

神経変性疾患領域における基盤的調査研究

研究者代表 中島健二 独立行政法人国立病院機構松江医療センター院長

研究要旨

神経変性疾患である1)筋萎縮性側索硬化症、2)脊髄性筋萎縮症、3)原発性側索硬化症、4)球脊髄性筋萎縮症、5)Parkinson病、6)進行性核上性麻痺、7)大脳皮質基底核変性症、8)Huntington病、9)神経有棘赤血球症、10)ジストニア、11)脳内鉄沈着神経変性症、12)脊髄空洞症、13)前頭側頭葉変性症、14)Charcot-Marie-Tooth病、15)筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合、16)特発性基底核石灰化症の16疾患を対象とし、実態・疫学調査を行い、診断基準や重症度分類の作成・改訂、診療ガイドラインの改訂・作成についての検討を行った。

研究分担者：

氏名 祖父江 元
所属・職 名古屋大学大学院医学系研究科・特任教授

氏名 長谷川一子
所属・職 (独)国立病院機構相模原病院・医長

氏名 饗場 郁子
所属・職 (独)国立病院機構東名古屋病院・部長

氏名 青木 正志
所属・職 東北大学大学院医学系研究科・教授

氏名 阿部 康二
所属・職 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授

氏名 池内 健
所属・職 新潟大学脳研究所・教授

氏名 小野寺 理
所属・職 新潟大学脳研究所・教授

氏名 梶 龍兒
所属・職 徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

氏名 吉良 潤一
所属・職 九州大学大学院医学研究院・教授

氏名 桑原 聡
所属・職 千葉大学大学院医学研究院・教授

氏名 小久保 康昌
所属・職 三重大学大学院・招聘教授

氏名 齊藤加代子
所属・職 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター・教授

氏名 佐々木秀直
所属・職 北海道大学大学院医学研究科・教授

氏名 佐野 輝
所属・職 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・

教授

氏名 高橋 良輔
所属・職 京都大学医学研究科・教授

氏名 辻 省次
所属・職 東京大学医学部附属病院・教授

氏名 戸田 達史
所属・職 神戸大学大学院医学研究科・教授

氏名 中川 正法
所属・職 京都府立医科大学大学院医学研究科・教授

氏名 野元 正弘
所属・職 愛媛大学大学院医学系研究科・教授

氏名 服部 信孝
所属・職 順天堂大学医学部・教授

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

氏名 村山 繁雄
所属・職 東京都健康長寿医療センター・部長

氏名 望月 秀樹
所属・職 大阪大学大学院医学系研究科・教授

氏名 森田 光哉
所属・職 自治医科大学・講師

氏名 横田 隆徳
所属・職 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・教授

氏名 吉田 眞理
所属・職 愛知医科大学加齢医科学研究所・教授

氏名 渡辺 保裕
所属・職 鳥取大学医学部・講師

氏名 保住 功
所属・職 岐阜薬科大学薬物治療学・教授

A．研究目的

神経変性疾患である1)運動ニューロン疾患：筋萎縮性側索硬化症（ALS）、脊髄性筋萎縮症（SMA）、原発性側索硬化症（PLS）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）、2)Parkinson病（PD）関連疾患：PD、進行性核上性麻痺（PSP）、大脳皮質基底核変性症（CBD）、3)舞踏運動関連疾患：Huntington病（HD）、神経有棘赤血球症（NA）、4)脊髄空洞症、5)前頭側頭葉変性症（FTLD）、6)Charcot-Marie-Tooth病（CMT）、7)ジストニア、8)脳内鉄沈着神経変性症（NBIA）、9)筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合（紀伊ALS/PDC）、10)特発性基底核石灰化症（IBGC）の16疾患を対象として実態調査を行って科学的根拠を集積・分析し、エビデンスに基づいた診断基準や重症度分類、診療ガイドラインの改訂・作成を行う。

B．研究方法

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

C．研究結果

本年度の研究結果を示す。なお、本稿で示しているそれぞれの分担研究の詳細については、記載してある各班員の分担研究報告を参照されたい。

1. 神経変性疾患の臨床調査個人票、概要・診断基準等に関する検討、ICDコードに関する意見提出

神経変性疾患に関し、SBMA、ALS、SMA、PLS、PSP、PD、CBD、HD、NA、CMT、脊髄空洞症、遺伝性ジストニア、FTLDの臨床調査個人票、概要・診断基準等に関して確認・検討した。

指定難病として指定されている神経変性疾患の診断に必要な遺伝子検査の実施状況などを調査した。

神経変性疾患領域の指定難病に対する「疾病、傷害及び死因の統計分類」基本分類コード（ICDコード）付与に関し、それぞれの疾患が該当するICDコードについて意見を難病対策課に提出した。

2. 神経変性疾患各疾患別の研究結果

(1) 筋萎縮性側索硬化症（ALS）

1) 新たな診断基準や診断感度向上に向けて、磁気刺激を活用した上位運動ニューロン障害評価（桑原班員）や、進行に対する上位運動ニューロン障害の影響（横田班員）、横隔膜超音波検査による呼吸機能評価の有用性について検討した（戸田班員）。

2) 孤発性ALS患者大規模前向きコホートの臨床バイオリソース・ゲノム遺伝子・不死化細胞を用いた病態解明、治療法開発研究班・ALS前向きコホートJaCALS（研究代表者：祖父江班員）と連携してALS例の臨床情報や生体試料の収集を進めた（祖父江班員）。

3) 各都道府県難病担当部局課係に対するアンケート調査を実施し、難病法施行後も難病医

療ネットワーク事業の県による差が大きい、共通して専門的な知識を有する人材確保の困難さが課題であることが明らかになった（吉良班員）。

4) オランダで開発されたALSの行動・性格変化や認知症に関するアンケート調査であるALS-FTD-Qについて解析し（Watanabe Y et al. J Neurol Sci. 2016）、研究班Hpに掲載し（<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/pdf/files/ALS-FTD-Q-J.pdf>）、普及を図っている（渡辺班員）。

5) 家族性ALSや孤発性ALSにおける遺伝子解析により、診断・診断基準への活用について検討した（青木班員、小野寺班員）。

(2) 脊髄性筋萎縮症（SMA）

SMA患者登録システムを構築し、遺伝学的に確定診断された小児期発症のSMAについて我が国で初めて自然歴調査を行い、運動機能の獲得・喪失のスペクトラムが広いことが示された（斎藤班員）。これらの結果を踏まえ、2012年に「SMA診療マニュアル」を作成しているが、今後、診療ガイドラインを作成する予定である（斎藤班員）。

(3) 原発性側索硬化症（PLS）

診断基準の改訂・改善のため、電気生理学的検査による上位ニューロン障害評価の有用性について検討した（森田班員）。

(4) 球脊髄性筋萎縮症（SBMA）

SBMAの臨床情報収集を進め、臨床的検討を進めている（祖父江班員）。

(5) Parkinson病（PD）

1) 日本神経学会と連携して診療ガイドライン改訂の作業を進めた。

2) 患者・家族向けの「療養の手引き」を改訂し、本研究班Hpに掲載してダウンロード可能（<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/parkinson.pdf>）とすると共に冊子版としても印刷発行し、関係機関への送付も可能とした。（高橋班員）。

3) PD患者の自動車運転に対するアドバイスのガイドラインへの記載に向けて、自動車運転に関する調査を行った（野元班員）。

4) ガイドラインの改訂に向けて、進行期PDの通院・診療状況に関して臨床調査個人票を用いて検討し、認知症が進行期PDで多く、L-dopa製剤の投与者に多い傾向を認めた（望月班員）。

5) 診断・診断基準への活用に向けて、診断バイオマーカーの有用性についても検討した（服部班員）。

6) 経腸管持続ドパ投与療法のガイドライン作成に向けて、トラブルシューティングマニュアルを作成した（村田班員）。

(6) 進行性核上性麻痺（PSP）

1) AMED “進行性核上性麻痺及び類縁疾患を対象とした多施設共同コホート研究によるバイオマーカー開発と自然歴の解明”班（研究代表者：池内健新潟大学教授（本神経変性班研究協力者））と連携し、全国41施設が参加し、自然歴調査と共に生体試料収集を行う共同研究 Consortium (JALPAC) を進めた。事務局を鳥取大学に置いて実施中で、現在、149例（72.6±6.8歳）の登録が完了し、ゲノムDNA 91%、血漿93%、血清98%、脳脊髄液75%、リンパ芽球セルライン91%の収集率であった（池内班員、村山班員、阿部班員、横田班員、中島）。

2) 日本神経学会と連携し、認知機能障害については認知症疾患診療ガイドライン改訂において記載しており、現在、印刷中であり、2017年中に「認知症疾患診療ガイドライン2017」として発行する（長谷川班員、中島）。認知機

能障害以外を含めたPSP全体としてのガイドラインを日本神経治療学会と連携して作成作業を進めた（池内班員、長谷川班員、中島）。

(7) 大脳皮質基底核変性症（CBD）

1) 病理診断例における臨床診断基準のvalidationの検討である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を進めた（饗場班員、吉田班員）。

2) 日本神経学会と連携し、CBDの認知機能障害に関して「認知症疾患診療ガイドライン2017」において記載した。本ガイドラインは、現在、印刷中で、2017年中に発行する（中島）。

3) 認知機能以外に関するガイドラインは、日本神経治療学会と連携し、前述のPSPのガイドラインと共に作成作業を進めている（池内班員、長谷川班員、饗場班員、中島）。

4) 平成22年に発行されていた「CBD診療とケアマニュアル」を改訂した（第2版）。印刷発行すると共に、本研究班Hpで公開している（<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/cbd.pdf>）。

5) JALPACによるCBDの自然歴調査・生体試料収集を進めた（池内班員、村山班員、横田班員、中島）。

6) 早期診断・診断基準におけるタウPETの活用の可能性について報告した（青木班員）。

(8) Huntington病（HD）

1) HDの認知機能に関するガイドラインは日本神経学会と連携し、「認知症疾患診療ガイドライン2017」の中で作成している。本ガイドラインは、現在、印刷中であり、2017年度中に発行する（中島）。

2) 運動機能障害など、認知機能障害以外を含めたHD全体としての診療ガイドラインは、日本神経治療学会と連携し、2016年度に原稿を作成した（長谷川班員）。今後、発行に向けて査読などの作業を進めていく。

3) 2013年に発行された療養の手引き「ハンチントン病と生きるーよりより療養のためにー」の改訂を行って、本研究班Hpで公開し（<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/huntington.pdf>）、印刷発行も行った（長谷川班員、中島）。

4) HDの進行に影響を及ぼす後天的要因に関する調査も含めた検討を進めるため、レジストリの構築について検討した（長谷川班員）。

(9) 神経有棘赤血球症（NA）

1) 「NAの診療の手引き」の原稿を作成し（佐野班員）。

2) 我が国のNA例について、遺伝子的な特徴や臨床表現型について検討した（佐野班員）。

(10) 脊髄空洞症

診断基準の改訂に向けて、脊髄空洞症例について自己抗体の有用性を検討し、1例ではあるが抗MOG抗体が陽性であることを認めた（佐々木班員）。

(11) 前頭側頭葉変性症（FTLD）

1) 孤発性ALS患者大規模前向きコホートの臨床バイオリソース・ゲノム遺伝子・不死化細胞を用いた病態解明治療法開発研究班・JaCALS研究（研究代表者：祖父江班員）と連携してFTLDの前方向的臨床情報収集研究（FTLD-J）を構築した。実態調査や自然歴の調査を進めていく（祖父江班員）。

2) FTLDを含めた認知症疾患治療ガイドライン2010の改訂を日本神経学会と連携して策定作業を進め、「認知症疾患診療ガイドライン20

17」を作成した。現在、印刷中である（祖父江班員、池田研究協力者、中島）。

3) JaCALS、FTLD-Jと連携して「FTLD療養の手引き」を作成した（祖父江班員）。

(12) Charcot-Marie-Tooth病 (CMT)

昨年度に構築したCMT Patient Registry (CMTPR) システムにおいて患者登録を進め、318名が登録した（中川班員）。

(13)ジストニア

1) 「ジストニア診療ガイドライン」の作成を進めた（梶班員、長谷川班員）。

2) Japan Dystonia Consortiumを構築し、ジストニアのレジストリを進めた（梶班員）。

(14) 脳内鉄沈着神経変性症 (NBIA)

・療養マニュアル（診療ガイドライン）の作成を検討した（長谷川班員）。

(15) 筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合（紀伊ALS/PDC）

1) 「紀伊ALS/PDC療養の手引き」を作成し、印刷発行した。本研究班Hpにおいても公開した（<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/als.pdf>）（小久保班員）。

2) 臨床データベースの作成について、三重大学を中心に検討会を立ち上げて検討を進めた（小久保班員）。

(16) 特発性基底核石灰化症 (IBGC)

診断・診断基準についての検討を行うと共に、稀少疾患である本症の診療ガイドライン作成に向けて、弧発例の患者の語りに基づく質的研究を行った（保住班員）。

3. 神経変性疾患全体に関連した取り組み

(1) 遺伝子診断サービス体制の構築

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

(2) ブレインバンクネットワーク構築

神経変性疾患の検討には神経病理診断が必要であり、そのネットワークの構築を進めた(村山班員)。

D. 考察

難治性疾患克服研究事業が、2014年度に大きく変わった。原因不明(病態が不明なもの)、治療方法が確立していない、稀少な疾病、生活面への長期の支障を示す疾病を対象として、政策研究と実用化研究の二つの研究事業に分かれて研究を進めている。本研究班は神経変性疾患領域の政策研究を担当し、診断基準・診療ガイドラインの作成・改訂・普及、疫学研究、難病患者QOL調査などを行っている。

平成28年度は研究期間3年間の3年目として研究を進め、本報告書でも示すように概ね計画を達成できたと考える。

E. 結論

平成28年度には下記の研究を実施した。

1. 神経変性疾患16疾病を対象として、政策研究を進めた。
2. 各神経変性疾患について、ガイドラインの作成について検討し、診断基準・重症度分類の作成・改訂、改訂に向けての検討、患者・疫学調査やレジストリ構築について検討した。
3. PD、PSP、CBD、HD、FTLD、ジストニアに関する診療ガイドラインの作成を進めた。
4. 患者・介護者向けに、PD、HD、FTLDの療養の手引き、PSP、CBDのケアマニュアルを改訂・作成して印刷発行した。また、NAの手引き

についても作成を行った。

5. より精度の高い神経変性疾患の診断基準・重症度分類の作成に向けて、検討した。
6. 患者調査・疫学調査による実態把握や自然歴の解明などの解析、レジストリ研究を進めた。
7. 関連する実用化研究班とも連携し、神経変性疾患研究・医療についての議論を進めた。
8. 疾患別検討のみならず、神経変性疾患に共通する課題についても検討した。すなわち、
 - 1) 遺伝子診断体制や情報収集体制、難病医療ネットワーク、相談・支援を含めた療養体制の検討
 - 2) 我が国における神経病理診断体制の構築についての検討
 - 3) 各神経変性疾患の相互関連性や境界領域の検討などの検討を進め、神経変性疾患全体として検討を進めた。

F . 健康危険情報

G . 研究発表

1 . 論文発表

1. Watanabe Y, Beeldman E, Raaphorst J, Izumi Y, Yoshino H, Masuda M, Atsuta N, Ito S, Adachi T, Adachi Y, Yokota O, Oda M, Hanashima R, Ogino M, Ichikawa H, Hasegawa K, Kimura H, Shimizu T, Aiba I, Yabe H, Kanba M, Kusumi K, Aoki T, Hiroe Y, Watanabe H, Nishiyama K, Nomoto M, Sobue G, Nakashima K, the ALS-FTD-Q-J Research Group. Japanese version of the ALS-FTD-Questionnaire (ALS-FTD-Q-J). *J Neurol Sci*. 2016, 367, 51-5.
2. Watanabe H, Atsuta N, Hirakawa A, Nakamura R, Nakatochi M, Ishigaki S, Iida A, Ikegawa S, Kubo M, Yokoi D, Watanabe H, Ito M, Katsuno M, Izumi Y, Morita M, Kanai K, Taniguchi A, Aiba I, Abe K, Mizoguchi K,

- Oda M, Kano O, Okamoto K, Kuwabara S, Hasegawa K, Imai T, Kawata A, Aoki M, Tsuji S, Nakashima K, Kaji R, Sobue G. A rapid functional decline type of amyotrophic lateral sclerosis is linked to low expression of TTN. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Aug;87(8):851-8. doi: 10.1136/jnnp-2015-311541. Epub 2016 Jan 8.
3. Nakamura R, Sone J, Atsuta N, Tohnai G, Watanabe H, Yokoi D, Nakatochi M, Watanabe H, Ito M, Senda J, Katsuno M, Tanaka F, Li Y, Izumi Y, Morita M, Taniguchi A, Kano O, Oda M, Kuwabara S, Abe K, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hasegawa K, Aoki M, Hattori N, Tsuji S, Nakashima K, Kaji R, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Next-generation sequencing of 28 ALS-related genes in a Japanese ALS cohort. *Neurobiol Aging*. 2016 Mar;39:219.e1-8. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.11.030. Epub 2015 Dec 7. PMID:26742954
4. Takigawa H, Kitayama M, Wada-Isoe K, Kowa H, Nakashima K. Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago: change throughout a decade. *Brain Behav*. 2016, 6, e00557.

本研究班における論文リストは、“III . 研究成果の刊行に関する一覧表”を参照されたい。

H . 知的所有権の取得状況

1 . 特許取得

出願番号2016-017794、発明者：服部信孝、斉木臣二、波田野琢、山城一雄、石川景一、王子 悠、森 聡生、奥住文美、発明の名称：パーキンソン病診断指標、出願人：学校法人順

天堂、出願日：2016年 2月 2 日。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし