

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

# 神経フェリチン症の実態調査と診断基準の 構築に関する研究班

平成24年度～25年度 総合研究報告書

研究代表者 高尾 昌樹

平成26（2014）年 5 月

平成 24～25 年度 神経フェリチン症の実態調査と診断基準の構築に関する研究班 名簿

神経フェリチン症の実態調査と診断基準の構築に関する研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	高尾 昌樹	地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター (東京都健康長寿医療センター研究所)	研究部長
研究分担者	百島 祐貴	慶應義塾大学医学部・射線診断科	専任講師
	山脇 健盛	広島市民病院・神経内科	部長
研究協力者	太田恵美子	国立病院機構甲府病院神経内科	部長
	西田 勝也	国立病院機構兵庫中央病院神経内科	医師
	多田美紀子	横浜市立大学医学部神経内科	助教
	櫻井 圭太	地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター	医師
	美原 盤	財団法人脳血管研究所美原記念病院	院長
	村山 繁雄	地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター	部長
	徳丸 阿耶	地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター	放射線診断科 部長
事務局	今井佐知子	〒173-0015 東京都板橋区栄町 3 5 - 2 TEL 03 - 3 9 6 4 - 3 2 4 1 内線 4 4 1 9 FAX 03 - 3 5 7 9 - 4 7 7 6 e-mail mci@tmig.or.jp	
経理事務担当者	井出ひろ美	〒173-0015 東京都板橋区栄町 3 5 - 2 TEL 03 - 3 9 6 4 - 3 2 4 1 内線 1 2 6 4 FAX 03 - 3 5 7 9 - 4 7 7 6 e-mail hiromi_ide@tmghig.jp 経営企画局 事業推進課 事業支援係	

# 目 次

I.	総合研究報告	
	神経フェリチン症の実態調査と診断基準の構築に関する研究班	3
	高尾 昌樹	
	(資料1) 本研究班のロードマップ	
	(資料2) 研究期間における流れ図	
	(資料3) 診断基準 (改訂5版)	
II.	分担研究報告	
	神経フェリチン症の画像診断	20
	百島 祐貴	
	診断基準のための神経放射線画像	
	神経フェリチン症の臨床と診断指針作成	26
	山脇 健盛	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	32

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））

## 総合研究報告書

### 神経フェリチン症の実態調査と診断基準の構築に関する研究班

研究代表者 高尾 昌樹

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）研究部長

#### 研究要旨

神経フェリチン症は、フェリチン軽鎖の遺伝子変異により、変異フェリチンと正常フェリチンからなる封入体が、神経細胞やグリア細胞を中心に蓄積し、錐体外路徴候、錐体路徴候、認知障害など多彩な神経症候をを長期にわたり認める疾患である(Vidal et al 2004)。頭部 MRI で両側基底核の変性所見（特に病期が進行すると嚢胞性変化を来す）が特徴的であると考えられている。しかし、現在、診断基準（指針）や本邦における実態は明らかではない。本研究班では、神経フェリチン症の調査、診断基準の確立を主に目指し、平成 24 年度から 25 年度までに 2 年間の期間で検討が行われた。

平成 24 年度

研究班で準備した診断基準（指針）案を用い、全国の主な神経内科、放射線科施設に対しアンケート調査と、主治医参加による診断支援を施行した。その時点で神経フェリチン症確定・疑い例を神経内科施設から 11 例、神経放射線施設から 4 例確認でき、可能な症例の診断支援を施行した。1 例で米国への診断支援により、新規遺伝子変異が発見された。1 例は未報告例で既報告遺伝子変異例。残り 1 例は既報告例（後に死亡が確認）。1 例では、剖検によりミトコンドリア脳症と診断した。

第 53 回日本神経学会総会の「鉄と神経疾患」に関するシンポジウムで、研究班

による発表を行った（高尾 2012、百島 2012、山脇 2012）。本疾患に関する問い合わせも増加した。

平成 25 年度

上記 24 年度の経過を背景に、申請時の予定通り臨床、バイオマーカーと、遺伝子変異確定例は表現形の対応を検討するとともに、メールあるいは、直接電話などにより、診断支援の継続を施行した。班会議において主治医参加の依頼を行い診断支援を継続し、24 年度から計 9 例と、遺伝子診断施設紹介を 1 例に行った。

診断基準（指針）を確定し、24 年度調査を実施した施設へ診断基準を送付することができた。特に、診断基準の中では、臨床症候に加えて、頭部 MRI 画像の撮像方法と診断に重要な所見を記載し、診断基準を、24 年度開始時にアンケート調査を施行した神経内科施設、神経放射線科会員（計 1119 施設）へ送付した。平成 26 年の第 55 回日本神経学会総会、及び第 55 回日本神経病理学会総会シンポジウムで公開する。

文部科学省「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」班（代表、慶應義塾大学岡野栄之教授）と共同研究により、本症のような稀少疾患の iPS 作成を共同で開発することを目標とした。本研究班で発見された、新規遺伝子変異症例の神経フェリチン症例で iPS 構築に極めて協力的な患者様から血液が供与され、iPS 樹立が開始された。

本研究班の特色・独創的な点として、小規模の研究班ではあるが、本邦での認知度が低い神経フェリチン症を広く啓発するとともに、診断支援のシステムを用いて、症例の確定を行うとともに、診断に苦慮される症例を、主治医を含め検討できたことがある。神経フェリチン症は、当初予想していた以上に、極めて稀な疾患と考えられるが、本研究班によって、本症の存在と鑑別すべき疾患の存在をひろく啓発することができ、実際新規症例を確認することもできた。また、本症を疑い診断支援をされる例もあったことなど、一定の貢献もできた。

研究班の目的である診断基準の作成もふまえ、現在、鉄と神経変性に関しては、様々な疾患を通して注目されているところである。また、iPS に関して、樹立が開始されたことから、将来的な治療法開発、鉄 - フェリチン - 神経変性病態解明や、基礎研究への橋渡し、適切な医療費助成といったことに貢献できるものと考えられた。

## 研究分担者

百島 祐貴 慶應義塾大学医学部・放射線診断科  
専任講師

山脇 健盛 広島市民病院・神経内科 部長

## 研究協力者

太田恵美子 国立病院機構甲府病院神経内科

西田 勝也 国立病院機構兵庫中央病院神経内科

多田美紀子 横浜市立大学医学部神経内科

櫻井 圭太 地方独立行政法人東京都健康長寿医  
療センター放射線診断科

美原 盤 財団法人脳血管研究所美原記念病院  
院長

村山 繁雄 地方独立行政法人東京都健康長寿医  
療センター 研究部長

徳丸 阿耶 地方独立行政法人東京都健康長寿医  
療センター 放射線診断科部長

## A. 研究目的

神経フェリチン症は、フェリチン軽鎖の遺伝子変異により、変異フェリチンと正常フェリチンからなる封入体が、神経細胞やグリア細胞を中心に蓄積し、多彩な錐体外路徴候、錐体路徴候、認知障害を長期にわたり認める疾患である(Vidal et al 2004)。頭部MRIで両側基底核の変性所見(特に病期が進行すると嚢胞性変化を来す)が特徴的であると考えられている。しかし、現在、診断基準(指針)や本邦における実態は明らかではない。本研究班では、神経フェリチン症の調査、診断基準の確立を主に目指し、平成24年度から25年度までに2年間の期間で検討が行われた。

## 平成24年度

研究班で準備した診断基準(指針)案を用い、全国の主な神経内科、放射線科施設に対しアンケート調査と、主治医参加による診断支援を施行した。その時点で神経フェリチン症確定・疑い例を神経内科施設から11例、神経放射線施設から4例確認でき、7例の診断支援を施行した。1例は、米国への診断支援により、新規遺伝子変異が発見された。1例は未報告例で既報告遺伝子変異例。残り1例は既報告例(後に死亡が確認)。残り4例のうち、2例は遺伝子学的に検索が継続された。1例は、剖検によりミトコンドリア脳症と診断した。

上記の経過を含め、第53回日本神経学会総会の「鉄と神経疾患」に関するシンポジウムで、研究班による発表を行った(高尾2012、百島2012、山脇2012)。本疾患に関する問い合わせが増加した。

## 平成25年度

上記24年度の経過を背景に、申請時の予定通り臨床、バイオマーカーと、遺伝子変異確定例は表現形の対応を検討することを目標とした。メールあるいは、直接電話などにより、診断支援の継続を行う。班会議において主治医参加の依頼を行い診断支援を継続することとした。

また、研究班の中心的目的である、診断基準(指針)を確定し、24年度調査を実施した施設へ再送付を行うこととした。成果を関連学会や論文で報告。剖検例(疑い例)は、共同研究を依頼し画像対比も含め検討を継続した。

文部科学省「疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究」班(代表、慶應義塾大学 岡野栄之教授)と共同研究により、本症のような稀少疾患のiPS作成を共同で開発することを目標とした。そのため本研究班で確認された神経フェリチン症例でiPS構築に極めて協力的な患者様の案内等含めた

共同研究を予定とした。

本研究班の特色・独創的な点として、小規模の研究班ではあるが、本邦での認知度が低い神経フェリチン症を広く啓発するとともに、診断支援のシステムを用いて、症例の確定を行うとともに、診断に苦慮される症例を、主治医を含め検討できることがある。長期的には、神経フェリチン症の診断方法確立、新規症例の集積が可能となり、また治療法開発、鉄 - フェリチン - 神経変性病態解明において他の研究班との共同体制による基礎研究への橋渡し、適切な医療費助成といった貢献を目指すことに重点をおいた。

## B. 研究方法

平成 24 年度からの継続内容があり、申請時点の内容をふまえ記載する（資料 1 , 2 ）。

平成 24 年度（1 年目）

神経フェリチン症（神経フェリチン症）を中心とする実態調査

- a) 研究班開始時に準備した暫定的診断基準（指針）を、班員による検討と第1回班会議（高尾、百島、山脇）により、診断基準（指針）（改訂）として作成し、その内容を含めた調査票を、神経内科施設（716施設）に対し発送。
- b) 調査票は、臨床症候（振戦・小脳失調・錐体路徴候・錐体外路徴候・高次機能障害・その他）、検査所見、画像所見などの回答を容易にし、代表的画像を呈示（百島）するなど、回収率を上げるための工夫がなされた（高尾、百島、山脇）。データ解析のばらつきを防げる。
- c) 第2回班会議までに、回収された神経フェリチン症の臨床症候（山脇）、頭部MRI（百島）に

関して得られた情報を解析。遺伝子診断未施行の疑い例も含め個々の症例を班会議で検討。第1回班会議と同様（後述）、主治医の参加を依頼。本邦における疾患数の推定、実態を掌握。神経フェリチン症との鑑別診断されるべき疾患も班会議で検討。

- d) 剖検例は、代表者所属高齢者ブレインバンク協力施設、リサーチリソースネットワークへの調査依頼（高尾）。
- e) 成果を日本神経学会などで報告。

平成 25 年度（2 年目）

24 年度に研究班で確定した神経フェリチン症例の継続調査と診断基準（指針）の確立

- a) 24年度の調査票解析

臨床：発症年齢、振戦・小脳失調・錐体路徴候・錐体外路徴候・高次機能障害・その他を、性状、頻度別等検討（高尾、山脇）。

画像：画像の種類、特に頭部 MRI における基底核を中心とした鉄、フェリチン沈着の所見、撮像シーケンス、機種、その他の所見など詳細な画像基準を確立（高尾、百島）。

検査所見：一般採血、血清鉄、フェリチン、脳脊髄液（特に血清および脳脊髄液における鉄関連マーカーの検討は欧米でも稀）の検討と、神経生理学的検査である脳波、体性感覚誘発電位などの検討確立（高尾、山脇）。

- b) 病理：24年度に引き続き、未診断剖検例の掘り起こし、新規症例がある場合は共同研究の形態で病態を解明（高尾）。神経放射線画像と剖検例が対比できる症例の詳細な検討（百島、高尾）。
- c) 主治医の班会議参加による個別症例を継続、

診断精度をあげ、診断基準（指針）作成の根幹とする。

- d) 類似症候を呈する関連遺伝子も含めた診断依頼の支援を継続。同時に本邦の神経フェリチン症遺伝子変異の特性も含め実態を把握する。
- e) 診断基準（指針）を完成（研究班）。24年度に調査を実施した施設に対し、診断基準（最終案）を用いて、神経フェリチン症例の有無、および基準の妥当性の調査依頼をし、診断基準（指針）を確定。状況により疫学・統計学者とも相談予定とする。
- f) 本研究班で認知された神経フェリチン症例でiPS構築に前向きな患者様への説明と、共同研究を、文部科学省「疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究」班と可能な範囲で施行予定。

総括：

25年度の最終調査を早期に終了し、研究班の成果を各関連学会や論文で報告する。代表者は高齢者ブレインバンクの神経病理部長で設備も整備され、神経フェリチン症研究を米国で行い論文発表も有し、同機関と継続研究をしている。分担者、神経フェリチン症例を有し造詣の深い医師を研究協力者として追加し、本研究班の目標を2年間で達成可能。

（倫理面への配慮）

一般に暫定診断基準（指針）や確定した診断基準（指針）を用いて、全国の関連施設に個々の症例に関してその妥当性や実数を問う調査は、厚生労働省「疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針」に沿って施行されるものであるが、その上で患者個々の個人情報が必要とする内

容でない場合、あるいは主治医に対して、提唱した診断基準（指針）に当てはまる症例があるかといった基準自体の妥当性調査は、上記指針の「インフォームド・コンセントの簡略化等に関する細則」に従って施行できる内容であり、倫理的問題はない。一方、個々の症例を班会議で検討するにあたっては、上記指針に加え、各依頼先施設の方針に沿って行い、必要時は倫理委員会の承認を受ける。研究班単独で家系調査や地域調査、患者本人へのアンケートなどの調査は施行しない。

すでに、診断支援依頼施設で何らかの形で施行された、遺伝子情報の取り扱いに関しては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針等」に沿って検討されるものであり、結果を含め研究班で検討可能かどうかは、依頼施設の方針に沿って行われる性質のものであり、主治医と患者および、その施設の基準に沿ったかたちで研究班は対応をする。

診断支援の中で、当該施設の規模によっては倫理委員会を有さない場合もあることが想定されてきたため、今後そういった施設において遺伝子診断の必要性がでた場合は、承諾書、説明書などの作成支援や準備を研究班で行い、研究班班長所属の施設における倫理委員会で承認を得ることも検討する（現段階でそういった症例がないため、具体的にあった段階で状況に応じて検討することとする）。

新規症例に関して遺伝子診断確定が必要な場合は、すでに方法等で述べたように、本疾患遺伝子診断の実績が豊富なインディアナ大学への紹介を原則とするが、両機関のアレンジなどを行うことが目的である。研究班としては、本邦の実態調査と診断基準（指針）確定、主治医のもとに診断支援を目的とし、上記個々の症例の個人情報扱うものではない。仮に、主治医より研究班からの患



者への説明など要請がある場合は、上記指針、倫理委員会の基準に従って行う。研究期間中に、剖検例の検討を行う場合には、死体解剖保存法に沿う。

神経フェリチン症例の iPS 構築に関する共同研究が、文部科学省「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」班と施行されることになった。関連する各種指針等に従った準備が整った段階で、当施設倫理委員会へ申請を予定した。

### C. 研究結果

平成 24 年度申請時からの計画変更点が以下の 2 点である。

- 平成 25 年度予定の主治医参加による診断支援を 24 年度から開始したこと。
- 文部科学省「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」班（代表、慶應義塾大学 岡野栄之教授）と共同研究が決定。中間評価をふまえ、神経フェリチン症例を有する医師 4 名をあらたに研究協力者として追加し研究班を充実したこと。

平成 24 ~ 25 年度の全体としての成果

- 班会議の開催

平成 26 年 1 月 17 日に、25 年度班会議を開催し、2 年間の総括と、診断基準（指針）の最終確認を行った（資料 3）。

- 診断基準（指針）作成（資料）

神経フェリチン症（神経フェリチン症）の申請時診断基準（指針）は、班員による検討、日本神経学会総会シンポジウム、平成 24 年度の班会議などを背景に作成されたものである。平成 24 年度に調査した際に、上記診断基準（指針）を提供したことで、後述する診断支援依頼が継続している。

診断基準（指針）は、平成 24 年度のアンケート調査施行時に準備した試案から、内容の変更を重ねてきたものである。特に、臨床症候、必要な MRI 撮像方法や診断のポイントを示した。また、施設により MRI の機種・性能が異なることを考慮して作成され、鑑別すべきパントテン酸キナーゼ関連神経変性症との違いも明記するなどの工夫がなされている。

- 調査票と診断基準の送付

平成 24 年度に施行したアンケート調査施設と追加施設（神経内科施設（768 施設）と、さらに神経放射線科（708 施設））と同様に、平成 25 年度の班会議で検討後に、その討議内容をふまえ、最終診断基準（指針）の送付を 3 月に施行した。

- 診断支援

平成 24 年度のアンケート調査により、神経フェリチン症確定・疑い例は神経内科施設より 11 例（2 例は報告例）、神経放射線科施設より 4 例であった。その中で、当初診断支援等の依頼が 3 例あった。1 例は未報告例で診断が確定した。1 例は疑い例で米国への診断支援を行い、新規遺伝子変異が発見された。残り 1 例は既報告例で長期経過の詳細が検討された（その後、死亡が確認されたが、剖検が施行されなかった。残り 1 例は、不随意運動が顕著であるものの、高次機能は比較的残存し、独居生活の状態が維持できていることが確認された。

その後、新たな 3 例の支援を、主治医参加のもとに検討の上、25 年度にかけて、診断支援を施行し、1 例は臨床診断から神経フェリチン症である可能性も否定できないことから、遺伝子解析が施行されたが、結果は陰性であることが判明した。もう 1 例は、画像所見から否定的であった。残り 1 例は、診断支援班会議で、神経フェリチン症とは

考えにくく、ミトコンドリア脳症が疑われた。本例は、結果的に剖検が施行され、研究班（高尾）により、最終的にミトコンドリア脳症と診断された。

25年度にはいり、新たに3例の診断支援依頼があった。班会議開始前であり、班員によるメールベースでの検討が行われ、1例に関しては、年齢などの臨床症候が神経フェリチン症とはやや異なる可能性が高いものの、遺伝子診断支援が施行された。しかし、結果的にはフェリチン遺伝子に変異を認めず、神経フェリチン症は否定された。また、他の1例は、頭部MRI画像から、神経フェリチン症が示唆され、診断支援依頼があったが、臨床画像所見から、積極的に疑う所見ではないことから、頭部CTの施行を依頼し、結果的には石灰化を反映した所見であることが判明した。他の1例は、臨床経過と画像から本疾患も疑われた剖検例であったが（本研究班の診断基準をもとに疑われ依頼のあった症例）、研究班により、病理学的検討がなされ、FTLD-NIFIDが示唆された。MRI画像に関しては、基底核の信号変化は、神経フェリチン症のものとは異なるものであることが指摘された。また、遺伝子診断紹介のみ1例が追加された。

#### ● 診断支援の実態

診断支援において、遺伝子診断を紹介している米国施設を訪問し、診断方法の内容や成果を確認し、本研究班に依頼された各施設との共同研究体制の構築を確認した。症例の紹介などの際には、その都度、メール、電話、あるいはweb通信といった手段で、直接連絡をとり、主治医からの診断支援を継続した。

また、24年度に発見された、新規遺伝子変異症例の主治医と研究班による、論文発表（in press）の準備のための打ち合わせ、および、現時点における、神経フェリチン症の世界的な実態を把握し

た。その結果、世界的にも、症例の報告数が、本症が発表された当時のように、急速な増加はないことが明らかとなった。

#### ● 遺伝子変異と臨床表現型

確定症例数が少なく、表現型の特徴を結論づけることは難しいが、研究班で同定できた症例だけでも、その症候は、錐体路、錐体外路、小脳など多彩であった。

#### ● 血清、脳脊髄液バイオマーカー

一部欧米の報告で指摘されている血清フェリチン値に関しては、症例数が少なく、結論をだせなかった。しかし、最近の欧米における家系内の検討でも、一定のデータが得られていないこと、遺伝子診断により確定ができることから、血清や脳脊髄液バイオマーカーの必要性が必ずしも高くなく、診断基準にも遺伝子診断の重要性を記載した。

#### ● 剖検例に関する検討

診断支援が班会議で施行された1症例の剖検が得られた。研究班によって、神経フェリチン症の可能性は低いとされた症例である。研究班により、病理学的検索が施行され、最終的に、ミトコンドリア脳症が確定した。また、神経フェリチン症の病理学的所見を認めなかった。

剖検時に臨床経過、MRI所見から本疾患も念頭におかれたケースは、診断支援で述べたように、FTLD-NIFIDが示唆された。

研究代表者が所属する施設の高齢者ブレインバンクを含め、剖検例から本例と診断された、あるいはできた症例はなかった。

現段階で本邦における神経フェリチン症剖検例は未確認で、引き続き未確定例の確認など調査票の結果をもとに継続課題とした。

#### ● 疾患特異的iPS細胞の樹立。

平成 25 年度より、本研究班は、文部科学省「疾患特異的 iPS 細胞技術を用いた神経難病研究」班（代表、慶應義塾大学 岡野栄之教授）との共同研究が確定した。平成 25 年 6 月 17 日付けで、東京都健康長寿医療センター研究部門倫理委員会において、「神経疾患患者からの iPS 細胞の樹立とそれを用いた疾患解析に関する研究」として承認をうけた（資料 5）。平成 25 年 7 月 24 日に開催された、慶應拠点運営委員会開催後、本研究班で新たに見出された新規症例に関して、主治医と研究代表者より説明がなされ、了解のもとに末梢血液を採取し、iPS 樹立が「疾患特異的 iPS 細胞技術を用いた神経難病研究」班により開始された。これに関しては、当研究班の期間が本年度までであるが、すでに樹立が開始されているので、今後の進展が期待される。

#### 各分担研究項目の成果

研究代表者：高尾昌樹

- ・ 診断基準（指針）（試案）の作成に関する基礎データ集積。
- ・ 診断基準（指針）の最終案の準備と妥当性に関して、平成24年度にアンケート調査を施行した施設、医師への発送、回収。
- ・ 班会議における診断支援と総括。
- ・ 診断支援による新規症例の発見。
- ・ 第55回日本神経学会総会において、本研究班の成果を発表予定。
- ・ 診断支援において、遺伝子診断を紹介している米国施設を訪問し、診断方法の内容や成果を確認し、各施設との共同研究体制の構築を確立。
- ・ 新規遺伝子変異例の報告を、主治医と準備。

- ・ 神経フェリチン症疑い例の組織学的検討を施行
- ・ 診断確定例に関して、患者本人の了解のもとに iPS 樹立のための血液検体を採取し、検討が開始されたこと。

分担研究者：山脇健盛

- ・ 診断基準（指針）（試案）の作成に関して、中心的な役割を果たした。
- ・ 特に、振戦、小脳失調、錐体路徴候、錐体外路徴候、認知障害を認めるものの、その組み合わせや出現時期に一定の傾向がないこと、一部は10歳代からの発症する症例もあることなどを明らかにし、診断基準（指針）に反映させた。
- ・ 診断基準（指針）の最終案の準備と妥当性に関して、調査票の作成・準備。
- ・ 診断支援の臨床的評価に関する、適切な評価。

分担研究者：百島祐貴

- ・ 診断基準（試案）における神経放射線診断の基準作成。
- ・ 診断支援の症例全例に関して、画像評価を行い、適切な診断所見や、追加すべき検査、あるいは、鑑別診断を提供した。
- ・ 頭部MRIのT2強調画像で、大脳基底核に中心が高信号、周囲が低信号の病変を認めること。周囲の低信号病変はT2\*強調画像あるいは磁化率強調画像(SWI)で明瞭となることがある。パントテン酸キナーゼ関連神経変性症に含まれるNBIA1などと異なり、神経フェリチン症では淡蒼球、被殻、視床、歯状核など広範に低信号となることが多いことも明らかにした。
- ・ 診断には1.5Tで十分であるが、逆に低磁場では診断困難であること、またCTだけの時代には、

基底核の変性症として見逃されていた可能性などを明らかにした。

#### D. 考察

- 神経疾患を対象とする医師に対し、神経フェリチン症の存在を、周知・啓蒙できた点は大きい。平成24年度から25年度の期間に、アンケート調査による疑い例を含めた症例に加え、多数の診断支援を施行できた。本症例は、臨床的には様々な鑑別がなされなければならない、多彩な神経症候を呈する疾患であるが、診断基準（指針）で示したMRI所見が本疾患を疑う大きなきっかけになることは明らかで、この診断基準が果たす役割は重要である。
- 神経フェリチン症が極めて稀な疾患である可能性が高いことが明らかとなった。このことは、現在までの検討で、アンケート調査でも、疑い例も含め、その総数は少ないこと、以下に述べる診断支援システムにおいても、多くの疑い例が、遺伝子検査により、本症を否定されたこと、欧米でも、本症がはじめて報告された当初と比較し、症例数の増加がみられないことなどからも示唆される。
- 診断支援システムを確立できたことも、重要な成果である。本例のように、いまだ確立した診断基準（指針）がなく、その稀少性から、実態が明らかになっていないような疾患を調査、検討する場合は、診断基準（指針）の提供だけでは、個々の主治医にとっては、はじめて疑い症例に対峙する可能性が高く、適切に診断にたどりつけない可能性が高い。したがって、実際に疑われる個々の症例を検討できるシステムが重要である。本研究班では、診断支援の提供をしたところ、現在までに9例の支援をできた。本研究班としての活動は最終年度であるが、継続して診断支援を施行することとした。
- 診断支援の実情として、班会議設立後に依頼のあった症例は、MRIを中心とする画像所見から、本症を疑うきっかけとなる症例がすべてであった。特に、24年度に送付した、アンケート、診断基準（指針）から依頼されたものである。このことは、診断基準（指針）にある、臨床や画像所見から、本症を疑うきっかけが得られること、神経フェリチン症の存在を紹介することができたと考えられた。
- 25年度には、新規診断支援依頼が3例あった。個別の症例に関しては、1例目は他の鑑別すべき疾患も、否定されていること、臨床的に典型的ではない部分があるものの、画像診断では、本症を十分示唆する所見であったが、遺伝子学的検査で否定された。最終診断は確定していないとのことであるが、神経フェリチン症を疑う場合は、遺伝子学的診断の有用性・重要性が示唆された。2例目に関しては、MRI画像診断から本症が疑われ依頼がなされた。研究班の見解は、神経フェリチン症よりも、基底核石灰化により、類似のMRIを呈した可能性が示唆された。再度、頭部CTを施行していただき、上記が確認された。本例は、班会議において、最終検討を施行する予定としているが、診断基準（指針）にあるMRIの所見を、正確に判断していただけるように、修正する必要も考えられた。3例目は、すでに述べたように、剖検でFTLD-NIFIDが示唆され、神経フェリチン症は否定された。この症例も、診断基準による画像所見を契機に、疑われたケースである。
- 24年度の経過もふまえると、MRI画像で本疾

患が疑われ、研究班へ依頼された症例も、研究班による画像検討の段階で神経フェリチン症の可能性が否定された例が多い。すなわち基底核におけるMRIの信号強度だけを問題にすることはできず、神経フェリチン症に特徴的な画像所見を正確に判断する重要性がある（本研究班で確認できた神経フェリチン症はすべて特徴的な画像所見を呈した）。したがって、診断基準にある、MRIの所見を、より正確に理解していただけるように、修正などを行う必要があり、25年度班会議の経過をもとに、最終的診断基準が作成できた。

- 遺伝子診断は、本症の確定のためには、必須であると考えられる。実際、本研究班により、発見された、新規遺伝子変異例では、両親には遺伝子変異は認められないことが、確認された。すなわち、家族歴が存在しない場合でも、本症が存在する可能性も示唆された。
- 診断基準（指針）を作成でき、使用できるようになったことは、稀少疾患とはいえ、本症を疑う一助となることは明らかであり、極めて有用な成果である。診断基準を平成24年度にアンケートを施行した施設、医師へ送付することができた。また、その成果を、平成26年に開催される日本神経学会総会や日本神経病理学会総会で報告する。本症診断基準（指針）により、新規疾患の発見だけでなく、他の類似疾患を鑑別・同定することへの貢献も考慮される。
- 疾患特異的iPS細胞の樹立のために、「疾患特異的iPS細胞技術を用いた神経難病研究」班へ、本研究班で新規に発見された神経フェリチン症例から、血液検体を用い、iPS樹立が開始されたことも、特筆すべきである。本疾患は、稀少疾患ではあるものの、すでに述べたよう

に、鉄と神経変性との過程を解明する一助となる疾患である。特に、疾患特異的遺伝子変異が確立していることから、変異を有し、かつ臨床的に発症している症例から、iPSを樹立することは、疾患との対応などもふまえ、今後極めて有用な発展が期待される。

- 稀少症例であるが、診断未確定例の存在があること、今後の発症も考えられる。確定症例数が少なく、遺伝子変異と、その表現型との関連を結びつけることは困難であるが、臨床症候の多様性が明らかで、症候だけで本例を疑うことは困難かもしれない。
- フェリチンなどの血清、脳脊髄液バイオマーカーを明確にすることは困難であり、さらに頭部MRI所見が極めて重要であること、最終診断は遺伝子か剖検によることから、血清や脳脊髄液バイオマーカーの有用性は高いとは考えられない。

研究班終了後、将来的に臨床現場や行政施策に間接的に活用される可能性がある内容。

- 多彩な症候・長期経過をとる新規神経疾患、神経フェリチン症の本邦における実態をはじめて明らかにしたことで、研究期間終了後も将来にわたり医療分野に貢献し、患者に対し適切な臨床対応を可能とし、他疾患として特定疾患治療研究事業助成などを受けてしまう可能性を回避し、国民医療における正確な疫学調査、医療費助成といった政策貢献が期待される。
- 診断基準（指針）が完成したことで、将来にわたり、ひろく臨床医学への貢献が期待できること。
- 神経フェリチン症の臨床的認知度があがり、同時に関連疾患が蓄積されることが予想され

る（実際、すでに予想以上に診断支援依頼、相談がある）。ひいては、他疾患の把握や新規疾患発見も期待され、様々な共同研究も可能となるし、すでに、米国との共同研究の橋渡しが開始されたこと。

他の研究分野等に波及した、または波及する可能性のある研究成果は以下の通りである。

- 神経フェリチン症を含め、鉄 - フェリチン - 神経変性の病態解明に関する基礎的研究への端緒となりうるだけでなく、特に、「疾患特異的iPS細胞技術を用いた神経難病研究」班との共同研究により、本症のiPSを樹立、よい疾患モデルが作成できれば、病態解明、創薬から、ひろく鉄と神経変性などの病態解明などにも繋がるなどの貢献が期待される。

## 2年間にわたる研究班のまとめ

### 1) 達成度

診断基準（案）の作成とそれを用いたアンケート調査を施行できたこと、診断支援を着実に継続できてきたこと、遺伝子診断支援、剖検体制まで確立でき、当初の目的をほぼ達成できた。平成 25年度の班会議開催のあと、診断基準（指針）を確定し、平成 24年度にアンケート調査を施行した施設を含め、診断基準（指針）を送付もできた。

平成 25年度より新たに、追加された、「疾患特異的 iPS 細胞技術を用いた神経難病研究」班との共同研究も、短い期間の間に、研究班で同定できた新規症例から非侵襲的な血液検体を採取し、樹立を開始できたことも、当初の目標以上の成果である。

診断基準を、学会レベルで認知していただくことが、本年度における最終目標であり、平成 26年に開催される日本神経学会総会や日本神経病理学

会総会で報告する。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本邦において、神経フェリチン症が、稀少疾患であることは、ほぼ間違いなく、世界的なデータとも一致するところであり、その点が明らかになったことは、いままでにないデータで重要である。また、本症の世界的な研究機関を、遺伝子診断に関し紹介しながら、診断支援体制を築いたことで、いままで明らかでなかった本邦における実態を明確にできたこと、さらに新規遺伝子変異を見出したことも重要である。

本症は、稀少疾患であるため、一般社会に対して、周知することは困難ではあるが、新聞紙面の難病紹介において、本疾患を紹介することができた。今後、診断基準（指針）の公開などにより、研究期間終了後も医療分野に貢献し、患者に対する適切な医療提供を可能とし、他疾患として特定疾患治療研究事業助成などを受けてしまう可能性を回避し、国民医療における正確な疫学調査、医療費助成といった政策貢献も期待されるところである。

### 3) 今後の展望について

資料 1, 2 に示した本研究班の研究流れ図の長期展望に示すように、本研究班の成果により、本疾患の臨床医への周知と啓蒙に加えて、発見率の向上、類似疾患を含めた新規疾患の発見、鉄と神経変性のメカニズム解明、治療法開発などが期待される。また、iPS の樹立に成功すれば、稀少な本症の病態解明に、大きな貢献が期待される。

### 4) 研究内容の効率性について

本研究班の効率性は総じて高いものであったと考えられる。すなわち、研究班員数は少ないが、臨床・画像・病理・遺伝子診断といった分野を、

適切に分担、依頼したこと、診断基準（指針）を作成し、アンケート調査を実行、研究班の特性を背景に、症例を有する主治医参加型の、診断支援カンファレンスや支援システムを維持、継続できていること、神経フェリチン症の世界的研究機関への橋渡しにより、効率よく遺伝子診断を紹介できたこと、新規症例から、iPS 樹立が開始されたこと、剖検による検討も行えたこと、上記をもとに最終的に診断基準完成の目処がたったことである。研究期間は短期であるが、稀少疾患である本疾患の実態をはじめて明らかにし、長期的展望まで繋げられた。

## F. 結論

神経フェリチン症（神経フェリチン症）の診断基準（指針）が完成し、平成 24 年度に施行したアンケート調査（神経内科施設（716 施設）と、さらに神経放射線科（403 施設））と同様に、平成 25 年度の班会議で検討後に、その討議内容をふまえ、最終診断基準（指針）の送付を 3 月に施行した。

診断基準は、臨床症候、神経放射線画像による、類似疾患との鑑別の重要性、神経病理所見、遺伝子解析の重要性などを含めることで、本症を臨床的に疑うことができる内容とすることができた。

研究班により診断支援システムを構築し、診断基準を背景とした本疾患疑い例の、診断支援を継続した。本疾患で重要な、遺伝子診断に関する診断支援体制も確立した。さらに、疑い例の剖検による検討も行った

新規に研究班で診断された症例の、iPS 樹立も開始することができた。

神経フェリチン症は極めて稀な疾患であり、詳細な MRI 画像による検討がなされないと、他疾患と間違われる可能性があること、そのためには遺

伝子診断あるいは剖検が必須である可能性が高いことが示唆された。本研究班で得られた結果を背景に、長期的にも、本邦における神経フェリチン症の実態を把握し、診断、病態解明、治療法開発に貢献できることが期待された。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

論文発表

1. 高尾昌樹 .FTL: Ferritin light chain ,東京都健康長寿医療センター . 老化ゲノム300 2013, p104-105
2. 高尾昌樹 ,Ghetti B, Vidal R. ニューロフェリチノパチーの病理 . 神経内科 2013; 79:491-499
3. 高尾昌樹 . 認知症の診断 . その他各種検査 . 中島健二 , 天野直二 , 下濱 俊 , 富本秀和 , 三村 将 編 . 認知症ハンドブック , 東京 , 医学書院 , 2013, pp156-166.
4. 高尾昌樹 , 村山繁雄 . 高齢者の脳 . 老年精神医学雑誌 2013;24:26-34.
5. 高尾昌樹 , 三村 将 . 言語 , とくに構音障害 . (特集 , 老年精神医学と神経症候) . 老年精神医学雑誌 2013; 24: 227-233
6. 高尾昌樹 . Review. 軽度認知障害の神経病理 . 神経内科2013;78:703-715
7. 高尾昌樹 . 神経病理基盤に関する今日的な理解 . 高次脳機能研究 2013; 33: 310-317
8. 山脇健盛 , 櫻井圭太 . 脳表ヘモジデリン沈着症の診断と治療 . BRAIN and NERVE:神経研究の進歩 2013;65:843-855.

9. 百島祐貴. 神経・精神疾患の動向-神経疾患の画像診断の進歩. 日本医師会雑誌 2013;142:S32-3
10. 百島祐貴, 藤原広和. 脳内鉄沈着をきたす疾患の画像診断. 神経内科 2013;79:435-8
11. 高尾昌樹. 軽度認知障害の神経病理学. 臨床神経学2012; 52: 851-854.
12. 高尾昌樹. 脳表ヘモシデリン沈着症と Neuroferritinopathyの神経病理. 臨床神経学 2012; 52: 959-961.
13. 高尾昌樹. 精神疾患における神経病理学的検索の重要性. 臨床精神医学 2012; 41: 897-905.
14. 高尾昌樹, 美原盤, 吉田洋二. 脳表ヘモシデリン沈着症. Clin Neurosci 2013; 31: 136-137.
15. 高尾昌樹, 村山繁雄, 美原 盤, 吉田洋二. バイオバンク構築における病理の役割 ブレインバンクの現状, 高齢者ブレインバンク, 美原記念病院ブレインバンクの経験から. 病理と臨床2012;30:635-645 .
16. 村山繁雄, 高尾昌樹, 初田裕幸, 齋藤祐子. 病理解剖の進め方, 切り出し方法など. 6. ブレインバンク. 病理と臨床2012; 30: 103-109.
17. 山脇健盛. 多系統萎縮症. Clin Neurosci. 2012; 30: 835-837.
18. 百島祐貴. 鉄沈着をきたす疾患の画像診断. 臨床神経学 2012; 52: 304-308.
19. Mochizuki Y, Isozaki E, Takao M, Hashimoto T, Shibuya M, Arai M, Hosokawa M, Kawata A, Oyanagi K, Mihara B, Mizutani T. Familial ALS with FUS P525L mutation: two Japanese sisters with multiple systems involvement. J Neurol Sci. 2012; 323: 85-92.
20. Tsuji H, Arai T, Kametani F, Nonaka T, Yamashita M, Suzukake M, Hosokawa M, Yoshida M, Hatsuta H, Takao M, Saito Y, Murayama S, Akiyama H, Hasegawa M, Mann DMA, Tamaoka A. Brain 2012; 135: 3380-91.
21. Takahashi M, Ishikawa K, Sato N, Obayashi M, Niimi Y, Ishiguro T, Yamada M, Takahashi H, Kato T, Takao M, Mori O, Eishi Y, Mizusawa H. Reduced brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA expression and presence of BDNF-immunoreactive granules in the spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) cerebellum. Neuropathology 2012; 32: 595-603.
22. Funabe S, Takao M, Saito Y, Hatsuta H, Sugiyama M, Ito S, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Mochizuki H, Hattori N, Murayama S. Neuropathologic analysis of Lewy-related alpha-synucleinopathy in olfactory mucosa. Neuropathology 2013; 33: 47-58.
23. Oguri T, Hattori M, Yamawaki T, Tanida S, Sasaki M, Joh T, Matsukawa N, Ojika K. Neurological deficits in a patient with selenium deficiency due to long-term total parenteral nutrition. J Neurol. 2012; 259: 1734-5.
24. Nakamura M, Fujiyoshi K, Momoshima S, et al. Clinical significance of diffusion tensor tractography as a predictor of functional recovery after laminoplasty in patients with cervical compressive myelopathy. J Neurosurg Spine 2012; 17: 147-152
25. Sugiyama M, Takao M, Hatsuta H, Funabe S, Ito S, Obi T, Tanaka F, Kuroiwa Y, Murayama S. Increased number of astrocytes and macrophages/microglial cells in the corpus callosum in amyotrophic lateral sclerosis. Neuropathology. 2013; 33: 591-599
26. Sakurai K, Matsukawa N, Okita K, Nishio M,



Shimohira M, Ozawa Y, Kobayashi S, Yamawaki T, Shibamoto Y. Lumbar puncture-related cerebrospinal fluid leakage on magnetic resonance myelography: is it a clinically significant finding? BMC Anesthesiol. 2013 Oct 27;13(1):35. [Epub ahead of print]

27. Nishida K, Garringer HJ, Futamura N, Funakawa I, Jinnai K, Vidal r, Takao M. Atypical presentation of neuroferritinopathy associated with a novel ferritin light chain gene mutation. J Neurol Sci (in press)

#### 学会発表

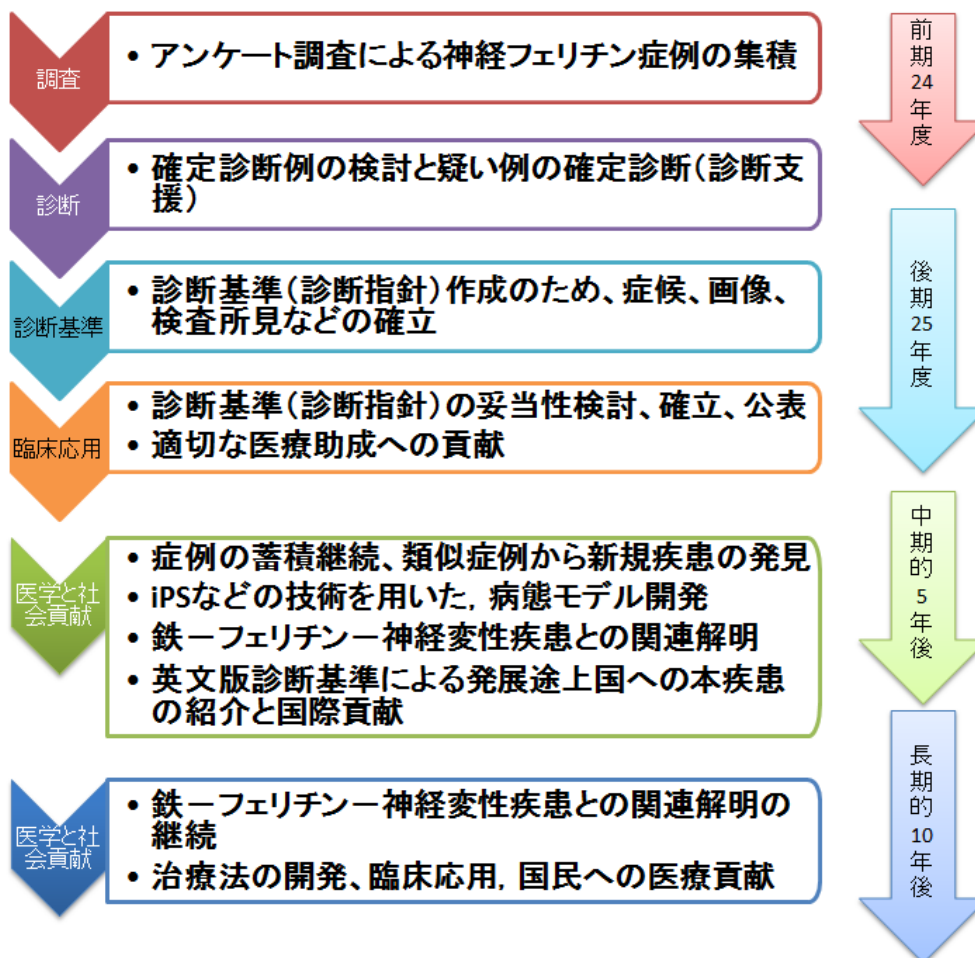
1. 村山繁雄, 高尾昌樹, 初田裕幸, 隅蔵大幸, 伊藤慎治, 野上茜, 内野彰子, 赤津裕康, 齊藤祐子: 高齢者ブレインバンク2012年度年次報告. 第54回日本神経病理学会総会学術研究会. 東京, 2013.4.24-26
2. 小幡真希, 村山繁雄, 齊藤祐子, 高尾昌樹, 赤津裕康: 神経科学ブレインネットワーク2012年次報告. Neuro 2013 第36回日本神経科学大会. 京都, 2013. 6.20-23
3. 山脇健盛. MR parkinsonism index. 第7回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres. 東京. 2013.10.10-12
4. 高尾昌樹. 病理医に必要な神経病理学. 教育講演. 第101回日本病理学会総会, 東京 2012.4.26
5. 高尾昌樹. 脳表ヘモシデリン沈着症と Neuroferritinopathyの神経病理. シンポジウム, 鉄と神経疾患. 第53回日本神経学会総会, 東京, 2012.05.22-25
6. 高尾昌樹. 軽度認知障害の神経病理. 教育講演. 第53回日本神経学会総会, 東京, 2012, 05.22-25
7. 高尾昌樹. シンポジウムII 「進行性失語」 神経病理基盤に関する今日的理解. 第36回日本高次機能障害学会学術総会, 宇都宮, 2012.11.23
8. 百島祐貴. 鉄沈着を来たす疾患の画像診断. シンポジウム, 鉄と神経疾患. 第53回日本神経学会総会, 東京, 2012.05.22-25
9. Takao M, Ishii K, Mihara B, Kimura H, Ishiwata K, Okamura N, Kitamoto T, Yoshida Y. Amyloid PET images and neuropathology in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease associated with the PRNP P102L-129M mutation. The 89th Annual meeting of the American Association of Neuropathologists, Inc., 6/20-23, 2013, Charleston, SC. J Neuropathol Exp Neurol 2013; 72, 554
10. Murayama S, Saito Y, Takao M, Sumikura H, Itoh S: Neuropathologic Analysis of Alzheimer's disease and related disorders. 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Australia Sydney, June 16-20 2013
11. Aizawa S, Takao M, Mihara B. The role of MSWs concerning the improvement of autopsy rates of prion diseases. Asian Pacific Prion Symposium 2013, 7/21-7/22/2013, Nagasaki, Japan.

#### H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

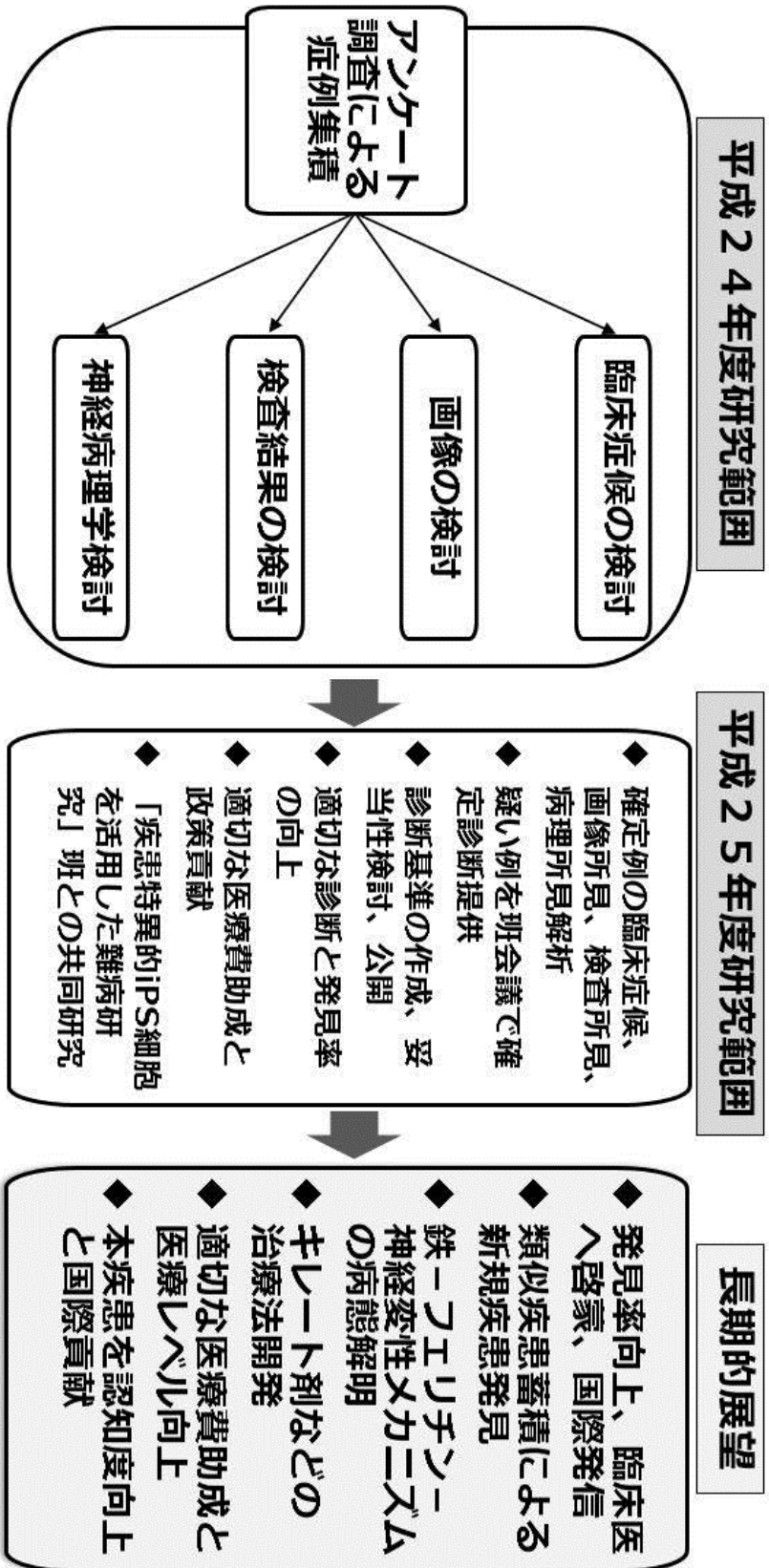
- 1 特許取得  
該当なし
- 2 実用新案登録  
該当なし
- 3 その他  
該当なし

(資料1) 研究のロードマップ(研究期間、期的(5年後)、長期的(10年後))

### 「神経フェリチン症の本邦における実態調査と診断基準の構築に関する研究班」における中長期的ロードマップ



(資料2) 研究の流れ図



## 診断基準(改訂第5版 2014/3/10)

### 概念

神経フェリチン症は、フェリチン軽鎖遺伝子変異により、変異フェリチンと正常フェリチンからなる封入体が、神経細胞やグリア細胞を中心に蓄積し、不随意運動などの錐体外路症候、小脳失調、錐体路徴候、認知機能障害を長期にわたり認める疾患である。頭部 MRI で両側大脳基底核の変性所見(特に嚢胞性変化)が特徴的である(添付図)。

### 臨床症候

1. ジストニーおよび不随意運動(コレア, 振戦, アテトーゼ)などの錐体外路症候を主体とする。
2. 小脳失調, 錐体路徴候, 認知機能障害, 精神症状や, 時に自律神経症候を認めることがある。
3. 10歳代から60歳代で発症する。(小児期発症の報告はない)
4. 症状は数十年にわたり緩徐に進行し, 様々な程度で出現する。
5. 一般に常染色体優性遺伝形式をとるが, 家族歴が明らかでない場合がある。

(参考)血清フェリチン値の低下を指摘する報告もある。

### 画像診断

1. 頭部 MRI の T2 強調画像, T2\*強調画像において, 鉄沈着を反映する低信号が, 淡蒼球, 被殻, 視床, 歯状核, 黒質, 赤核, 大脳皮質などに広範に認められる。
2. 両側大脳基底核に認められる, 脳脊髄液にほぼ等しい信号強度を示す空洞形成(嚢胞性変化)は, 本症にかなり特徴的である。
3. T2 強調画像, T2\*強調画像において, 淡蒼球の低信号の内部に高信号をみるいわゆる eye-of-the-tiger 徴候を認めることもあるが, パントテン酸キナーゼ関連神経変性症など他の鉄沈着を伴う神経変性疾患にも認められ, また正常加齢においても類似の所見が見られることがあるので慎重な評価が必要である。
4. 鉄沈着による低信号は, T2 強調画像よりも T2\*強調画像, 磁化率強調画像の方が明瞭となることが多く, 本症を疑う場合は積極的に撮影することが推奨される。

### 病理診断

基底核において神経細胞, グリア細胞の細胞質や核内にフェリチンの沈着による封入体を認める。それ以外に, 大脳や小脳の皮質, 白質にも同様の所見を認める。皮膚や腎臓にも同様の封入体が確認されている。

### 遺伝子診断

フェリチン軽鎖遺伝子変異を確認することで確定診断とする。

## 神経フェリチン症の画像診断

研究分担者 百島 祐貴

慶應義塾大学医学部・放射線診断科 講師

### 研究要旨

本研究班の主要な目標である神経フェリチン症の診断基準案の作成、ならびに診断支援を行うことを目的として、過去の報告例ならびに協力施設の症例を系統的に分析することにより、本疾患の診断に至適な検査法を検討し、診断基準を提案した。まず第1年次(平成24年度)には、本症に特徴的な画像所見を明らかにした。しかし、それと同時に本症が非常に稀であることから、このような画像診断を糸口にして疑わしい症例を拾い上げ、鑑別診断を加えてスクリーニングしてゆくことが重要性であると考えられた。第2年次(平成25年度)は、これに基づき検査法、画像所見をさらに詳しく検討し、このような目的に相応しい、より実地的な診断基準を提案した。また研究期間中、複数の施設から疑診例の提供を受け、その画像所見を検討して各症例の診断に有用な示唆を与えることができ、その結果を本研究に反映することができた。

#### A. 研究目的

神経フェリチン症に特徴的な画像所見を明らかにし、本症を確実に拾い上げることができ  
る実地的な検査法、診断基準を構築する。

微的な画像所見を明らかにする(第1年次)。

2. 上記に基づき、診断基準を構築するにあたって必要な画像検査の方法、画像所見を提示する(第1年次、第2年次)。

#### B. 研究方法

1. 神経フェリチン症に関する過去の報告例、ならびに協力施設の症例を解析し、本疾患に特

3. 神経フェリチン症の画像診断に関する診断基準を構築する(第2年次)。

## (倫理面への配慮)

本研究は、過去の論文報告例の検討、あるいは通常の臨床検査の一部として施行された画像検査データを後視的に検討するものであるため、被検者(患者)への身体的不利益はない。協力施設の症例の診断支援にあたっては、被検者の個人情報、診療情報については、通常の診療情報と同様に、細心の注意をはらって管理し、本研究に使用する場合は、氏名、ID 番号など、個人を特定できる情報を削除し、診断に必要な画像情報のみを含むデータを使用した。

## C. 研究結果

### 1. 神経フェリチン症の画像所見

神経フェリチン症では、脳実質内の複数箇所にフェリチンが沈着するが、フェリチンに含まれる鉄原子による磁化率効果のため、T2 強調画像、T2\*強調画像で病変部位に低信号が認められる(写真 1)。病変の分布は、大脳基底核(淡蒼球、線条体)、黒質・赤核、視床、小脳歯状核、大脳皮質などが知られており、いずれも原則として両側対称性の分布を示す[1-4]。

これらの所見は、病初期より認められ、臨床症状が明らかとなる以前に認められる場合も報告されている[2]。

病期が進行すると、これらの病変に空洞形成(嚢胞性変化)が出現し、しばしば大嚢胞をつくる(写真 2)。この所見は淡蒼球、尾状核など大脳基底核に多いが、黒質にも同様な所見が 1 例報告されており[3]、この一連の所見は本症にかなり特徴的と考えられる。類縁疾患であるパントテナーゼキナーゼ関連神経変性疾患(PKAN)では、T2 強調画像において淡蒼球の低信号の中心

部に高信号を認める、いわゆる Eye of the tiger (EOT) が特徴的とされているが、神経フェリチン症においてもこれが認められることがある[2-5]。

### 2. 鑑別診断

Neurodegeneration with brain iron accumulation(NBIA)と総称される一群の疾患は、いずれも遺伝子変異により脳内に鉄沈着を来たす疾患で、臨床所見、画像所見ともに共通する部分があり、鑑別診断として重要である。NBIA に分類される疾患としては、神経フェリチン症の他、パントテナーゼキナーゼ関連神経変性疾患、無セルロプラスミン症、乳児神経軸索異栄養症などがあげられる[6]。

NBIA に共通する画像所見は、MRI の T2 強調画像、T2\*強調画像における低信号で、その分布は前述した神経フェリチン症と同様である。神経フェリチン症に最も特徴的と考えられる画像所見は、前述の空洞形成で、ほぼ特異的である[2、5]。

EOT の所見は、PKAN に特徴的な所見であるが、神経フェリチン症でも 10%程度に認められる。しかし、PKAN では線条体に低信号をみることが少ないことが鑑別の参考となる[2、6]。また、EOT 様の所見は正常加齢においても認められることがあり、慎重な評価が必要である。

### 3. MRI 撮像法

神経フェリチン症では、フェリチンに含まれる鉄原子の T2 緩和効果により T2 強調画像で低信号となるが、その性質上 T2\*強調画像の方がより明瞭な低信号となる。標準的な T2\*強調画像としては、Gradient echo 法 (Field echo 法)が

用いられる[7、8]。近年開発された磁化率強調画像(Susceptibility-weighted imaging、SWI)は、磁化率効果による位相の変化を利用するとともに、画像処理を加えて、磁化率効果を強調するMRI撮像法であり、従来のT2\*強調画像よりもさらに鋭敏で、より明瞭な低信号として描出することができる[9]。

#### 4. 診断基準

以上の検討を踏まえ、下記のような画像診断に関する診断基準を提案した(診断基準の全体については総合報告書を参照)。

- (1) 頭部MRIのT2強調画像、T2\*強調画像において、鉄沈着を反映する低信号が、淡蒼球、被殻、視床、歯状核、黒質、赤核、大脳皮質などに広範に認められる。
- (2) 両側大脳基底核に認められる、脳脊髄液にほぼ等しい信号強度を示す空洞形成(嚢胞性変化)は、本症にかなり特徴的である。
- (3) T2強調画像、T2\*強調画像において、淡蒼球の低信号の内部に高信号をみるいわゆるeye-of-the-tiger徴候を認めることもあるが、パントテン酸キナーゼ関連神経変性症など他の鉄沈着を伴う神経変性疾患にも認められ、また正常加齢においても類似の所見が見られることがあるので慎重な評価が必要である。
- (4) 鉄沈着による低信号は、T2強調画像よりもT2\*強調画像、磁化率強調画像の方が明瞭となることが多く、本症を疑う場合は積極的に撮影することが推奨される。

#### D. 考察

NBIAに分類される多くの疾患では、脳MRIのT2強調画像、T2\*強調画像における両側対称性、多発低信号が特徴的とされ、その画像所見には重複があり必ずしも特異的とはいえないが、神経フェリチン症については大きな空洞形成が認められればほぼ特異的と思われる[2、5]。PKANに比較的特徴的といわれるEOT徴候が見られることがあるが、空洞形成は病期の進行とともに明らかとなることから、この報告例は空洞形成の初期段階である可能性も考えられ、今後の検討が必要である。

神経フェリチン症あるいは関連疾患を疑う場合は、まずMRIを撮影してこのような特徴的な所見があれば、さらに生化学検査、遺伝子検査をふくめ精査を進めることができ、その意味で画像診断は診断の糸口として、スクリーニング的な意味をもつ点で重要である。

MRIの撮影にあたっては、特に鉄沈着に鋭敏な、T2\*強調画像を撮影に含めることが重要と考えられる。多くの施設においては、T2\*強調画像は頭部MRIのルチーン撮影法には組込まれていないのが一般的であるため、本疾患の診断にあたっては、これを積極的に明記することが推奨される。また通常のT2\*強調画像よりもさらに鉄沈着に対する感度が高い磁化率強調画像については、これによるNBIAあるいは神経フェリチン症への適用に関するまとまった報告がないが、類似の病態である脳表ヘモシデリン沈着症における検討から有用性が高いと考えられる[10]。

T2緩和時間、T2\*緩和時間は、MRI装置の静磁場強度に依存して短縮するため、静磁場強度が大きいほど、神経フェリチン症の低信号は明

瞭となる[7、8]。現在臨床に供されている標準的なMRI装置の静磁場強度は1.5T(テスラ)あるいは3T装置であり、この目的のためには充分である。これより静磁場強度が低い装置による診断に関しては報告がなく、その精度については不明である。

神経フェリチン症の診断にあたって、MRI所見が重要であることは明らかであるが、必ずしも特異的な所見が得られるとは限らない。従ってここに提案した診断基準の主な目的は、類縁疾患をふくめて幅広く拾い上げるスクリーニング的な意味合いを含んでおり、さらに臨床所見の検討、遺伝子検査などをふくめ慎重に診断を進めることが重要である。本疾患が非常に稀であることから、このようなアプローチが重要であると考えられる。

## E. 結論

1. 神経フェリチン症の画像所見は、脳MRIのT2強調画像、T2\*強調画像における、脳内多発低信号が特徴的であり、病初期より認められる。
2. 特に、病期の進行と共に出現する鉄沈着部位における空洞形成は本症に特異性が高い。
3. NBIAに分類される他疾患も類似の所見を示すものが多く、臨床所見とあわせ鑑別が必要である。
4. MRI撮影にあたっては、T2\*強調画像、磁化率強調画像を積極的に撮影することが推奨される。
5. 以上の結論を踏まえ、診断基準を提案した。

## 【参考文献】

1. Schipper HM. Neurodegeneration with brain iron accumulation – Clinical syndromes and neuroimaging. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822:350-360
2. McNeill A, et al. T2\* and FSE MRI distinguishes four subtypes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Neurology* 2008;70:1614-1619
3. McNeill A, et al. Progressive brain iron accumulation in neuroferritinopathy measured by the thalamic T2\* relaxation rate. *Am J Neuroradiol* 2012;33:1810-1813
4. Hayflick SJ, et al. Brain MRI in neurodegeneration with brain iron accumulation with and without PANK2 mutations. *Am J Neuroradiol* 2006;27:1230-1233
5. 太田恵美子他. ニューロフェリチノパチーの臨床. *臨床神経* 2009;49:254-261
6. Kalman B, et al. An international registry for neurodegeneration with brain iron accumulation. *Orphanet J Rare Dis* 2012, 7:66 (<http://www.orphandis.com/content/7/1/66>)
7. 藤原広和, 百島祐貴. 鉄沈着の画像診断. *神経内科* 2010;73:110-116
8. 百島祐貴, 藤原広和. 脳内鉄沈着をきたす疾患の画像診断. *神経内科* 2013;79:435-438
9. 井田正博, 菅原俊介. Susceptibility-weighted imagingと脳血管障害. *神経内科* 2008;69:251-260
10. 高尾昌樹他. 厚生労働科学研究費補助金難



治性疾患克服研究事業 . 脳表へモシデリン沈着  
症の診断基準の構築と調査に関する研究班平成  
23 年度 総合研究報告書

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 百島祐貴 . 鉄沈着を来たす疾患の画像診断 .  
臨床神経学 2012;52:955-8,2012
2. Nakamura M, Fujiyoshi K, Momoshima S, et  
al. Clinical significance of diffusion  
tensor tractography as a predictor of  
functional recovery after laminoplasty  
in patients with cervical compressive  
myelopathy. J Neurosurg Spine  
2012;17;47-152
3. 百島祐貴 , 藤原広和 . 脳内鉄沈着をきたす  
疾患の画像診断 . 神経内科  
2013;79:435-438
4. 百島祐貴 . 神経・精神疾患の動向 - 神経疾  
患の画像診断の進歩 . 日本医師会雑誌  
2013;142:S32-33
5. Kitamura Y, Sasaki H, Hashiguchi A,  
Momoshima S, Shidoh S, Yoshida K.  
Supratentorial neurenteric cyst with  
spontaneous repetitive intracystic  
hemorrhage mimicking brain abscess: a  
case report. Neurosurg Rev.  
2014;37:153-9
6. Tsuji O, Nakamura M, Fujiyoshi K, Ishii  
K, Watanabe K, Hosogane N, Tsuji T,  
Momoshima S, Toyama Y, Chiba K, Matsumoto

M. Cervical intramedullary ependymoma  
masquerading as cervical spondylotic  
myelopathy on MRI analysis. J Orthop Sci.  
2013;18:355-8

7. Fujiwara H, Momoshima S, Akiyama T,  
Kuribayashi S. Whole-brain CT digital  
subtraction angiography of cerebral  
dural arteriovenous fistula using  
320-detector row CT. Neuroradiology.  
2013;55:837-43
8. Matsumoto M, Ichihara D, Okada E, Toyama  
Y, Fujiwara H, Momoshima S, Nishiwaki Y,  
Takahata T. Modic changes of the cervical  
spine in patients with whiplash injury:  
a prospective 11-year follow-up study.  
Injury. 2013;44:819-24
9. Hikishima K, Sawada K, Murayama AY,  
Komaki Y, Kawai K, Sato N, Inoue T, Itoh  
T, Momoshima S, Iriki A, Okano HJ, Sasaki  
E, Okano H. Atlas of the developing brain  
of the marmoset monkey constructed using  
magnetic resonance histology.  
Neuroscience. 2013;230:102-13

### 2. 学会発表

1. 百島祐貴 . 鉄沈着を来たす疾患の画像診断 .  
第 53 回日本神経学会 , 東京(2012 年 5 月)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 写真

写真1．神経フェリチン症．69歳女性

T2\*強調画像．両側淡蒼球，線条体，視床，側頭葉皮質に低信号が認められる．（文献[2]より）

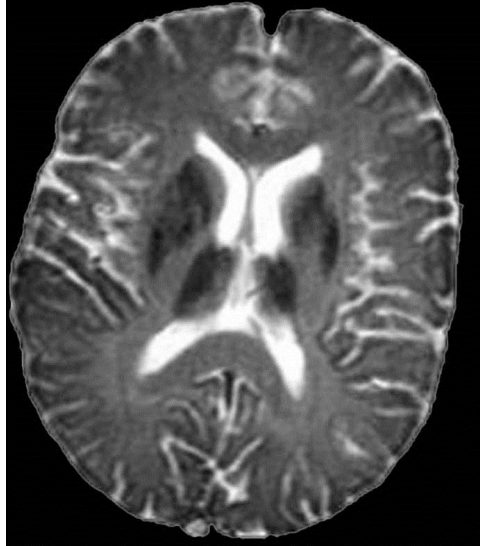
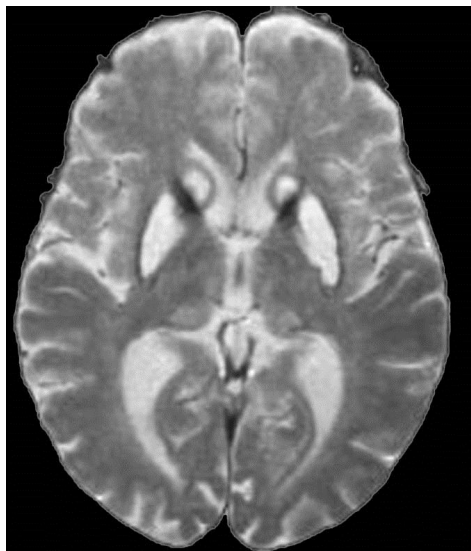


写真2．神経フェリチン症．60歳女性

T2強調画像．両側淡蒼球，線条体に空洞形成が認められ，その周囲を低信号が取り囲んでいる．（文献[2]より）



## 神経フェリチン症の臨床と診断指針作成

研究分担者：山脇 健盛 広島市立広島市民病院 神経内科

### 研究要旨

神経フェリチン症は、フェリチンL鎖遺伝子異常により脳に鉄とフェリチンが沈着する常染色体優性の遺伝性疾患である。これまで世界で数10例、わが国での報告も10例に満たず、診断基準は存在しない。当研究班の分担研究として、第1年次（24年度）には、神経フェリチン症の臨床像を文献報告例から明らかにし、診断基準（指針）を作成（臨床症候について）した。第2年次（25年度）には、最終的な診断基準（指針）を作成した。また、新たに2例について研究班として診断支援を行った。

### A．研究目的

神経フェリチン症は、フェリチンL鎖遺伝子異常により脳に鉄とフェリチンが沈着する常染色体優性の遺伝性疾患である。中枢神経に鉄が蓄積する変性疾患は、(NBIA:neurodegenerative disorders with brain iron accumulation)と呼ばれ、1922年にHallervordenとSpatzにより報告されたHallervorden-Spatz病（最近では、PKAN (pantothenate kinase-associated neurodegeneration)と呼ばれる)を嚆矢とし、PKANの他に、遺伝性無セルロプラスミン血症、乳児神経軸索ジストロフィー、神経フェリチン症などが含まれる[1]。同じNBIAでもこれらの疾患では、臨床症候、画像所見、病理所見、いずれも大きく異なる。

神経フェリチン症は、2001年にCurtisらにより、原因としてフェリチンL鎖遺伝子異常が報告され[2]、これまで7つの病因遺伝子変異が報告

されている[3]。このうち2つは日本の家系である[4][5]。振戦、舞踏運動やジストニーなどの不随意運動を主体とすることが多いが、小脳失調、錐体路徴候、認知機能障害、うつ病などの精神症状を呈するものもある。一般に発症後は進行性の経過をとる。剖検例も少なく診断基準もないことから、臨床医の理解は低く、他疾患と誤診され加療される症例も少なくない。

今回、第1年次に診断基準（指針）を作成し、アンケート調査によりまずわが国における本症の頻度、臨床的特徴を明らかにすることを目的とする。第2年次には、集積された症例、文献報告例をもとに診断基準（指針）を最終確定させ、本疾患が疑われた例について診断支援を行う。

### B．研究方法

1．これまでの内外における文献を検討し、神

経フェリチン症の診断基準(指針)作成を行う。

(第1年次、第2年次)

2. さらに診断指針の妥当性について意見を集めるべく、全国の神経内科および脳神経外科施設にアンケート調査を行うとともに本疾患の症例集積を行う。(第1年次)

3. 作成した診断基準(指針)を元に、本研究班に寄せられた神経フェリチン症疑い例について、研究班内で検討を行い、診断支援を行う。(第2年次)

## 倫理面への配慮

過去の論文報告例をサーベイし検討をすることに関しては、倫理的問題はない。

作成した診断指針を用いて、全国の関連施設に個々の症例に関してその妥当性を問うアンケートは、厚生労働省疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針に沿って施行した。診断指針を完成させるための検討であるため、その内容は、患者個々の個人情報が必要とするものではなく、主治医に対して、提唱した診断基準に当てはまる症例があるか、またすでに神経フェリチン症と診断された症例が、診断指針にあてはまるかといった、指針自体の妥当性調査であり、上記指針の「インフォームド・コンセントの簡略化等に関する細則」に従って施行できる内容であり、倫理的問題はない。また患者個々へのアンケートは施行していない。

## C. 研究結果

### 1-1. 文献報告例の検討

神経フェリチン症は、脳に鉄やフェリチンが蓄積する常染色体優性の遺伝性疾患で、2001年にCurtisらにより、原因としてフェリチンL鎖遺伝子異常が報告され、これまで7つの病因遺伝子

変異がみついている。うち2つはわが国からの報告である。

成人発症であり、発症年齢は20~40歳代(平均39歳)が多いが、10歳から63歳まで報告がある。

臨床症候の前景となるのは、不随意運動であり、コレアで発症し、ジストニーを呈するようになることが多い。振戦(静止時、姿勢時、動作時)、アテトーゼを呈する例もある。固縮などのパーキンソニズムも来しうる。構音障害は特徴的な症状のひとつで、ジストニーや、口舌ジスキネジアによるものと考えられる。失調や錐体路徴候を呈することもある。認知機能は比較的保たれるが、進行すると障害される。抑うつ、気分障害などの精神症状を呈することもある。

進行は比較的ゆっくりで、10年単位で進行していくことが多い。

これまで、7つのフェリチンL鎖遺伝子異常が報告されているが、同じ遺伝子異常では、症候や進行は概ね類似する。

### 1-2. 診断指針の作成

神経フェリチン症の診断基準(指針)

診断基準(指針)

概念

神経フェリチン症は、フェリチン軽鎖遺伝子変異により、変異フェリチンと正常フェリチンからなる封入体が、神経細胞やグリア細胞を中心に蓄積し、不随意運動などの錐体外路症候、小脳失調、錐体路徴候、認知機能障害を長期にわたり認める疾患である。頭部MRIで両側大脳基底核の変性所見(特に嚢胞性変化)が特徴的である。

撮影することが推奨される。

## 臨床症候

1. ジストニーおよび不随意運動（コレア、振戦、アテトーゼ）などの錐体外路症候を主体とする。
2. 小脳失調、錐体路徴候、認知機能障害、精神症状や、時に自律神経症候を認めることがある。
3. 10歳代から60歳代で発症する。（小児期発症の報告はない）
4. 症状は数十年にわたり緩徐に進行し、様々な程度で出現する。
5. 一般に常染色体優性遺伝形式をとるが、家族歴が明らかでない場合がある。  
（参考）血清フェリチン値の低下を指摘する報告もある。

## 画像診断

1. 頭部MRIのT2強調画像、T2\*強調画像において、鉄沈着を反映する低信号が、淡蒼球、被殻、視床、歯状核、黒質、赤核、大脳皮質などに広範に認められる。
2. 両側大脳基底核に認められる、脳脊髄液にほぼ等しい信号強度を示す空洞形成（嚢胞性変化）は、本症にかなり特徴的である。
3. T2強調画像、T2\*強調画像において、淡蒼球の低信号の内部に高信号をみるいわゆるeye-of-the-tiger徴候を認めることもあるが、パントテン酸キナーゼ関連神経変性症など他の鉄沈着を伴う神経変性疾患にも認められ、また正常加齢においても類似の所見が見られることがあるので慎重な評価が必要である。
4. 鉄沈着による低信号は、T2強調画像よりもT2\*強調画像、磁化率強調画像の方が明瞭となることが多く、本症を疑う場合は積極的に

## 病理診断

1. 基底核において神経細胞、グリア細胞の細胞質や核内にフェリチンの沈着による封入体を認める。それ以外に、大脳や小脳の皮質、白質にも同様の所見を認める。皮膚や腎臓にも同様の封入体が確認されている。

## 遺伝子診断

1. フェリチン軽鎖遺伝子変異を確認することで確定診断とする。
2. アンケート結果  
下記の施設より回答を得た。
  - ・日本神経学会関連施設（教育施設、准教育施設、教育関連施設）  
716 施設中 241 施設  
（回収率 33.7%）
  - ・日本神経放射線学会会員施設  
403 施設中 82 施設  
（回収率 20.3%）計 1,119 施設中 323 施設  
（回収率 28.9%）

## 神経フェリチン症確定、または疑い例

- ・神経内科施設 11 例（2 例は既報告）
- ・神経放射線施設 4 例

計 15 例が集積された。

## 3. 診断支援

当分担研究では、診断支援依頼例の臨床症候について検討を行った。

### 症例 1. 10 代男性

元々精神発達遅滞があり、8 歳頃から歩行障害が出現。錐体路徴候を認めるも、不随意運動な

し。

本例は、発症年齢が低く、症候も不随意運動がなく、臨床的には可能性は低いと判断した。ただ、画像所見では可能性を否定できず、遺伝子検査まで行い、否定された。

症例2. 80代男性

60歳代から、寡動、歩行障害があり、構音障害、筋萎縮、すくみ等を認める。

本例は、発症年齢が高く、やはり不随意運動がなく、臨床的にはあまり神経フェリチン症らしくないと判断した。しかし否定はできず、画像所見を併せ、否定的と判断した。

#### D. 考察

文献的検討から、これまで神経フェリチン症として報告されてきた例のほとんどは、錐体外路徴候（不随意運動）を主徴とし、その特徴としては、振戦、コレア、ジストニーである。なかに、小脳失調、錐体路徴候、認知機能障害、精神症状を呈する例がある[1] [3]。

アンケート調査では、全体の回収率は28.9%、神経内科施設では33.7%（同）、神経放射線科施設では20.3%（同）であった。前年度に我々が行った「脳表ヘモシデリン沈着症」に関するアンケート調査では、神経内科施設からは、40.3%と比較的高い回収率であった[6]が、今回はそれよりはかなり低い回収率となった。その理由として、ひとつには締め切りまでの期間が今回短かったことがあげられる。また、脳表ヘモシデリン沈着症に比べ、疾患認知度がかなり低いことも挙げられる。神経フェリチン症は、わが国では、まだ2家系が報告されているに過ぎず、時々症例報告等でみられる脳表ヘモシデリン沈着症に比べ、神経内科医の中でも認知度はかなり低いと考えられる。神経放射線医の中でも同様と思われる。

アンケートでの神経フェリチン症確定または、疑い例は、既報告の2例を含め15例が集積された。現在、これらの例の臨床症候、画像所見、検査所見について検討し、1例で遺伝子を含め新たな例が診断された。

診断支援を行った症例1は、いまだ確定診断がついておらず、臨床症候はやや異なるが、画像所見からは否定できず、新たな遺伝子異常による神経フェリチン症の可能性は否定できないと考えられた。

#### E. 結論

神経フェリチン症の診断基準（指針）を確定した。

神経フェリチン症の発症年齢は20～40歳代（平均39歳）が多いが、10歳から63歳まで報告がある。

臨床症状では、不随意運動の頻度が高く、小脳失調、錐体路徴候、認知機能障害、精神症状等がみられる例もあるが、いずれの症候も疾患特異的なものでなく、臨床症状のみからの判断は困難である。やはり、画像所見、血液検査、家族歴等からの総合的な判断が必要であり、最終的には、遺伝子により確定する必要がある。

#### [参考文献]

1. Lehn A, Boyle R, Brown H, et al. Neuroferritinopathy. Parkinsonism Relat Disord 2012; 18:909-915.
2. Curtis ARJ, Fey C, Morris CM, et al. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. Nature Genetics 2001; 28:350-354.

3. 太田恵美子 . ニューロフェリチノパチーの臨床 . 臨床神経 2012;52:951-954 .
4. Ohta E , Nagasaka T , Shindo K , et al . Neuroferritinopathy in a Japanese family with a duplication in the ferritin light chain gene . Neurology 2008;70(Pt 2):1493-1494 .
5. Kubota A , Hida A , Ichikawa Y , et al . A novel ferritin light chain gene mutation in a Japanese family with neuroferritinopathy: Description of clinical features and implications for genotype-phenotype correlation . Movement Dis 2009;24:441-445 .
6. 高尾昌樹 , 百島祐貴 , 山脇健盛 . 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 . 脳表へモジデリン沈着症の診断基準の構築と調査に関する研究班平成23年度 総合研究報告書
- chronological changes . Cephalalgia 2012;32:1131-1139 .
2. Nakamori M , Takahashi T , Yamazaki Y , Kurashige T , Yamawaki T , Matsumoto M . Cyclin-dependent kinase 5 immunoreactivity for granulovacuolar degeneration . Neuroreport 2012;23:867-872 .
3. Sakurai K , Miura T , Sagisaka T , Hattori M , Matsukawa N , Mase M , Kasai H , Arai N , Kawai T , Shimohira M , Yamawaki T , Shibamoto Y . Evaluation of luminal and vessel wall abnormalities in subacute and other stages of intracranial vertebralbasilar artery dissections using the volume isotropic turbo-spin-echo acquisition (VISTA) sequence: A preliminary study . J Neuroradiol 2013;40:19-28 .
4. 山脇 健盛 . 脳表へモジデリン沈着症の臨床 . 臨床神経 2012;52:947-950 .
5. 山脇健盛 . 多系統萎縮症 . Clin Neurosci 2012;30:835-837 .
6. 櫻井圭太 , 徳丸阿耶 , 山脇健盛 . 肥厚性硬膜炎の画像診断 . 神経内科 2012;76:431-438 .

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表 (2012/4/1~2013/3/31 発表)

### 1. 論文発表

[雑誌]

1. Sakurai K , Nishio M , Yamada K , Shimohira M , Ozawa Y , Matsukawa N , Oguri T , Ueki Y , Tohyama J , Yamawaki T , Shibamoto Y . Comparison of the radioisotope cisternography findings of spontaneous intracranial hypotension and iatrogenic cerebrospinal fluid leakage focusing on
- Localization of CHMP2B-immunoreactivity in the brainstem of Lewy body disease . Neuropathology 2013;33:237-45 .
8. Sakurai K , Matsukawa N , Okita K , Nishio M , Shimohira M , Ozawa Y , Kobayashi S , Yamawaki T , Shibamoto Y . Lumbar

puncture-related cerebrospinal fluid leakage on magnetic resonance myelography: is it a clinically significant finding? BMC Anesthesiol 2013;13:35 .

9. 山脇健盛, 櫻井圭太. 脳表ヘモジデリン沈着症の臨床. 神経内科 2013;79:461-471 .
10. 山脇健盛, 櫻井圭太. 脳表ヘモジデリン沈着症の診断と治療. BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 2013;65:843-855 .
11. 元田敦子, 倉重毅志, 杉浦智仁, 中村 毅, 山脇健盛, 有廣光司, 松本昌泰. 神経症状に長期先行して腎障害を呈したG13513A変異を有するmitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes(MELAS)の1例. 臨床神経 2013;53:446-451 .

## 2. 学会発表

1. 山脇健盛. 脳表ヘモジデリン沈着症の臨床. シンポジウム, 鉄と神経疾患. 第53回日本神経学会総会, 東京, 2012. 05. 22-25 .
2. 山脇健盛. 脳表ヘモジデリン沈着症の臨床. 教育講演. 第11回釧路ニューロサイエンスワークショップ, 釧路, 2012. 07. 7-8 .
3. 高橋哲也, 山崎 雄, 小川あかり, 倉重毅志, 日地正典, 永野義人, 山脇健盛, 松本昌泰. アルツハイマー病脳において観察される perisomatic granules はAPPL1 陽性である. 第53回日本神経学会総会, 東京, 2012. 05. 22-25 .
4. 中森正博, 高橋哲也, 山崎 雄, 倉重毅志, 山脇健盛, 松本 昌泰. 剖検脳における顆粒空胞変性と Cyclin-dependent kinase5(CDK5)の免疫組織学的検討. 第53回日本神経学会総会, 東京, 2012. 05. 22-25 .
5. 竹田育子, 高橋哲也, 山崎 雄, 倉重毅志, 中森正博, 山脇健盛, 松本昌泰. 常染色体劣性遺伝を呈する Andersen-Tawil 症候群の発症メカニズム. 第54回日本神経学会総会, 東京, 2013. 05. 29-31 .
6. 西川智和, 高橋哲也, 中森正博, 倉重毅志, 永野義人, 山脇健盛, 松本昌泰. 縁取り空胞は顆粒空胞変性のマーカーが陽性である. 第54回日本神経学会総会, 東京, 2013. 05. 29-31 .
7. 山脇健盛. MR parkinsonism index. 第7回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESS, 東京, 2013. 10. 10-12 .

## H. 知的財産権の出願・登録状況(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  
なし



III. 研究成果の刊行に関する一覧表

神経フェリチン症の実態調査と診断基準の構築に関する研究班【総括・分担用】  
 研究成果（雑誌）の刊行に関する一覧  
 （平成 24-25 年度：2012 年 4 月 1 日～2014 年 3 月 31 日迄、予定を含む）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
高尾昌樹	FTL: Ferritin light chain	遠藤玉夫	老化ゲノム 300	東京都健康長寿医療センター	東京都	2013	104-105
高尾昌樹	認知症の診断．その他各種検査．	中島健二， 天野直二， 下濱俊， 富本秀和， 三村 將	認知症ハンドブック	医学書院	東京都	2013	156-166

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
高尾昌樹，Ghetti B，Vidal R．	ニューロフェリチノパチーの病理．	神経内科	79	491-499	2013
高尾昌樹， 村山繁雄．	高齢者の脳	老年精神医学雑誌	24	26-34	2013
高尾昌樹， 三村 將	言語，とくに構音障害．（特集，老年精神医学と神経症候）	老年精神医学雑誌	24	227-233	2013
高尾昌樹	Review．軽度認知障害の神経病理	神経内科	78	703-715	2013
高尾昌樹	神経病理基盤に関する今日的理解	高次脳機能研究	33	310-317	2013
百島祐貴，藤原 広和	脳内鉄沈着をきたす疾患の画像診断．	神経内科	79	435-438	2013
百島祐貴	神経・精神疾患の動向 - 神経疾患の画像診断の進歩	日本医師会雑誌	142	S32-33	2013
高尾昌樹，美原 盤，吉田洋二．	脳表ヘモジデリン沈着症．	Clin Neurosci	31	136-137	2013
山脇健盛，櫻 井圭太．	脳表ヘモジデリン沈着症の診断と治療．	BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩	65	843-855	2013

元田敦子, 倉重毅志, 杉浦智仁, 中村毅, 山脇健盛, 有廣光司, 松本昌泰.	神経症状に長期先行して腎障害を呈したG13513A変異を有するmitochondrial myopathy、encephalopathy、lactic acidosis and stroke-like episodes(MELAS)の1例.	臨床神経	53	446-451	2013
Nishida K, Garringer HJ, Futamura N, Funakawa I, Jinnai K, Vidaller, Takao M.	Atypical presentation of neuroferritinopathy associated with a novel ferritin light chain gene mutation.	J Neurol Sci	In press	<a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.03.060">http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.03.060</a>	2014
Sugiyama M, Takao M, Hatsuta H, Funabe S, Ito S, Obi T, Tanaka F, Kuroiwa Y, Murayama S.	Increased number of astrocytes and macrophages/microglial cells in the corpus callosum in amyotrophic lateral sclerosis.	Neuropathology	33	591-599	2013
Sakurai K, Matsukawa N, Okita K, Nishio M, Shimohira M, Ozawa Y, Kobayashi S, Yamawaki T, Shibamoto Y.	Lumbar puncture-related cerebrospinal fluid leakage on magnetic resonance myelography: is it a clinically significant finding?	BMC Anesthesiol	13	35	2013
Funabe S, Takao M, Saito Y, Hatsuta H, Sugiyama M, Ito S, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Mochizuki H, Hattori N, Murayama S.	Neuropathologic analysis of Lewy-related a-synucleinopathy in olfactory mucosa.	Neuropathology	33	47-58	2013
Sakurai K, Miura T, Sagisaka T, Hattori M, Matsukawa N, Mase M, Kasai H, Arai N, Kawai T, Shimohira M, Yamawaki T, Shibamoto Y.	Evaluation of luminal and vessel wall abnormalities in subacute and other stages of intracranial vertebral artery dissections using the volume isotropic turbo-spin-echo acquisition (VISTA) sequence: A preliminary study.	J Neurorad	40	19-28	2013

Ogawa A , Yamazaki Y , Nakamori M , Takahashi T , Kurashige T , Hiji M , Nagano Y , Yamawaki T , Matsumoto M .	Characterization and distribution of adaptor protein containing a PH domain , P TB domain and leucine zipper motif (A PPL1) in Alzheimer's disease hippocampus: an immunohistochemical study .	Brain Res	1494	118-124	2013
Kurashige T , Takahashi T , Yamazaki Y , Hiji M , Izumi Y , Yamawaki T , Matsumoto M .	Localization of CHMP2B-immunoreactivity in the brainstem of Lewy body disease .	Neuropathology	33	237-245	2013
高尾昌樹	軽度認知障害の神経病理学	臨床神経学	52	851-854	2012
高尾昌樹	脳表ヘモジデリン沈着症と Neuroferritinopathy の神経病理	臨床神経学	52	959-961	2012
高尾昌樹	精神疾患における神経病理学的検索の重要性	臨床精神医学	41	897-905	2012
高尾昌樹, 村山繁雄, 美原 盤, 吉田洋二	バイオバンク構築における病理の役割 ブレインバンクの現状, 高齢者ブレインバンク, 美原記念病院ブレインバンクの経験から	病理と臨床	30	635-645	2012
村山繁雄, 高尾昌樹, 初田裕幸, 齋藤祐子 .	病理解剖の進め方, 切り出し方法など . 6 . ブレインバンク .	病理と臨床	30	103-109	2012
山脇健盛	多系統萎縮症	Clin Neurosci	30	835-837	2012
山脇健盛	脳表ヘモジデリン沈着症の臨床 .	臨床神経	52	947-950	2012
Oguri T , Hattori M , Yamawaki T , Tanida S , Sasaki M , Joh T , Matsukawa N , Ojika K .	Neurological deficits in a patient with selenium deficiency due to long-term total parenteral nutrition .	J Neurol .	259	34-35	2012

Sakurai K, Nishio M, Yamada K, Shimohira M, Ozawa Y, Matsukawa N, Oguri T, Ueki Y, Tohyama J, Yamawaki T, Shibamoto Y.	Comparison of the radioisotope cisternography findings of spontaneous intracranial hypotension and iatrogenic cerebrospinal fluid leakage focusing on chronological changes.	Cephalalgia	32	1131-1139	2012
Nakamori M, Takahashi T, Yamazaki Y, Kurashige T, Yamawaki T, Matsumoto M.	Cyclin-dependent kinase 5 immunoreactivity for granulovacuolar degeneration.	Neuroreport	23	867-872	2012

#### IV . 研究成果の刊行物・別刷（関連のあるもの）

Nishida K, Garringer HJ, Futamura N, Funakawa I, Jinnai K, Vidal r, Takao M . Atypical presentation of neuroferritinopathy associated with a novel ferritin light chain gene mutation . J Neurol Sci 2014; (in press) [http://dx . doi . org/10 . 1016/j . jns . 2014 . 03 . 060](http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.03.060)

高尾昌樹 , Ghetti B, Vidal R . ニューロフェリチノパチーの病理 . 神経内科 2013; 79:491-499

高尾昌樹 . FTL: Ferritin light chain, 東京都健康長寿医療センター . 老化ゲノム300 2013, p104-105

高尾昌樹 . 神経難病って何? 神経フェリチン症 . 上毛新聞 2013年10月21日

百島祐貴 . 鉄沈着をきたす疾患の画像診断 . 臨床神経2012;52:955-958 .

高尾昌樹 . 脳表ヘモシデリン沈着症とNeuroferritinopathy の神経病理 . 臨床神経 2012;52:959-961 .

山脇健盛 . 脳表ヘモシデリン沈着症の臨床 . 臨床神経学2013; 52: 947-950 .

Funabe S, Takao M, Saito Y, Hatsuta H, Sugiyama M, Ito S, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Mochizuki H, Hattori N, Murayama S . Neuropathologic analysis of Lewy-related alpha-synucleinopathy in olfactory mucosa . Neuropathology 2013; 33: 47-58 .

高尾昌樹 , 美原盤 , 吉田洋二 . 脳表ヘモシデリン沈着症 . Clin Neurosci 2013; 31: 136-137 .