

ハンチントン病，遺伝性ジストニアなど変性疾患に関する研究

報告者氏名 長谷川一子¹⁾

共同報告者氏名 ハンチントン病診療ガイドライン作業グループ，
ハンチントン病患者レジストリ策定グループ
日本神経学会ジストニア診療ガイドライン作業グループ
NBIA 診療ガイドライン策定グループ
CBD,PSP 診療ガイドライン策定グループ
パーキンソン病療養手帳策定グループ

所属： 1) 国立病院機構相模原病院脳神経内科 / 神経難病研究室

研究要旨

ハンチントン病，進行性核上性麻痺，大脳皮質基底核変性症の療養手帳の改定，ハンチントン病診療ガイドライン，遺伝性ジストニアの診療ガイドラインの策定，神経有棘赤血球の診療ガイドライン策定への関与，難病法におけるハンチントン病，神経有棘赤血球症，遺伝性ジストニアの診断指針，申請書作成，難病センターホームページの前記3疾患の改訂を行った。レジストリについてはハンチントン病 HP を作成し，難病プラットフォームの主幹である京都大学で倫理審査を受けるべく，倫理審査申請書を作成中である。進行性核上性麻痺，大脳皮質基底核変性症については JaLPAK に参加しレジストリを継続中である。最近，BSN 遺伝子が同定され，当方でも3症例該当者があった。難病法では確定診断に遺伝子診断を必要とする疾患群が多々あるが，遺伝性ジストニアは検査会社では検査ができず，遺伝子検査にアクセスが困難であった。難波班と協力して遺伝性ジストニアの遺伝子診断システムを構築し，令和2年度には実用可能となる見込みとなった。NBIA については戸田班員と協力して遺伝子検査システムが構築でき，実用化が可能となった。これらの疾患は今後も新規の病因遺伝子が同定される見込みで有り，逐次検査項目を増す必要がある。

A.研究目的

ハンチントン病，進行性核上性麻痺，大脳皮質基底核変性症の療養手帳の改定，ハンチントン病診療ガイドライン，遺伝性ジストニアの診療ガイドラインの策定，神経有棘赤血球の診療ガイドライン策定への関与する。難病法におけるハンチントン病，神経有棘赤血球症，遺伝性ジストニアの診断指針，申請書作成，難病センターホームページの前記3疾患の改訂を行うことを主たる研究目的とした。ハンチントン病についてはレジストリ研究，NBIA については診療ガイドラインの策定を開始する。同時に PMDA

から依頼のあったグローバル臨床試験についての評価項目について我が国の現状と今後の課題について提言する（C-DISC）。

また，難病法では確定診断に遺伝子診断を必要とする疾患群が多々あるが，遺伝性ジストニアは検査会社では検査ができず，遺伝子検査にアクセスが困難であった。難波班と協力して遺伝性ジストニアの遺伝子診断システムを構築し，令和2年度には実用可能とする。遺伝性ジストニアに含まれる NBIA については戸田班員と協力して遺伝子検査システムを構築する。こ

これらの疾患は、遺伝子検査システムを構築後も、今後も新規の病因遺伝子が同定される見込みで有り、逐次検査項目を増す必要がある。

B.研究方法

海外の現状と我が国の暫定診断指針を元に診断指針を改定する。療養手帳と診療ガイドライン、レジストリシステム策定についてはワーキンググループで検討した。ガイドラインについては稀少難病で文献も少ないが、可能な限りMINDSに則った作成手順を踏むこととした。

ハンチントン病レジストリについては難病プラットフォームの指導をうけ、中央倫理審査を受審すべく申請書を作成する。なお、ハンチントン病レジストリ策定についてはワーキンググループで検討する。進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症のレジストリは従来通りJaLPACに登録を継続する。

遺伝性ジストニアについては厚生労働省研究班である難波班と協力して、検査会社による遺伝子診断システムを構築を目指して、関係各研究者と協議する。

(倫理面への配慮)

文献検索が主体のため、とくに倫理面で問題となることはない。

C.研究結果

1)ハンチントン病について：

難病個人票、診断基準の改変、難病センターでのハンチントン病に関する事項については、すでに厚生労働省ホームページ、難病センターホームページに掲載されている。ハンチントン病診療ガイドライン策定については日本神経治療学会の承認のもとに策定を行い、現在、日本神経治療学会から発行待ちの状態にある。

PMDAからの依頼のグローバル臨床試験の評価項目については我が国の現状、言語が異なることによる差異、文化的差異について意見を提

出した。PMDA 関連医師等の意見を交えて、海外に回答し、当方の意見をくみ入れた回答を得、グローバル臨床試験に参加する形を整えることができた。今後も何らかの問題点が生じた場合には逐次改訂に参加する予定である。

ハンチントン病患者レジストリについてはHPを開設し、現在、難病プラットフォームの書式に書類を作成中で有り、京都大学の倫理審査を受けるところである(令和2年6月予定)。

2)神経有棘赤血球症について：

通常の診療ガイドライン策定にはエビデンスが少ないことにより、困難であることを策定委員が共通認識するに至り、診療の手引きを策定した。班長を通じて発行予定である。

3)遺伝性ジストニアについて：

日本神経学会承認の元にジストニア病診療ガイドラインを策定し、平成30年度に発行した。ジストニア患者レジストリについては、梶班員の尽力により、順調に経過している。

遺伝性ジストニアの遺伝子診断に関する問題としてどの施設で検査が可能かが複雑であったが、難波班と協力して検査会社での遺伝子診断を立ち上げることとなり、関係者で話し合いをもった。令和2年度には実用化する見込みである。

NBIAについては診療ガイドラインにつき着手し、令和2年度に完成予定となった。NBIAについては遺伝子診断システムを戸田班員が構築し、研究室レベルではあるが利用可能の状況にある。

4)進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症について：

それぞれの疾患についての療養手帳については班長の指導の下に、発行することができた。診療ガイドラインについては、現在班長による校閲が行われており、令和2年度には日本神経治療学会から発行予定である。現在それぞれの疾患レジストリについて、JaLPACに協力を行っている。最近、レジストリから我が国では

BSN 遺伝子が同定され、当方にも 3 症例 BSN 遺伝子変異を有することが明らかとなり、臨床像について検討を開始した。

5) パーキンソン病について：

平成 29 年度にはパーキンソン病療養手帳を班長の指導の下で発行した。その他、相模原市保健所と連携した地域医療での口演、地域患者会や神奈川県北部神経難病ネットワーク協議会主催でパーキンソン病に対する啓蒙活動、相模原市保健所の依頼により、指定難病医講習会、ヘルパー講習会を行った。

6) 筋萎縮性側索硬化症について：

相模原市保健所と連携した地域医療での口演、地域患者会や神奈川県北部神経難病ネットワーク協議会でパーキンソン病に対する啓蒙活動、相模原市保健所の依頼により、指定難病医講習会、ヘルパー講習会を行った。

D. 考察

ハンチントン病、遺伝性ジストニア (NBIA) を主たる研究項目として、研究協力者として進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、パーキンソン病について研究活動を行った。難病法完全施行の状況に於いて、各疾患における療養手帳の改定、ハンチントン病診療ガイドライン、遺伝性ジストニアの診療ガイドラインの策定、神経有棘赤血球の診療ガイドライン策定への関与をするとともに、難病法におけるハンチントン病、神経有棘赤血球症、遺伝性ジストニアの診断指針、難病個人票の作成、難病センターホームページの訂を行った。これらの疾患は今後も研究の進歩により診断指針が改定されていくことが想定される。

今後の臨床研究に向けてハンチントン病、遺伝性ジストニア (NBIA 含む) はグローバル化が予想され、PMDA から依頼された C-DISC に関与できたことは、今後の研究課題を遂行する上で勉強になった。海外との連携を深め、グローバルな臨床試験を行っていく上で、各疾患での

レジストリ研究を充実する必要がある。レジストリシステムは患者を中心とし、医療者、研究者、製薬業界がともに英知をもって運営していく必要があり、ハンチントン病レジストリが範となるシステムとなるよう努力したい。

進行性核上性麻痺類似疾患である BSN 遺伝子変異例については現在臨床象について解析を進めている。我が国では比較的頻度が高い可能性があり、池内班員とともに発信していく予定である。

E. 結論

各疾患の療養手帳、ガイドライン策定に寄与することができた。策定途上にあるガイドラインについては今後完成を目指す。ハンチントン病レジストリシステムについては、疾患レジストリモデルシステムとなるべく努力したい。

遺伝性の難病の遺伝子検査システムの開発についても関与できた。

F. 健康危険情報：特になし

G. 研究発表：別紙 4 . 参照

H. 知的所有権の取得状況 (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