

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 京都大学医学研究科・教授
氏名 辻 省次	氏名 辻 省次
所属・職 名古屋大学大学院医学系研究科・特任教授	所属・職 東京大学医学部附属病院・教授
氏名 長谷川一子	氏名 戸田 達史
所属・職 (独)国立病院機構相模原病院・医長	所属・職 神戸大学大学院医学研究科・教授
氏名 饗場 郁子	氏名 土井 由利子
所属・職 (独)国立病院機構東名古屋病院・部長	所属・職 国立保健医療科学院・統括研究官
氏名 青木 正志	氏名 中川 正法
所属・職 東北大学大学院医学系研究科・教授	所属・職 京都府立医科大学大学院医学研究科・教授
氏名 阿部 康二	氏名 西山 和利
所属・職 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授	所属・職 北里大学医学部・教授
氏名 池内 健	氏名 野元 正弘
所属・職 新潟大学脳研究所・教授	所属・職 愛媛大学大学院医学系研究科・教授
氏名 小野寺 理	氏名 服部 信孝
所属・職 新潟大学脳研究所・教授	所属・職 順天堂大学医学部・教授
氏名 梶 龍兒	氏名 村田 美穂
所属・職 徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部・教授	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 吉良 潤一	氏名 村山 繁雄
所属・職 九州大学大学院医学研究院・教授	所属・職 東京都健康長寿医療センター・部長
氏名 桑原 聡	氏名 望月 秀樹
所属・職 千葉大学大学院医学研究院・教授	所属・職 大阪大学大学院医学系研究科・教授
氏名 小久保 康昌	氏名 森田 光哉
所属・職 三重大学大学院・招聘教授	所属・職 自治医科大学・講師
氏名 齊藤加代子	氏名 横田 隆徳
所属・職 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター・教授	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 佐々木秀直	氏名 吉田 眞理
所属・職 北海道大学大学院医学研究科・教授	所属・職 愛知医科大学加齢医科学研究所・教授
氏名 佐野 輝	氏名 渡辺 保裕
所属・職 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・教授	所属・職 鳥取大学医学部・講師
氏名 高橋 良輔	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。なお、IBGCは、2016年10月より本研究班の対象疾患となった。

## 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、個人情報の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・ゲノムの収集も進める。
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

平成26年度～28年度3年間の研究結果を示す。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. 神経変性疾患領域全体としての検討

#### (1) 難病医療ネットワーク事業に関する調査

「難病医療資源の地域ギャップ解消をめざした難病医療専門員のニーズ調査と難病医療専門員ガイドブックの作成」班（研究代表者：吉良潤一班員）と連携して難病医療ネットワーク事業の展開について調査を行い、介護支援について検討した。その結果、42都道府県に60名の難病コーディネーターが配置されているが、専門的な知識をする人材確保の困難さが確認された。

#### (2) 神経変性疾患の遺伝子診断サービス体制に関する検討

「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）、「次世代シーケンサーを用いた孤発性の神経難病の発症機構の解明と治療法開発に関する研究」班（研究代表者：戸田達史班員）と連携し、神経変性疾患の遺伝子診断サービス体制について検討した。

#### (3) ブレインバンクネットワーク構築に関する検討

在宅高齢者救急支援総合センターである東京都健康長寿医療センターで、高齢者タウオパチー・レビー小体病リソースを構築した。さらに、全国共同研究としてのブレインネットワーク構築に関して検討を行った。

### 2. 神経変性疾患領域各疾患に共通した検討

#### (1) 診断基準、重症度分類の作成、改訂

神経変性疾患領域の全疾患について、各疾患

別に診断基準、重症度分類の作成・改訂を行った。さらに、診断基準・重症度分類の再改訂、ガイドラインの作成・改訂に向けて、エビデンスを収集して検討を行った。

また、神経変性疾患領域の指定難病について、臨床調査個人票の作成に協力して検討した。また、疾患概要の作成を含めて難病情報センターへの協力を行った。

### 3. 神経変性疾患領域各疾患別の検討

#### (1) 筋萎縮性側索硬化症 (ALS)

##### 1) 診断基準、重症度分類に関する検討

・診断基準、重症度分類を改訂した。さらに、これらの再改訂に向けて、また、現行の「筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2013」の改訂に向けて、情報を収集すると共に、臨床症候、神経生理学的検査、画像、遺伝子などについて検討を行った。

現在使用されている診断基準のシステムティックレビューを含めた評価を行った。

臨床症候の進行様式について解析した。

電気生理検査の活用による評価を検討した。

超音波検査の活用による横隔膜評価 呼吸機能評価を検討した。

家族性ALSで報告されている遺伝子異常の活用を検討した。

行動・性格変化の評価法ALS-FTD-Qの日本語版を作成 (Watanabe Y et al. J Neurol Sci. 2016) し、研究班Hp (<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/pdf/files/ALS-FTD-Q-J.pdf>) に掲載した。

遺伝性ALSの診断法の改善のために既知のALS関連遺伝子について遺伝子型と臨床型の関係、孤発性ALSについての検討も進めた (Nishiyama A, et al. Clin Neurol Neurosurg. 2016)。病理解剖例の解析により進展様式について解析を進めた。

#### 2) 疫学調査

・診断基準・重症度分類、ガイドラインの改訂に向けての疫学・臨床情報収集調査研究として、「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 JaCALS」班 (研究代表者: 祖父江元班員) と連携してALS例の臨床情報や生体試料の収集研究を全国30施設が参加して進めた。

・JaCALS研究班における解析により、陽圧換気補助後の5年生存率は若年者例に比較して高齢例で低い傾向がみられた。

#### (2) 脊髄性筋萎縮症 (SMA)

神経内科のみならず、小児神経学専門家と連携して研究を進め、「小児期発症脊髄性筋萎縮症に対するパルプロ酸ナトリウム多施設共同医師主導治験」班 (研究代表者: 斎藤加代子班員) と連携して検討を進めた。

診断基準、重症度分類の改訂を行った。さらに、診断基準・重症度分類について改訂の課題も含めて確認・検討した。

2012年に刊行された“脊髄性筋萎縮症の診療マニュアル”の改訂、診療ガイドラインの作成に向けて、臨床情報を収集し、SMAの遺伝子検査を含めた診断法について調査・議論を進めた。

小児期発症のSMA例について自然歴を検討し、運動機能のスペクトルが広いことが示された。

#### (3) 原発性側索硬化症 (PLS)

診断基準、重症度分類の改訂を行った。さらに、診断基準、重症度分類に関する改訂の課題も含めて検討を進めた。

2014年度に患者把握の目的に全国アンケート調査を行って75症例を確認し、2015年度に19例について臨床像を解析した。

2016年度には、診断基準改定・診断法改善に

向けて、臨床情報を収集して解析を行い、電気生理学的検査による上位ニューロン障害評価について検討した。

#### (4) 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)

現行の診断基準について、課題も含めて確認し、重症度分類を改訂した。患者調査、臨床情報収集を検討した。

#### (5) Parkinson病 (PD)

##### 1) 診断基準、重症度分類の検討

現行の診断基準について改訂の課題も含めて確認し、重症度分類を改訂した。

##### 2) 診療ガイドラインの改訂

日本神経学会と連携して診療ガイドライン改訂の作業が進め、2017年度中の発行を目指して作業を進めている。また、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。

##### 3) 療養の手引きの改訂

・患者・家族向けの「PD療養の手引き」を改訂し、2014年度に内容・項目を決定し、2015年度に原稿を作成し、2016年度に、本研究班Hpに掲載してダウンロード可能とし (<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/parkinson.pdf>)、さらに、冊子版としても印刷発行し、関係機関へ送付した。

4) 診断基準・重症度分類、ガイドライン作成に向けて、疫学・臨床情報収集調査研究を行った。

PD患者の自動車運転に関する調査を行い、2014年度にアンケート作成と予備調査を行い、2015年度には重症度が高くなると、大きな事故を起こしやすくなり、衝動制御障害スコアが高値であることが明らかにし、2016年度にさらに解析を進め、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の必要性などを指摘した。

全国のPD患者臨床調査個人票について進行期の通院・診療状況について調査し、2015年度には進行期PDでは認知症・栄養摂取が課題となっていることを明らかにし、2016年度には抗PD薬と認知症発症リスクの関連について明らかにした。

自然歴、非運動症状調査、臨床サブタイプに関する調査した。

診断・診断基準への活用に向けて、頭部MRI検査にてmicrobleedsが自律神経障害による血圧変動との関連について、また、診断バイオマーカーの有用性についても検討した。

重症度評価に向けて、臨床症状評価法としての四つ這いによる評価法を検討した (Yozu A, et al. Advanced Robotics. 2017)。

PD症状を示すがドパミントランスporter検査で異常を認めないScans Without Evidenc of Dopamine Defcits (SWEDDs)に関するアンケート調査を行い、PDの3%に認め、海外からの報告に比べると若干低い傾向であることが明らかになった。

#### (6) 進行性核上性麻痺 (PSP)

##### 1) 診断基準、重症度分類に関する検討

現行の重症度分類、診断基準についての課題も含めて検討した。

臨床亜型別の診断基準の作成についても前方視・後方視的に検討した。小脳性運動失調を主徴とするPSP-Cの診断基準を作成した。

PSPの病理学的な観点から疾患スペクトルについて検討を行った。

画像検査の診断基準や重症度判定への活用に関しても検討した。

タウPETの有用性が示唆された。

##### 2) JALPAC研究

2014年度に自然歴調査と共に生体試料収集を行う共同研究Consortium (JALPAC) を構築し、

2015年度には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）と連携して本研究を進めることとし、全国41施設が参加し、2016年度現在で、登録症例149例（72.6±6.8歳）となり、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%であった。

### 3) 診療ガイドラインの改訂・策定

PSPの認知機能障害については、日本神経学会と連携して改訂作業を進めている“ 認知症患者診療ガイドライン2017” に含めて作成を行っており、現在印刷中である。

運動機能障害などの認知機能障害以外を含めたPSP全体としての診療ガイドラインを日本神経治療学会と連携して作業を進めている。

### 4) 診療とケアマニュアルの改訂

2013年に発行されていた「PSP診療とケアマニュアル」を改訂し（第4版）、2016年度に発行すると共に、本研究班Hpで公開している（<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/pdf/files/PSPv4.pdf>）。

## (7) 大脳皮質基底核変性症（CBD）

### 1) 診断基準、重症度分類の検討

診断基準の改訂を行った。

重症度分類、診断基準について改訂の課題も含めて確認・検討した。

診断基準の改訂に向けて、CBDにおけるタウ凝集体画像化の有用性についても検討した。

### 2) J-VAC study

病理診断例における臨床診断基準のvalidation研究を進め、同時に本症の自然歴について検討を進めている（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）。さらに、背景病理の確定した例での臨床診断基準についても検討している。2014年度にJ-VAC studyを構築し、2015年度に症例を収集し、2016年度に解析を進めた。

なお、CBDはPSPと鑑別が難しい例も多く、また、PSPとCBDは互いに臨床診断と病理診断が異なることも少なくない。そこで、JALPACによる自然歴調査・生体試料収集を行った。

### 3) 診療ガイドラインの改訂・策定

PSPと同様に、日本神経学会と連携してCBDの認知機能を対象とした“ 認知症患者診療ガイドライン2017” に含めて作成を行っており、現在印刷中である。

同時に、CBD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中である。

### 4) 診療とケアマニュアル

・2010年に発行されていた「CBD診療とケアマニュアル」を改訂し、第2版として2016年度に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>）。

## (8) Huntington病（HD）

### 1) 診断基準、重症度分類の検討

診断基準の改訂を行った。

現行の重症度分類、診断基準について改訂の課題も含めて確認・検討した。

### 2) 診療ガイドラインの作成

「遺伝性ジストニア・ハンチントン病の診療ガイドラインに関するエビデンス構築のための臨床研究」班（研究代表者：梶龍児班員）と連携して、診療ガイドラインの策定作業を進めた。

PSP・CBDと同様に、日本神経学会と連携してHDの認知機能を対象とした“ 認知症患者診療ガ

イドライン2017”に含めて作成を行っており、現在印刷中である。

運動障害などを含めた診療ガイドラインの策定・改訂も、事務局を相模原病院に置き、日本神経治療学会と連携して策定作業を進めた。

### 3) 療養の手引きの改訂

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－よりより療養のために－」の改訂を行って、2016年度に本研究班Hpで公開し（<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/huntington.pdf>）、印刷発行も行った。

### 4) レジストリ研究

・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、レジストリシステムの構築の検討も行った。

## (9) 神経有棘赤血球症（NA）

診断基準の改訂を行った。

重症度分類について改訂の課題も含めて確認・検討した。

診療の手引きの作成も行った。原稿について、研究班内でレビュー中である。今後、診療ガイドラインの作成も検討する予定である。

## (10) 脊髄空洞症

現行の重症度分類、診断基準について改訂の課題も含めて確認・検討した。

家族例を中心に全国アンケート調査を実施した。

診断基準の改訂に向けて遺伝的素因や自己抗体になどについての検討を進めた。

## (11) 前頭側頭葉変性症（FTLD）

### 1) 診断基準、重症度分類の検討

診断基準、重症度分類を作成した。

重症度分類、診断基準について改訂の課題も含めて検討した。

### 2) 診療ガイドラインの改訂

FTLDに関して記載した“認知症疾患診療ガイドライン”の改訂を日本神経学会と連携して作業を進め、“認知症疾患診療ガイドライン2017”として作成した。なお、本“認知症疾患診療ガイドライン2017”は2014年に作業を開始し、2015年度にCQ作成、文献検索、推奨度決定、原稿作成を行い、2016年度に査読・パブリックコメントとそれらによる原稿修正を行い、2017年に発行予定で、現在印刷中である。

### 3) FTLD-Jの構築

「前頭側頭型認知症の分子標的治療薬・バイオマーカー開発によるdisease-modifying therapyへの展開」班（研究代表者：祖父江元班員）と連携し、神経内科と精神科が連携してFTLDの前方向的臨床情報収集研究組織であるFTLD-Jを立ち上げ、自然歴調査、生体試料収集を進めた。

### 4) 療養の手引きの作成

JaCALS、FTLD-Jと協力し、「FTLD療養の手引き」を作成し、印刷発行した。

## (12) Charcot-Marie-Tooth病（CMT）

現行の重症度分類、診断基準について、今後の改訂の課題も含めて、確認した。

「シャルコーマリートウース病の診療向上に関するエビデンスを構築する研究」班（研究代表者：中川正法班員）と連携して検討を進めた。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。

「CMT診療マニュアル」を改訂し、第2版として2015年度に出版した。

## (13) ジストニア

重症度分類、診断基準について改訂の課題も含めて検討した。本症のなかのDYT12ジストニア

アと小児慢性特定疾病に指定されている小児交互性片麻痺 (alternating hemiplegia of childhood : AHC) が同じ遺伝子異常を有することが明らかにされ、本症の診断基準を修正した。

「遺伝性ジストニア・ハンチントン病の診療ガイドラインに関するエビデンス構築のための臨床研究」班 (研究代表者：梶龍児班員) と連携して作業を進め、Japan Dystonia Consortiumを構築し、症例収集を進めた。また、日本神経学会と連携してジストニア診療ガイドラインの原稿を作成した。

#### (14) 脳内鉄沈着神経変性症 (NBIA)

現行の重症度分類、診断基準についての改訂の課題も含めて検討した。

療養マニュアル (診療ガイドライン) の作成を検討した。

#### (15) 紀伊ALS/PDC

「紀伊ALS/PDC 診療ガイドラインの作製と臨床研究の推進」 (研究代表者：小久保康昌班員) と連携して検討を進めた。

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作業を進めた。

「紀伊ALS/PDC療養の手引き」の作成に関し、2014年度に検討を開始し、2015年度に原稿を作成し、2016年度に印刷発行を行い、さらに、本研究班Hpにおいても公表し、ダウンロード可能とした (<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/als.pdf>)。

#### (16) 特発性基底核石灰化症 (IBGC)

2016年10月より本研究班の対象疾患となった。

診断基準を策定し、現在、学会承認に向けて日本神経学会に策定した診断基準を提出し、討議をうけているところである。

重症度分類を策定し、今後、その学会承認を日本神経学会に対して求める予定である。

ガイドライン作成に向けての準備的検討として患者のニーズ調査を行い (Takeuchi T, et al. Springer Plus 2016)、今後、ガイドラインの作成を進める予定である。

#### 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26～28年度の3年間に於いて、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

なし

## 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