia-Ruiz PJ, Kaelin A, Kaji R, Kanovsky P, Laskawi R, Micheli F, Orlova O, Relja M, Rosales R, Slawek J, Timerbaeva S, Warner TT, Saberi FA. Strategies for treatment of dystonia. *J Neural Transm* (Vienna). 2015. [Epub ahead of print]

Miyamoto R, Kawarai T, Oki R, Matsumoto S, Izumi Y, Kaji R. Lack of C9orf72 expansion in 406 sporadic and familial cases of idiopathic dystonia in Japan. *Mov Disord*. 2015;30:1430-1431.

Goto S, Morigaki R, Okita S, Nagahiro S, Kaji R. Development of a highly sensitive immunohistochemical method to detect neurochemical molecules in formalin-fixed and paraffin-embedded tissues from autopsied human brains. *Front Neuroanat*. 2015;9:22.

Sako W, Murakami N, Izumi Y, Kaji R. Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor is associated with idiopathic dystonia. *J Clin Neurosci*. 2015;22:575-577.

2.学会発表

Ryosuke Miyamoto, Toshitaka Kawarai, Ryosuke Oki, Yoshimichi Miyazaki, Yuishin Izumi and Ryuji Kaji. A Japanese family of hereditary geniospasm. **The MDS 19th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders**, San Diego, CA, USA. June 14-18, 2015

Toshitaka Kawarai, Ryosuke Miyamoto, Yoshimitsu Shimatani, Ryosuke Oki, Antonio Orlacchio, Yuishin Izumi, Yoshihiko Nishida, Katsuhiko Adachi and Ryuji Kaji. Three sibships showing various involuntary movements by a novel homozygous STUB1 gene mutation. **60th Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics**, Tokyo, Japan. December 14-17, 2015.

Toshitaka Kawarai, Ryosuke Miyamoto, Asako Tamura, Takashi Abe, Yasuhiro Funakosi, Antonio Orlacchio, Ryosuke Oki, Hideo Mure, Ryoma Morigaki, Satoshi Goto, Yuishin Izumi, Hiroshi Naito, Hidekazu Tomimoto and Ryuji Kaji. Germline mosaicism of TUBB4A mutation

causes dystonia in two siblings. **56th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Niigata, Japan. May 20-23, 2015.**

Ryosuke Miyamoto, Toshitaka Kawarai, Ryosuke Oki, Seiji Kaji, Yoshimichi Miyazaki, Yuishin Izumi and Ryuji Kaji. A Japanese family of hereditary geniospasm (chin trembling). **56th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Niigata, Japan. May 20-23, 2015.**

宮崎 由道, 宮本 亮介, 小泉 英貴, 瓦井 俊孝, 梶 龍兒 若年発症全身性捻転ジストニアに対するゾルピデム治療 第56回日本神経学会学術大会 (新潟) 2015

H.知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1.特許取得

国際特許「乳児ボツリヌス症原因菌由来の高度精製 A 型ボツリヌス毒素製剤」

国際出願番号: PCT/JP2007/070927 (平成 19 年 10 月 26 日国際出願)

国際公開番号: WO 2008/050866 (平成 20 年 5 月 2 日国際公開)

欧州、米国、カナダ、日本で権利化済み

2.実用新案登録

3.その他

脳表へモジデリン沈着症に対する瘻孔閉鎖術と鉄キレート剤投与の有効性

横田 隆徳¹⁾、三條 伸夫¹⁾、尾崎 心¹⁾、能勢 裕里江¹⁾、鈴木 基弘¹⁾、
三苫 博²⁾、吉井 俊貴³⁾、田沼 直之⁴⁾、大川 淳³⁾、

所属：1 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学

2 東京医科大学医学教育講座

3 東京医科歯科大学大学院整形外科学

4 東京都医学総合研究所

研究要旨

脳表へモジデリン沈着症(SS)は中枢神経系の軟膜下層にヘモジデリンが沈着することにより、緩徐に神経障害が進行する。脊髄硬膜の瘻孔が同定される症例では、瘻孔閉鎖術、および鉄キレート剤が有効である可能性が指摘されている。9例の症例について、瘻孔同定症例では瘻孔閉鎖術と髄液移行性のある鉄キレート剤投与をおこない、有効性についてSARA、ICARS、髄液マーカー、脳MRI、携帯型歩行解析装置による歩行解析で検討した。硬膜瘻孔は全例でTh1~3に局限しており、同部位の解剖学的脆弱性が疑われた。5例で瘻孔閉鎖術を行い、4例でキレート剤内服を行った。2例で術後も緩徐に症状の増悪を認め、術後に鉄キレート剤の内服を開始した症例では、SARA、ICARS、携帯型歩行解析装置による歩行解析で改善を認め、脳MRIのT2*画像で、島付近で低信号域が軽減した。非内服例では症状の緩徐な進行を認め、SSに対して止血と鉄キレート剤投与が有効である可能性が示唆された。

A.研究目的

脳表へモジデリン沈着症（Superficial siderosis: SS）は種々の原因で中枢神経系の軟膜下層にヘモジデリンが沈着し、小脳、脳幹部、脊髄、大脳の神経細胞の変性をきたす。小脳失調、感音性難聴、錐体路徴候の三徴、あるいは認知機能障害を含む四徴を主とする原因不明の進行性疾患である。約3分の1が腫瘍や外傷などの明らかな基礎疾患を有さないが、検索により脊髄硬膜の欠損などを同定できることがある。現在エビデンスのある治療方法はないが、硬膜欠損部位や瘻孔が確認された場合には、可能な限り閉鎖術による止血を行うが、術後も進行する例が多く、瘻孔閉鎖術の有効性は確立されていない。最近では、鉄キレート剤[1, 2] 投与の臨床試験が米国で進められている(第3

相)が、既報においては、MRI画像上の沈着した鉄の変化や臨床症状の変化の評価が困難な状況にある。本疾患に対し、2012年より我々が取り組んでいる治療介入研究の有効性と評価方法に関して検証した。

B.研究方法

2012年12月より2015年10月までに本研究にエントリーしたSS症例に対し、MRI-CISS画像にて瘻孔同定症例（下図参照）では瘻孔閉鎖術と、一部の症例に術後に髄液移行性のある鉄キレート剤(Deferiprone)を投与し、瘻孔が確認不能例では止血剤投与により止血を確認した後に鉄キレート剤を投与した。有効性の評価はSARA（Scale for the Assessment and Rating of Ataxia）、ICARS（International Cooperative

Ataxia Rating Scale)、髄液マーカー（タウ蛋白、8-OHdG）、脳MRI(T2*画像)、携帯型歩行解析装置による歩行解析を用いた。



(倫理面への配慮)

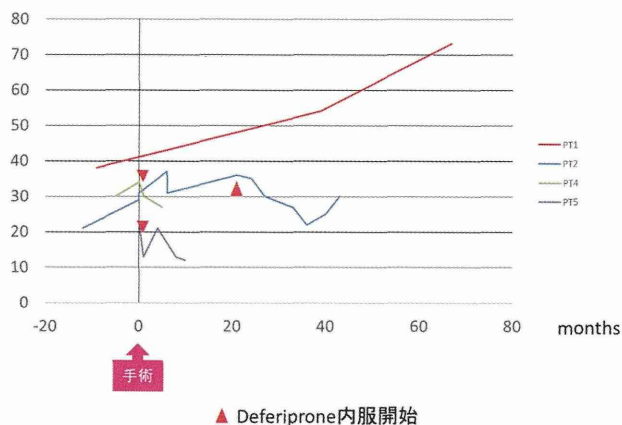
本研究は当院倫理審査委員会にて承認を受けており、症例は全て書面による同意を得てから行った。

C.研究結果

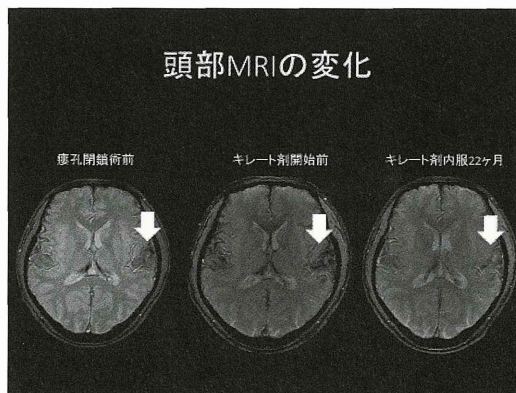
エントリーは9例で平均年齢は66.4歳、男7例、女2例であった。全例緩徐進行性の失調性歩行、難聴、構音障害、錐体路徴候を認めた。瘻孔はTh1-3に局限しており（下表）、

		Age	瘻孔部位	瘻孔閉鎖術	Deferiprone
1	M	67	Th2-3	+	-
2	M	58	Th1-2	+	+
3	F	68	-	-	+
4	F	80	Th1-2	+	+
5	M	71	Th2-3	+	+
6	M	63	Th1-2	+	-
7	M	70	未検索	-	-
8	M	63	Th1-2	予定	予定
9	M	58	Th2-3	予定	予定

5例で瘻孔閉鎖術を施行した。うち2例で術後も緩徐に症状の増悪を認めた。術後に鉄キレート剤の内服を開始した症例では、SARA、ICARS、携帯型歩行解析装置による歩行解析で改善を認めた（下図）。



また、脳MRIのT2*画像では、鉄キレート剤内服22ヶ月目で側副溝や島付近で低信号域が軽減していた。



髄液バイオマーカーはタウ蛋白は術後減少し、酸化ストレスマーカーである8-OHdGは明かな変化を認めず、評価が困難であった。歩行解析装置による定量評価では、歩行率、歩行加速度、歩行周期のばらつきなどで改善が認められた。

D.考察

硬膜瘻孔は全例でTh1~3に局限しており、既報例においても同部位に局限して瘻孔が確認されていることより、同部位の解剖学的脆弱性が疑われた。外科的手術により、全例で止血して

おり、硬膜瘻孔に対しては手術が効果的であった。

硬膜瘻孔閉鎖術、および鉄キレート剤内服の有効性の評価については、SARA、ICARS、携帯型歩行解析装置による歩行解析、MRI T2*が有効であり、MRIの画像所見から、器質的にもSSは可逆性の領域があることが示唆された。

硬膜瘻孔後に症状が悪化した症例を含め、Deferiprone内服症例では症状が改善、あるいは横ばいで推移しており、Deferiprone内服により症状の進行を抑制、あるいは改善する可能性が示唆される。残念なことに、Deferiproneは我が国では販売されておらず、各患者は個人輸入で薬剤を購入しなければならないため、年間の負担額が100万円近くとなり、長期継続が困難である。

髄液中のタウ蛋白は減少したが、酸化ストレスマーカーについては異常高値が持続し、大部分の鉄は除去できておらず、酸化ストレスが持続している可能性が示唆された。

E. 結論

胸椎Th1~3部位の硬膜にはSSと関連する硬膜の脆弱性が存在する可能性がある。硬膜に瘻孔を有するSSは外科手術による止血と鉄キレート剤投与が有効であることが示唆された。

[参考文献]

[1] Levy M. et al, American journal of Neuroradiology 2011;32(1):E1-E2

[2] Levy M. et al, Stroke 2012;43(1):120-4

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kokoro Ozaki, Nobuo Sanjo, Kinya Ishikawa, Miwa Higashi, Takaaki Hattori, Naoyuki Tanuma, Rie Miyata, Masaharu Hayashi, Takanori Yokota, Atsushi Okawa, Hidehiro

Mizusawa. Elevation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in the cerebrospinal fluid of three patients with superficial siderosis. Neurology and Clinical Neuroscience 2015; 4: 108-110

2. 学会発表

1. 笠井悠里葉、三條伸夫、能勢裕里江、尾崎心、鈴木基弘、吉井俊貴、石川欽也、田沼直之、李鍾昊、三苫博、寛慎治、大川淳、横田隆徳. 脳表へモジゲリン沈着症に対する瘻孔閉鎖術と鉄キレート剤の有効性と評価方法の検討. 第56回日本神経学会学術大会. 新潟, 5月21日, 2015年

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 療養の手引きの作成

研究分担者 小久保康昌¹
研究協力者 森本 悟²、佐々木良元³、葛原茂樹⁴

1. 三重大学大学院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. 国立病院機構三重病院神経内科
4. 鈴鹿医療科学大学看護学部

研究要旨

〔目的〕 紀伊 ALS/PDC 療養の手引きを作成する。

〔方法〕 1. 概念、2. 原因、3. 頻度・疫学、4. 症候・症状、5. 経過・予後、6. 診断・画像、7. 合併症、8. 薬物療法、9. リハビリテーション、10. 介護・ケア、11. 福祉サービス、について原案を作成する。

〔結果および考察〕 今年度は、これまでの臨床研究の成果をまとめ、紀伊 ALS/PDC の患者および家族のための療養の手引き原案を作成した。

〔結論〕 紀伊 ALS/PDC 療養の手引きの原案を作成した。本研究班および紀伊 ALS/PDC 研究班のホームページに掲載し、広く一般の方からのパブリックコメントを募集する。お寄せ頂いた意見を参考に再修正し、来年度以降に完成、公開をめざす。

A. 研究目的

2015年度の予定として、

1. 紀伊 ALS/PDC 療養の手引き案を作成する。
2. 本班会議および神経変性班と紀伊 ALS/PDC のホームページ上で手引き案を公開し、班員の先生方、関係の先生方からの意見とパブリックコメントを求める。

B. 研究方法

以下の著者によって療養の手引き原案を目次に沿って作成する。中島健二：鳥取大学医学部脳神経内科

葛原茂樹：鈴鹿医療科学大学 看護学部

小久保康昌：三重大学大学院地域イノベーション学研究科

佐々木良元：国立病院機構三重病院神経内科

森本 悟：三重大学大学院医学系研究科 腫瘍病理学講座

目次

1. 紀伊 ALS/PDC とはどんな病気ですか？（概念）
2. どうして起こるのですか？（原因）
3. どんな人になるのですか？（頻度・疫学）
4. どんな症状があるのでしょうか？（症候・症状）
5. どういう経過をたどりますか？（臨床像）
6. どのようにして診断されるのですか？（診断）
7. どんな合併症を起こしますか？（合併症）
8. どんな治療がありますか？（治療法）

9. どのようなリハビリテーションがありますか？（リハビリ）
10. 介護やケアの留意点は何ですか？（介護、ケア）
11. どんな制度が利用できますか？（福祉制度）
12. 関連資料
13. 紀伊 ALS/PDC 診断基準
14. 神経変性疾患領域における基盤的調査研究班名簿
16. 執筆者
15. 発行研究班
（倫理面への配慮）
- 本研究の基盤となっている疫学研究は、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

原案の一部を掲載する。

1. 紀伊 ALS/PDC とはどんな病気ですか？（概念）（葛原）

Q1-1 ALS/PDC とはどんな病気ですか？

紀伊 ALS/PDC は紀伊半島の和歌山県から三重県にかけての南部地域で見られる神経難病の一つで、パーキンソン症状、認知症、筋萎縮症といった症状が単独で、あるいは重なってあらわれるのが特徴的な神経難病です。名前の由来は、この病気に出現する筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis : ALS) および、パーキンソン症状 (parkinsonism) と認知症 (dementia) が一緒に出てくる（複合 : complex) という PDC の英語の頭文字を組み合わせたものです。

2. どうして起こるのですか？ 佐々木良元
残念ながらこれまでのところ、他の多く

の神経難病と同様に原因はわかっていません。家族内発症が多いことから遺伝が原因と考えられたり、特定の地域に発症することから環境要因が原因と考えられたりしていますが、結論は出ていません。紀伊 ALS/PDC で亡くなった患者さんの脳を調べますと、他の神経難病でも認められるいくつかの異常な蛋白質があちこちに貯まっています。具体的には、アルツハイマー病にみられるタウ蛋白やβ-アミロイド、ALS にみられる TDP-43、パーキンソン病にみられるα-シヌクレインなどです。今後、これらの蛋白質がどのようなメカニズムで異常化し貯まってしまうのかなどの研究が進むにつれ、病気の本体が解明され、根本的な治療法が見つかるかもしれません。

9. どのようなリハビリテーションがありますか？ 森本 悟

身体機能や日常生活能力をできるだけ良い状態で、そして長く維持できるように、リハビリテーションを行います。紀伊 ALS/PDC に特徴的なリハビリテーションというものはなく、お一人お一人お困りの症状に応じてリハビリテーションを行うこととなります。それぞれの方に適した指導は、担当医師・理学療法士・作業療法士・言語聴覚療法士などにご相談ください。

- Q9-1. 身体の動きに関するリハビリは？
PD 体操を挿入

Q9-2. 日常生活に関するリハビリは？
筋力や通常の動作能力が十分にあっても、多様な症状のため、動きのコントロールが難しくなり日常の動作がぎこちなくなります。そこで日常生活に関する注意点として、転倒を予防するために手すりを付けるなどの生活環境を整えることが必要になります。また、認知症症状を悪化させないためには、引きこもり状態にならないように、デイサービスやデイケアを積極的に利用して、なるべく人とのコミュニケーションをとることが大

切です。本人の話におかしな点や主張があっても、初めから否定するのではなく耳を傾け、時にお話に寄り添うことも必要です。部屋や家に閉じこもりがちにならないように、家庭や社会の一員としてできる範囲で家族など周りがサポートしていきましょう。

但し、心身の症状が進んで介護が大変になってきた場合には、決して無理をせず介護保険サービスの利用などについて相談しましょう。

本研究班 : <http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/>
 紀伊 ALS/PDC 研究班
http://kii-als-pdc-project.com/research_project.html

D. 考察

紀伊 ALS/PDC 療養の手引きの原案を作成した。本研究班および紀伊 ALS/PDC 研究班のホームページに掲載し、関係の先生方および広く一般の方からの意見を募集する。お寄せ頂いた意見を参考に再修正し、来年度の完成、公開をめざす。

E. 結論

紀伊 ALS/PDC 療養の手引きの原案を作成し、本研究班および紀伊 ALS/PDC 研究班のホームページに掲載した。パブリックコメントを元に修正を加えた後に、イラスト等を追加しよりわかりやすい手引きとする予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 小久保康昌, 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合- 疾患概念の変遷と診断基準の位置づけ-, Brain and Nerve 2015;67:961-966
2. Funayama M, Ohe K, Amo T, Furuya N, Yamaguchi J, Saiki S, Li Y, Ogaki K, Ando M, Yoshino H, Tomiyama H, Nishioka K, Hasegawa K, Saiki H, Satake W, Mogushi K, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Toda T, Mizuno Y, Uchiyama Y, Ohno K, Hattori N. CHCHD2 mutations in autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study. The Lancet Neurology 2015;14:274-282

3. Tameko Kihira, Iori Sakurai, Sohei

Yoshida, Ikuro Wakayama, Koichi Takamiya, Ryo Okumura, Yuhto Iinuma, Keiko Iwai, Yoshinori Kajimoto, Yasuhiro Hiwatani, Junko Kohmoto, Kazushi Okamoto, Yasumasa Kokubo, Shigeki Kuzuhara. Neutron Activation Analysis of Scalp Hair from ALS Patients and Residents in the Kii Peninsula, Japan, Biol Trace Elem Res, 2015;164:36-42

2. 学会発表

1. Y. Kokubo, S. Morimoto, M. Minuro, S. Kuzuhara, Clinical data base of amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of Kii, Japan, The XII World Congress of Neurology, 2015

2.S. Kuzuhara, S. Morimoto, M. Minuro, R. Sasaki, Y. Kokubo, CLINICOPATHOLOGICAL STUDY OF FAMILIAL ALS/PARKINSONISM-DEMENTIA COMPLEX (ALS/PDC) CASES IN THE KII PENINSULA, The XII World Congress of Neurology ,2015

3.小久保康昌, 森本 悟,三室マヤ,佐々木良元,葛原茂樹. 紀伊ALS/PDC- 臨床情報収集と療養の手引きの作成 -,第34回日本認知症学会,2015

4.Yasumasa Kokubo, Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Parkinsonism-dementia complex (PDC) of the Kii peninsula of Japan- Current concept of Kii ALS/PDC (Muro disease) -,5th International research workshop on FTD in ALS,2015

5.小久保康昌,森本 悟,三室マヤ,佐々木良元,葛原茂樹. 紀伊 ALS/PDC 臨床情報収集、療養手引き作成, 第 56 回日本神経学会学術大会,2015

6.佐々木良元、小久保康昌, 三室マヤ, 富本秀和, 葛原茂樹. 紀伊半島に多発するパーキンソン認知症複合剖検例の臨床像, 第 56 回日本神経学会学術大会,2015

7.小久保康昌,三室マヤ,森本 悟,藤原雅也,広川佳史,白石泰三,長谷川成人,吉田真理,葛原茂樹. PDD との鑑別を要した紀伊 PDC の 1 剖検例, 第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会,2015

8.三室マヤ,吉田真理,佐々木良元, 赤木明生, 岩崎靖, 葛原茂樹,小久保康昌. 紀伊半島に多発するパーキンソン認知症複合 5 例の病理像, 第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会,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

次世代シーケンサーを用いた網羅的な遺伝子解析の診療への応用

田中 真生¹⁾
石浦 浩之¹⁾
三井 純¹⁾
森下 真一²⁾
辻 省次¹⁾

- 1) 東京大学医学部附属病院神経内科
2) 東京大学大学院新領域創成科学研究科

研究要旨

神経変性疾患の遺伝子診断目的に、当院でエキソーム解析を施行した 717 症例のデータに基づき、病原性を有する可能性の高い変異の絞り込み手法の検討および変異の同定、エキソーム解析データに基づくコピー数変異の検出、VUS (Variant of unknown significance) 検出数、の 3 項目について検討を行った。結果、病原性を有する可能性のある変異が 209 例 (29.1%) において検出され、その有用性が示された。また、エキソーム解析データに基づいたコピー数変異の検出では、さらに 10 例 (1.4%) において病原性変異が検出された。また、1 例あたり平均 62 個の VUS が検出された。今後、臨床応用を考えるにあたっては、病原性変異の絞り込み方法の確立、エキソーム解析では検出が困難な変異への対応、VUS の解釈、品質管理など、様々な項目に関して検討が必要である。また、大規模な日本人健常者のゲノム多様性のデータベース、病原性変異のデータベースの作成が必須であると考えられる。

A. 研究目的

次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析、特にエキソーム解析は、神経変性疾患の診断確定のためのツールとして期待されており、一定の成果を挙げつつあるが、今後臨床応用していく上でどのような課題があるかを考え、その対応方法について検討する。

B. 研究方法

神経変性疾患の遺伝子診断目的に、当院でエキソーム解析を施行した 717 症例（痙性対麻痺 264 例、脊髄小脳変性症 156 例、筋萎縮性側索硬化症 58 例、パーキンソン病 37 例、筋疾患 36 例、シヤルコー・マリー・トゥース病 32 例、白質脳症 27

例、その他 107 例）のデータを元にして、(1) 病原性を有する可能性の高い変異の絞り込み手法の検討および病原性変異の同定、(2) エキソーム解析データに基づくコピー数変異の検出、(3) VUS (Variant of unknown significance) の検出数、の 3 項目について検討を行った。

エキソームデータ解析は、(1) 各塩基配列データのヒトゲノムリファレンス (hg19) 上への貼り付け (Borrows Wheeler Aligner)、(2) 遺伝子変異の検出 (Samtools)、(3) 遺伝子産物機能に影響を与えないと想定される変異の除去 (当施設作成のプログラム)、(4) 各変異について当施設内コントロールの頻度情報および公開データベースの情報を付加 (当施設作成のプログラム)。ま

た、公開データベースについては、コントロール集団の変異頻度データとして、ExAC (The Exome Aggregation Consortium), Exome Variant Server (NHLBI Exome Sequencing Project), HGVD (Human Genetic Variant Database), 疾患関連の変異データベースとしてHGMD (Human Gene Mutation Database), 遺伝性疾患に関する情報データベースとしてOMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) を使用した。

上記解析により得られた遺伝子変異リストの中から、病原性を有する可能性の高い変異の絞り込みについては、以下のようにして当施設作成のプログラムを用いて行った。(1) エラーの可能性の高い変異の除去(クオリティ 30 未満), (2) 健常者頻度の高い変異の除去(公開データベースおよび当科コントロールデータでアレル頻度 1%以上を除去), (3) 神経疾患の原因遺伝子の変異かつ、疾患の遺伝形式と遺伝型が一致している変異に絞り込み(OMIM の情報を利用), (4) ヘテロ接合性変異の場合、健常者アレル頻度 0.1%以上を除去。同プログラムにより絞り込まれた個々の変異について目視で確認を行い、(1) 変異が既報告もしくは機能喪失変異(LOF: loss-of-function mutation)かどうか、(2) 臨床診断名とOMIM登録診断名が一致するかどうかを元にして、病原性変異として可能性のある変異かどうかを最終的に判定した。

(倫理面への配慮)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、研究倫理審査委員会の承認のもとに実施した。DNAの採取にあたっては、書面を用いてインフォームド・コンセントを取得した。また、個人情報の取り扱いについて十分に配慮し、研究を行った。

C. 研究結果

遺伝子産物機能に影響を与えないと想定される変異(同義置換変異, イントロン領域の変異)

を除くと、エキソーム解析によって1例あたり平均11100個の変異が検出された。さらに、公開データベースおよび当科健常者解析データから得られた健常者における頻度情報、OMIMデータベースから得られた神経疾患関連遺伝子のリストおよび遺伝形式情報を用いて、自作のプログラムを用いて変異の絞り込みを行ったところ、1例あたり平均6.2個の変異が検出された。

これらの変異について、(1) 変異が既報告のある変異もしくは機能喪失変異かどうか、(2) 臨床診断名とOMIMに登録されている疾患名が一致するかどうか、の2項目に基づき、病原性変異の可能性があるかどうかについて判定を行い、最終的に病原性を有する可能性のある変異を209例(29.1%)において同定した。

また、既報のプログラムであるConiferを用いてコピー数変異の検出を行い、新たに10例(1.4%)において病原性を有する可能性の高い変異を検出した。

さらに、健常者において検出されず、疾患との関連の報告もこれまでに無い変異をVUS (variant of unknown significance) と定義し、検索を行ったところ、1例あたり平均62個のVUSが検出された。

D. 考察

今回の解析で、717例中209例において病原性を有する可能性のある変異が検出され、神経疾患の遺伝子診断において有用であることが示された。なお、209例のうち24例では、病原性を有する可能性のある変異を複数個有していた。このような症例において、一方の変異のみが病原性を有していると判断して良いのか、両方の変異が共同して疾患発症に関わっていると考えたほうが良いかは、判断が難しいと考えられる。複数の遺伝子異常の関与による疾患発症についての知識は現時点では少なく、今後の情報の蓄積を待つ必要がある。

また、今回1例あたり1万個を超える多数の変

異の中から目的の変異を抽出するにあたり、可能性のある少数の変異に絞り込む作業を、自作のプログラムを用いて行った。エキソーム解析が行われるようになって以降、現在も新規病因遺伝子が次々と同定されており、過去に解析された症例についても、アップデートされた情報を用いた定期的な再解析・検討が必要であることを考えると、手作業での変異確認では限界があり、プログラムを用いた変異検出の自動化が必要と考えられる。

Conifer を用いたコピー数変異についての解析では、10 例において変異を検出した。コピー数変異を含め、エキソーム解析では検出が困難な変異は少なくなく、診断感度を高めるためには、他のゲノム解析技術も併用すべき場合があると考えられる。

また、今回の解析において、1 例あたり平均 62 個という多くの VUS が検出された。診断病名に一致する既知の遺伝子変異が見つからない場合、これらの VUS の中から病原性変異の可能性のある変異を探索することになるが、臨床診断名が正確でない場合にその病名をキーとして変異の検索を行うと、実際には関係のない遺伝子を病原性変異と判定する可能性がある。従って、病原性変異の絞り込みにはなるべく正確な臨床診断名が必要である。また、正確な臨床診断名に基づく場合であっても、VUS を病原性変異と判断する場合には、将来的な情報の蓄積（健常者で検出されることがわかった、別の VUS が病原性を有していることが判明した、など）によって評価が変わる可能性があることについて、十分に考慮に入れる必要がある。さらに、このように多数検出される VUS について解釈を行うためには、大規模な日本人健常者のゲノム多様性のデータベース、病原性変異のデータベースの作成も必須であると考えられる。

また、今後臨床応用していくにあたっては、検査の品質管理について、必要な要件を満たし、品質保証をすることが不可欠であり、検体の管理、実験操作の標準化、データ処理の標準化など、検討すべき課題が残されている。

E. 結論

神経疾患を対象にしたエキソーム解析で、約 30% の症例について病原性を有する可能性のある変異を同定でき、その有用性が示された。今後臨床応用を考えるにあたっては、病原性変異の絞り込み方法の確立、エキソーム解析では原理的に検出が困難な変異への対応、VUS の解釈、品質管理など、様々な項目に関して検討が必要であり、また、大規模な日本人健常者のゲノム多様性のデータベース、病原性変異のデータベースの作成が必須であると考えられる。

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

高齢者タウオパチーの疫学的研究

報告者氏名 村山繁雄¹⁾

報告者氏名 中野雄太¹⁾、広吉祐子¹⁾、藤ヶ崎純子¹⁾、
池内 健²⁾、長谷川成人³⁾、齊藤祐子⁴⁾

- 1) 東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク
- 2) 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター遺伝子機能解析学
- 3) 東京都医学総合研究所認知症プロジェクト
- 4) 国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部

研究要旨

高齢者タウオパチーはアミロイド沈着を前提としないタウの沈着による神経変性を示す疾患群であり、最近 globular glial tauopathy (GGT) が追加された。高齢者ブレインバンクは、在宅高齢者支援総合救急病院である東京都健康長寿医療センターの連続開頭剖検例をベースにしており、東京近郊高齢者コホートリソースである。GGT 例抽出のため高齢者ブレインバンク DNA 保存連続剖検 2,125 例の中で分類不能タウオパチーとされていた症例を抗タウアイソフォーム特異抗体で追加検討したところ、2 例が GGT と再診断された。タウ遺伝子変異はともに陰性で、免疫プロットは 4R タウバンドを示した。またタウ C 末断片は PSP に類似を示した。本検討により高齢者ブレインバンク内に頻度は低い GGT に属する症例が存在することが明らかとなった。新潟脳研、愛知医大加齢研からの報告は、変性疾患蓄積から得られたもので、運動ニューロン型が主である。我々の検討から老化に伴う運動・認知障害コホートにも存在し、特に物忘れ外来受診軽度認知機能障害者 (MCI) に認めたことは重要である。

A.研究目的

高齢者タウオパチーはアミロイドの沈着を前提とせず、タウの沈着による神経変性を示す疾患群である。嗜銀顆粒性認知症 (AGD)、神経原線維変化優位型認知症 (NFTD)、進行性核上性麻痺 (PSP)、皮質基底核変性症 (CBD)、Pick 病に加え、最近 globular glial tauopathy (GGT) が追加された。最近アミロイド PET が実用化された結果、アミロイド陰性老年期認知症に興味が集まっている。PART (primary age-related tauopathy) はこのような状況下に提唱された疾患概念であるが、NFTD とほぼ同義に用いられている。しかし他の高齢者タウオパチーとの関係は不明である。

高齢者ブレインバンクは、在宅高齢者支援総合

救急病院である東京都健康長寿医療センターの連続開頭剖検例をベースにしており、東京近郊高齢者コホートリソースである。Vienna Longitudinal Study of Aging (VLSA) の結果より GGT を抽出した Kovacs の要請で、我々のバンク内に同様の神経病理を示す例の抽出を試みた。

B.研究方法

高齢者ブレインバンク DNA 保存連続剖検 2,125 例は、Gallyas Braak 鍍銀染色と AT8 免疫染色、改良メセナミン銀染色と Abeta 11-28 免疫染色でのスクリーニングが行われている。この中で分類不能タウオパチーとされていた症例を抗タウアイソフォーム特異抗体 (RD3, RD4) で追加検討し、

GGT を抽出することを試みた。VLSA からの GGT 未染切片を Kovacs より提供を受け、陽性コントロールとした。形態的に GGT に合致する例には、凍結側 Western blot、タウ遺伝子異常のチェックを行った。

C.研究結果

2 例が GGT と再診断された。一例は 93 歳男性で進行性非流暢性失語で発症し、MRI、FDG、CFT、Raclopride PET の所見から臨床診断は CBS であった。神経病理学的には中心前回に強調された高度の皮質変性を認め、4 repeat (R) tau-immunoreactive (IR) globular glial inclusion (GGI) を伴っていた。もう一例は 87 歳男性で、86 歳時から同じことを何度も聞く、置き忘れ・しまい忘れ増加、注意集中力が低下し、87 歳時当センター物忘れ外来初診し、軽度認知機能障害 (MCI)、CT で側頭葉内側面軽度萎縮を認めた。受診 4 週間後左下肢動脈血栓で切断。結核性胸膜炎が再発し 7 ヶ月後に死亡。神経病理学的には扁桃核に強調された前頭側頭葉を中心とする 4 R tau-IR GGI を伴う変性を認めた。タウ遺伝子変異はともに陰性で、免疫プロットは 4R タウバンドを示した。またタウ C 末断片は PSP に類似を示した。

D.考察

高齢者ブレインバンク内に、頻度は低いながら GGT に属する症例が存在することが明らかとなった。新潟脳研、愛知医大加齢研からの報告は、変性疾患蓄積から得られたもので、運動ニューロン型が主である。我々の検討から老化に伴う運動・認知障害コホートにも存在し、特に物忘れ外来受診 MCI 患者に認めたことは重要である。

E.結論

GGT は高齢者タウオパチーの一型として存在する点を、本邦高齢者コホート連続剖検例においても確認できた。

F.健康危険情報

特記事項なし。

G.研究発表

1. 論文発表

Gabor G. Kovacs¹, ...47名, Shigeo Murayama, ...23名, Dennis W. Dickson: Aging-related tau astroglial pathology (ARTAG): harmonized evaluation strategy. Acta Neuropathologica (in press)

2.学会発表

Saito Y, Nakahara M, Sawabe M, Yamanouchi H, Murayama S: A case of frontotemporal dementia accompanying tau-immunoreactive astrocytes and ballooned neurons. Neuropathology 2002 Suppl A12

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。

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 本研究では、神経難病の中でも稀少性の高い疾患の一つであるハンチントン病（HD）を取り上げ、ClinicalTrials.gov を用い、HD 研究に関する登録・結果の公表の状況について記述分析を行い、公表・報告バイアスを軽減する方法について検討した。分析結果より、登録・結果の公表が患者、臨床家、研究者および研究資金提供者にとって有用であることが明らかとなった。今後、WHO 主導による新たな国際標準の下（2015年4月14日の声明）、臨床試験の登録・結果の公表がさらに進み、公表・結果バイアスが軽減されるものと期待される。

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、「難病の患者に対する医療等に関する法律」のもと、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、より一層の、エビデンスの集積・分析・活用（エビデンスに基づく医療（EBM））が求められることとなった。臨床試験の実施は実用化研究事業、得られたエビデンスの集積・分析・活用は政策研究事業と整理され、本研究班では、政策研究事業として、診断基準・診療ガイドラインの作成・改訂・普及、疫学研究、難病患者の QOL 調査などが進められている。

一般に、EBM での推奨グレードを満たすためには、システマティックレビューにより収集・選択された複数の個別研究（臨床試験では複数のランダム化比較試験（RCT）、観察研究では複数のコホート研究）の集積と、メタアナリシスによる分析・評価が必須とされる。一方、システマティックレビューに基づくこの方法では、公表・報告されていない個別研究が含まれず、publication/outcome reporting biases（公表・報告バイアス）によるメタアナリシスへの影響を評価できないという欠点がある。特に、極めて稀少性の高い難病においては、患者数の確保が大きな障害となり、EBM に資する研究を困難にしており、研究が実施されたとしても様々な理由から、公表さ

れずに終わってしまう可能性が危惧される。

本研究では、神経難病の中でも稀少性の高い疾患の一つであるハンチントン病（HD）を取り上げ、ClinicalTrials.gov（後述）を用い、HD 研究に関する登録・結果の公表の状況について記述分析を行い、公表・報告バイアスを軽減する方法について検討することを目的とする。

B. 研究方法

臨床試験事前登録の原則化の国際的な流れの中で、米国の国立医学図書館による ClinicalTrials.gov は、世界最大規模の臨床試験の登録（202,378 件の研究のうち 38%が米国、46%は米国以外、6%が米国と米国以外、10%不詳）と結果（Food and Drug Administration（FDA）Amendments Act Section 801（FDAAA 801）の対象となる研究）に関する情報を標準化されたデータとして提供するサイトである

（<https://clinicaltrials.gov/>（2015年11月10日現在））。このサイトを用い、“Huntington disease” “Huntington’s disease” “Huntington’s chorea” をキーワードに検索を行い、HD 研究の登録・結果の公表の状況について、記述分析を行った。加えて、文献をもとに、公表・報告バイアスを軽減する方法について検討した。

なお、本研究は、公表された情報に基づくものであるため、研究倫理審査の必要はない。

C. 研究結果

ClinicalTrials.gov のサイト上で、前述のキーワードにヒットした 131 件のうち、対象者が HD 患者であ

る 122 件の研究 (HD 以外の疾患が含まれる研究は除外) について、研究の種類 (薬物治療、外科的治療等、行動・認知療法等、その他) と進捗状況 (終了、募集中・募集前、不明) によって分類し、登録件数の多い順に列挙した (Table 1)。その内訳は、薬物治療 72 件 (終了 52 件、募集中・募集前 15 件、不明 5 件)、外科的治療 9 件 (終了 4 件、募集中・募集前 4 件、不明 1 件)、放射線治療 1 件 (不明 1 件)、行動・認知療法 9 件 (終了 2 件、募集中・募集前 6 件、不明 1 件)、その他 31 件 (終了 10 件、募集中・募集前 19 件、不明 2 件) であった。

The Cochrane Collaboration (コクラン共同計画) が発行するコクラン・レビューによれば、2007 年 12 月までに論文に発表された HD に関する人を対象とした研究 102 件のうち 22 件の RCT (参加患者数 1,254 人) についてシステマティックレビューが行われ、その結果、chorea (舞踏運動) に対する tetrabenazine (テトラベナジン) の治療効果が示唆された¹⁾。テトラベナジンは、HD の舞踏運動の治療薬として、米国では 2008 年²⁾、日本では 2013 年³⁾ に製造・販売が承認された。

テトラベナジンの臨床試験として ClinicalTrials.gov に登録されているのは 5 件 ([NCT00219804](#)、[NCT01451463](#)、[NCT00632645](#)、[NCT01834911](#)、[NCT02509793](#)) であった : [NCT00219804](#)、[NCT01834911](#) および [NCT02509793](#) は FDA 承認申請の臨床試験 (下線)、残り 2 件は非該当 ; [NCT00219804](#) および [NCT01451463](#) は研究終了 (2005 年 9 月、2013 年 4 月)、残り 3 件は研究進行中 (2015 年 12 月~2016 年 5 月に終了予定) であった。研究が終了した 2 件のうち、[NCT00219804](#) については、FDAAA 801 適用外 (適用条件 : 2007 年 9 月 27 日以降に開始、同年 12 月 26 日時点で進行中) であるため ClinicalTrials.gov 上での結果公表は行われていなかったが、学術誌への論文発表は行われていた

(TETRA-HD)。もう 1 件の [NCT01451463](#) については、FDAAA801 の適用外 (FDA とは別の承認申請臨床試験) であるため ClinicalTrials.gov 上での結果公表は行われていなかった。PubMed 検索にて該当す

る論文のヒットもなかった。

研究が終了した 68 件のうち結果が ClinicalTrials.gov 上に公表されていた研究が 5 件あった ([NCT00277355](#) (minocycline)、[NCT00271596](#) (citalopram)、[NCT00368849](#) (atomoxetine)、[NCT01412151](#) (creatine)、[NCT00670709](#) (biomarkers))。このうち、FDAAA 801 対象研究で学術誌に論文が発表されていた [NCT00277355](#) について、ClinicalTrials.gov 上に公表された研究結果と論文⁴⁾ に発表された研究結果を比較した。その結果、両者の相違点は副作用 (Adverse Events (AE)) に関する情報で、前者では発生頻度が 5%以上の全 AE について治療群・プラセボ群別に実数と%が公表されていたが (Table 2)、後者では限られた副作用名のみ (myocardial infarction、neoplasm、depression、dysphagia、nausea、diarrhea、dizziness insomnia) の記載であった (実数と%は無記載)。

D. 考察

全体的な傾向

Table 1 より、ClinicalTrials.gov に登録された HD 研究の件数が極めて少ないことが見て取れる。ClinicalTrials.gov は世界最大規模の臨床試験データベースサイトであるので、他のサイトと合わせても、現時点では、HD 研究のシステマティックレビュー、メタアナリシスの実施は困難と言えよう。ただし、薬物治療ではテトラベナジンの第 4 相試験、非薬物療法では運動療法の介入試験が増加傾向にあるので、これらの個別研究の蓄積が進めば、メタアナリシスが可能になると期待される。

その他の特徴としては、アウトカム評価に重要な画像診断に関する研究、HD 患者や HD at risk 者を対象とした前向き観察研究が増加している点である。公表バイアス

論文として公表されていない研究については、ClinicalTrials.gov サイト上に研究責任者の連絡先が明記されているので、依頼をすれば、メタアナリシスに必要な研究結果を入手できる可能性がある。

報告バイアス

Table 2 より見て取れるように、FDAAA 801 の下、

標準化された研究結果報告方法に従って公開された AE に関する情報は貴重である。研究の継続（研究者/臨床家）、研究への参加（患者）の有用な判断材料となり得る。さらに、複数の個別研究のメタアナリシスにより、個別研究では検出されなかった AE 頻度の有意差（治療群・プラセボ群）が検出される可能性がある。

公表・報告バイアスの軽減に向けて

これまで、公表・報告バイアスによる治療・研究への弊害と投入された研究開発費の無駄については、多々、指摘されてきた⁵⁾。2006年、公表・結果バイアスを軽減するために全ての臨床試験が事前登録されることとなり、WHOは臨床試験検索エンジンポータルサイト International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) を2007年に開設し、ClinicalTrials.gov や Japan Primary Registries Network (JPRN)などが登録データを提供している。

さらに、WHOは、2015年4月14日、臨床試験の結果公表に関する新たな声明を発表した^{6,7)}。要点は、(1)現在の臨床試験：①Main findings；試験終了後12ヶ月以内に論文審査のある専門誌に投稿され、特別な理由がない限り、オープンアクセス・ジャーナルに掲載されること、②Key outcomes (Table 2を参照)；試験終了後12ヶ月以内に臨床試験登録サイト上の結果報告セクションに公開されること。該当するセクションがない場合は、研究資金提供者または研究代表者が運用するウェブサイト上で無料公開されること。(2)過去の臨床試験：未公表・未報告の場合、ウェブサイト上で無料公開されるとともに、できれば、論文審査のある専門誌に掲載されること。(3)臨床試験ID：論文の本文中、文献探索データベース (PubMed等)の抄録中に必ず記載されること (臨床試験登録サイトとリンクが可能となる)。

E. 結論

HD研究に関する登録・結果の公表の状況に関する記述分析を通し、結果の公表・報告の公開が患者、臨床家、研究者および研究資金提供者にとって、

如何に有用かが明らかとなった。今後、WHO主導による新たな国際標準の下 (2015年4月14日の声明)、臨床試験の登録・結果公表がさらに進み、バイアスが軽減されるものと期待される。

引用文献

1. Mestre T, Ferreira J, Coelho MM, Rosa M, Sampaio C. Therapeutic interventions for disease progression in Huntington's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;Cd006455.
2. Yero T, Rey JA. Tetrabenazine (Xenazine), An FDA-approved treatment option for Huntington's disease-related chorea. *Pharmacy and Therapeutics* 2008;33:690-4.
3. ハンチントン病研究グループ. ハンチントン病と生きる—よりよい療養のために—「神経変性疾患に関する研究班」編. 2013年6月.
4. Huntington Study Group DOMINO Investigators. A futility study of minocycline in Huntington's disease. *Mov Dis* 2010;25:2219-24.
5. Chan AW, Song F, Vickers A, et al. Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research. *Lancet* 2014;383:257-66.
6. WHO. WHO Statement on Public Disclosure of Clinical Trial Results (http://www.who.int/ictip/results/WHO_Statement_results_reporting_clinical_trials.pdf?ua=1).
7. Moorthy VS, Karam G, Vannice KS, Kienny M-P. Rationale for WHO's new position calling for prompt reporting and public disclosure of interventional clinical trial results. *PLoS Med* 2015;12:e1001819.

G. 研究発表

1. 論文発表

土井由利子. 国際標準に基づいた公表・結果バイアスの軽減に向けた取り組み. *保健医療科学* 65巻1号. 2016年(予定).

その他、特記すべき事項はない。

Table 1 Clinical trials on Huntington's disease (HD) according to the status and type of studies

		Closed studies	Open studies	Unknown	Subtotal	
Pharmacological therapies	Dimebon	12	0	0	12	
	Creatine	6	0	0	6	
	Tetrabenazine	2	3	0	5	
	SEN0014196	4	0	0	4	
	Coenzyme Q10	1	0	2	3	
	PF-0254920	1	2	0	3	
	Pridopidine	2	1	0	3	
	ACR16	2	0	0	2	
	Anaplerotic	1	1	0	2	
	Memantine	1	0	1	2	
	Minocycline	2	0	0	2	
	SD-809	2	0	0	2	
		Subtotal	36	7	3	46
		AFQ056	1	0	0	1
		Amantadine	1	0	0	1
		Atomoxetine	1	0	0	1
		Bupropion	1	0	0	1
		Cannabinoids	1	0	0	1
		Citalopram	1	0	0	1
		Epigallocatechin Gallate	1	0	0	1
		Ethyl-EPA	1	0	0	1
		GSK356278	1	0	0	1
		Lithium and Divalproex	1	0	0	1
		OMS643762	1	0	0	1
		PBT2	1	0	0	1
		Phenylbutyrate	1	0	0	1
		Phosphodiesterase 4	1	0	0	1
		Ramelteon	1	0	0	1
		Riluzole	1	0	0	1
		Subtotal	16	0	0	16
		AVP-786	0	1	0	1
		BN82451	0	1	0	1
		ISIS-HTTRx	0	1	0	1
		Laquinimod	0	1	0	1
		PBF-999	0	1	0	1
		Resveratrol	0	1	0	1
		SRX246	0	1	0	1
		VX15/2503	0	1	0	1
		Subtotal	0	8	0	8
		Cysteamine	0	0	1	1
		Ursodiol	0	0	1	1
		Subtotal	0	0	2	2
	Surgical therapies, others	Deep Brain Stimulation	2	3	0	5
		Cellular therapy	2	1	1	4
		Irradiation	0	0	1	1
		Subtotal	4	4	2	10
Behavioral therapies, others	Exercise	1	3	0	4	
	Dance	0	0	1	1	
	Music	1	0	0	1	
	Nutrition	0	1	0	1	
	Cognitive	0	2	0	2	
	Subtotal	2	6	1	9	
Others	HD Testing	2	1	0	3	
	Prenatal diagnostic tests	1	0	0	1	
	Adaptation to HD	1	1	0	2	
	Assessment: Cognitive	1	0	0	1	
	Assessment: Social-emotional	1	0	0	1	
	Assessment: Imaging	1	7	0	8	
	Assessment: Oculography	0	1	0	1	
	Assessment: Biomarkers	1	2	0	3	
	Mechanism: Metabolism	1	0	0	1	
	Mechanism: Brain development	0	1	0	1	
	Observational studies	1	6	2	9	
	Subtotal	10	19	2	31	
Total		68	44	10	122	

Clinical trials on HD registered at <https://clinicaltrials.gov/> (accessed on November 10, 2015)

Closed studies: Completed, Active not recruiting, Enrolling by invitation, Suspended, Terminated, Withdrawn

Open studies: Recruiting, Not yet recruiting

Table 2 A clinical trial on Huntington's disease: the study results posted on ClinicalTrial.gov

Title	Pilot Study of Minocycline in Huntington's Disease	
Status	This study has been completed.	
Sponsor:	Merit Cudkowicz	
Collaborator:	FDA Office of Orphan Products Development	
Information provided by (Responsible Party):	Merit Cudkowicz, Huntington Study Group	
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT00277355	
Other Study ID Numbers:	FD-R-002588, DOMINO	
Health Authority:	United States: Food and Drug Administration	
History		
First received:	January 12, 2006	
Last updated:	April 17, 2013	
Last verified:	April 1, 2013	
Study Results		
Results First Received:	March 7, 2013	
Study Type:	Interventional	
Study Design:		
• Allocation:	Randomized	
• Endpoint Classification:	Safety/Efficacy Study	
• Intervention Model:	Parallel Assignment	
• Masking:	Double Blind (Subject, Investigator)	
• Primary Purpose:	Treatment	
• Condition:	Huntington Disease	
• Interventions:	Drug: minocycline Drug: matching placebo	
Recruitment Details		
Key information relevant to the recruitment process for the overall study, such as dates of the recruitment period and locations	Between April 2006 and June 2007, 134 patients were screened and 114 subjects were randomized at 12 Huntington Study Group clinical sites.	
Pre-Assignment Details: Significant events and approaches for the overall study following participant enrollment, but prior to group assignment	20 subjects were excluded from group assignment after screening: 14 failed inclusion criteria and 6 withdrew consent. Minocycline 90 days prior to baseline and open-label during trial not permitted. Other tetracyclines, investigational drugs, lithium, digoxin, methoflurane anesthesia, theophylline and lupus-symptom causing drugs not permitted.	
Reporting Groups Description	Minocycline 100 mg/twice daily (minocycline to placebo 3:1 ratio randomization). Matching placebo twice daily (minocycline to placebo 3:1 ratio randomization).	
Participant Flow: Overall Study	Minocycline 100 mg T twice Daily	Matching Placebo T twice Daily
STARTED	87	27
COMPLETED	73	22
NOT COMPLETED	14	5
• Withdrawal by Subject	3	3
• Lost to Follow-up	2	2
• Adverse Event	5	0
• Death	3	0
• Physician Decision	1	0
Baseline Characteristics	Minocycline 100 mg T twice Daily	Matching Placebo T twice Daily
Number of Participants [units: participants]	87	27
Age [units: participants]		
<=18 years	0	0
Between 18 and 65 years	85	25
>=65 years	2	2
Mean (Standard Deviation)	47.1 (10.3)	47.8 (10.6)
Gender [units: participants]		
Female	46	15
Male	41	12