

神経変性疾患領域における基盤的調査研究

研究代表者 中島健二（独）国立病院機構松江医療センター院長

研究要旨

神経変性疾患領域の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)脳内鉄沈着を伴う神経変性症、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/Parkinson認知症複合、16)特発性基底核石灰化症、17)脊髄髄膜瘤、18)本態性振戦の18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、レジストリ研究について検討を行った。

研究分担者：

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 桑原 聡  
所属・職 国立大学法人千葉大学大学院医学研究院・教授  
氏名 祖父江 元  
所属・職 名古屋大学大学院医学研究科・特任教授  
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・特任教授  
氏名 戸田 達史  
所属・職 東京大学医学部附属病院・教授  
氏名 中川 正法  
所属・職 京都府立医科大学附属北部医療センター・病院長  
氏名 長谷川 一子  
所属・職 独立行政法人国立病院機構相模原病院神経内科・医長  
氏名 池内 健  
所属・職 国立大学法人新潟大学脳研究所・教授  
氏名 饗場 郁子  
所属・職 独立行政法人国立病院機構東名古屋病院神経内科・リハビリテーション部長  
氏名 小野寺 理  
所属・職 国立大学法人新潟大学脳研究所・教授  
氏名 梶 龍兒  
所属・職 徳島大学・特命教授  
氏名 吉良 潤一  
所属・職 国立大学法人九州大学大学院医学研究院・教授

氏名 小久保 康昌  
所属・職 国立大学法人三重大学地域イノベーション学研究科・招へい教授  
氏名 斎藤 加代子  
所属・職 東京女子医科大学遺伝子医療センター・所長・特任教授  
氏名 佐々木 秀直  
所属・職 北海道大学大学院医学研究院・特任教授  
氏名 佐野 輝  
所属・職 国立大学法人鹿児島大学医歯学域医学系・教授  
氏名 中島 孝  
所属・職 独立行政法人国立病院機構新潟病院・院長  
氏名 野中 雄一郎  
所属・職 東京慈恵会医科大学医学部・講師  
氏名 服部 信孝  
所属・職 順天堂大学大学院医学研究科・教授  
氏名 保住 功  
所属・職 岐阜薬科大学薬物治療学・教授  
氏名 松井 茂之  
所属・職 名古屋大学医学系研究科・教授  
氏名 西川 典子  
所属・職 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター脳神経内科診療部・第六神経内科医長  
氏名 村山 繁雄  
所属・職 地方独立行政法人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/高齢者ブレインバンク(神経病理)・部長  
氏名 森田 光哉

所属・職	自治医科大学リハビリテーションセンター/神経内科・准教授
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	国立大学法人鳥取大学医学部/脳神経医科学講座/脳神経内科学分野・講師
氏名	望月 秀樹
所属・職	国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科・教授
氏名	下畑 享良
所属・職	国立大学法人岐阜大学大学院医学系研究科・教授
氏名	埜中 正博
所属・職	関西医科大学医学部・診療教授
氏名	古和 久典
所属・職	(独)国立病院機構松江医療センター統括診療部・診療部長

## 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)脳内鉄沈着を伴う神経変性症(NBIA)、9)筋萎縮性側索硬化症/Parkinson認知症複合(紀伊ALS/PDC)、10)特発性基底核石灰化症(IBGC)、11)脊髄髄膜瘤、12)本態性振戦の18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。

6)神経変性疾患は臨床診断と病理診断が解離する例が少ないことが指摘されており、両者の比較検討による臨床診断基準についても検討する。

6)遺伝子診断の体制や、神経難病診療に関する診療・療養体制やリハビリテーションについても検討する。

(倫理面への配慮)

研究実施に際しては研究対象者への人権に配慮し、(独)国立病院機構松江医療センター倫理委員会により承認を得て研究を実施した。

## 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. 筋萎縮性側索硬化症(ALS)

#### 1) ALS診断基準に関する検討

次の改訂に向けて、updated-Awaji基準の妥当性の検証目的に、患者データ収集を継続した。

2)診療ガイドラインの改訂に向けて、作成組織体制を構築し、国内外のALS診療・研究のエビデンス精査を行った。

3)診断基準、重症度分類、ガイドラインの改訂に向けてのエビデンス蓄積の準備的検討

a) 閾値追跡法経頭蓋磁気刺激検査の有用性の検討を進め、健常者データ構築を進めた。

b) ALSにおける認知機能や行動・性格変化の評価に向けて、Montreal Cognitive Assessment(MoCA)、ALS-FTD-Questionnaire(ALS-FTD-Q)や、作成したEdinburgh

Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) 日本語版 (<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/pdf/files/ECAS-J%20ver%201.05.pdf>) により検討した。また、ECAS日本語版の正常値を確定して検討を進めた。ALSの70%に認知障害、行動異常のいずれかを認め、早期からの介入の必要性を明らかにした。

- c) 診断の妥当性検証のために、病理診断と臨床診断を対比して検討した。
  - d) 家族性ALS全134家系の臨床情報とゲノムDNA収集を進め、遺伝子型 表現型関連を検討した(研究発表論文 1)。SOD1変異例、FUS変異例において欧米と異なる多様性を明らかにした。また、急速進行性家系の解析によりTARDBP変異の臨床的特徴を明らかにした。
  - e) 遺伝子診断実施体制を整備し、網羅的遺伝子診断(exome解析)の実施を進めた。Exome解析により、ALS病因遺伝子において頻度が低く機能障害的と推定されるバリエーションを複数もつALS症例では発症年齢が有意に若年化することを認めた。
- 4) AMED研究班と連携した多施設共同患者コホートJaCALS研究の推進
    - a) 平成30年11月末の段階で1609例のALS患者登録を行い、前向き縦断像の把握を行っている。ゲノムDNA、不死化細胞の保存も行っている。
    - b) webベースJaCALS症例登録システム開発を開始し、試験運用を開始した。
  - 5) 関連研究「高用量 E0302 の筋萎縮性側索硬化症に対する第 相試験-医師主導治験-」班と協力し、25施設体制にて患者登録を進め、平成31年2月時点での観察記登録144例、治療器登録77例である。
  - 6) 医療従事者、患者・家族、一般への啓発活動を行った。

## 2. 脊髄性筋萎縮症 (SMA)

### 1) 診療ガイドライン

平成24年に発行した診療マニュアルを改訂して

「SMA診療ガイドライン」作成することとし、作成委員会を開催し、議論を開始した。

- 2) 成人型SMAの早期発見に向けて、簡便な遺伝子診断法について検討し、SMAの診療提供体制について検討した。
- 3) 平成30年度に実施した全国アンケート疫学調査の解析  
推計数は1,478人、人口10万対有病率は1.16であった。Nusinersen治療は126人(19.1%)が受けており、同治療の希望者は200人(30.4%)であった。
- 4) 関連研究班「小児期発症脊髄性筋萎縮症に対するバルプロ酸ナトリウム多施設共同医師主導治験研究(VPA治験)と連携して患者登録を進め、現在、総数250例を収集している。
- 5) 上記関連研究班と連携した治療研究への協力  
核内SMN蛋白質の解析を行い、SMNスポット陽性比率とSMNスポット蛍光強度がSMAで有意に低下し、バイオマーカーとして用いることができることが示唆された。(研究発表論文 3))

### 3. 原発性側索硬化症 (PLS)

診断基準に関する検討として、仮性球麻痺で発症した4例について臨床像を明らかにすると共にエクソームシーケンスを行い、遺伝性痙攣性対麻痺の混在の有無やALSとの異同について検討した。

### 4. 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)

リ्यूプロレリン酢酸塩を使用開始したSBMAの収集体制を整備して950例が登録し、フォローアップされている。

### 5. Parkinson病 (PD)

- 1) 近年の研究の進歩に伴う病態に基づく診断基準の検討  
これまでに提案されてきた診断基準について問題点を整理し、新しい診断基準の策定に向けて検討を行った。

### 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を作

成し、「パーキンソン病診療ガイドライン2018」  
として、平成30年5月に公開した（資料8）。  
（[https://www.neurology-jp.org/guidelinem/parkinson\\_2018.html](https://www.neurology-jp.org/guidelinem/parkinson_2018.html)）

- 3) 治験推進のための患者登録システムTeam JParis  
（計125名の登録増加）
- 4) 遠隔診療の医療経済への影響、三次元化遠隔診療による診療体制について、10例の症例についてランダム化クロスオーバー比較試験を行った（研究発表論文 4）。
- 5) “革新脳 臨床研究グループ”やAMED研究”「パーキンソン病に対する真の意味のオーダーメイド治療を目指した研究」班（研究代表者：戸田達史）”などの関連研究班と連携・協力して研究を進めた（研究発表論文 5, 6）。
- 6) REM睡眠行動異常症例を対象とした運動症状発症前コホート研究  
J-PPMI 研究としてREM睡眠行動異常症109名をエントリーし、長期的網羅的なデータ蓄積を多施設共同研究として進めた。うちシヌクレイノパチーの発症者が6名出現した。
- 7) 早期診断に向けて歩行障害の定量的測定系を検討し、後ろ向き四足歩行が早期から障害されている可能性を明らかにした。
- 8) QOL関連因子について検討した。
- 9) 医療従事者、患者・家族、一般への啓発活動を行った。

## 6. 進行性核上性麻痺（PSP）

- 1) 診断基準改定に関する検討  
Movement Disorders Society（MDS）から、診断基準の使用についての日本語版への翻訳とWeb公開についての了解を得、作成した日本語版診断基準をback translationして原著者に確認した（資料 12）。今後、公開していく予定である。
- 2) 重症度評価法（PSP-rating scale：PSP-RS）  
日本語版を作成した（資料13）。今後、その重症度評価法の妥当性について検討を進める。
- 3) 診療ガイドラインの策定  
疾患全体としてのガイドラインの原稿を作成し

た（資料9）。

- 4) 病理診断と臨床診断を対比して臨床診断の妥当性を検討した。
- 5) 関連研究班である“「PSP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）”と連携・協力して、レジストリ研究であるJALPAC研究において複数回収集を含めた目標収集数411（登録症例数271例）を収集した。
7. 一般市民・患者・家族向けの公開講座を開催した。

## 8. 大脳皮質基底核変性症（CBD）

- 1) 病理診断と臨床診断を対比して臨床診断の妥当性を検証するレジストリJ-VAC研究  
39例のCBD病理診断例、34例のCBD mimics例と32例のCBD mimics例を収集して解析を進めた。
- 2) 診療ガイドラインの策定  
日本神経学会と連携して作成・公開したCBDの認知機能障害に関するガイドラインとは別に、疾患全体としての診療ガイドラインの原稿を作成した（資料10）。
- 3) PSPで実施しているレジストリ研究であるJALPAC研究  
延べCBD 61例を収集した。
- 4) 診断基準・重症度分類・ガイドラインの改定に向けての検討  
18F-THK5351 PETのサロゲートマーカーとしての妥当性を検証し、PSPとの鑑別では中心前回、アルツハイマー病との鑑別には下側頭回の変化が有用であることを明らかにした。
- 5) 患者向けの講演会など、啓発活動を行った。

## 9. Huntington病（HD）

- 1) 診療ガイドラインの作成と次の改訂に向けての検討  
HD疾患全体としてのガイドラインの原稿を作成し、現在、日本神経治療学会で査読を受けている（資料11）。
- 2) レジストリの構築についても、検討を進めた。

## 10. 神経有棘赤血球症 (NA)

- 1) 診療ガイドライン (診療マニュアル) の作成を検討した。
- 2) 神経有棘赤血球病の遺伝子変異解析を行い、一部に創始者効果も認めた。

## 11. 脊髄空洞症

キアリ奇形1型で硬膜外層切除を受けた32例の脊髄空洞症の後方視的解析し、キアリ奇形術後の脳脊髄液循環変化は一樣ではなく、慎重な経過観察が必要であることが明らかにした。

## 12. 前頭側頭葉変性症 (FTLD)

- 1) 関連研究班 “ 「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」 (研究代表者: 祖父江元) ”、“ 「前頭側頭葉変性症/筋萎縮性側索硬化症の神経回路破綻解明に基づく革新的治療開発」 (研究代表者: 祖父江元) ” と連携し、神経内科と精神科からなるレジストリ (FTLD-J) を立ち上げ、83例の臨床情報、4例の剖検例を報告し、検討を進めた (研究発表論文 8)。
- 2) 市民公開講座や講演会を行った。

## 13. Charcot-Marie-Tooth病 (CMT)

関連研究班である “ 「CMT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) ” と連携してCMT患者登録システム (CMTPR) への登録 (平成30年12月時点で394名のCMT患者の登録) を進め、6か月ごとのアンケート調査回答数は478件になっている。遺伝子異常別の自然経過の解明を進めている。

## 14. ジストニア

- 1) 関連研究班 “ 「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」 (研究代表者: 梶龍兒) ” と連携し、ジストニア診療ガイドラインを作成し、「ジストニア診療ガイドライン2018」として2018年6月に公開した (資料8)。

([https://www.neurology-jp.org/guidelinem/dystonia\\_2018.html](https://www.neurology-jp.org/guidelinem/dystonia_2018.html))

- 2) レジストリ研究を進めた (現時点で723例を収集)。

## 15. 脳内鉄沈着を伴う神経変性症 (NBIA)

診療ガイドライン策定の検討を進めた (研究発表論文 10)。

## 16. 紀伊ALS/Parkinson認知症複合

- 1) 関連研究班である “ 「紀伊ALS/PDC 診療ガイドラインの作製と臨床研究の推進」 班 (研究代表者: 小久保康昌) ” と連携して診療マニュアルの改訂原案を作成し、日本神経学会に再提出した。
- 2) レジストリについて検討し、難病プラットフォームへの参加について相談した。
- 3) 診断基準、ガイドラインの作成に向けてのエビデンスに関する検討も進めた。(資料12、13)

## 17. 特発性基底核石灰化症 (IBGC)

構築したレポジトリを活用し、髄液中の無機リン酸 (Pi) が疾患バイオマーカーとして有用であることを明らかにし (資料9-1)、さらなる新規遺伝子の検索、タウPETによる検索、病理学的所見の解析など、ガイドライン作成に向けてのエビデンスの創出に努めた。(資料18)

## 18. 脊髄髄膜瘤

- 1) 診療ガイドラインの作成  
診療ガイドライン作成に向けて、小児神経外科学会と連携し、作成事務局、作成メンバーの選定を進め、スコープ、CQ作成を開始した。
- 2) 公的医療費助成に関する全国脳神経外科医療機関へのアンケート調査
  - a) アンケート調査結果をまとめ、関連学会である第46回日本小児神経外科学会 (平成30年6月8・9日 東京) で発表した。
  - b) アンケート調査 (第2弾)  
啓発ポスター (資料 14) を作成して配布し、

平成30年12月11日集計時点で166施設より回答を得た(回収率41.5%)。脊髄髄膜瘤が指定難病されたことを「よく知っている」のは前回調査の18.1%から22%に上昇し、「全く知らない」も37.5%から25%へ低下し、認知度が向上していた。

## 19. 本態性振戦

脳神経内科医に対するアンケートを実施し、現在、解析中である。

## 20. 神経変性疾患全体としての検討

- 1) 全国的な診療体制構築  
遺伝子診断体制整備  
ブレインバンク構築
- 2) サイバニクス治療を含めたりハビリテーションに関する検討
- 3) 神経難病に対応している全国の難病コーディネータに関する検討・調査
- 4) 2018年7月21日 ワークショップを開催した(資料1-5)。
- 5) 2018年12月14-15日 班会議を開催した(資料6)。
- 6) 研究班ホームページで周知活動を行った(資料7)。
- 7) 指定難病 神経変性疾患の重症度分類を再検討し、修正案を提案した(資料15)。
- 8) 指定難病の局長通知文書(概要、要件の判定に必要な事項、情報提供元、診断基準、診断のカテゴリー、重症度分類)の修正について、協力した。

## 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調査などを行った。

平成30年度は新たな研究期間3年間の2年目として研究を進めた。本報告書でも示したように、概ね計画を達成できた。

## E. 結論

平成30年度には下記の研究を実施した。

1. 神経変性疾患領域の18疾病を対象として、政策研究を進めた。
2. 関連学会である日本神経学会や日本神経治療学会と連携すると共に、関連する実用化研究班などと連携して我が国における神経変性疾患全体、並びに担当各疾患に関する研究・診療について検討を進めた。
3. 診断基準の改訂に向けて、ALSではupdated-Awaji基準の妥当性(感度・特異度)を検証し、PLSにおいては痙性構音障害を呈する症例を収集し、PDでは共同研究者を選任して現在の診断基準の問題点の洗い出しを行い、PSPでは国際診断基準の日本語版を作成し、IBGCでは改訂した診断基準の学会承認を日本神経学会から得た。
4. PSPの重症度評価法(PSP-rating scale:PSP-RS)日本語版を作成した。
5. 診療GLに関しては、日本神経学会と連携し、PDとジストニアの診療ガイドラインを作成し、公開した。PSP・CBD・HDの診療GLを作成し、紀伊ALS/PDCの診療マニュアル改訂案を作成した。ALS診療GLの改訂、NBIA・SMA・IBGC・脊髄髄膜瘤GL作成の検討を開始した。
6. 「SMA診療ガイドライン」の作成に向けて、平成29年度に実施した全国アンケート調査の解析を進めた。脊髄空洞症の術後後遺症などを調査した。
7. レジストリ研究として、JaCALS研究、SMAの患者レジストリ研究、リユープロレリン酢酸塩を使用開始したSBMA例の収集体制整備、治験参加意欲のあるPD患者レジストリであるTeam JParis、PSP・CBDの患者レジストリであるJALPAC研究、HD、FTLD-J、CMTのレジストリCMTPR、IBGCレジストリ研究を進めた。
8. 神経変性疾患に関する啓発活動も行った。
9. HAL医療用下肢タイプの長期使用データの収集を開始した。神経難病に関して難病コーディネータについても、検討した。

## F . 健康危険情報

なし

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Mitsuzawa S, Akiyama T, Nishiyama A, Suzuki N, Kato M, Warita H, Izumi R, Osana S, Koyama S, Kato T, Suzuki Y, Aoki M: TARDBP p.G376D mutation, found in rapid progressive familial ALS, induces mislocalization of TDP-43. *eNeurologicalSci* 11: 20-22, 2018.
- 2) Watanabe Y, Matsuba T, Nakanishi M, Une M, Hanajima R, Nakashima K: Tetanus toxin fragments and Bcl-2 fusion proteins: cytoprotection and retrograde axonal migration. *BMC Biotechnol.* 18: 39, 2018.
- 3) Otsuki N, Arakawa R, Kaneko K, Aoki R, Arakawa M, Saito K: A new biomarker candidate for spinal muscular atrophy: identification of a peripheral blood cell population capable of monitoring the level of survival motor neuron protein. *PLOS ONE* 13: 0201764, 2018.
- 4) Sekimoto S, Oyama G, Hatano T, Sasaki F, Nakamura R, Jo T, Shimo Y, Hattori N: A Randomized Crossover Pilot Study of Telemedicine Delivered via iPads in Parkinson ' s Disease. *Parkinson ' s Disease.* 2019: 9403295, 2019.
- 5) Okuzumi A, Kurosawa M, Hatano T, Takanashi M, Nojiri S, Fukuhara T, Yamanaka T, Miyazaki H, Yoshinaga S, Furukawa Y, Shimogori T, Hattori N, Nukina N: Rapid dissemination of alpha-synuclein seeds through neural circuits in an in-vivo prion-like seeding experiment. *Acta Neuropathol Commun.* 6: 96, 2018.
- 6) Taniguchi D, Hatano T, Kamagata K, Okuzumi A, Oji Y, Mori A, Hori M, Aoki S, Hattori N: Neuromelanin and Midbrain Volumetry in Progressive Supranuclear Palsy and Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 33: 1488-1492, 2018.
- 7) Yabe I, Yaguchi H, Kato Y, Miki Y, Takahashi H, Tanikawa S, Shirai S, Takahashi I, Kimura M, Hama Y, Matsushima M, Fujioka S, Kano T, Watanabe M, Nakagawa S, Kunieda Y, Ikeda Y, Hasegawa M, Nishihara H, Ohtsuka T, Tanaka S, Tsuboi Y, Hatakeyama S, Wakabayashi K, Sasaki H: Mutations in bassoon in individuals with familial and sporadic progressive supranuclear palsy-like syndrome. *Scientif Reports.* 8: 819, 2018.
- 8) Sobue G, Ishigaki S, Watanabe H: Pathogenesis of Frontotemporal Lobar Degeneration: Insights From Loss of Function Theory and Early Involvement of the Caudate Nucleus. *Front Neurosci.* 12: 473, 2018.
- 9) Yokoi T, Watanabe H, Yamaguchi H, Bagarinao E, Masuda M, Imai K, Ogura A, Ohdake R, Kawabata K, Hara K, Riku Y, Ishigaki S, Katsuno M, Miyao S, Kato K, Naganawa S, Harada R, Okamura N, Yanai K, Yoshida M, Sobue G: Involvement of the Precuneus/Posterior Cingulate Cortex Is Significant for the Development of Alzheimer's Disease: A PET (THK5351, PiB) and Resting fMRI Study. *Front Aging Neurosci.* 10: 304, 2018.
- 10) Hozumi I, et al. Inorganic phosphorus (Pi) in CSF is a biomarker for SLC20A2-associated idiopathic basal ganglia calcification (IBGC1). *J Neurol Sci.* 388:150-154, 2018.
- 11) Iwase T, Yoshida M, Hashizume Y, Yazawa I, Takahashi S, Ando T, Ikeda T, Nokura K: Intracranial vascular calcification with extensive white matter changes in an autopsy case of pseudopseudohypoparathyroidism. *Neuropathology.* 39: 39-46, 2018.
- 12) Shinotoh H, Shimada H, K okubo Y, et al: Tau imaging detects distinctive distribution of tau pathology in ALS/PDC on the Kii Peninsula, Japan. *Neurology* 92: e136-147, 2019.

13) Hata Y, Ma N, Yoneda M, Morimoto S, Okano H, Murayama S, Kawanishi S, Kuzuhara S, Kokubo Y: Nitrate Stress and Tau Accumulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism-Dementia Complex (ALS/PDC) in the Kii Peninsula, Japan. Front Neurosci 11: 751, 2018.

## 2. 学会報告

- 1) 瀧川洋史, 池内 健, 饗場育子, 森田光哉, 小野寺理, 下畑享良, 徳田隆彦, 村山繁雄, 古和久典, 花島律子, 中島健二, JALPAC研究グループ: PSP Rating Scale日本語版による進行性核上性麻痺症例の経時的変化に関する検討. 第59回日本神経学会学術大会, 2018/5/23.
- 2) 渡辺保裕, 荻野美恵子, 市川博雄, 伊藤悟, 中島健二, 花島律子: 日本語版Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS). 第59回日本神経学会学術大会, 2018/5/24.
- 3) 岸真文, 和田健二, 花島律子, 寺岡瞳, 山本幹枝, 深田育代, 古和久典, 足立芳樹, 中島健二. 地域在住高齢者における軽度パーキンソン徴候の疫学調査. 第59回日本神経学会学術大会, 2018/5/26.

## 資料

- 資料1. 2018年7月21日 ワークショップ(WS)プログラム
- 資料2. WS講演1) 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針～難病の全国疫学調査との関連も含めて～: 福島若葉
- 資料3. WS講演2) NBIAと鉄代謝: 宮嶋 裕明
- 資料4. WS講演3) PSPの自律神経障害: 榊原 隆次
- 資料5. WS講演4) 特発性基底核石灰化症 取り組むべき課題: 保住 功
- 資料6. 2018年12月14-15日 班会議プログラム

資料7. 研究班ホームページ

(<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/index.html>)

資料8. 作成したガイドライン (Parkinson病、ジストニア)

<https://www.neurology-jp.org/guidelinem/index.html>)

日本神経学会監修 「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会編集: パーキンソン病診療ガイドライン2018、2018年5月、医学書院、

([https://www.neurology-jp.org/guidelinem/parkinson\\_2018.html](https://www.neurology-jp.org/guidelinem/parkinson_2018.html))

日本神経学会監修 「ジストニア診療ガイドライン」作成委員会編集: ジストニア診療ガイドライン2018、2018年6月、南江堂、

([https://www.neurology-jp.org/guidelinem/dystonia\\_2018.html](https://www.neurology-jp.org/guidelinem/dystonia_2018.html))

資料9. PSPガイドライン (案)

資料10. CBDガイドライン (案)

資料11. Huntington病ガイドライン (案) 序文

資料12. 進行性核上性麻痺のMovement Disorders Society診断基準の日本語訳版

資料13. 進行性核上性麻痺の重症度分類 (PSP-RS) 日本語訳版

資料14. 脊髄髄膜瘤啓発ポスター

資料15. 指定難病 神経変性疾患: 重症度分類の見直し提案

## 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