

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

**多系統蛋白質症(MSP)の疾患概念確立および診断基準作成、
診療体制構築に関する研究**

平成30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山下 賢

平成31(2019)年 3月

目 次

I . 総括研究報告

- 多系統蛋白質症(MSP)の疾患概念確立および診断基準作成、
診療体制構築に関する研究 1

山下 賢

熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野

(資料) MSP 診断基準案

II . 分担研究報告

- 1 . MSP5 型関連変異 MATR3 発現マウスの病態解析と治療法開発 11

安東 由喜雄

熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野

- 2 . *hnRNPA1* 変異を伴う多系統蛋白質症 (MSP) 3 型の新規家系探索 16

青木 正志

東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野

- 3 . 封入体筋炎のエクソーム解析 18

勝野 雅央

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

- 4 . 当院における *VCP* 遺伝子変異例 21

高橋 祐二

国立精神・神経医療研究センター 病院 脳神経内科

III . 研究成果の刊行に関する一覧表 23

- . 研究班会議プログラム及び抄録集 28

(資料) 骨パジェット病に関するミニレクチャー

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
多系統蛋白質症（MSP）の疾患概念確立および診断基準作成、診療体制構築に関する研究班
総括研究報告書

多系統蛋白質症(MSP)の疾患概念確立および診断基準作成、
診療体制構築に関する研究

研究代表者 山下 賢 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野 准教授

研究要旨 多系統蛋白質症（multisystem proteinopathy: MSP）は、筋や骨、中枢神経系など多臓器に蛋白凝集体を形成する希少遺伝性疾患である。本疾患の原因として、VCP や *hnRNPA2B1*、*hnRNPA1*、*SQSTM1*、*MATR3* の遺伝子変異が同定されている。本研究の目的は、本邦における MSP の実態を解明する調査研究目的の臨床診断基準を策定するとともに、本邦における MSP 症例を集積することによって MSP の病態を臨床病理学的に解析し、さらに症例に基づいた病態研究の基盤を確立することである。結果として、骨パジェット病に関する診断基準を含めた新たな MSP 診断基準を作成した。本邦症例の臨床病理学的解析において、認知症や骨パジェット病を発症する症例は見出されなかった。また MSP の病態を再現するマウスや患者 iPS 細胞由来の細胞モデルの確立、エクソーム解析を含む遺伝学的解析などを通して、病態研究の基盤が構築された。今後学会承認を通して確定された診断基準に基づいて全国の MSP 患者の実態調査を行い、その臨床および疫学的情報を収集する予定である。

研究分担者
安東由喜雄（熊本大学大学院生命科学研究部
神経内科学分野 教授）
青木 正志（東北大学大学院医学系研究科
神経内科 教授）
勝野 雅央（名古屋大学大学院医学系研究科
神経内科 教授）
高橋 祐二（国立精神・神経医療研究センター
病院脳神経内科 部長）
研究協力者
橋本 淳（国立病院機構大阪南医療センター
統括診療部長）

蛋白質症（multisystem proteinopathy: MSP）と称する疾患概念が提唱された。しかし MSP の疾患概念は国際的なコンセンサスに至っておらず、診断基準も制定されていないため、単一臓器のみの発症に留まる症例では診断に苦慮する。近年の分子遺伝学の進歩によって MSP の原因遺伝子が同定され、治療を目指した病態研究が進展しているが、一方で正確な診断に基づく疫学や自然歴の情報を得ることが難しく、新規治療法を確立するために必要な臨床研究の実施が困難である。

本研究の目的は、MSP の臨床診断基準を確立し効率的な診断体制を構築することにより、単一臓器の発症に留まる潜在患者を発掘すると同時に、本疾患の原因遺伝子は中枢神経系および筋、骨変性疾患の原因となるため、共通の病態を有する ALS や FTD などの神経変性疾患の病態研究に寄与する知見を見出すことである。

A. 研究目的

骨パジェット病および前頭側頭型認知症（FTD）を伴う封入体ミオパチー（inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia: IBMPFD）は、骨格筋や骨、中枢および末梢神経障害を示す疾患として認識されてきた。しかし本疾患はそれらの疾患に留まらず、筋萎縮性側索硬化症（ALS）をはじめ多彩な神経症状も呈することから、2013年に多系統蛋

B. 研究方法

本研究において平成 29 年度に既知の遺伝子変異を有する MSP 患者の臨床情報を解析し、臨床診断基準と重症度分類を策定するとともに、MSP

が疑われる患者に対して包括的な診断体制を構築する。平成30年度は、診断基準に基づいて全国のMSP患者の実態調査を行い、その臨床および疫学的情報を収集するとともに、指定難病データベースの運用に必要な臨床パラメーターを同定し、将来的な臨床試験の基盤を確立する計画である。

1) MSP診断基準と重症度分類の作成

本疾患の原因遺伝子として、VCPに加えて、*hnRNPA2B1* や *hnRNPA1*、*SQSTM1*、*MATR3* 遺伝子が同定されている。このような既知の遺伝子変異を有する症例を蓄積し、臨床症状を詳細に解析し表現型を解明することによって、効率的な診断を可能とする診断基準と重症度分類を作成する。

2) MSP診断体制の構築

本疾患の診断には、筋病理や高次脳機能評価、画像解析などの臨床評価と共に、遺伝子検索が極めて重要である。本疾患における各種検査所見を解明すると同時に、次世代シーケンサーを用いてエクソームシーケンスを実施し、MSPが疑われる患者についてこれらの遺伝子を含むエクソームを包括的に検索する方法を確立し、効率的な診断体制を確立する。さらにこれらの手法を用いて、新規の本疾患の原因遺伝子の同定を目指す。

3) MSP患者の全国実態調査による臨床および疫学情報の収集

臨床診断基準に基づいて遺伝子検索を含む包括的な診断体制を提供することによって、国内に潜在的に存在するMSP患者を発掘する。さらに厚労省難治性筋疾患班や神経変性班と連携し、神経内科専門医を対象としたアンケート調査を実施することにより、全国規模の実態調査として本疾患の疫学・自然歴を解明する。また将来的な臨床試験の基盤として、患者登録制度である指定難病データベースの運用に必要な臨床パラメーターを同定する。

(倫理面への配慮)

研究分担・協力施設において、患者からの文書での十分なインフォームドコンセントを得る。

C. 研究結果

平成30年2月の班会議において、MSP診断基準暫

定案について議論を行った。その際、診断基準の目的を明記すべきであること(例: 臨床診断基準、調査研究目的など)、FTDやALSについては既存の指定難病の診断基準があるが、骨パジェット病については診断基準がなく、専門家を交えた診断基準作成が望ましいこと、MSPとして報告されている遺伝子変異を有するものの、神経もしくは骨格筋、骨のいずれか単一組織の病変しかないものをMSPに含めるべきかということ、昨年度の基準案に関して、具体的に何が必須で何がどれだけ揃うべきか明確にすべきであること、また各MSP関連遺伝子の変異の確認に際して、病的意義が不明の変異をどう扱うべきかということなどが指摘された。そこで本年度より研究協力者として、以前「重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究班(大園班)」に所属された国立病院機構大阪南医療センター統括診療部長 橋本淳先生に参加いただき、骨パジェット病に関する診断基準を含めて、以下のように新たにMSP診断基準を作成した。

【MSP診断基準】

目的: 多系統蛋白質症(multisystem proteinopathy: MSP)は、筋や骨、中枢神経系など多臓器に蛋白凝集体を認める遺伝性疾患である。以前から封入体ミオパチーや骨パジェット病、前頭側頭葉変性症が合併する「IBMPFD」という疾患群が認識されていたが、運動ニューロン疾患など多彩な神経症状も呈することから、近年MSPと称する疾患概念が提唱された。しかし本疾患概念は国際的コンセンサスには至っておらず、診断基準も定められていない。運動ニューロン疾患や前頭側頭型認知症、封入体ミオパチーはいずれも指定難病としての診断基準が定められ医療費助成がなされているが、本診断基準は本邦におけるMSPの実態を解明する調査研究目的で実施・制定するものである。

A. (行動異常型)前頭側頭型認知症:

以下の(1)、(2)、(3)、(4)の全てを満たすもの^{注1)}。

- (1) 進行性の異常行動や認知機能障害を認め、それらにより日常生活が阻害されている。
- (2) 次のa~fの症状のうちの3項目以上を満たす。

- a. 脱抑制行動: 以下の3つ症状のうちいずれか1つ以上を満たす。社会的に不適切な行動、礼儀やマナーの欠如、衝動的で無分別や無頓着な行動
- b. 無関心又は無気力
- c. 共感や感情移入の欠如: 以下の2つ症状のうちいずれか1つ以上を満たす。他者の要求や感情に対する反応欠如、社会的な興味や他者との交流、又は人間的な温かさの低下や喪失
- d. 固執・常同性: 以下の3つ症状のうちいずれか1つ以上を満たす。単純動作の反復、強迫的又は儀式的な行動、常同言語
- e. 口唇傾向と食習慣の変化: 以下の3つ症状のうちいずれか1つ以上を満たす。食事嗜好の変化、過食、飲酒、喫煙行動の増加、口唇的探求又は異食症
- f. 神経心理学的検査において、記憶や視空間認知能力は比較的保持されているにもかかわらず、遂行機能障害がみられる。
- (3) 前頭葉や側頭葉前部に頭部MRI/CTでの萎縮かPET/SPECTでの代謝や血流低下がみられる。
- (4) 除外診断: 以下の疾患を全て鑑別できる。
アルツハイマー病、レヴィ小体型認知症、血管性認知症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、統合失調症、うつ病などの精神疾患、発達障害
- B. 運動ニューロン疾患:
以下の(1)、(2)、(3)、(4)の全てを満たすもの。
- (1) 成人発症である。
- (2) 経過は進行性である。
- (3) 神経所見・検査所見で、下記のaかbのいずれかを満たす。身体を、脳神経領域、頸部・上肢領域、体幹領域(胸髄領域)、腰部・下肢領域の4領域に分ける。下位運動ニューロン徴候は、針筋電図所見(進行性脱神経所見または慢性脱神経所見)でも代用できる。
- a. 1つ以上の領域に上位運動ニューロン徴候を認め、かつ2つ以上の領域に下位運動ニューロン徴候がある。
- b. 下記E.に挙げる既知の関連遺伝子変異があり、身体の1領域以上に上位および下位運動ニューロン徴候がある。
- (4) 除外診断: 以下の疾患を全て鑑別できる。
脳幹・脊髄疾患(腫瘍、多発性硬化症、頸椎症、後縦靭帯骨化症など)、末梢神経疾患(多巣性運動ニューロパチー、遺伝性ニューロパチーなど)
- C. 封入体ミオパチー:
以下の(1)、(2)、(3)、(4)、(5)の全てを満たすもの。
- (1) 肢帯部あるいは遠位部、顔面肩甲上腕部の筋萎縮・筋力低下
- (2) 血清CK値が正常～中等度上昇
- (3) 電気生理学的検査(筋電図等)における筋原性変化^{注2)}
- (4) 骨格筋病理学的検査における所見: 下記a, b, cのいずれか1つ以上とdを満たす
- a. 縁取り空胞を伴う筋線維
- b. 核や細胞質における tubulofilamentous inclusionの存在(電子顕微鏡)
- c. RNA結合蛋白(TDP-43, hnRNPA1, hnRNPA2B1, matrin-3等)もしくは蛋白質分解系マーカー(p62, ubiquitin等)陽性の細胞質内封入体(ないし異常凝集)
- d. 形態学的に正常な筋線維における MHC class I発現や著明な細胞浸潤を認めない
- (5) 除外診断: 以下の疾患を全て鑑別できる。
代謝性筋疾患(ミトコンドリア病、糖原病、脂質代謝異常)、炎症性筋疾患(多発筋炎/皮膚筋炎、封入体筋炎、サルコイドミオパチー等)、筋チャンネル病(周期性四肢麻痺、ミオトニー症候群)、筋無力症候群(重症筋無力症、先天性筋無力症候群)、内分泌性ミオパチー(甲状腺中毒性ミオパチー、粘液水腫、副甲状腺機能異常、低カリウム性ミオパチー等)、薬剤性ミオパチー(悪性症候群、悪性高熱、ステロイドミオパチー等)、先天性ミオパチー(ネマリンミオパチー、中心コア病、マルチミニコア病、中心核ミオパチー、筋線維型不均等症、その他)、筋原線維ミオパチー、遠位型ミオパチー(GNEミオパチー、三好型ミオパチー、その他)

D. 骨パジェット病:

以下の (1) ~ (3) 全てを満たす^{注3)}。

- (1) 罹患骨X線像で肥厚・変形を伴う骨吸収・骨硬化の混在の特徴的な所見^{注4)}
- (2) 骨シンチグラフィーでの高集積像
- (3) 除外診断: 以下の疾患を全て鑑別できる(鑑別が困難な場合に骨生検を行う)。骨腫瘍(原発性・転移性) 慢性の骨感染症など
- (4) 参考所見: 血清ALPもしくは骨代謝マーカー(骨型ALP)が高値^{注5)}

E. 関連遺伝子の変異の確認

既知のVCP、hnRNPA2B1、hnRNPA1、SQSTM1もしくはMATR3の関連遺伝子変異

< 診断のカテゴリー >

Definite

神経疾患(A.(行動異常型)前頭側頭型認知症and/or B.運動ニューロン疾患) 筋疾患(C.封入体ミオパチー) もしくは骨疾患(D.骨パジェット病)のいずれか2つ以上と、E.既知の関連遺伝子変異を有する。

Probable

神経疾患(A.(行動異常型)前頭側頭型認知症and/or B.運動ニューロン疾患) 筋疾患(C.封入体ミオパチー) もしくは骨疾患(D.骨パジェット病)のいずれか1つ以上と、E.既知の関連遺伝子変異を有する。あるいは、神経疾患(A.(行動異常型)前頭側頭型認知症and/or B.運動ニューロン疾患) 筋疾患(C.封入体ミオパチー) もしくは骨疾患(D.骨パジェット病)のいずれか2つ以上を有し、A~Dのいずれかの家族歴を有する。

Possible

神経疾患(A.(行動異常型)前頭側頭型認知症and/or B.運動ニューロン疾患) 筋疾患(C.封入体ミオパチー) もしくは骨疾患(D.骨パジェット病)のいずれか1つ以上を有し、E. 既知の関連遺伝子に病的意義が不明な新規希少変異を認めるか、あるいはA~Dのいずれかの家族歴を有する。

注1) 厚生労働省の前頭側葉変性症の診断基準に準ずる。

注2) 活動性脱神経電位を認めるなど、典型的な筋

原性変化が得られない可能性がある。

注3) Guidelines for diagnosis and management of Paget's disease of bone in Japan. J Bone Miner Metab. 2006;24(5):359-67.に準ずる

注4) 骨盤、脊椎、大腿骨、頭蓋骨、脛骨に好発する(Prevalence and clinical features of Paget's disease of bone in Japan. J Bone Miner Metab (2006) 24:186-190、骨パジェット病アトラス ISBN: ISBN978-4-89775-201-9(骨粗鬆症学会発行、ライフサイエンス出版)を参照)

注5) 発見のきっかけとなることが多いが正常値例もある(Prevalence and clinical features of Paget's disease of bone in Japan. J Bone Miner Metab (2006) 24:186-190)

また各班員に関しては、個々の症例を通して診断基準案の検証を行い、診断基準案のブラッシュアップを行うとともに、MSPの病態を再現するマウスや患者iPS細胞由来の細胞モデルの確立、類似の病態を呈し鑑別が必要な封入体筋炎症例の遺伝学的解析などによるMSPに関する病態研究が進められた。

山下および安東らは変異MATR3がMSPを引き起こすメカニズムを解明するために、ヒト野生型もしくは変異型(S85C)MATR3を発現するアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターをマウス骨格筋に接種し、病理変化を解析した。次にCAGプロモーターを用いて変異型(S85C)MATR3を過剰発現するトランスジェニックマウスを作製し、臨床病理学的特徴を評価した。野生型もしくは変異型(S85C)MATR3を発現するAAVベクターを骨格筋に接種すると、両者は同様に筋原性変化を誘導し、筋線維の小径化や内在核線維、p62やLC3-IIの発現亢進を認めた。変異MATR3トランスジェニックマウスは経時的に体重減少や運動機能の低下を示した。筋病理解析では筋線維の大小不同や内在核線維、縁取り空胞などの筋原性変化を認め、脊髄病理解析では運動ニューロン数の減少とミクログリアやアストロサイトの増生がみられた。AAVモデルに対してオートファジー促進薬であるラパマイシンを腹腔内投与したところ、骨格筋内p62発現レベルが減少し、MATR3やp62凝集を有する筋線維が減少した。これらの研究成果として、野生型お

よび変異型MATR3は同様に筋毒性をもたらし、MSPの臨床病理学的特徴を再現することが明らかとなった。また、これらのモデルはMSPの病態を解析し、MATR3の機能を解明するための有用なツールとなることが期待される。

青木らは、本邦で初めて報告したMSP3型関連*hnRNPA1*変異をさらに広く検索し、新たなMSP3型家系の発見を試みた。併せて自験MSP3型患者より樹立したiPS細胞を用い、運動ニューロンおよび骨格筋細胞に分化誘導したヒト細胞モデルについて検討した。生検筋病理学的検査で縁取り空胞を伴う封入体ミオパチー4家系（家族性3家系、孤発性1名）および家族性ALSが疑われる34家系を対象として全エクソーム解析を実施したところ、既知のMSP関連遺伝子変異を有する家系は見出されなかった。また患者由来iPS細胞から分化誘導した骨格筋細胞を対象に多重免疫細胞化学をおこない、酸化的ストレス負荷による細胞質内RNA顆粒形成を確認したところ、一部は*hnRNPA1*共陽性であり、ストレス回復後にはRNA顆粒を認めなくなる一方で、*hnRNPA1*陽性顆粒が残存した。健常者由来iPS細胞ではストレス回復後の*hnRNPA1*陽性顆粒はみられなかった。これらの研究成果として、患者由来iPS細胞は生検筋病理の封入体形成過程を部分的に再現している可能性が示された。

勝野らは、特発性の炎症性筋疾患であり、まれに家族内発症が報告される封入体筋炎の42例のエクソーム解析を施行し、MSP関連遺伝子、封入体筋炎関連遺伝子や家族性ALSの原因遺伝子のvariantを解析したところ、3例（7.1%）に*SQSTM1*遺伝子のrare variantを認めた。また、封入体筋炎で過去に報告のあった遺伝子、ALS関連遺伝子において、それぞれ8例（19.0%）と4例（9.5%）にrare variantを見出した。これらの研究成果として、封入体筋炎にもMSPやALSなどの既知の遺伝子が関連している可能性が示された。

高橋らは、国立精神・神経医療研究センター病院で経験したVCP遺伝子変異症例を1例新たに追加報告した。症例は51歳男性、筋ジストロフィーの家族歴を持ち、38歳腰痛と体幹筋力低下で発症し、徐々に四肢近位筋に筋力低下を来した。筋力低下以外にも上肢の感覚障害、頻尿を認めた。認知症と骨病変は認めなかった。針筋電図では

fib/PSWを認め干渉の低下を認めた。筋病理所見は縁取り空胞と神経原性変化の両方を認めた。VCP遺伝子異常はp.R155Hであった。これらの研究成果として、昨年発表した4症例を含めて、アジア系人種では認知症、骨病変の発症が稀であることが確認された。

D. 考察

MSP という疾患概念は徐々に普及しつつあるものの、国内外を含めて明確な診断基準は定められていない。本研究を通して、我々は初めて本邦における MSP の実態を解明する調査研究目的の診断基準を作成した。今後、日本神経学会での承認を得た上で、神経内科専門医を対象としたアンケート調査を実施し、全国規模の実態調査として本疾患の疫学・自然歴を解明する予定である。

E. 結論

我々は初めて本邦における MSP の実態を解明する調査研究目的の診断基準を作成した。今後、全国規模の実態調査を予定している。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tawara N, Yamashita S, Kawakami K, Kurashige T, Zhang Z, Tasaki M, Yamamoto Y, Nishikami T, Doki T, Zhang X, Matsuo Y, Kimura E, Tawara A, Maeda Y, Hauschka SD, Maruyama H, Ando Y: Muscle-dominant wild-type TDP-43 expression induces myopathological changes featuring tubular aggregates and TDP-43-positive inclusions. *Exp Neurol* 309: 169-180, 2018.
- 2) Mukaino A, Tsuda M, Yamashita S, Kosaka T, Wada K, Ando Y: Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with extensive cerebral cortex symptoms: A case report. *Clin Neurol Neurosurg* 174: 217-219, 2018.
- 3) Okada M, Yamashita S, Ueyama H, Ishizaki M, Maeda Y, Ando Y: Long-term effects of

- edaravone on survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *eNeurologicalSci* 11: 11-14, 2018.
- 4) Yamashita S, Nakama T, Ueda M, Honda S, Kimura E, Konagaya M, Ando Y: Tongue strength in patients with subacute myelo-optico-neuropathy. *J Clin Neurosci* 47: 84-88, 2018.
 - 5) Yamashita S, Tawara N: Determination of cN1A autoantibodies by cell-based immunofluorescence cytochemistry. *Methods Mo Biol* 1901: 89-94, 2019.
 - 6) Kurisaki R, Ueyama H, Maeda Y, Sakamoto T, Nakahara K, Nakane S, Yamashita S, Ando Y; 2016 Kumamoto Earthquake PD Study Group. Impact of major earthquakes on Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*: 61, 130-135, 2019.
 - 7) Doki T, Yamashita S, Wei FY, Hara K, Yamamoto T, Zhang Z, Zhang X, Tawara N, Hino H, Uyama E, Kurashige T, Maruyama H, Tomizawa K, Ando Y: Mitochondrial localization of PABPN1 in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Lab Invest*, in press, 2019.
 - 8) Zhang X, Yamashita S, Hara K, Doki T, Tawara N, Ikeda T, Misumi Y, Zhang Z, Matsuo Y, Nagai M, Kurashige T, Maruyama H, Ando Y: Mutant MATR3 mouse model to explain multisystem proteinopathy. *J Pathol*, in press, 2019.
 - 9) Kumai Y, Samejima Y, Yamashita S, Ando Y, Orita Y, Miyamoto T, Matsubara K: Assessment of oropharyngeal swallowing dysfunction in myasthenia gravis patients presenting with difficulty in swallowing. *Auris Nasus Larynx*, in press, 2019.
 - 10) 山下 賢, 安東由喜雄 . 封入体筋炎と自己抗体 . *BRAIN and NERVE* 70: 449-457, 2018.
 - 11) 山下 賢 . ALS 患者の薬物療法選択における意思決定支援 . *難病と在宅ケア* 24: 18-21, 2018.
 - 12) 山下 賢 . 10 章 遺伝子、その他難病における診断・治療の現状と求める医薬品・医療機器・再生医療像 第 5 節 封入体筋炎 . 希少疾患用医薬品の適応拡大と事業性評価 No. 1969 . 東京: 技術情報協会; 465-471, 2018.
 - 13) 山下 賢 . 封入体筋炎における自己抗体の意義は? *週刊日本医事新報* 4940: 54-55, 2018.
2. 学会発表
 - 1) Yamashita S, Ikeda T, Tawara N, Zhang X, Doki T, Matsuo Y, Zhang Z, Hara K, Ando Y: Clinical differences between sporadic inclusion body myositis with and without intramuscular amyloid-like deposits. The XVI International Symposium on Amyloidosis, KKR Hotel Kumamoto, Kumamoto, Japan, March 26, 2018.
 - 2) Hara K, Yamashita S, Zhang X, Tawara N, Doki T, Zhang Z, Matsuo Y, Nagai M, Ando Y: Intramyofiber amyloid deposits of transgenic mice overexpressing mutant Matrin 3 are involved in the pathogenesis of Vocal Cord Pharyngeal Distal Myopathy. The XVI International Symposium on Amyloidosis, KKR Hotel Kumamoto, Kumamoto, Japan. March 26, 2018.
 - 3) 山下 賢: 封入体筋炎. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌 (シンポジウム), May 23, 2018.
 - 4) Yamashita S, Tawara N, Ikeda T, Zhang X, Doki T, Matsuo Y, Zhang Z, Hara K, Ando Y: Clinical characteristics of sporadic inclusion body myositis with anti-NT5C1A antibodies. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌, May 23, 2018.
 - 5) Tawara N, Yamashita S, Zhang Z, Zhang X, Hara K, Doki T, Matsuo Y, Nakane S, Ando Y: Generation of novel active immunization model of sporadic inclusion body myositis. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌, May 23, 2018.
 - 6) Zhang X, Yamashita S, Tawara N, Doki T, Hara K, Zhang Z, Ando Y: Overexpression of mutant MATR3 recapitulates clinicopathological features of VCPDM and ALS in mice. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌, May 24, 2018.
 - 7) 栗崎玲一、上山秀嗣、前田 寧、阪本徹郎、中原圭一、中根俊成、山下 賢、安東由喜雄: 熊

本地震を経験したパーキンソン病患者の地震
に対する思い-多施設共同アンケート調査-. 第
59 回日本神経学会総会, 札幌, May 26, 2018.

- 8) Hara K, Zhang X, Yamashita S, Tawara N, Doki T,
Zhang Z, Ando Y: Similarity of pathological
features between patients with VCPDM and mice
injected with AAV vectors. 第59回日本神経学会
総会, 札幌, May 26, 2018.
- 9) Zhang Z, Yamashita S, Tawara N, Doki T, Zhang X,
Hara K, Ando Y: The relationship between
myofiber necrosis and CD59 levels in immune
mediated necrotizing myopathy. 第59回日本神
経学会総会, 札幌, May 26, 2018.

各分担者の研究発表については、それぞれの項
目に譲る。

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

【MSP 診断基準案】

多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy: MSP) は、筋や骨、中枢神経系など多臓器に蛋白凝集体を認める遺伝性疾患である。以前から封入体ミオパチーや骨パジェット病、前頭側頭葉変性症が合併する「IBMPFD」という疾患群が認識されていたが、運動ニューロン疾患など多彩な神経症状も呈することから、近年 MSP と称する疾患概念が提唱された。しかし本疾患概念は国際的コンセンサスには至っておらず、診断基準も定められていない。運動ニューロン疾患や前頭側頭型認知症、封入体ミオパチーはいずれも指定難病としての診断基準が定められ医療費助成がなされているが、本診断基準は本邦における MSP の実態を解明する調査研究目的で実施・制定するものである。

A. (行動異常型)前頭側頭型認知症: 以下の (1)、(2)、(3)、(4)の全てを満たすもの^{注1)}。

(1) 進行性の異常行動や認知機能障害を認め、それらにより日常生活が阻害されている。

(2) 次の a~f の症状のうち3項目以上を満たす。

a. 脱抑制行動: 以下の3つ症状のうちいずれか1つ以上を満たす。

社会的に不適切な行動、 礼儀やマナーの欠如、 衝動的で無分別や無頓着な行動

b. 無関心又は無気力

c. 共感や感情移入の欠如: 以下の2つ症状のうちいずれか1つ以上を満たす。

他者の要求や感情に対する反応欠如、 社会的な興味や他者との交流、 又は人間的な温かさの低下や喪失

d. 固執・常同性: 以下の3つ症状のうちいずれか1つ以上を満たす。

単純動作の反復、 強迫的又は儀式的な行動、 常同言語

e. 口唇傾向と食習慣の変化: 以下の3つ症状のうちいずれか1つ以上を満たす。

食事嗜好の変化、 過食、飲酒、喫煙行動の増加、 口唇的探求又は異食症

f. 神経心理学的検査において、記憶や視空間認知能力は比較的保持されているにもかかわらず、遂行機能障害がみられる。

(3) 前頭葉や側頭葉前部に頭部 MRI/CT での萎縮か PET/SPECT での代謝や血流低下がみられる。

(4) 除外診断: 以下の疾患を全て鑑別できる。

アルツハイマー病、 レヴィ小体型認知症、 血管性認知症、 進行性核上性麻痺、 大脳皮質基底核変性症、 統合失調症、 うつ病などの精神疾患、 発達障害

B. 運動ニューロン疾患: 以下の (1)、(2)、(3)、(4)の全てを満たすもの。

(1) 成人発症である。

- (2) 経過は進行性である。
- (3) 神経所見・検査所見で、下記の a か b のいずれかを満たす。

身体を、脳神経領域、頸部・上肢領域、体幹領域（胸髄領域）、腰部・下肢領域の4領域に分ける。

下位運動ニューロン徴候は、針筋電図所見（進行性脱神経所見または慢性脱神経所見）でも代用できる。

- a. 1つ以上の領域に上位運動ニューロン徴候を認め、かつ2つ以上の領域に下位運動ニューロン徴候がある。
- b. 下記 E.に挙げる既知の関連遺伝子変異があり、身体の1領域以上に上位および下位運動ニューロン徴候がある。

- (4) 除外診断: 以下の疾患を全て鑑別できる。

脳幹・脊髄疾患（腫瘍、多発性硬化症、頸椎症、後縦靭帯骨化症など）

末梢神経疾患（多巣性運動ニューロパチー、遺伝性ニューロパチーなど）

C. 封入体ミオパチー: 以下の (1)、(2)、(3)、(4)、(5)の全てを満たすもの。

- (1) 肢帯部あるいは遠位部、顔面肩甲上腕部の筋萎縮・筋力低下
- (2) 血清 CK 値が正常～中等度上昇
- (3) 電気生理学的検査（筋電図等）における筋原性変化^{注2)}
- (4) 骨格筋病理学的検査における所見: 下記 a, b, c のいずれか1つ以上と d を満たす
- a. 縁取り空胞を伴う筋線維
- b. 核や細胞質における tubulofilamentous inclusion の存在（電子顕微鏡）
- c. RNA 結合蛋白（TDP-43, hnRNPA1, hnRNPA2B1, matrin-3 等）もしくは蛋白質分解系マーカー（p62, ubiquitin 等）陽性の細胞質内封入体（ないし異常凝集）
- d. 形態学的に正常な筋線維における MHC class I 発現や著明な細胞浸潤を認めない
- (5) 除外診断: 以下の疾患を全て鑑別できる。

代謝性筋疾患（ミトコンドリア病、糖原病、脂質代謝異常）、炎症性筋疾患（多発筋炎 / 皮膚筋炎、封入体筋炎、サルコイドミオパチー等）、筋チャネル病（周期性四肢麻痺、ミオトニー症候群）、筋無力症候群（重症筋無力症、先天性筋無力症候群）、内分泌性ミオパチー（甲状腺中毒性ミオパチー、粘液水腫、副甲状腺機能異常、低カリウム性ミオパチー等）、薬剤性ミオパチー（悪性症候群、悪性高熱、ステロイドミオパチー等）、先天性ミオパチー（ネマリニンミオパチー、中心コア病、マルチミニコア病、中心核ミオパチー、筋線維型不均等症、その他）、筋原線維ミオパチー、遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー、三好型ミオパチー、その他）

D. 骨パジェット病: 以下の (1)～(3)全てを満たす。^{注3)}

- (1) 罹患骨 X線像で肥厚・変形を伴う骨吸収・骨硬化の混在の特徴的な所見^{注4)}
- (2) 骨シンチグラフィーでの高集積像
- (3) 除外診断: 以下の疾患を全て鑑別できる（鑑別が困難な場合に骨生検を行う）。
- 骨腫瘍（原発性・転移性）

慢性の骨感染症など

(4) 参考所見: 血清ALPもしくは骨代謝マーカー(骨型ALP)が高値^{注5)}

E. 関連遺伝子の変異の確認

既知の *VCP*、*hnRNPA2B1*、*hnRNPA1*、*SQSTM1* もしくは *MATR3* の関連遺伝子変異

< 診断のカテゴリー >

Definite と Probable を対象とする。

Definite

神経疾患 (A.(行動異常型)前頭側頭型認知症 and/or B.運動ニューロン疾患)、筋疾患 (C.封入体ミオパチー)、もしくは骨疾患 (D.骨パジェット病) のいずれか2つ以上と、E.既知の関連遺伝子変異を有する。

Probable

神経疾患 (A.(行動異常型)前頭側頭型認知症 and/or B.運動ニューロン疾患)、筋疾患 (C.封入体ミオパチー)、もしくは骨疾患 (D.骨パジェット病) のいずれか1つ以上と、E.既知の関連遺伝子変異を有する。

あるいは、

神経疾患 (A.(行動異常型)前頭側頭型認知症 and/or B.運動ニューロン疾患)、筋疾患 (C.封入体ミオパチー)、もしくは骨疾患 (D.骨パジェット病) のいずれか2つ以上を有し、A~D のいずれかの家族歴を有する。

Possible

神経疾患 (A.(行動異常型)前頭側頭型認知症 and/or B.運動ニューロン疾患)、筋疾患 (C.封入体ミオパチー)、もしくは骨疾患 (D.骨パジェット病) のいずれか1つ以上を有し、E. 既知の関連遺伝子に病的意義が不明な新規希少変異を認めるか、あるいは A~D のいずれかの家族歴を有する。

注1) 厚生労働省の前頭側葉変性症の診断基準に準ずる。

注2) 活動性脱神経電位を認めるなど、典型的な筋原性変化が得られない可能性がある。

注3) Guidelines for diagnosis and management of Paget's disease of bone in Japan. J Bone Miner Metab. 2006;24(5):359-67.に準ずる

注4) 骨盤, 脊椎, 大腿骨, 頭蓋骨, 脛骨に好発する (Prevalence and clinical features of Paget's disease of bone in Japan. J Bone Miner Metab (2006) 24:186-190, 骨パジェット病アトラス ISBN: ISBN978-4-89775-201-9(骨粗鬆症学会発行、ライフサイエンス出版)を参照)。

注5) 発見のきっかけとなることが多いが正常値例もある (Prevalence and clinical features of Paget's disease of bone in Japan. J Bone Miner Metab (2006) 24:186-190)。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
多系統蛋白質症（MSP）の疾患概念確立および診断基準作成、診療体制構築に関する研究班
分担研究報告書

MSP5 型関連変異 MATR3 発現マウスの病態解析と治療法開発

研究分担者 安東 由喜雄 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学

共同研究者 山下 賢¹、原 健太郎¹、張 霄¹、道鬼 つかさ¹、俵 望¹、池田 徳典¹、
三隅 洋平¹、張 子微¹、松尾 圭将¹、永井 真貴子²、倉重 毅志³

¹熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学

²北里大学神経内科

³国立病院機構呉医療センター神経内科

研究要旨 *Matrin 3 (MATR3)* 遺伝子変異は筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) や声帯および咽頭麻痺を伴う遠位型ミオパチー (vocal cord and pharyngeal weakness with distal myopathy: VCPDM) の原因として同定されている。本研究は、変異 MATR3 が ALS や VCPDM を含む多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy: MSP) を引き起こすメカニズムを解明することを目的とする。はじめにヒト野生型もしくは変異型 (S85C) MATR3 を発現するアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターをマウス骨格筋に接種し、病理変化を解析した。次に CAG プロモーターを用いて変異型 (S85C) MATR3 を過剰発現するトランスジェニックマウスを作製し、臨床病理学的特徴を評価した。野生型もしくは変異型 (S85C) MATR3 を発現する AAV ベクターを骨格筋に接種すると、両者は同様に筋原性変化を誘導し、筋線維の小径化や内在核線維、p62 や LC3-II の発現亢進を認めた。変異 MATR3 トランスジェニックマウスは経時的に体重減少や運動機能の低下を示した。筋病理解析では筋線維の大小不同や内在核線維、縁取り空胞などの筋原性変化を認め、脊髄病理解析では運動ニューロン数の減少とミクログリアやアストロサイトの増生がみられた。AAV モデルに対してオートファジー促進薬であるラパマイシンを腹腔内投与したところ、骨格筋内 p62 発現レベルが減少し、MATR3 や p62 凝集を有する筋線維が減少した。野生型および変異型 MATR3 は同様に筋毒性をもたらす、MSP の臨床病理学的特徴を再現した。これらのモデルは MSP の病態を解析し、MATR3 の機能を解明するための有用なツールとなることが期待される。

A. 研究目的

多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy: MSP) は、筋や骨、中枢神経系など多臓器に蛋白凝集体を認める遺伝性疾患である。以前から封入体ミオパチーや骨パジェット病、前頭側頭葉変性症が合併する「IBMPFD」という疾患群が認識されていたが、運動ニューロン疾患など多彩な神経症状も呈し、近年 MSP と称する疾患概念が提唱されたが (Taylor, 2015) 国際的コンセンサスには至っていない。本疾患の原因遺伝子として *VCP* や *hnRNPA2B1*、*hnRNPA1*、*SQSTM1*、*MATR3* 遺伝子

が同定されている。

MATR3 は RNA 保持や DNA 修復、選択的スプライシング、神経細胞死に關与する多彩な機能を有する (Giordano et al., 2005; Salton et al., 2011; Salton et al., 2010)。*MATR3* のホモ接合性機能欠失変異はマウスの胎性致死をもたらす、ヘテロ接合性変異体では心臓左室流出路欠損の表現型を呈すると報告されているが (Quintero-Rivera et al., 2015) 骨格筋や運動ニューロン障害の報告はない。種々のマウス組織における *MATR3* の発現解析では、生殖臓器において発現が高い一方、骨格

筋や脊髄などの ALS や VCPDM で障害される臓器ではもっとも発現が低いことが明らかとなっている (Rayaprolu et al., 2016)。しかし MATR3 変異が、多臓器を障害するメカニズムは不明である。

本研究の目的は、変異 MATR3 が多臓器障害を引き起こす病態を解析し、治療法を探索することである。

B. 研究方法

- 1) 野生型および変異型 MATR3 を発現するアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターをマウス骨格筋内に接種し骨格筋毒性を比較した。
- 2) 種々の組織における変異 MATR3 の影響を解明するために、変異 MATR3 トランスジェニックマウスを作製した。

(倫理面への配慮)

承認番号 26-028 号「声帯および咽頭麻痺を伴う遠位型ミオパチー (VCPDM) の病態モデルの確立と治療法開発」として、平成 26 年 9 月 22 日熊本大学学長より遺伝子組換え生物等第二種使用等計画が承認されている。また承認番号 C29-150 号「声帯および咽頭麻痺を伴う遠位型ミオパチー (VCPDM) の病態モデルの確立と治療法開発」として、平成 29 年 5 月 16 日熊本大学学長より動物実験計画が承認されている。

C. 研究結果

- 1) 野生型および変異型 MATR3 発現 AAV ベクターの骨格筋接種

野生型および変異型 MATR3 を発現する AAV ベクターをマウス前脛骨筋内に接種すると、投与 2 週後に野生型および変異型ともに筋線維の有意な小径化を認めた。しかし野生型と変異型 MATR3 ベクターを接種した骨格筋では有意差は見られなかった。MATR3 の発現は野生型 MATR3 あるいは GFP 発現骨格筋では筋核に局在したが、野生型 MATR3 発現骨格筋では筋核の腫大が見られた。一方、変異型 MATR3 発現骨格筋では、筋核の腫大とともに MATR3 のドット様筋線維内凝集を認めた。さらに p62 の筋線維内凝集は、野生型よりも変異型 MATR3 発現骨格筋で高頻度に見られた。

AAV 接種筋におけるオートファジー関連蛋白の発現を比較すると、p62 および LC3-II の発現レ

ベルは変異型 MATR3 発現骨格筋で有意に増加していた。また MATR3 の発現レベルは、野生型および変異型 MATR3 発現骨格筋で約 10 倍上昇していたが、125 kDa の全長型のみならず 90 kDa や 70 kDa の断片型のバンドが検出された。

2) 変異 MATR3 トランスジェニックマウス作成

骨格筋や運動ニューロンにおける変異 MATR3 の毒性を評価するために、CAG プロモーターを用いて変異 MATR3 (S85C) cDNA を過剰発現するトランスジェニックマウスを作製した。少なくとも 3 系統のトランスジェニックマウスを樹立し得たが、最も重症な #523 系統では平均生存期間が 36.3 週であり、中等度の #3113 および #3116 系統では 68.9 週と 85.6 週であり、健常同胞マウスの 134.1 週と比較して有意に生存期間が短縮していた。#3113 系統のマウスでは、12 週齢より後肢の異常反射が出現し、11 週齢より経時的に体重が減少し、ロータロッドやフットプリントテストによる運動機能低下がみられた。終末期のマウスでは呼吸状態が悪化し、横隔膜の高度の菲薄化と筋原性変化が見られたことより呼吸不全により死に至ることが明らかとなった。

20 週齢マウスの腓腹筋の病理解析では、筋線維の大小不同、内在核線維、縁取り空胞などの筋原性変化を認め、一部には脂肪置換や群性萎縮、連鎖状筋核もみられた。また MATR3 や p62、LC3、TDP-43 の筋線維内凝集を認め、全長型に加えて断片化あるいは高分子複合体を形成した MATR3 と TDP-43 の発現がみられた。

さらに 20 週齢マウスの脊髄病理解析では、脊髄前角の SMI-32 陽性運動ニューロンの減少と GFAP 陽性アストロサイトや Iba-1 陽性ミクログリアの増生を認めた。また脊髄前角運動ニューロンにおいて、核内 MATR3 発現の喪失と細胞質内 MATR3 および TDP-43 凝集がみられた。骨格筋と同様に、全長型に加えて断片化した MATR3 と TDP-43 の発現も認められた。心臓や肺、脾臓、肝臓、腎臓、大脳皮質など他の臓器には形態学的異常を認めなかった。

3) AAV モデルに対するラパマイシン投与

AAV モデルに対してオートファジー促進薬であるラパマイシンを腹腔内投与したところ、骨格筋内 p62 発現レベルが減少し、MATR3 や p62 凝集

を有する筋線維が減少した。

D. 考察

本研究において野生型および変異型 MATR3 発現 AAV の骨格筋接種は、同様に筋線維内異常蛋白凝集やオートファジーマーカーの上昇を伴う筋原性変化をもたらすことを明らかにした。最近の研究では、MATR3 関連ミオパチー患者骨格筋では MATR3 蛋白の発現や局在には変化がなく、ストレス顆粒形成の障害が本疾患の病態に重要との報告がある (Mensch et al., 2018)。しかし我々が樹立した 3 系統のマウスの解析では、生存期間短縮の表現型は MATR3 mRNA の発現量に依存している可能性が示されており、今後 MATR3 発現量と表現型の重症度との関連性を慎重に評価する必要がある。

MATR3 は TDP-43 と相互作用し、その反応は変異型 MATR3 (S85C) によって増強されることが報告されている (Johnson et al., 2014)。本トランスジェニックマウスにおいて、筋線維内および運動ニューロン細胞質内に TDP-43 陽性凝集体が形成され、また断片化 TDP-43 および MATR3 とともに高分子複合体が形成されていた。これらの断片化 TDP-43 および MATR3 は全長型蛋白の分解過程の中間産物と推測されるが、本疾患の病態との関連性について更なる解析が不可欠である。

ラパマイシンは ALS をはじめとする様々な神経変性疾患の治療薬となることが期待されている。Valosin containing protein (VCP) 遺伝子変異による MSP に対するラパマイシンの有効性は議論の余地が残っており (Ching and Weihl, 2013; Nalbandian et al., 2015)。今後変異型 MATR3 トランスジェニックモデルを用いた本薬の有効性の検証が必要である。

E. 結論

野生型および変異型 MATR3 は同様に筋毒性をもたらし、VCPDM や ALS を含む MSP の臨床病理学的特徴を再現した。これらのモデルは MSP の病態を解析し、MATR3 の機能を解明するための有用なツールとなることが期待される。またラパマイシンは MATR3 変異による MSP5 型の治療薬候補となることが期待された。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tawara N, Yamashita S, Kawakami K, Kurashige T, Zhang Z, Tasaki M, Yamamoto Y, Nishikami T, Doki T, Zhang X, Matsuo Y, Kimura E, Tawara A, Maeda Y, Hauschka SD, Maruyama H, Ando Y: Muscle-dominant wild-type TDP-43 expression induces myopathological changes featuring tubular aggregates and TDP-43-positive inclusions. *Exp Neurol* 309: 169-180, 2018.
- 2) Mukaino A, Tsuda M, Yamashita S, Kosaka T, Wada K, Ando Y: Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with extensive cerebral cortex symptoms: A case report. *Clin Neurol Neurosurg* 174: 217-219, 2018.
- 3) Okada M, Yamashita S, Ueyama H, Ishizaki M, Maeda Y, Ando Y: Long-term effects of edaravone on survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *eNeurologicalSci* 11: 11-14, 2018.
- 4) Yamashita S, Nakama T, Ueda M, Honda S, Kimura E, Konagaya M, Ando Y: Tongue strength in patients with subacute myelo-optico-neuropathy. *J Clin Neurosci* 47: 84-88, 2018.
- 5) Yamashita S, Tawara N: Determination of cN1A autoantibodies by cell-based immunofluorescence cytochemistry. *Methods Mol Biol* 1901: 89-94, 2019.
- 6) Kurisaki R, Ueyama H, Maeda Y, Sakamoto T, Nakahara K, Nakane S, Yamashita S, Ando Y; 2016 Kumamoto Earthquake PD Study Group. Impact of major earthquakes on Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*: 61, 130-135, 2019.
- 7) Doki T, Yamashita S, Wei FY, Hara K, Yamamoto T, Zhang Z, Zhang X, Tawara N, Hino H, Uyama E, Kurashige T, Maruyama H, Tomizawa K, Ando Y: Mitochondrial localization of PABPN1 in oculopharyngeal muscular

- dystrophy. *Lab Invest*, in press, 2019.
- 8) Zhang X, Yamashita S, Hara K, Doki T, Tawara N, Ikeda T, Misumi Y, Zhang Z, Matsuo Y, Nagai M, Kurashige T, Maruyama H, Ando Y: Mutant MATR3 mouse model to explain multisystem proteinopathy. *J Pathol*, in press, 2019.
 - 9) Kumai Y, Samejima Y, Yamashita S, Ando Y, Orita Y, Miyamoto T, Matsubara K: Assessment of oropharyngeal swallowing dysfunction in myasthenia gravis patients presenting with difficulty in swallowing. *Auris Nasus Larynx*, in press, 2019.
 - 10) 山下 賢, 安東由喜雄 . 封入体筋炎と自己抗体 . *BRAIN and NERVE* 70: 449-457, 2018.
 - 11) 山下 賢 . ALS 患者の薬物療法選択における意思決定支援 . *難病と在宅ケア* 24: 18-21, 2018.
 - 12) 山下 賢 . 10 章 遺伝子、その他難病における診断・治療の現状と求める医薬品・医療機器・再生医療像 第 5 節 封入体筋炎 . 希少疾患用医薬品の適応拡大と事業性評価 No. 1969 . 東京: 技術情報協会; 465-471, 2018.
 - 13) 山下 賢 . 封入体筋炎における自己抗体の意義は? *週刊日本医事新報* 4940: 54-55, 2018.
2. 学会発表
- 1) Yamashita S, Ikeda T, Tawara N, Zhang X, Doki T, Matsuo Y, Zhang Z, Hara K, Ando Y: Clinical differences between sporadic inclusion body myositis with and without intramuscular amyloid-like deposits. The XVI International Symposium on Amyloidosis, KKR Hotel Kumamoto, Kumamoto, Japan, March 26, 2018.
 - 2) Hara K, Yamashita S, Zhang X, Tawara N, Doki T, Zhang Z, Matsuo Y, Nagai M, Ando Y: Intramyofiber amyloid deposits of transgenic mice overexpressing mutant Matrin 3 are involved in the pathogenesis of Vocal Cord Pharyngeal Distal Myopathy. The XVI International Symposium on Amyloidosis, KKR Hotel Kumamoto, Kumamoto, Japan. March 26, 2018.
 - 3) 山下 賢: 封入体筋炎. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌 (シンポジウム), May 23, 2018.
 - 4) Yamashita S, Tawara N, Ikeda T, Zhang X, Doki T, Matsuo Y, Zhang Z, Hara K, Ando Y: Clinical characteristics of sporadic inclusion body myositis with anti-NT5C1A antibodies. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌, May 23, 2018.
 - 5) Tawara N, Yamashita S, Zhang Z, Zhang X, Hara K, Doki T, Matsuo Y, Nakane S, Ando Y: Generation of novel active immunization model of sporadic inclusion body myositis. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌, May 23, 2018.
 - 6) Zhang X, Yamashita S, Tawara N, Doki T, Hara K, Zhang Z, Ando Y: Overexpression of mutant MATR3 recapitulates clinicopathological features of VCPDM and ALS in mice. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌, May 24, 2018.
 - 7) 栗崎玲一、上山秀嗣、前田 寧、阪本徹郎、中原圭一、中根俊成、山下 賢、安東由喜雄: 熊本地震を経験したパーキンソン病患者の地震に対する思い-多施設共同アンケート調査-. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌, May 26, 2018.
 - 8) Hara K, Zhang X, Yamashita S, Tawara N, Doki T, Zhang Z, Ando Y: Similarity of pathological features between patients with VCPDM and mice injected with AAV vectors. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌, May 26, 2018.
 - 9) Zhang Z, Yamashita S, Tawara N, Doki T, Zhang X, Hara K, Ando Y: The relationship between myofiber necrosis and CD59 levels in immune mediated necrotizing myopathy. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌, May 26, 2018.
- 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
多系統蛋白質症（MSP）の疾患概念確立および診断基準作成、診療体制構築に関する研究班
分担研究報告書

hnRNPA1 変異を伴う多系統蛋白質症（MSP）3 型の新規家系探索

研究分担者 青木正志 東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野

共同研究者 割田 仁¹、井泉瑠美子^{1,2}、池田謙輔¹、鈴木直輝¹、高橋俊明⁴、豎山真規¹、
西山亜由美¹、城田松之³、舟山 亮³、中山啓子³、三橋里美⁵、西野一三⁵、
新堀哲也²、青木洋子²

¹ 東北大学病院神経内科、² 東北大学大学院医学系研究科遺伝医療学分野、

³ 同細胞増殖制御分野、⁴ 国立病院機構仙台西多賀病院、

⁵ 精神・神経医療研究センター

研究要旨 多系統蛋白質症（MSP）の疾患概念を確立し、診断基準を含めた診療体制構築をおこなって厚生労働行政に資するため、研究分担者らが本邦で初めて報告した MSP3 型関連 hnRNPA1 変異をさらに広く検索し、新たな MSP3 型家系の発見を試みた。合わせて自験 MSP3 型患者より樹立した iPS 細胞を用い、運動ニューロンおよび骨格筋細胞に分化誘導したヒト細胞モデルの検討も開始した。

A. 研究目的

新たな MSP 症例を発見し、疾患概念の確立に寄与する。合わせて MSP 患者より iPS 細胞を樹立し、運動ニューロンあるいは骨格筋細胞に分化誘導してヒト細胞モデルの作出を試みる。

B. 研究方法

縁取り空胞を伴う封入体ミオパチーおよび家族性の筋萎縮性側索硬化症（ALS）末梢血単核球由来 DNA 試料を対象に全エクソーム解析を行った。MSP3 型関連 hnRNPA1 変異を伴う純粋封入体ミオパチー2 家系（各 1 名）患者の末梢血単核球にエピソーマルベクターを用いて Yamanaka 四因子を導入し、iPS 細胞を樹立した。このうち 1 名の患者由来 iPS 細胞より骨格筋細胞を分化誘導し、細胞表現型の解析を開始した。

（倫理面への配慮）

本研究は東北大学大学院医学系研究科倫理委員会にて承認を得ており（「遺伝性筋疾患における遺伝子解析」（受付番号：2012-1-563, 2014-1-358, 2016-1-822, 2016-1-823）、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を順守している。

C. 研究結果

生検筋病理学的検査で縁取り空胞を伴う封入体ミオパチー4家系（家族性3家系、孤発性1名）および家族性ALSが疑われる34家系を対象とした全エクソーム解析では、既知のMSP関連遺伝子変異は見出せなかった。患者由来iPS細胞から分化誘導した骨格筋細胞を対象に多重免疫細胞化学をおこない、酸化ストレス負荷による細胞質内RNA顆粒形成を確認した。これらの一部はhnRNPA1共陽性であった。ストレス回復後にはRNA顆粒を認めなくなる一方で、hnRNPA1陽性顆粒が残存した。健常者由来iPS細胞ではストレス回復後のhnRNPA1陽性顆粒はみられなかった。

D. 考察

上述の細胞質内 hnRNPA1 陽性顆粒形成は p62 と共局在することから生検筋病理の封入体形成過程を部分的に再現している可能性があるが、isogenic 対照株や複数の患者由来 iPS 細胞株を用いた検索を要する。

E. 結論

MSP は希少な遺伝性疾患群と考えられるが、縁取り空胞を伴う封入体ミオパチーや ALS-前頭側頭型認知症 (FTD) の孤発例に低浸透率の MSP 関連遺伝子変異を見出す可能性があり、典型的な家系以外にも広く網羅的遺伝子解析を実施する意義がある。

今後、全国的規模での症例集積とその遺伝学的背景の解明をおこない、患者由来 iPS 細胞を用いた病態解明研究が期待される。

F. 健康危険情報
特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし。

2. 学会発表
該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

該当なし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
多系統蛋白質症（MSP）の疾患概念確立および診断基準作成、診療体制構築に関する研究班
分担研究報告書

封入体筋炎のエクソーム解析

研究分担者 勝野雅央 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

共同研究者 中村亮一¹、村上あゆ香¹、野田成哉¹、木村正剛¹、熱田直樹¹

¹名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

研究要旨 封入体筋炎(Inclusion Body Myositis: IBM)は主に 50 歳以上に発症する特発性の炎症性筋疾患である。筋生検では骨格筋に縁取り空胞(Rimmed vacuole)を生じ、炎症細胞浸潤を伴う。大部分は孤発性であるが、まれに親子や兄弟で発症したという報告が散見される。封入体筋炎 42 例のエクソーム解析を施行し、多系統蛋白質症関連遺伝子、封入体筋炎関連遺伝子や家族性筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因遺伝子の variant を解析し、3 例(7.1%)に *SQSTM1* 遺伝子の rare variant を認めた。また、封入体筋炎で過去に報告のあった遺伝子、ALS 関連遺伝子において、それぞれ 8 例(19.0%)と 4 例(9.5%)に rare variant を認めた。封入体筋炎にも MSP や ALS などの既知の遺伝子が関連している可能性が示唆され、症例数を追加した上での更なる検討が必要と思われる。

A. 研究目的

封入体筋炎(Inclusion Body Myositis: IBM)は主に 50 歳以上に発症する特発性の炎症性筋疾患である。男性に多く発症し、主に大腿四頭筋や手指屈筋群が侵され、進行性に筋力低下と筋萎縮をきたす。筋生検では骨格筋に縁取り空胞(Rimmed vacuole)を生じ、炎症細胞浸潤を伴う。大部分は孤発性であるが、まれに親子や兄弟で発症したという報告が散見される。

近年、*VCP*、*hnRNPA1*、*hnRNP2B1*、*SQSTM1*、*MATR3* などの遺伝子変異により、封入体ミオパチーや骨パジェット病、運動ニューロン疾患などを発症することが明らかとなり、多系統蛋白質症(multiple system proteinopathy:MSP)の概念が提唱されている。

今回、封入体筋炎のエクソーム解析を施行し、封入体筋炎関連遺伝子、多系統蛋白質症関連遺伝子や家族性筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因遺伝子の variant を解析した。

B. 研究方法

2005 年から 2017 年までに名古屋大学神経内科において筋生検で封入体筋炎と診断した 42 例を

対象に、筋生検検体から DNA を抽出し、Illumina 社 HiSeq2500 を用いて全エクソン解析を施行した。シーケンサーから得られた配列データを、ヒト標準配列(hg19)を基にしてマッピングを行ない、アミノ酸置換を伴う variant を抽出した。抽出された variant のうち、MSP 関連遺伝子(*VCP*、*hnRNPA1*、*hnRNP2B1*、*SQSTM1*、*MATR3*)、IBM について、文献上変異の報告のあった遺伝子(*FLJ14816*、*CCR3*、*STARD3*、*SETD4*、*SGPL1*、*NOTCH4*、*BAG3*、*FLNC*、*MYHC2A*、*ZASP*、*LC3*、*FYCO1*)、家族性 ALS 原因遺伝子(*SOD1*、*ALS2*、*SETX*、*SPG11*、*FUS*、*VAPB*、*ANG*、*PFN1*、*TARDBP*、*FIG4*、*OPTN*、*TBK1*、*ERBB4*、*UBQLN2*、*SIGMAR1*、*CHMP2B*、*TUBA4A*、*CHCHD10*)及び *GNE* 遺伝子のエクソン領域の variant を抽出し、dbSNP や ExAC、HGMD などのデータベースを参照し、既知の遺伝子変異の有無や病原性が疑われる variant を抽出した。

(倫理面への配慮)

本研究は名古屋大学大学院医学系研究科生命倫理審査委員会で承認されている。遺伝子解析にあたっては、全例文書でのインフォームドコンセ

ントを得た。

C. 研究結果

MSP関連遺伝子に関しては、*SQSTM1* 遺伝子において、2例に日本人孤発性ALSで報告のあるrare variantを認め、1例にnonsense変異を認めた。

IBM関連遺伝子に関しては、*NOTCH4*に2例、*BAG3*に2例、*FLNC*に2例、*STARD3*に1例、*SGPL1*に1例の計8例にrare variantを認めた。

ALS関連遺伝子に関しては、*TARDBP*、*FUS*にrare variantは認めなかったが、*SETX*、*SPG11*、*FIG4*、*CHCHD10*の各遺伝子に1例ずつ計4例にrare variantを認めた。

D. 考察

過去に欧米人 IBM 患者におけるエクソーム解析結果と比較すると、欧米人では*SQSTM1* 遺伝子の rare variant が 2.2%であったのに対し、日本人では 7.1%と頻度が多い傾向がみられた。また、欧米人 IBM 患者には*VCP* 遺伝子変異を 1.7%から 2.5%に認めていたが、日本人では認めておらず、症例数を追加した上での更なる検討が必要と思われた。

E. 結論

42 例の封入体筋炎患者のエクソーム解析を施行し、3 例(7.1%)に*SQSTM1* 遺伝子の rare variant を認めた。また、封入体筋炎で過去に報告のあった遺伝子、ALS 関連遺伝子において、それぞれ 8 例(19.0%)と 4 例(9.5%)に rare variant を認め、封入体筋炎にも MSP や ALS などの既知の遺伝子が関連している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ikenaka K, Atsuta N, Maeda Y, Hotta Y, Nakamura R, Kawai K, Yokoi D, Hirakawa A, Taniguchi A, Morita M, Mizoguchi K, Mochizuki H, Kimura K, **Katsuno M**, Sobue G: Increase of arginine dimethylation correlates with the

progression and prognosis of ALS. *Neurology*. 2019 in press.

- 2) Masuda M, Watanabe H, Tanaka Y, Ohdake R, Ogura A, Yokoi T, Imai K, Kawabata K, Riku Y, Hara K, Nakamura R, Atsuta N, **Katsuno M**, Sobue G: Age-related impairment in Addenbrooke's cognitive examination revised scores in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2018 in press.
- 3) **Katsuno M**, Sahashi K, Iguchi Y, Hashizume A: Preclinical progression of neurodegenerative diseases. *Nagoya J Med Sci*. 80:289-298, 2018.
- 4) Tohnai G, Nakamura R, Sone J, Nakatochi M, Yokoi D, **Katsuno M**, Watanabe H, et al: Frequency and characteristics of the TBK1 gene variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*. 64:158.e15-.e19, 2018.
- 5) 熱田直樹、**勝野雅央**:【「しびれ感」の多彩な原因とその対応】主要疾患としびれ感、その対応 ALS(筋萎縮性側索硬化症). *Clinical Neuroscience*. 36:451-452, 2018.
- 6) 熱田直樹、橋詰淳、祖父江元、**勝野雅央**:【神経・筋疾患に対する治療の進歩】運動ニューロン疾患. *日本内科学会雑誌*. 107:1477-1485, 2018.
- 7) 山田晋一郎、橋詰淳、**勝野雅央**:【研修医が知っておきたい神経疾患の診断と治療】運動ニューロン疾患. *月刊レジデント*. 11:31-39, 2018.

2. 学会発表

- 1) 野田成哉、村上あゆ香、木村正剛、中西浩隆、飯島正博、小池春樹、**勝野雅央**: 封入体筋炎患者に対する薬物治療の選択. 第 59 回日本神経学会学術大会、札幌、May 26, 2018.
- 2) 原田祐三子、村上あゆ香、野田成哉、木村正剛、坪井崇、熱田直樹、**勝野雅央**: 封入体ミオパチーに骨 Paget 病を合併し multisystem proteinopathy を疑われた一例. 第 151 回日本神経学会東海・北陸地方会、名古屋、Jun 23, 2018.

- 3) 吉田有佑、原一洋、村上あゆ香、中村亮一、井口洋平、熱田直樹、**勝野雅央**: 家族歴のある封入体ミオパチーの1例. 第151回日本神経学会東海・北陸地方会、名古屋、Jun 23, 2018.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
多系統蛋白質症（MSP）の疾患概念確立および診断基準作成、診療体制構築に関する研究班
分担研究報告書

当院における VCP 遺伝子変異例

研究分担者 高橋祐二 国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科

共同研究者 藤本彰子¹、森まどか¹、西野一三²、井上道雄²、大矢寧¹

¹ 国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科

² 国立精神・神経研究センター 神経研究所 疾病研究第一部

研究要旨 当院で経験した VCP 遺伝子変異症例を 1 例新たに追加報告する。症例は 51 歳男性、筋ジストロフィーの家族歴を持ち、38 歳腰痛と体幹筋力低下で発症し、徐々に四肢近位筋に筋力低下を来した。筋力低下以外にも上肢の感覚障害、頻尿を認めた。認知症と骨病変は認めなかった。針筋電図では fib/PSW を認め干渉の低下を認めた。筋病理所見は縁取り空砲と神経原性変化の両方を認めた。VCP 遺伝子異常は p.R155H であった。昨年発表した 4 症例と合わせて、認知症、骨病変は認めず、アジア系では稀であるという既報告に矛盾しなかった。

A. 研究目的

当院で経験した VCP 遺伝子変異症例において、昨年度発表した 4 症例に加えて新たに 1 症例追加報告し、臨床的特徴や筋病理所見を明らかにする。

B. 研究方法

VCP 遺伝子変異症例の臨床的特徴、筋病理所見、遺伝子変異部位を、診療録より後方視的に検討した。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析についてはヒトゲノム・遺伝子解析研究の倫理指針に則って、倫理委員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果

症例は 51 歳男性。家族歴は父が類症で、母方の甥が先天性筋ジストロフィーのため 14 歳で死去。現病歴は、38 歳で腰痛が出現しお腹を突き出すような姿勢で歩行するようになった。41 歳で両側大腿筋に有痛性筋痙攣を起こすようになった。48 歳でしゃがみ立ちや階段昇降時に下肢近位筋の脱力を自覚、両側大腿の筋萎縮を認めた。鉄棒懸垂の際に上肢筋の筋力低下を認めた。50 歳で登攀性起

立となり、51 歳で連続平地歩行は 50m 程度となり膝折れするようになった。神経学的所見は、下肢優位、近位筋優位の筋力低下、両上肢の感覚障害、頻尿を認めた。針筋電図では上下肢で fib/PSW を認め干渉は低下していた。前脛骨筋・上腕二頭筋から筋生検を行い病理所見としては、縁取り空砲と群集萎縮を認めた。VCP 遺伝子変異は既知変異 (p.R155H) であった。認知症、骨病変は認めなかった。

D. 考察

アジア系では認知症や骨病変は稀であるという既知報告と同様、当病院で経験した 5 症例全例で認知症、骨病変は認めなかった。今回報告例では同一変異を有する既報告例と同様頻尿を認め、p.R155H 変異陽性例の特徴である可能性が示唆された。

E. 結論

多系統蛋白質症はミオパチー、ALS、筋ジストロフィーなど様々な表現型を示す。認知症や骨病変は本邦では稀である。p.R155H 変異陽性例は頻尿が特徴的であることが示唆される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tohnai G, Nakamura R, Sone J, Nakatochi M, Yokoi D, Katsuno M, Watanabe H, Watanabe H, Ito M, 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, Onodera O, Naruse H, Mitsui J, Takahashi Y, Goto J, Ishiura H, Morishita S, Yoshimura J, Doi K, Tsuji S, Nakashima K, Kaji R, Atsuta N, Sobue G, Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis R. Frequency and characteristics of the TBK1 gene variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis: *Neurobiol Aging* 64:158 e115-158 e119, 2018.
- 2) Naruse H, Ishiura H, Mitsui J, Takahashi Y, Matsukawa T, Tanaka M, Doi K, Yoshimura J, Morishita S, Goto J, Toda T, Tsuji S: Burden of rare variants in causative genes for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) accelerates age at onset of ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Epub Ahead of Print].
- 3) Naruse H, Ishiura H, Mitsui J, Date H, Takahashi

Y, Matsukawa T, Tanaka M, Ishii A, Tamaoka A, Hokkoku K, Sonoo M, Segawa M, Ugawa Y, Doi K, Yoshimura J, Morishita S, Goto J, Tsuji S. Molecular epidemiological study of familial amyotrophic lateral sclerosis in Japanese population by whole-exome sequencing and identification of novel HNRNPA1 mutation: *Neurobiol Aging* 61:255 e259-255 e216, 2018.

- 4) Inoue M, Iida A, Hayashi S, Mori-Yoshimura M, Nagaoka A, Yoshimura S, Shiraishi H, Tsujino A, Takahashi Y, Nonaka I, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I. Two novel VCP missense variants identified in Japanese patients with multisystem proteinopathy: *Hum Genome Var* 5:9, 2018.

2. 学会発表

関連する演題なし。

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

研究成果の刊行に関する一覧表

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
Masuda M, Watanabe H, Tanaka Y, Ohdake R, Ogura A, Yokoi T, Imai K, Kawabata K, Riku Y, Hara K, Nakamura R, Atsuta N, Katsuno M, Sobue G	Age-related impairment in Addenbrooke's cognitive examination revised scores in patients with amyotrophic lateral sclerosis.	Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration	31	1-7	2018
Mukaino A, Tsuda M, Yamashita S, Kosaka T, Wada K, Ando Y	Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with extensive cerebral cortex symptoms: A case report.	Clin Neurol Neurosurg	174	217-219	2018
Tohnai G, Nakamura R, Sone J, Nakatochi M, Yokoi D, Katsuno M, Watanabe H, Watanabe H, Ito M, 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, Onodera O, Naruse H, Mitsui J, Takahashi Y, Goto J, Ishiura H, Morishita S, Yoshimura J, Doi K, Tsuji S, Nakashima K, Kaji R, Atsuta N, Sobue G, Japanese Consortium for	Frequency and characteristics of the TBK1 gene variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis.	Neurobiol Aging	64	158.e15-158.e19	2018

研究成果の刊行に関する一覧表

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
Amyotrophic Lateral Sclerosis					
Okada M, Yamashita S, Ueyama H, Ishizaki M, Maeda Y, Ando Y	Long-term effects of edaravone on survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis.	eNeurologicalSci	11	11-14	2018
Naruse H, Ishiura H, Mitsui J, Date H, Takahashi Y, Matsukawa T, Tanaka M, Ishii A, Tamaoka A, Hokkoku K, Sonoo M, Segawa M, Ugawa Y, Doi K, Yoshimura J, Morishita S, Goto J, Tsuji S	Molecular epidemiological study of familial amyotrophic lateral sclerosis in Japanese population by whole-exome sequencing and identification of novel HNRNPA1 mutation.	Neurobiol Aging	61	255.e9-255.e16	2018
Tawara N, Yamashita S, Kawakami K, Kurashige T, Zhang Z, Tasaki M, Yamamoto Y, Nishikami T, Doki T, Zhang X, Matsuo Y, Kimura E, Tawara A, Maeda Y, Hauschka SD, Maruyama H, Ando Y	Muscle-dominant wild-type TDP-43 expression induces myopathological changes featuring tubular aggregates and TDP-43-positive inclusions.	Exp Neurol	309	69-180	2018
Katsuno M, Sahashi K, Iguchi Y, Hashizume A	Preclinical progression of neurodegenerative diseases.	Nagoya Journal of Medical Science	80	289-298	2018
Yamashita S, Nakama T, Ueda M, Honda S, Kimura E, Konagaya M, Ando Y	Tongue strength in patients with subacute myelo-optico-neuropathy.	J Clin Neurosci	47	84-88	2018
Inoue M, Iida A,	Two novel VCP missense	Hum Genome Var	5	9	2018

研究成果の刊行に関する一覧表

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
Hayashi S, Mori-Yoshimura M, Nagaoka A, Yoshimura S, Shiraishi H, Tsujino A, Takahashi Y, Nonaka I, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I	variants identified in Japanese patients with multisystem proteinopathy.				
山下 賢	ALS 患者の薬物療法選択における意思決定支援.	難病と在宅ケア	24	18-21	2018
熱田 直樹、 勝野 雅央	【「しびれ感」の多彩な原因とその対応】主要疾患としびれ感、その対応 ALS(筋萎縮性側索硬化症).	Clinical Neuroscience	36	451-452	2018
山田 晋一郎、 橋詰 淳、 勝野 雅央	【研修医が知っておきたい神経疾患の診断と治療】運動ニューロン疾患.	月刊レジデント	11	31-39	2018
熱田 直樹、 橋詰 淳、 祖父江 元、 勝野 雅央	神経・筋疾患に対する治療の進歩】運動ニューロン疾患.	日本内科学会雑誌	107	1477-1485	2018
山下 賢、 安東 由喜雄	封入体筋炎と自己抗体.	BRAIN and NERVE	70	449-457	2018
山下 賢	封入体筋炎における自己抗体の意義は？	週刊日本医事新報	4940	54-55	2018
Kumai Y, Samejima Y, Yamashita S, Ando Y, Orita Y, Miyamoto T, Matsubara K	Assessment of oropharyngeal swallowing dysfunction in myasthenia gravis patients presenting with difficulty in swallowing.	Auris Nasus Larynx	46	390-396	2019
Naruse H, Ishiura H, Mitsui J, Takahashi Y, Matsukawa T, Tanaka M, Doi K, Yoshimura J, Morishita S, Goto J, Toda T, Tsuji S	Burden of rare variants in causative genes for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) accelerates age at onset of ALS.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	90	537-542	2019
Kurisaki R, Ueyama H, Maeda Y, Sakamoto T, Nakahara K,	Impact of major earthquakes on Parkinson's disease.	J Clin Neurosci	61	130-135	2019

研究成果の刊行に関する一覧表

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
Nakane S, Yamashita S, Ando Y, 2016 Kumamoto Earthquake PD Study Group					
Ikenaka K, Atsuta N, Maeda Y, Hotta Y, Nakamura R, Kawai K, Yokoi D, Hirakawa A, Taniguchi A, Morita M, Mizoguchi K, Mochizuki H, Kimura K, Katsuno M, Sobue G	Increase of arginine dimethylation correlates with the progression and prognosis of ALS.	Neurology	92	e1868-e1877	2019
Doki T, Yamashita S, Wei FY, Hara K, Yamamoto T, Zhang Z, Zhang X, Tawara N, Hino H, Uyama E, Kurashige T, Maruyama H, Tomizawa K, Ando Y	Mitochondrial localization of PABPN1 in oculopharyngeal muscular dystrophy.	Lab Invest		in press	2019
Zhang X, Yamashita S, Hara K, Doki T, Tawara N, Ikeda T, Misumi Y, Zhang Z, Matsuo Y, Nagai M, Kurashige T, Maruyama H, Ando Y	Mutant MATR3 mouse model to explain multisystem proteinopathy.	J Pathol		in press	2019

研究成果の刊行に関する一覧表

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
Yamashita S, Tawara N	Determination of cN1A autoantibodies by cell-based immunofluorescence cytochemistry.	Gunnar Houen	Methods Mol Biol	Human Press	New York	2019	89-94
山下 賢	封入体筋炎.		希少疾患用医 薬品の適応拡 大と事業性評 価	技術情報 協会	東京	2018	465-471

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））

**多系統蛋白質症(MSP)の疾患概念確立および
診断基準作成、診療体制構築に関する研究班
(H29-難治等(難)-一般-001)**

平成 30 年度 研究班会議プログラム・抄録集

研究代表者： 熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学

山下 賢

日 時 平成 31 年 2 月 1 日(金) 14:55 ~ 16:05

会 場 都市センターホテル 606 号室

東京都千代田区平河町 2-4-1

<https://www.rihga.co.jp/toshicenter/>

お願い：演題発表時間 10 分（発表 6 分、討論 4 分）

発表者はご自身の PC をご持参くださいますようお願いいたします。

研究班事務局：原健太郎、奥村祐加
〒860-8556 熊本県熊本市中央区本荘 1-1-1
熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学
TEL 096-373-5893 FAX 096-373-5895

開会挨拶 14:55 ~ 15:00 **研究代表者** 山下 賢

特別講演 **座長** 山下 賢

骨パジェット病に関するミニレクチャー

国立病院機構 大阪南医療センター 統括診療部長 橋本 淳先生

MSP 班員研究発表 15:15 ~ 15:45

座長 山下 賢

1. 当院における VCP 遺伝子変異症例 (追加報告) (15:15 ~ 15:25)

研究分担者：高橋 祐二

所属：国立精神・神経医療研究センター 病院 神経内科

研究協力者：藤本彰子 (ふじもと あきこ)¹⁾、森 まどか¹⁾、西野 一三²⁾、大矢 寧¹⁾、
木村 円¹⁾

研究協力者所属：1) 国立精神・神経医療研究センター 病院 脳神経内科

2) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第一部

2. 封入体筋炎のエクソーム解析 (15:25 ~ 15:35)

研究分担者：勝野 雅央

所属：名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学

研究協力者：中村亮一 (なかむら りょういち)、村上あゆ香、野田成哉、木村正剛、
熱田直樹

研究協力者所属：名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学

3. hnRNPA1 変異による純粋封入体ミオパチー骨格筋病態の解明 (15:35 ~ 15:45)

研究分担者：青木 正志

所属：東北大学 神経内科

研究協力者：○池田謙輔 (いけだ けんすけ)、割田 仁、鈴木直輝、井泉瑠美子、中村尚子
光澤志緒、四條友望、秋山徹也、小野洋也、西山亜由美

研究協力者所属：東北大学 神経内科

総合討論：MSP 診断基準について

15:45～16:00

進行 山下 賢、割田 仁

閉会挨拶

16:00～16:05

研究代表者 山下 賢

【演題名】骨パジェット病に関するミニレクチャー**【演者名】**

氏名： 橋本 淳（はしもと じゅん）先生

所属：国立病院機構 大阪南医療センター（統括診療部長）

骨 Paget 病(Paget ' s disease of bone (PDB))は、 罹患骨（単骨性と多骨性がある）局所で、異常に亢進した骨吸収とそれに引き続く過剰な骨形成（骨リモデリングの異常）が生じる結果、骨微細構造の変化と骨の腫大・変形をきたす疾患である。わが国では Paget の発音が誤って記載された経緯があるが、「骨パジェット病」という正しい病名で述べられることが望まれる。PDB は、英国を含め欧州の南地域や米国の高齢者ではごくありふれた骨疾患であるが、アジア、アフリカ地域では有病率が極めて低く、わが国では、全年齢での人口比 100 万人に 2.3 名の有病率である¹⁾。わが国で実施された全国調査の結果では、75%が有症候性で、腰痛、股部痛、殿部痛、膝関節痛などの疼痛が多い¹⁾。罹患骨自体の疼痛に加えて、罹患骨変形による二次性の変形性股関節症・膝関節症による疼痛、下肢長管骨凸側にみられる fissure fracture も疼痛の原因となる。次に多い症状は外観上の変形で、頭蓋骨、顎骨、鎖骨など目立つ部位の腫脹・肥大や大腿骨の弯曲がみられる。顎骨の変形に伴い咬合異常などの歯科的な障害を伴うこともある。変形に伴う脳神経症状（難聴、視力障害など）や脊柱管狭窄症による神経症状をきたすこともある。稀ではあるが PDB 罹患骨が肉腫化することもある(1.8%)¹⁾。PDB では、罹患骨局所の骨代謝回転亢進を反映して骨型アルカリフォスファターゼ(BAP) の上昇に伴い血清アルカリフォスファターゼ(ALP)値も上昇するが、ALP 値が正常範囲の PDB 患者が 10～15%存在するため¹⁾、ALP 値による診断と治療効果が困難な症例では ALP 以外のマーカーの使用が有用と考えられる。罹患部位の単純 X 線所見は診断上重要であり、これによりほぼ診断がなされるので読影技術は必須である。2005 年に日本整形外科学会認定の 2,320 施設に配布された「骨パジェット病アトラス」(日本骨粗鬆症学会:PDB の診断と治療ガイドライン委員会編著)など^{2),3)}を利用して画像診断に慣れることが肝要である。X 線像は骨の病態に対応し、早期（骨溶解の時期）、中期（骨溶解と骨新生の混合期）、晩期（骨硬化の時期）の各々の時期により変化する。硬化像と透亮像が混在しつつ増加した骨陰影と、局所骨の肥大・弯曲を読影すること、一つの骨梁が太くなりながらその数は減少していることを読む点がコツである。診断は PDB の X 線像所見、血清 ALP 高値あるいは正常（低 ALP 血症ではない）、骨シンチグラフィの高集積所見が揃えば確定診断となる⁴⁾。骨シンチグラフィ所見が正常であれば他の鑑別診断を考える。骨腫瘍との鑑別が困難な場合に骨生検を行うが、通常骨生検は必要ない。治療の第一選択薬はリセドロネート 17.5mg/day 56 日連続投与であり、すでに我が国でも広く用いられるに至っている⁵⁾。初回クール終了後の疼痛の寛解や血清 ALP の低下を確認し、疼痛や血清 ALP の再上昇をきたすまでは休薬し経過観察を行う。手術に際しては、人工股関節全置換術のような待機手術前に、易出血性の罹患骨からの出血を減少させる目的での病勢コントロールが大切である。

- 1) Hashimoto J, et al.: Prevalence and clinical features of Paget's disease of bone in Japan. J Bone Miner Metab 2006; 24: 186-90.
- 2) 日本骨粗鬆症学会 PDB の診断と治療ガイドライン委員会編:骨パジェット病アトラス. ライフサイエンス出版 2005 (Osteoporosis Jpn 13(1) 別冊).
- 3) 橋本 淳, 他: 骨パジェット病の画像所見. 腎と骨代謝 2011;24 : 111-121.
- 4) Takata S, et al.: Guidelines for diagnosis and management of Paget ' s disease of bone in Japan. J Bone Miner Metab 2006; 24: 359-367.
- 5) Yoh K, et al. Efficacy, tolerability, and safety of risedronate in Japanese patients with Paget ' s disease of bone. J Bone Miner Metab 2010; 28: 468-476.

【演題名】当院における VCP 遺伝子変異症例（追加報告）**【演者名】**

氏名： 藤本 彰子（ふじもと あきこ）¹⁾、森 まどか¹⁾、西野 一三²⁾、
大矢 寧¹⁾、木村 円¹⁾、高橋 祐二¹⁾

所属：1) 国立精神・神経医療研究センター 病院 脳神経内科

2) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第一部

【目的】

当院で経験した VCP 遺伝子変異症例において、昨年度発表した 4 症例に加えて新たに 1 症例追加報告し、多系統蛋白質症の臨床的特徴や筋病理所見、遺伝子変異部位を明らかにする。

【方法】

VCP 遺伝子変異症例の臨床的特徴、筋病理所見、遺伝子変異部位を、診療録より後方視的に検討した。

【結果および考察】

症例は 51 歳、男性。父と母方従兄弟に類症を認める。38 歳時に腰背筋の筋力低下と腰痛で発症し、41 歳時に両側大腿筋の muscle clamp を来すようになった。48 歳時に両上下肢の筋力低下を自覚し、50 歳時 Gowers sign 陽性、51 歳時に歩行時に膝折れするようになった。肢帯型筋ジストロフィーを疑われ当院へ紹介された。認知機能は正常、体幹・四肢近位筋優位の筋力低下を軽度認め、腱反射は下肢で低下を認めた。末梢神経障害を認め、骨病変の指摘はなかった。上腕二頭筋と前脛骨筋の筋生検を行った。筋病理所見は多数の縁取り空胞と神経原性変化を認めた。VCP 遺伝子変異(p.R155H)を認めた。

昨年度に報告した 4 例も含めると、診断前の疑い病名は封入体筋炎、遠位型ミオパチー、筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症と多彩であった。末梢神経障害は 3/5 例に認めたが、明らかな認知機能障害・骨病変の合併は認めなかった。筋病理所見は施行された 3 例全例において縁取り空胞と神経原性変化を認めた。VCP 遺伝子変異部位は、全例ミスセンス変異であり N 末端側に認めた。

【結論】

VCP 遺伝子変異は骨格筋、末梢神経（運動神経、感覚神経、自律神経）、骨、中枢神経など幅広い障害を来し、臨床像は多彩である。

【演題名】封入体筋炎のエクソーム解析

【演者名】

氏名： 中村亮一（なかむら りょういち）、中村亮一、村上あゆ香、野田成哉、木村正剛、
熱田直樹、勝野雅央、

所属：名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科

【背景及び目的】

封入体筋炎(Inclusion Body Myositis: IBM)は主に 50 歳以上に発症する特発性の炎症性筋疾患である。男性に多く発症し、主に大腿四頭筋や手指屈筋群が侵され、進行性に筋力低下と筋萎縮をきたす。筋生検では骨格筋に縁取り空胞(Rimmed vacuole)を生じ、炎症細胞浸潤を伴う。大部分は孤発性であるが、まれに親子や兄弟で発症したという報告が散見される。

近年、*VCP*, *hnRNPA1*, *hnRNP2B1*, *SQSTM1*, *MATR3* などの遺伝子変異により、封入体ミオパチーや骨パジェット病、運動ニューロン疾患などを発症することが明らかとなり、多系統蛋白質症(multiple system proteinopathy: MSP)の概念が提唱されている。

今回、封入体筋炎のエクソーム解析を施行し、封入体筋炎関連遺伝子、多系統蛋白質症関連遺伝子や家族性筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因遺伝子の variant を解析した。

【方法】

2005 年から 2017 年までに名古屋大学脳神経内科において筋生検で封入体筋炎と診断した 42 例を対象に、筋生検検体から DNA を抽出し、Illumina 社 HiSeq2500 を用いて全エクソン解析を施行した。シーケンサーから得られた配列データを、ヒト標準配列(hg19)を基にしてマッピングを行ない、アミノ酸置換を伴う variant を抽出した。抽出された variant のうち、IBM について、文献上変異の報告のあった遺伝子(*STARD3*, *STED4*, *SGPL1*, *NOTCH4*, *BAG3*, *FLNC*, *MYHC2A*, *ZASP* など)、MSP 関連遺伝子(*VCP*, *hnRNPA1*, *hnRNP2B1*, *SQSTM1*, *MATR3*)、家族性 ALS 原因遺伝子(*SOD1*, *ALS2*, *SETX*, *SPG11*, *FUS*, *ANG*, *TARDBP*, *FIG4*, *OPTN*, *UBQLN2*, *SIGMAR1*, *CHMP2B*, *PFN1*, *ERBB4*, *TUBA4A*, *TBK1* など)及び *GNE* 遺伝子の領域の variant を抽出し、dbSNP や ExAC、HGMD などのデータベースを参照し、既知の遺伝子変異の有無や病原性が疑われる variant を抽出した。

【結果および考察】

42 例中 1 例に *SQSTM1* 遺伝子に孤発性 ALS で報告されている遺伝子変異を見出した。*VCP*, *hnRNPA1*, *hnRNP2B1*, *MATR3* には病原性が疑われる variant は認めなかった。また、*STARD3*、*BAG3*、*SGPL2* などにこれまでに報告のない variant を認めたが、その病的意義は不明で VUS と考えた。

【結論】

42 例中 1 例に *SQSTM1* 遺伝子に孤発性 ALS で報告されている遺伝子変異を見出した。今後、その病的意義について検討していく。

【演題名】 *hnRNPA1* 変異による純粋封入体ミオパチー骨格筋病態の解明**【演者名】**

氏名：○池田謙輔（いけだけんすけ）、割田 仁、鈴木直輝、井泉瑠美子、中村尚子、光澤志緒
四條友望、秋山徹也、小野洋也、西山亜由美、青木正志

所属：東北大学神経内科

【目的】

新たな MSP 症例を発見し、疾患概念の確立に寄与する。合わせて MSP 患者より iPS 細胞を樹立し、運動ニューロンあるいは骨格筋細胞に分化誘導してヒト細胞モデルの作出を試みる。

【方法】

縁取り空胞を伴う封入体ミオパチーおよび家族性 ALS 末梢血単核球由来 DNA 試料を対象に全エクソーム解析を行った。MSP3 関連 *hnRNPA1* 変異を伴う純粋封入体ミオパチー2 家系（各 1 名）患者の末梢血単核球にエピソーマルベクターを用いて Yamanaka 四因子を導入し、iPS 細胞を樹立した。このうち 1 名の患者由来 iPS 細胞より骨格筋細胞を分化誘導し、細胞表現型の解析を開始した。

【結果および考察】

生検筋病理学的検査で縁取り空胞を伴う封入体ミオパチー4 家系（家族性 3 家系、孤発性 1 名）および家族性 ALS が疑われる 34 家系を対象とした全エクソーム解析では、既知の MSP 関連遺伝子変異は見出せなかった。患者由来 iPS 細胞から分化誘導した骨格筋細胞を対象に多重免疫細胞化学をおこない、酸化ストレス負荷による細胞質内 RNA 顆粒形成を確認した。これらの一部は *hnRNPA1* 共陽性であった。ストレス回復後には RNA 顆粒を認めなくなる一方で、*hnRNPA1* 陽性顆粒が残存した。健常者由来 iPS 細胞ではストレス回復後の *hnRNPA1* 陽性顆粒はみられなかった。この細胞質内 *hnRNPA1* 陽性顆粒形成は p62 と共局在することから生検筋病理の封入体形成過程を部分的に再現している可能性があるが、isogenic 対照株や複数の患者由来 iPS 細胞株を用いた検索を要する。

【結論】

MSP は希少な遺伝性疾患群と考えられるが、縁取り空胞を伴う封入体ミオパチーや ALS-FTD の孤発例に低浸透率の MSP 関連遺伝子変異を見出す可能性があり、典型的な家系以外にも広く網羅的遺伝子解析を実施する意義がある。今後、全国的規模での症例集積とその遺伝学的背景の解明をおこない、患者由来 iPS 細胞を用いた病態解明研究が期待される。

【演題名】MSP5 型関連変異 MATR3 発現マウスの病態解析と治療法開発**【演者名】**

氏名： 山下 賢¹⁾、原 健太郎¹⁾、張 霄¹⁾、道鬼 つかさ¹⁾、俵 望¹⁾、池田 徳典¹⁾、
三隅 洋平¹⁾、張 子微¹⁾、松尾 圭将¹⁾、永井 真貴子²⁾、倉重 毅志³⁾、安東 由喜雄¹⁾

所属： 1) 熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学
2) 北里大学 神経内科
3) 国立病院機構呉医療センター 神経内科

【目的】

多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy: MSP) は、筋や骨、中枢神経系など多臓器に蛋白凝集体を認める遺伝性疾患である。以前から封入体ミオパチーや骨パジェット病、前頭側頭葉変性症が合併する「IBMPFD」という疾患群が認識されていたが、運動ニューロン疾患など多彩な神経症状も呈し、近年 MSP と称する疾患概念が提唱されたが、国際的コンセンサスには至っていない。本疾患の原因遺伝子として *VCP* や *hnRNPA2B1*、*hnRNPA1*、*SQSTM1*、*MATR3* 遺伝子が同定されているが、多臓器が障害されるメカニズムは不明である。本研究の目的は、変異 *MATR3* が多臓器障害を引き起こす病態を解析し、治療法を探索することである。

【方法】

野生型および変異型 *MATR3* を発現するアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターをマウス骨格筋内に接種し骨格筋毒性を比較した。また種々の組織における変異 *MATR3* の影響を解明するために、変異 *MATR3* トランスジェニックマウスを作成した。

【結果および考察】

野生型および変異型 *MATR3* を発現する AAV ベクターをマウス骨格筋内に接種すると、野生型および変異型ともに筋線維の小径化を認めた。変異 *MATR3* トランスジェニックマウスでは、後肢の異常反射や経時的体重減少、運動機能低下、生存期間の短縮がみられた。骨格筋病理では筋線維の小径化とともに、縁取り空胞、TDP-43 や p62 の筋形質内凝集を認め、骨格筋内で *MATR3* と TDP-43 の断片化と高分子複合体が形成された。さらに脊髄前角では運動ニューロンの減少とグリオシス、核内 *MATR3* 発現の低下がみられた。AAV モデルに対してオートファジー促進薬であるラパマイシンを腹腔内投与したところ、筋線維径が改善し、骨格筋内 p62 発現レベルが減少し、p62 凝集を有する筋線維が減少した。

【結論】

変異 *MATR3* モデルでは封入体ミオパチーと運動ニューロン疾患が複合した病態が再現され、骨格筋では核機能とタンパク分解機構の異常が示唆された。ラパマイシンは MSP5 型の治療薬候補となることが期待された。

骨パジェット病に関するミニレクチャー

骨パジェット病に関するミニレクチャー

OSAKA-MINAMI
独立行政法人 国立病院機構
大阪南医療センター
統括診療部長
橋本 淳

疾患の臨床像
日本での疫学調査結果
治療方法
診断



1



2

骨パジェット病に関するミニレクチャー

骨パジェット病

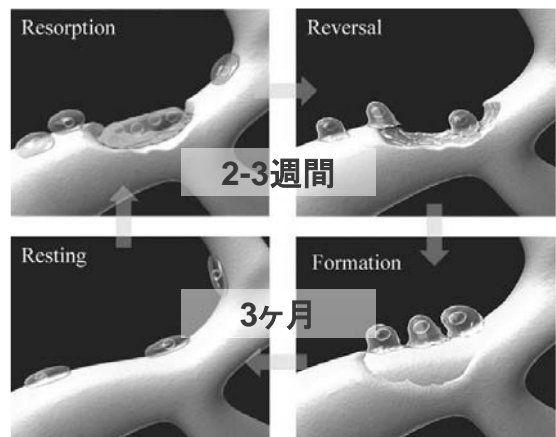
疾患の臨床像
日本での疫学調査結果
治療方法
診断

Paget Disease of Bone
局所骨での骨吸収の異常な亢進とそれに引続く骨形成の亢進
骨代謝回転の異常な亢進
↓
骨の変形



3

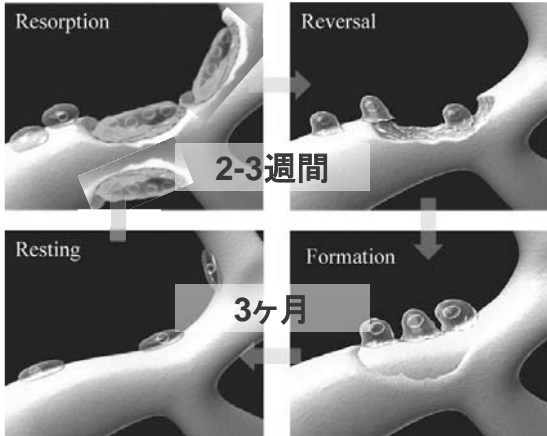
健康な骨における骨リモデリング



Prostate Cancer and Prostatic Diseases (2004) 7, 99-104

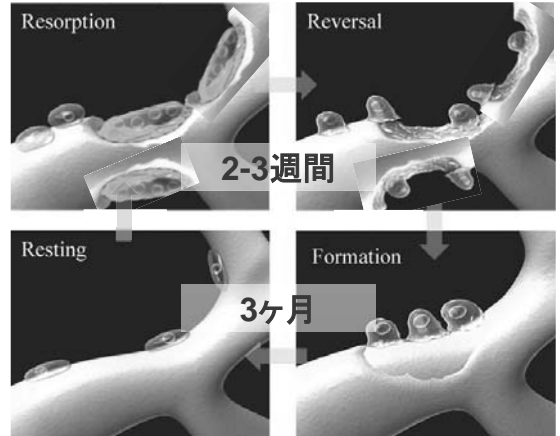


骨パジェット病における骨リモデリング



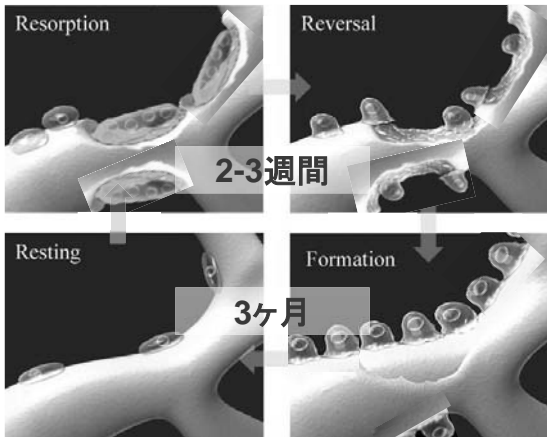
Prostate Cancer and Prostatic Diseases (2004) 7, 99-104

骨パジェット病における骨リモデリング



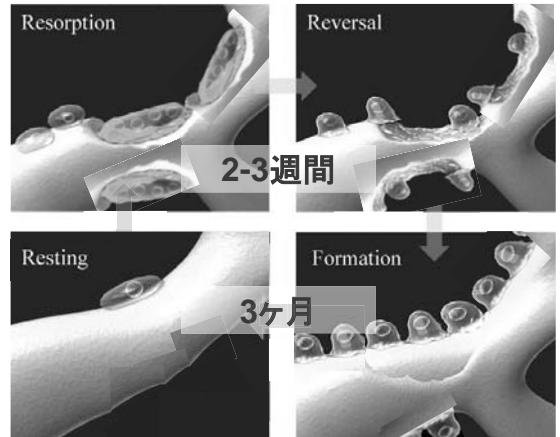
Prostate Cancer and Prostatic Diseases (2004) 7, 99-104

骨パジェット病における骨リモデリング



Prostate Cancer and Prostatic Diseases (2004) 7, 99-104

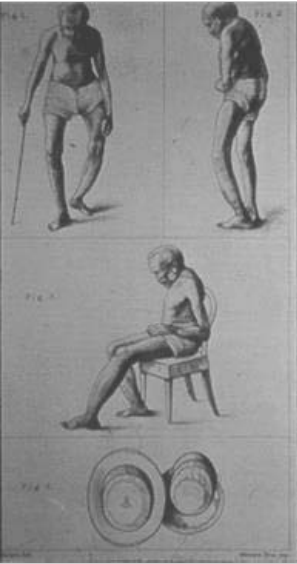
骨パジェット病における骨リモデリング



Prostate Cancer and Prostatic Diseases (2004) 7, 99-104



Sir. James Paget, 1877年



1877年、Sir. James Paget (ジェームズ パジエツト)が変形性骨炎ostitis deformansとして報告した原因不明の骨代謝性疾患

骨パジエツト病

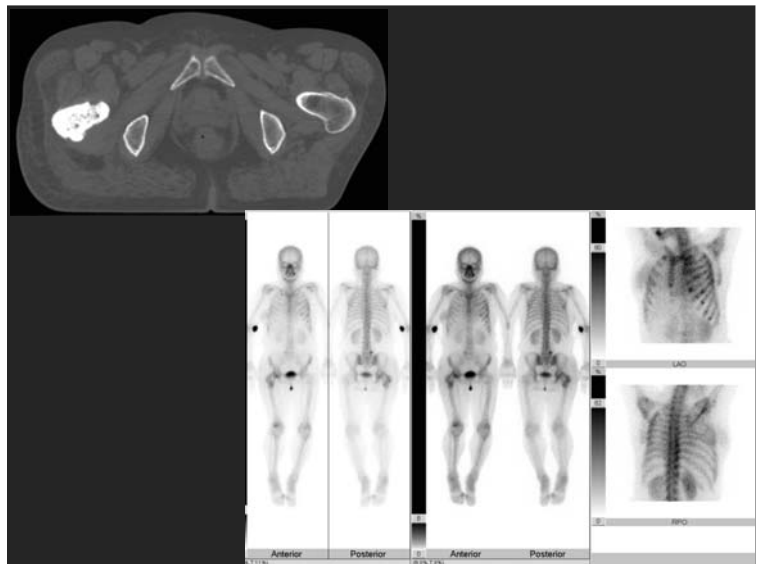
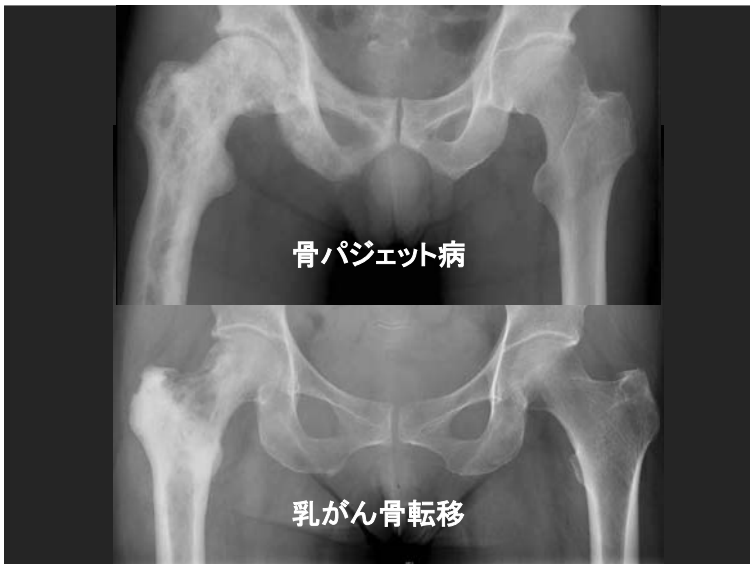
Paget Disease of Bone

局所骨での骨吸収の異常な亢進とそれに引続く骨形成の亢進

骨代謝回転の異常な亢進



骨の変形



骨パジェット病に関するミニレクチャー

疾患の臨床像
骨は肥大・変形する
日本での疫学調査結果
治療方法
診断

骨パジェット病に関するミニレクチャー

疾患の臨床像
骨は肥大・変形する
日本での疫学調査結果
治療方法
診断



Paget's Disease of Bone ; Its Prevalence and Clinical Features in Japan

Kousei Yoh
Ikko Ohno
Kiyoshi Nakatsuka
Noriko Yoshimura
Masao Fukunaga
Shinjiro Takata

Jun Hashimoto
Masaki Terada
Hiroo Yabe
Satoshi Abe
Masaaki Zamma
Hideki Yoshikawa
Hirotoshi Morii

The Committee on clinical guideline of diagnosis and treatment of Paget's disease of bone in Japan
In
Japan Osteoporosis Society

Scientific Advisors
Cyrus Cooper, UK
Stuart Ralston, UK
Frederick R Singer, USA

Hashimoto J. et al. J Bone Miner Metab (2006) 24:186-190

Background

Paget's disease of bone is the second most common bone disease in the world. Europe and US Prevalence in the population range from 1.5% to 8% depending on the person's age and area of the world where he or she lives.

From "The Management of Paget's Disease of Bone"
The Paget Foundation for Paget's disease of Bone and Related Disorders
And
NIH Osteoporosis and Related Bone Disease ~ National Resource Center

Except for Asia

Method -1-

Who diagnoses and treats the patients with Paget's disease of bone in Japan?

Retrieval of Literatures in Japan

Collection of all case reports in 1990 - 2002
Duplication check with information in each report

Classification of cases by author's speciality (Orthopaedic surgeon, physician or others ?)

Results -1-

Key word "Paget's disease in bone" hit 245 reports including the review articles and 154 cases


Orthopaedic surgery	111 cases
Ortheters	43 cases

72.1% of Japanese cases were diagnosed and treated in department of orthopaedic surgery

Method -2-

Mail survey 

to departments of orthopedic surgery
In

2320 general hospitals
authorized by
the Japanese Orthopaedic Association 



Method -2-

1 The first part of survey

How many patients with Paget's disease of bone are you following now?

↓
If one and more

2 The second part of survey

To gather information
about the clinical presentation of present patients

Results -2-

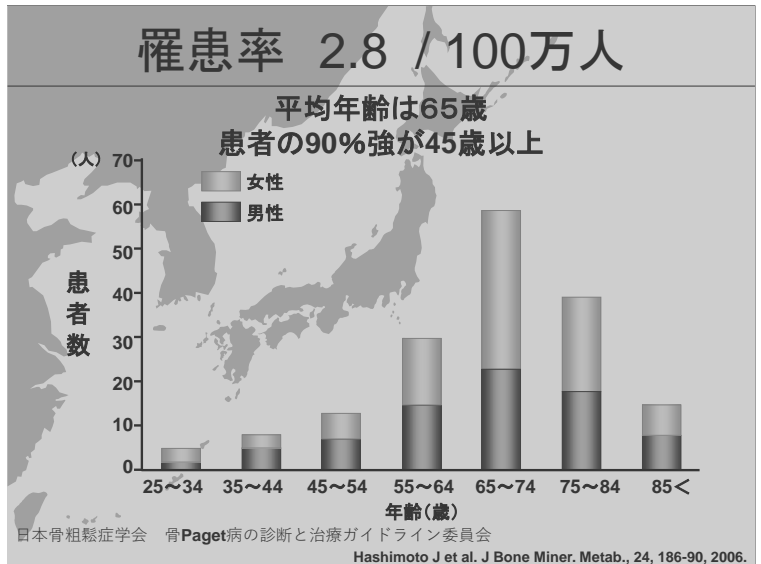
1 The first part of survey

How many patients with Paget's disease of bone are you following now?

↓

The response rate : 75.4%

194 patients
in
162 hospitals (7.0%) from 2320



Results -2-

2 The second part of survey

To gather information about 194 patients

↓

The response rate of the second survey : 87.6%

170 cases including 1 Indian case

169 Japanese cases were analyzed

Characteristics of the 169 cases

- Mean age (SD) [yrs.] 64.7(14.5)
- Gender (male / female) 78 / 91 (0.86 : 1)
Paget's disease affects women and men equally.
(Tiegs RD et al. Bone 2000,) *Almost Similar*
- Familial aggregation 6.3%(10/158)
Familial clustering : 15% - 40% in Caucasian
(Morales-Piga AA et al J Bone Min Res 1995, Siris ES et al, J Bone Min Res 1991, Soffaer JA et al. J Epidemiol Community Health 1983) *different*

Symptoms

● Asymptomatic	24.9%	<i>different</i>
● Symptomatic	75.1%	
Symptomatic : up to 30% in UK or USA (Tiegs RD et al. Bone 2000) (van Staa et al. J Bone Min Res 2002)		
Pain	49.1%	
lumbago	17.8%	
coxalgia	17.2%	
buttock pain	10.7%	
gonalgia	6.5%	
skeletal deformity	14.2%	

Skeletal Distribution

● monostotic	87 (51.5%)	<i>different</i>
● polyostotic	82 (48.5%)	
Polyostotic in approximately 66% in Caucasian (Mirra JM Skeletal Radiol 1995)		
n (%:n/169x100)		
● Pelvis	93 (55.0%)	<i>Similar</i>
● Spine	54 (32.0%)	
● Femur	46 (27.2%)	
● Skull	34 (20.1%)	
● Tibia	25 (14.8%)	

Serum ALP levels

● Normal range	17 (10.4%)	} 89.6%
● ≤ 3 folds	74 (45.1%)	
● 3-6 folds	49 (29.9%)	
● ≥ 6 folds	24 (14.6%)	
No answer : 5 (% : n/164 x100)		
ALP is elevated in 85% of patients with untreated Paget's disease. (Esatell R. Bone 1999)		

Almost Similar

Treatment

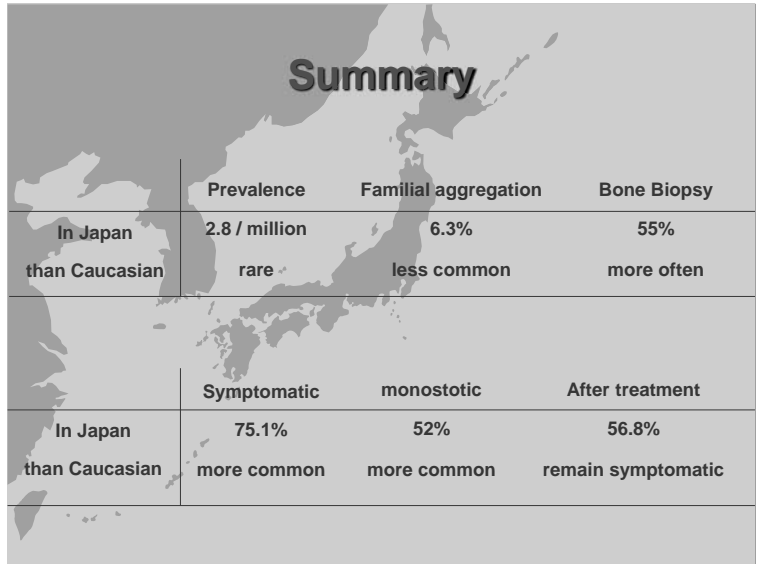
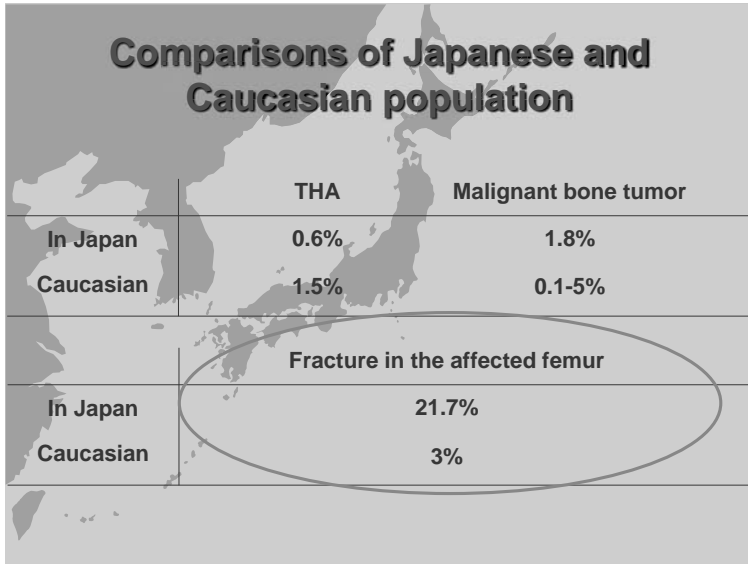
● no drug	26 (15.4%)
● calcitonin	65 (38.5%)
● etidronate	105 (62.1%)
● NSAID	25 (14.8%)
● alendronate	15 (8.9%)
● risedronate	2 (1.2%)
● other bisphosphonates	4 (2.4%)
(% : n/169 x100)	

Prognosis

● No symptom	57 (43.2%)	} 56.8%
● Pain decrease	50 (37.9%)	
● Pain persistence	25 (18.9%)	
No answer : 37 (% : n/132 x100)		

Complications

● Fractures	16 (9.5%)
Hip fracture	10
Pelvic fracture	2
● THA	1 (0.6%)
● Sarcoma	3 (1.8%)
(% : n/169 x100)	



多系統蛋白質(MSP)の疾患概念確立および診断基準作成、診断体制構築に関する研究班
(H29難治等(難)一般-001)
 2019/2/1 都市センターホテル

多系統蛋白質(MSP)の疾患概念確立および診断基準作成、診断体制構築に関する研究班
(H29難治等(難)一般-001)
 2019/2/1 都市センターホテル

骨パジェット病に関するミニレクチャー

骨パジェット病に関するミニレクチャー

疾患の臨床像
骨は肥大・変形する
 日本での疫学調査結果
罹患率 2.8 / 100万人
 治療方法
 診断

疾患の臨床像
骨は肥大・変形する
 日本での疫学調査結果
罹患率 2.8 / 100万人
 治療方法
 診断



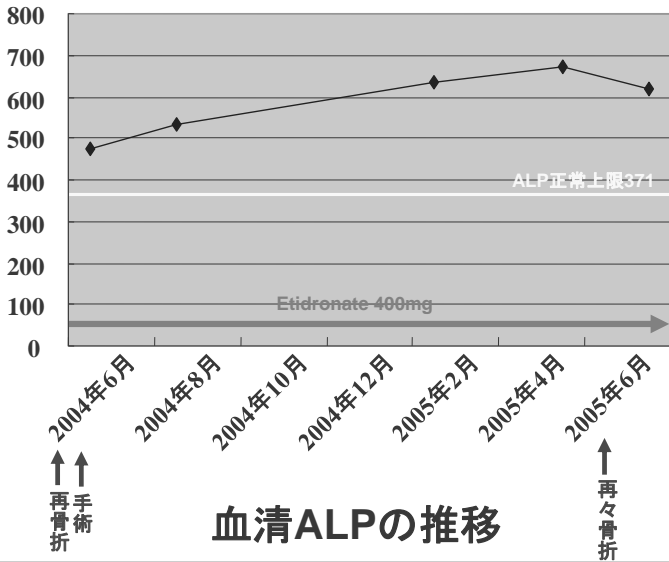
41



42

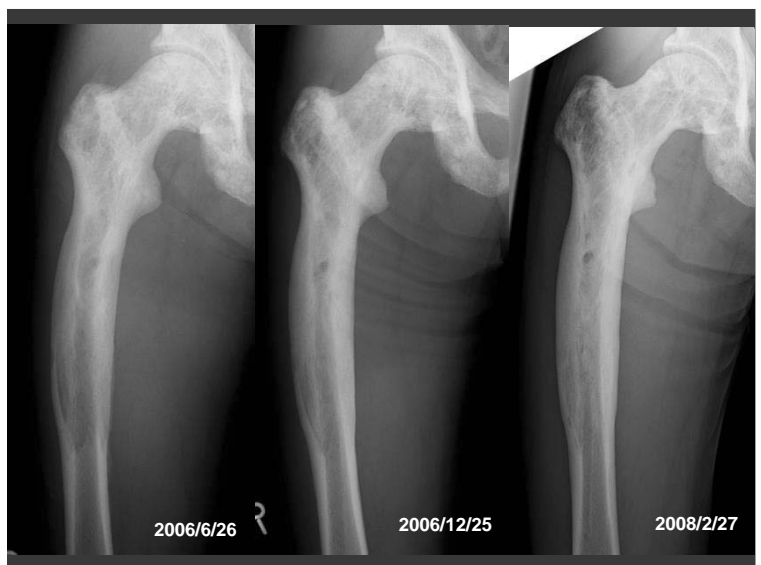
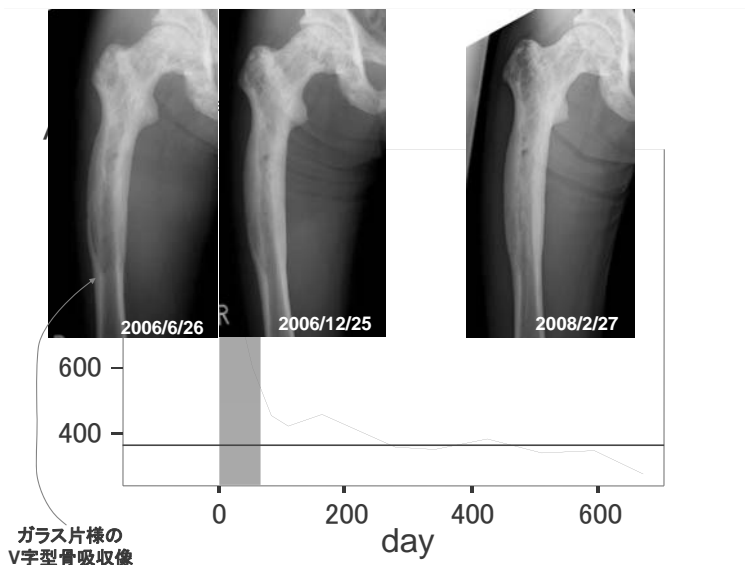
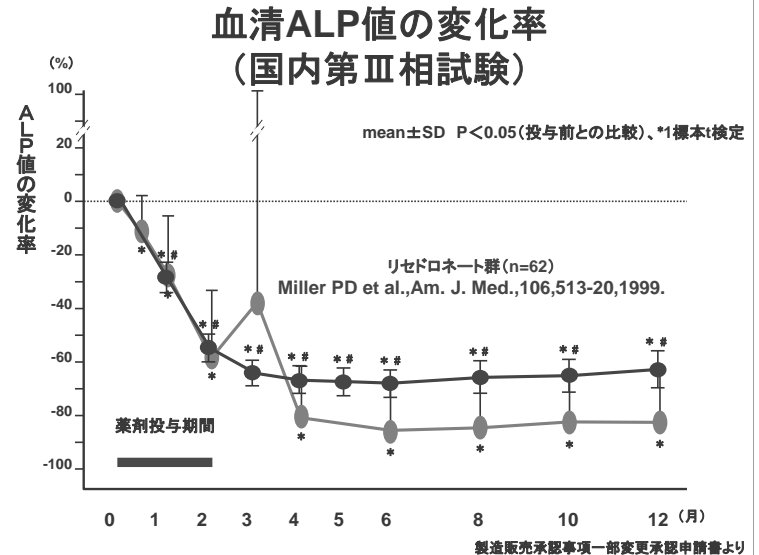
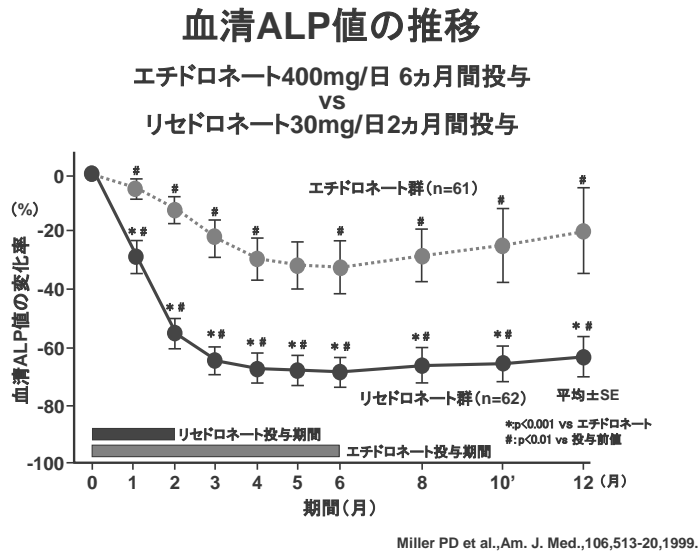
薬品名	商品名	投与量
本邦で認可		
Etidronate sodium	Didronel(錠剤)	200-400mg/日連続6ヶ月間まで。 次の投与は3ヶ月以上の休業。
Eal calcitonin	Elcitonin(注射剤)	40単位毎日あるいは週3回
<i>Orphan drug</i>		
米国FDAで認可		
Etidronate sodium 1977	Didronel(錠剤)	200-400mg/日連続6ヶ月間まで。
Pamidronate sodium 1994	Aredia(点滴用注射剤)	30-60mgを4時間以上かけて点滴静脈内投与を3日間連続
Alendronate sodium 1995	Fosamax(錠剤)	40mg/日6ヶ月間
Tiludronate disodium 1997	Skelid(錠剤)	400mg/日3ヶ月間
Risedronate sodium 1998	Actonel(錠剤)	30mg/日2ヶ月間
Salmon calcitonin	Miacalcin(注射剤)	50-100単位毎日あるいは週3回を6-18ヶ月

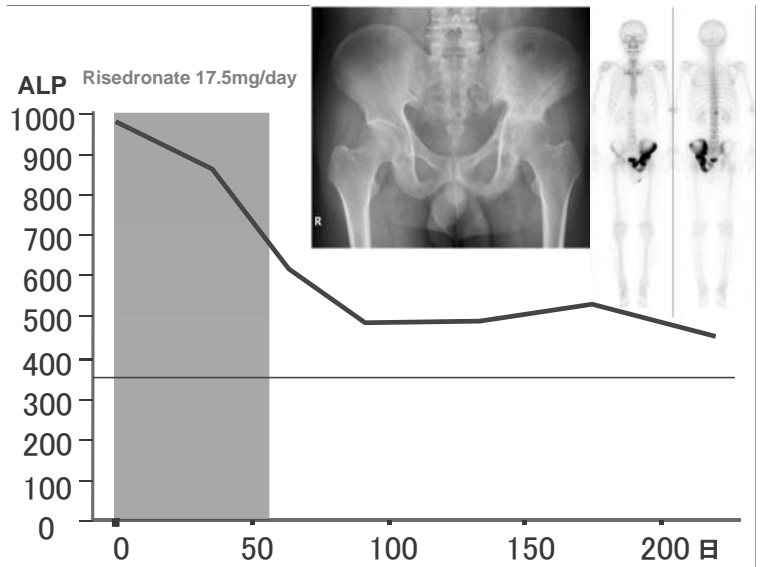
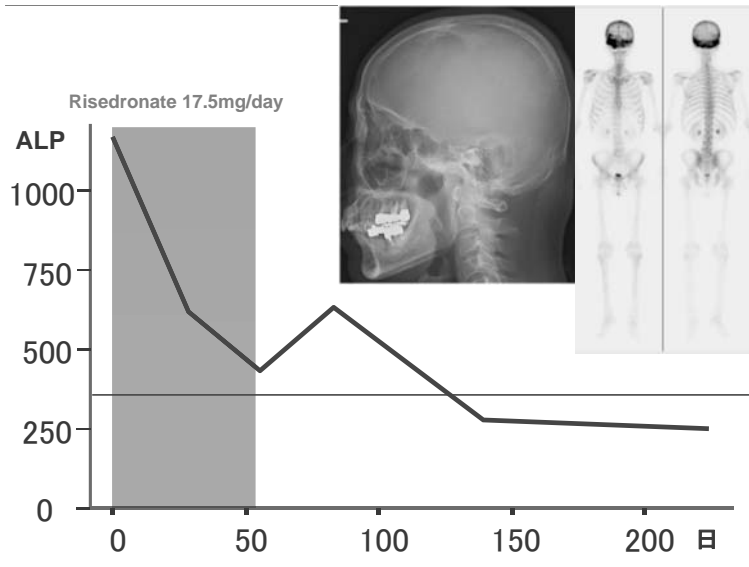
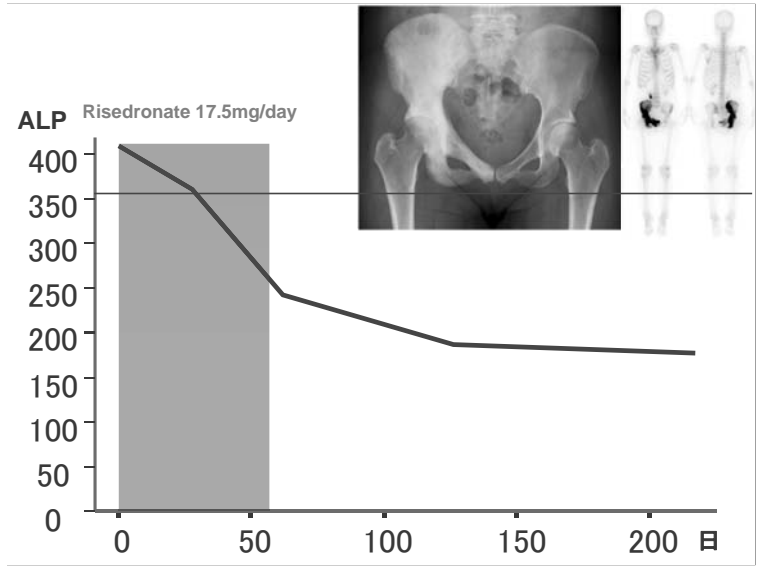
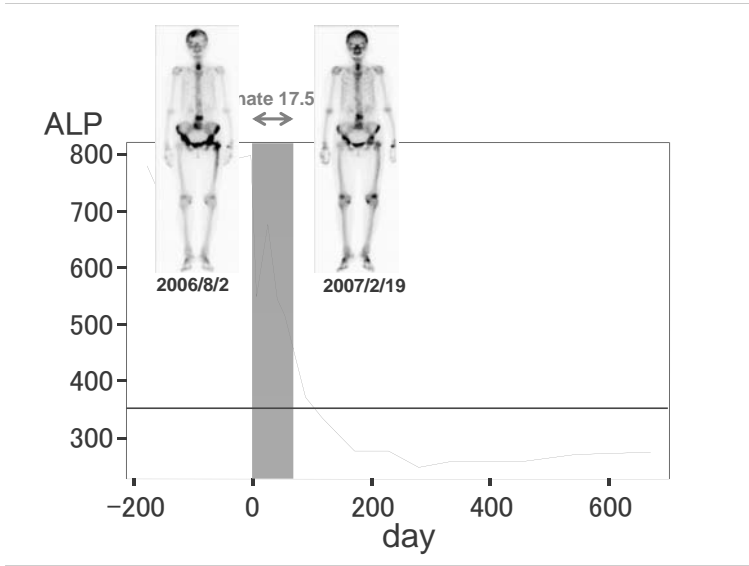




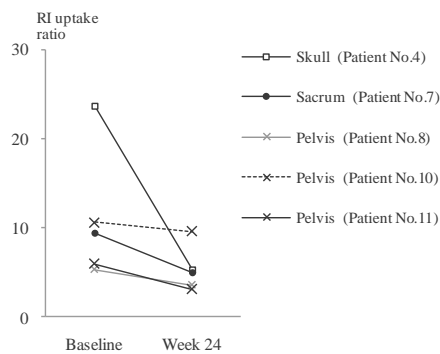
薬品名	商品名	投与量
本邦で認可 Etidronate sodium	Didronel (錠剤)	200-400mg/日連続6ヶ月間まで。 次の投与は3ヶ月以上の休業。
Eal calcitonin	Elcitonin (注射剤)	40単位毎日あるいは週3回

リセドロネート17.5mg/日x60日
2006年6月9日希少疾病用医薬品指定
2006年7月～国内第Ⅲ相試験 10例以上:12例
2008年7月 認可





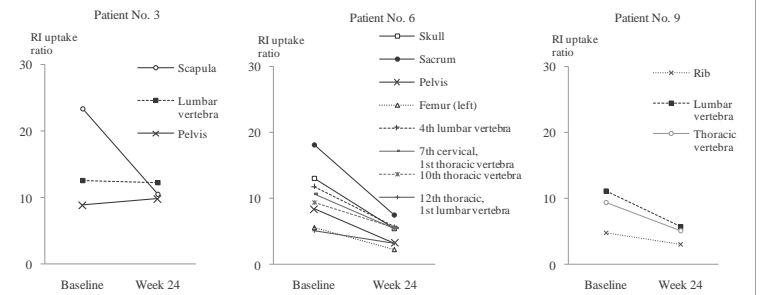
Monostotic Paget's Disease



集積の高い患者ほど、骨シンチグラフィの集積は低下する

Kousei Yoh, Shinjiro Takata, Noriko Yoshimura, Jun Hashimoto. J Bone Miner Metab. 2010 28(4):468-76

Polyostotic Paget's Disease



集積の高い病変ほど、骨シンチグラフィの集積は低下する

Kousei Yoh, Shinjiro Takata, Noriko Yoshimura, Jun Hashimoto. J Bone Miner Metab. 2010 28(4):468-76

Comparisons of Japanese and Caucasian population

	THA	Malignant bone tumor
In Japan	0.6%	1.8%
Caucasian	1.5%	0.1-5%

Fracture in the affected femur		
In Japan	21.7%	
Caucasian	3%	

Hashimoto J et al. J Bone Miner. Metab., 24, 186-90, 2006.

多系統蛋白質(MSP)の疾患概念確立および診断基準作成、診断体制構築に関する研究班
(H29難治等(難)一般-001)
2019/2/1 都市センターホテル

骨パジェット病に関するミニレクチャー

疾患の臨床像

骨は肥大・変形する

日本での疫学調査結果

罹患率 2.8 / 100万人

治療方法

リセドロネート17.5mg/日 × 56日連続投与

診断



多系統蛋白質(MSP)の疾患概念確立および診断基準作成、診断体制構築に関する研究班
(H29難治等(難)一般-001)
2019/2/1 都市センターホテル

骨パジェット病に関するミニレクチャー

疾患の臨床像

骨は肥大・変形する

日本での疫学調査結果

罹患率 2.8 / 100万人

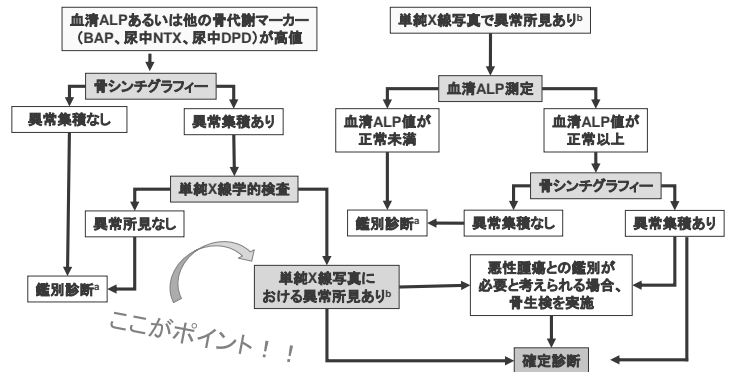
治療方法

リセドロネート17.5mg/日 × 56日連続投与

診断



骨Paget病の診断フローチャート



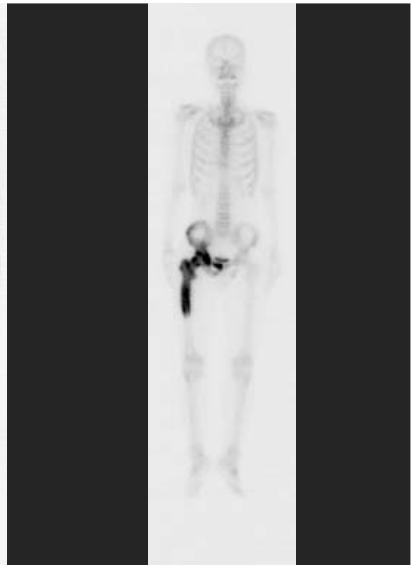
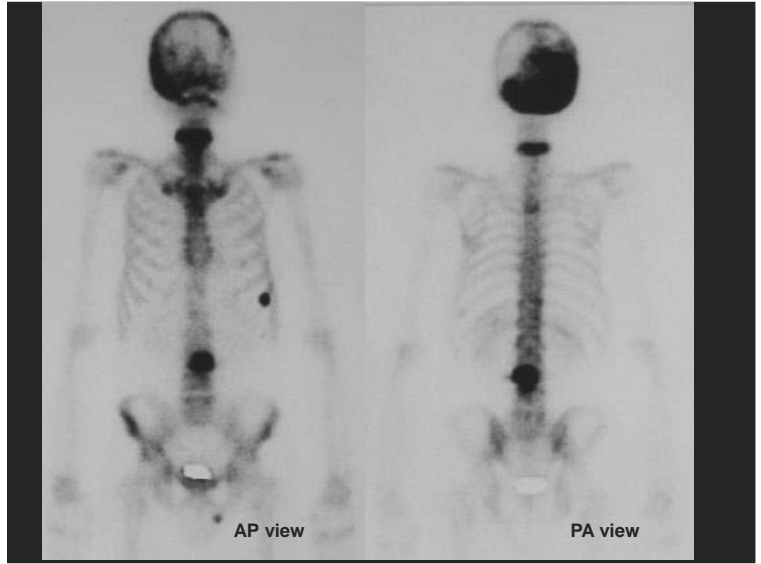
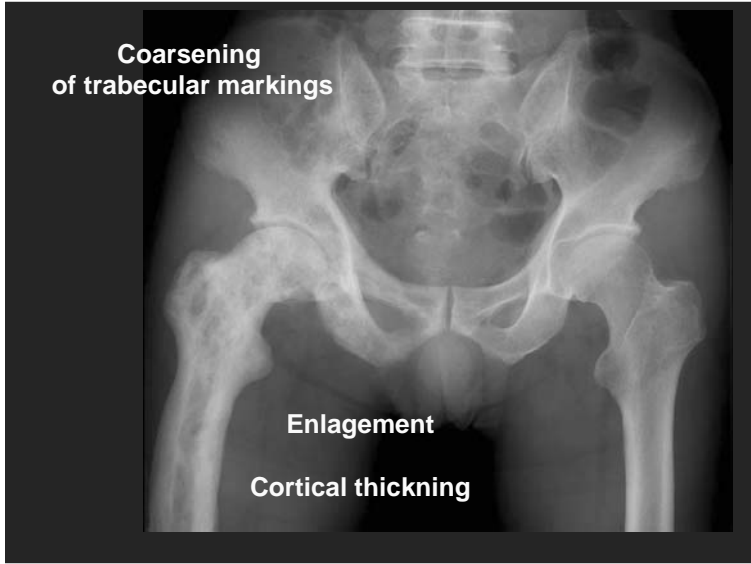
a: 骨Paget病の鑑別診断では、前立腺癌や乳癌などの骨転移や骨硬化を示す骨系統疾患が含まれる。
b: 骨paget病の良く知られた単純X線写真での特徴は、骨吸収の亢進、骨梁の粗雑化や際立ち、骨皮質の肥厚、骨の輪郭の拡大である

Takata S et al., J Bone Miner. Metab., 24, 359-67, 2006.



骨粗鬆症学会 骨Paget病の診断と治療ガイドライン委員会編・著
2005年2月発行 ライフサイエンス出版



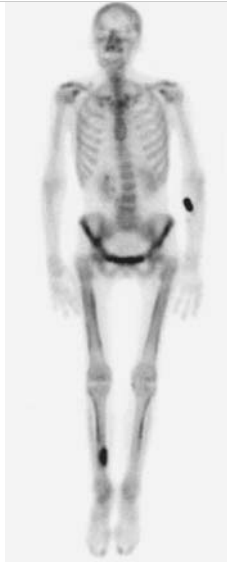




Visit the NEJM CareerCenter
Resource Center

NEJM CAREERCENTER

Image Challenge



Adverse effect of chronic glucocorticoids

Mastocytosis

Metastatic lung cancer

Osteomalacia with fracture

Paget's disease

Adverse effect of chronic glucocorticoids

Mastocytosis

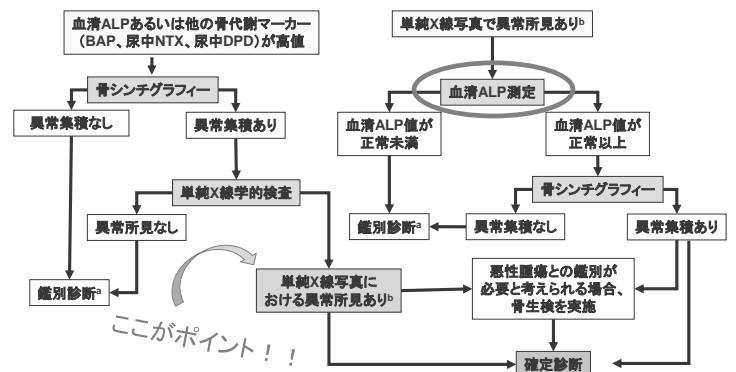
Metastatic lung cancer

Osteomalacia with fracture

Paget's disease



骨Paget病の診断フローチャート



a: 骨Paget病の鑑別診断では、前立腺癌や乳癌などの骨転移や骨硬化を示す骨系統疾患が含まれる。
 b: 骨paget病の良く知られた単純X線写真での特徴は、骨吸収の亢進、骨梁の粗造化や隙立ち、骨皮質の肥厚、骨の輪郭の拡大である

Takata S et al., J Bone Miner. Metab., 24, 359-67, 2006.

Laboratory data

血液学的検査

: WBC:3700、RBC:391、Hb:11.5、PLT:16.5

生化学的検査

肝機能

: TP:7.1、A/G:1.64、ALB%59.2、 α 1-G%2.0、 α 2-G%9.4、 β -G%8.9、 γ -G%15.3、TBILO.6、ZTT4.1、GOT14、GPT28、ALP:1432IU/L \uparrow 、LDH:144、 γ -GTP:11、CHE:234、CPK:81、

電解質

: Na:144、K:4.0、CL:105、Ca:4.6

腎機能

: BUN:20.0、UA:3.4、CRE:0.53

その他

: 骨型ALP:243 \uparrow

免疫学的検査

: CRP:0.06、RF:22、

尿検査

: 尿比重:1.006、PH:5.5、蛋白定性:(-)、糖定性:(-)、ケトン体:(-)、潜血反応:(2+)、ウロビリ:Normal、ビリルビ:(-)、LEテスト:陰性

ビタミンD欠乏性骨軟化症

アルファカルシドール(ワンアルファ錠、アルファロールカプセル)(0.5 ~ 1.0 μ g 分1)
カルシトリオール(ロカルトロールカプセル)(0.25 ~ 0.5 μ g 分1)
ファレカルシトリオール(ホーネル錠)(0.3 μ g 分1)
+
カルシウム剤

ビタミンD依存性くる病

ビタミンD欠乏性骨軟化症よりも多量の活性型ビタミンD製剤の投与が必要
アルファカルシドール(0.5 ~ 4.0 μ g 分1)
カルシトリオール(0.25 ~ 2.0 μ g 分1)
ファレカルシトリオール(0.3~0.9 μ g 分1)
+
カルシウム剤

低リン血症性骨軟化症

中性リン酸溶液としてリン酸塩1~3g/日を経口で分割投与
(例:院内製剤、NaH₂PO₄無水0.5g + Na₂HPO₄無水1.5g 分4)
+
ビタミンD製剤の通常量投与

Q2

症例

53歳 女性

【主訴】 両下肢痛

【現病歴】

H14年9月

左下肢痛出現。その後右下肢にも症状出現。単純X-pにて異常認めず、近医にて投薬のみにて経過観察されていた。

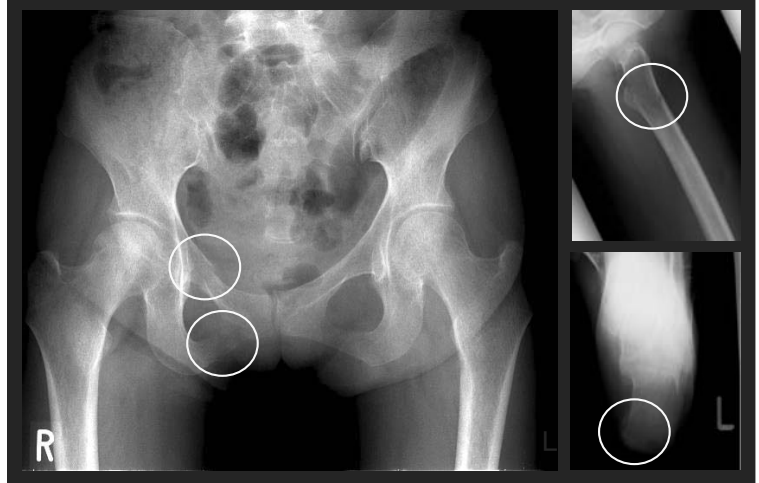
H17年8月

両下肢および足趾部痛が増悪したため、関節リウマチ疑いにて精査加療目的で某総合病院整形外科紹介受診となる。

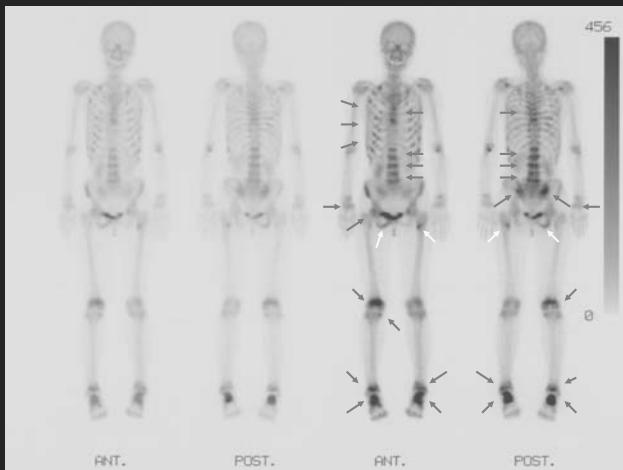
【既往歴】 健診にて血清中ALP異常高値を指摘され、某総合病院内科にて精査されるも原因不明のまま未治療。

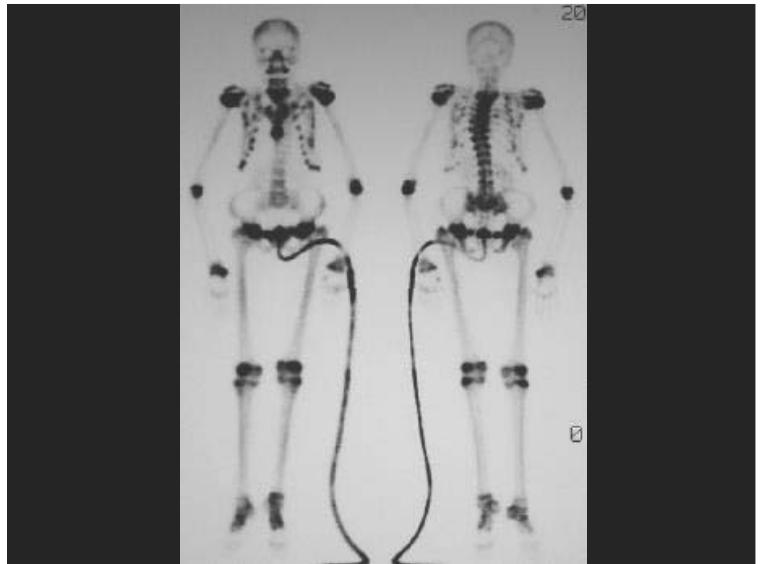
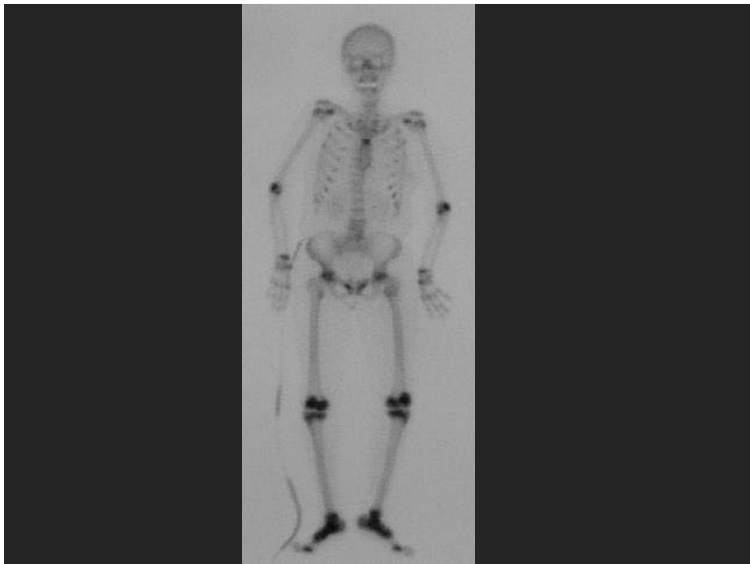
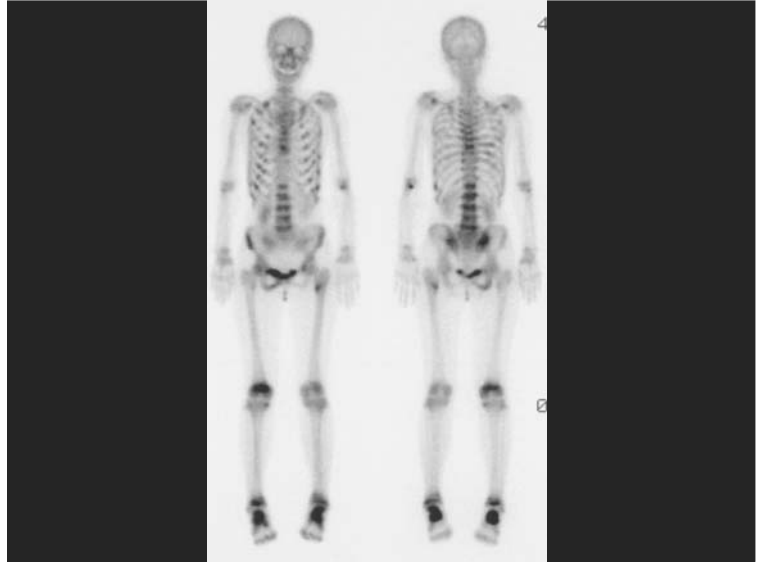
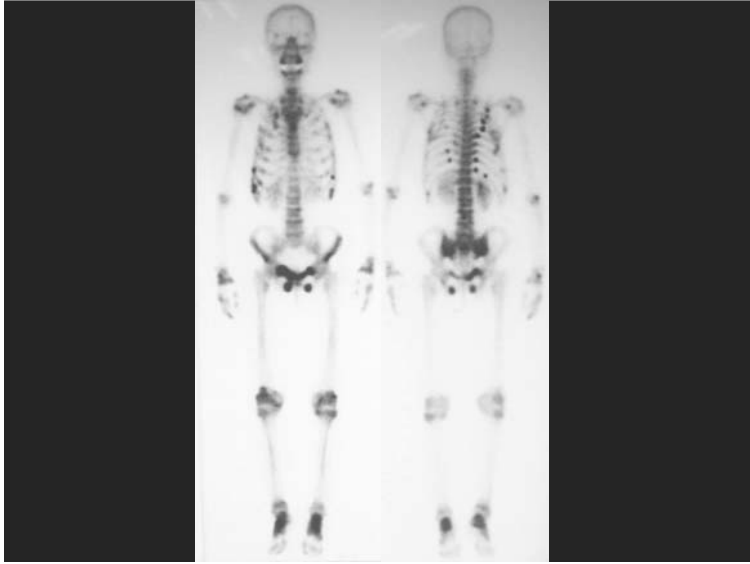
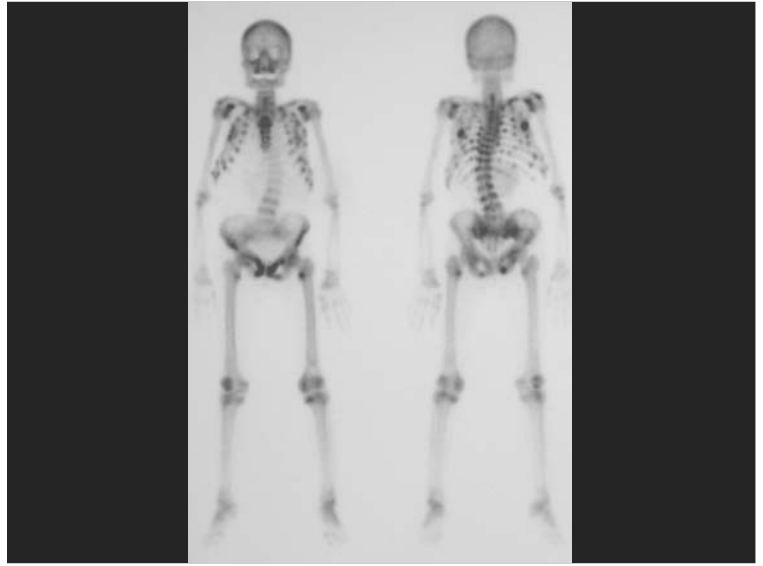
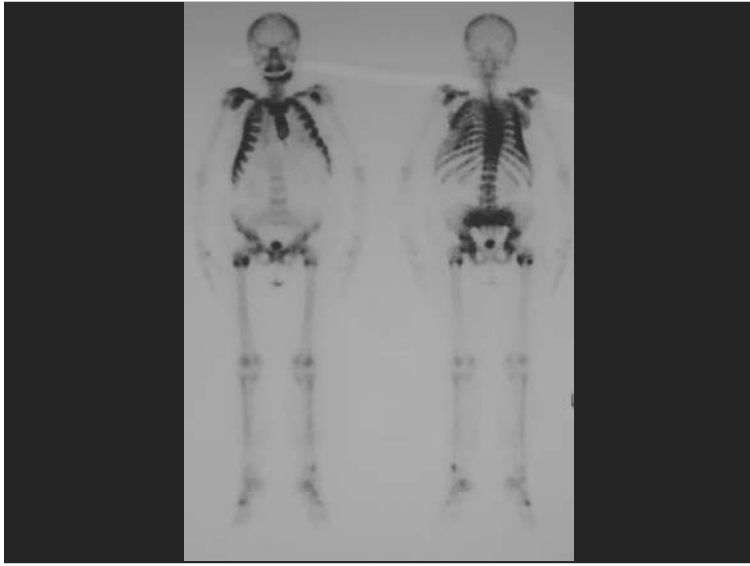
【家族歴】 特記すべきことなし。

単純X-p



Tc99 Bone Scintigraphy





骨パジェット病に関するミニレクチャー

疾患の臨床像

骨は肥大・変形する

日本での疫学調査結果

罹患率 2.8 / 100万人

治療方法

リセドロネート17.5mg/日 × 56日連続投与

診断

画像診断がポイント・・・アトラスの活用かコンサルト



骨パジェット病に関するミニレクチャー

疾患の臨床像

骨は肥大・変形する

日本での疫学調査結果

罹患率 2.8 / 100万人

治療方法

リセドロネート17.5mg/日 × 56日連続投与

診断

画像診断がポイント・・・アトラスの活用かコンサルト



31年 3 月 14 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人

所属研究機関長 職名 学長

氏名 原田 信彦

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 多系統蛋白質症（MSP）の疾患概念確立および診断基準作成、診療体制構築に関する研究
3. 研究者名（所属部局・職名） 大学院生命科学研究部・准教授
 （氏名・フリガナ） 山下 賢 ・ヤマシタ サトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	熊本大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	熊本大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

31年 3 月 14 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 原田 信

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 多系統蛋白質症（MSP）の疾患概念確立および診断基準作成、診療体制構築に関する研究
3. 研究者名 （所属部局・職名） 大学院生命科学研究部・教授
 （氏名・フリガナ） 安東 由喜雄 ・ アンドウ ユキオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	熊本大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	熊本大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・ 該当する□にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英男 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び審査結果の概要について、以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 多系統蛋白質症（MSP）の疾患概念確立および診断基準作成、診療体制構築に関する研究
- 研究者名（所属部局・職名） 大学院医学系研究科・教授
 （氏名・フリガナ） 青木 正志・アオキ マサシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東北大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東北大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （有の場合はその内容：研究実施の際の留意点を示した ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 **名古屋大学**
 所属研究機関長 職名 **大学院医学系研究科**
 氏名 **門松 健治**

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 多系統蛋白質症（MSP）の疾患概念確立および診断基準作成、診療体制構築に関する研究
3. 研究者名（所属部局・職名） 大学院医学系研究科 ・ 教授
 （氏名・フリガナ） 勝野 雅央 ・ カツノ マサヒサ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立精神・神経医療研究センター
 所属研究機関長 職名 理事長
 氏名 水澤 英洋

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 多系統蛋白質症（MSP）の疾患概念確立および診断基準作成、診療体制構築に関する研究
- 研究者名（所属部局・職名） 病院・脳神経内科診療部長
 （氏名・フリガナ） 高橋 祐二・タカハシ ユウジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立精神・神経医療研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。