

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
総括研究報告書

神経核内封入体病 (Neuronal Intranuclear Inclusion disease :NIID)の  
疾患概念確立および診断基準作成に関する研究

研究代表者 曾根 淳 国立病院機構鈴鹿病院 脳神経内科医長

研究要旨

神経核内封入体病(Neuronal Intranuclear Inclusion disease :NIID)の原因は、長い間不明であったため、臨床診断が困難で報告症例数が極端に少なく、臨床像は不明であった。2011年に皮膚生検が診断に有効と判明し、症例数が増加していたところ、さらに、2019年にNOTCH2NLCのGGCリピートの延長がNIIDの原因であることが明らかとなった。NIID患者を、頭部MRI DWI、皮膚生検さらに遺伝子検査を組み合わせることで、臨床的、病理学的、および遺伝子解析により確実に診断、蓄積し、臨床像を検討することで、NIIDの診断基準および重症度分類の作成を目指す。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び  
所属研究機関における職名

吉田眞理・愛知医科大学 教授  
田中章景・横浜市立大学 教授  
高嶋博・鹿児島大学 教授  
水野敏樹・京都府立医科大学 教授  
久留聡・国立病院機構鈴鹿病院 院長  
尾方克久・国立病院機構東埼玉病院  
臨床研究部長  
祖父江元・名古屋大学 特任教授

(倫理面への配慮)

患者および剖検検体からの組織の採取、あるいは、患者DNAを用いた遺伝子解析については、遺伝子解析を含む医学研究についてのインフォームド・コンセントを患者本人、および家族より文書にて得ている。これらを解析する本研究は、国立病院機構鈴鹿病院倫理審査委員会および国立病院機構中央倫理審査委員会の承認を得ている。また、DNA採取に伴って、遺伝カウンセリングが必要となった場合には、遺伝カウンセリングを行う体制を取っている。

C. 研究結果

NIIDが疑われる症例に対して、皮膚生検および遺伝子検査を行い、陽性である症例を蓄積した。また、NIIDの原因遺伝子が明らかとなる以前に皮膚生検所見で病理学的にNIIDと診断されていた症例についても順次遺伝子検査を追加して精査を進めた。診断基準策定の準備を進めるため、2019年9月に第一回班会議を開催した。また、全国の神経内科専門医が在籍する施設にアンケートを送付し、NIID患者数の概数および診断状況の調査を進めた。

D. 考察

第一回班会議を開催し、診断基準策定にあたって、班員全員で議論し、遺伝子検査の重要性を認識した。

F. 健康危険情報

特記すべきものなし。

A. 研究目的

神経核内封入体病患者を、頭部MRI DWI、皮膚生検さらに遺伝子検査を組み合わせることで、臨床的、病理学的、および遺伝子解析により確実に診断、蓄積し、臨床像を検討することで、NIIDの診断基準および重症度分類の作成を目指す。

B. 研究方法

進行性の高次脳機能障害を発症し、頭部MRI画像で白質脳症を認め、DWIで皮髄境界に高信号を示すといった、NIIDが疑われる患者に対し、皮膚生検を施行、抗Ubiquitin抗体を用いた免疫染色を行い、NIIDを病理学的に診断する。さらにDNAを抽出し、NOTCH2NLC遺伝子のGGCリピート延長の有無を検討し、遺伝学的に診断する。双方の結果を踏まえて、臨床症状との関係を検討し、NIIDの病態を明らかにするとともに、NIIDの診断基準および重症度分類を作成する。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sone J, Mitsuhashi S, Fujita A et al. Long-read sequencing identifies GGC repeat expansions in NOTCH2NLC associated with neuronal intranuclear inclusion disease. *Nature Genetics* 51(8):1215-1221. 2019.
- 2) Okubo M, Doi H, Fukai R et al. GGC repeat expansion of NOTCH2NLC in adult patients with leukoencephalopathy. *Annals of Neurology* 86(6):962-968. 2019.
- 3) 曾根淳、吉田眞理、田中章景ら。神経核内封入体病(NIID)の病態解明および原因遺伝子同定。大和証券ヘルス財団研究業績集43号 Page89-94(2020.03).
- 4) 曾根淳、三橋里美、藤田京志ら。Neuronal intranuclear inclusion disease(神経核内封入体病)の原因遺伝子同定。第38回日本認知症学会学術集会。2019/11/7 東京。
- 5) 曾根淳、三橋里美、藤田京志ら。NOTCH2NLC遺伝子のGGC繰り返し配列の延長は神経核内封入体病(NIID: Neuronal Intranuclear Inclusion Disease)の原因である。日本人類遺伝学会第64回大会。2019/11/9 長崎。
- 6) 堀大滋、曾根淳、松原悦朗ら。神経核内封入体病(NIID)の2症例(孤発性と家族性)。第60回日本神経学会学術大会。2019/5/22 大阪。
- 7) 喜多也寸志、曾根淳、祖父江元ら。老年者に見られる成人型神経核内封入体病(NIID)の6例。第61回日本老年医学会学術集会。2019/6/8 仙台
- 8) 谷仲裕美子、曾根淳、芳川浩男ら。成人型神経核内封入体病の1例。第114回日本神経学会近畿地方会。2019/7/27 大阪
- 9) 岡村駿、曾根淳、織茂智之ら。数年来の反復性嘔吐を呈し、拡散強調画像での特徴的所見に乏しかった神経核内封入体病の60歳女性例。第230回日本神経学会関東・甲信越地方会。2019/9/17 東京

2. 学会発表

- 1) Sone J, Mitsuhashi S, Fujita A et al. GGC repeat expansion in NOTCH2NLC is the cause of neuronal intranuclear inclusion disease. **American Society of Human Genetic 69th Annual Meeting (ASHG 2019)**. 2019/10/17, Houston, USA.
- 2) Sone J, Mitsuhashi S, Fujita A et al. GGC repeat expansion in NOTCH2NLC is the cause of both sporadic and familial neuronal intranuclear inclusion disease. **The 24th World Congress of Neurology (WCN2019)**. 2019/10/30 Dubai, UAE.
- 3) 曾根淳。神経核内封入体病(Neuronal Intranuclear Inclusion Disease:NIID)の臨床と病理。第60回 日本神経病理学会総会学術研究会。2019/7/16 名古屋。
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (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