

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）

神経変性疾患領域における基盤的調査研究

平成30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中島健二

令和元（2019）年5月

目 次

I . 総括研究報告	
神経変性疾患領域における基盤的調査研究に関する研究	研究代表者 中島健二----- 1
(資料) 1 . 2018年7月21日 ワークショップ (WS) プログラム	----- 9
2 . WS講演: 1) 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 ~ 難病の全国疫学調査との関連も含めて ~	----- 10
福島 若葉	
3 . WS講演: 2) NBIAと鉄代謝	----- 18
宮嶋 裕明	
4 . WS講演: 3) PSPの自律神経障害	----- 19
神原 隆次	
5 . WS講演: 4) 特発性基底核石灰化症 取り組むべき課題	----- 20
保住 功	
6 . 2018年12月14-15日 班会議プログラム	----- 21
7 . 研究班ホームページ (http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/index.html)	----- 25
8 . 作成したガイドライン (Parkinson病、ジストニア)	----- 26
9 . PSPガイドライン (案) CQ一覧	----- 27
10 . CBDガイドライン (案) CQ一覧	----- 29
11 . Huntington病ガイドライン (案) 序文	----- 31
12 . 進行性核上性麻痺のMovement Disorders Society診断基準の日本語訳版	--- 32
13 . 進行性核上性麻痺の重症度分類 (PSP-RS) 日本語訳版	----- 33
14 . 脊髄髄膜瘤啓発ポスター	----- 34
15 . 指定難病 神経変性疾患: 重症度分類の見直し提案	----- 35
II . 分担研究報告	
1. 家族性ALSの臨床像と遺伝学的背景の解析	----- 37
青木 正志	
2. 筋萎縮性側索硬化症における上位運動ニューロン障害検出法: 閾値追跡頭蓋2連発磁気刺激	----- 40
桑原 聡	
3 . 新規JaCALS患者登録システム (JaCALS-2) の構築	----- 43
祖父江 元	
4 . FTLD-J (FTLD患者レジストリー) の現状と展望	----- 45
祖父江 元	
5. パーキンソン病の新しい診断基準作成へ向けて	----- 48
高橋 良輔	
6. 日本人の孤発性筋萎縮性側索硬化症とATXN2のintermediate-length repeatの関連解析	----- 50
辻 省次	
7. パーキンソン病における二足歩行及び四足歩行の定量的解析	----- 52
戸田 達史	
8. ハンチントン病, 遺伝性ジストニアなど変性疾患に関する研究	----- 53
長谷川 一子	
9. PSP, CBDの疫学・患者調査及び研究基盤構築	----- 55
池内 健	
10. 大脳皮質基底核変性症剖検例における神経画像所見の検証 ~ 多施設共同研究 ~ Japanese validation study of consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration ~ multicenter study ~ (J-VAC study)	----- 57

饗場 郁子

1 1. 孤発性筋萎縮性側索硬化症の遺伝的背景に関する研究 小野寺 理	6 0
1 2. 大量メチコバラミン筋注によるALSの治療薬開発研究 梶 龍兒	6 3
1 3. Japan Dystonia Consortiumの構築 梶 龍兒	6 5
1 4. 難病相談ガイドブック第3版と新しい難病医療提供体制に関するアンケート調査成績 吉良 潤一	6 7
1 5. 紀伊 ALS/PDC 臨床情報の収集と自然史の解明 小久保 康昌	7 0
1 6. 脊髄性筋萎縮症におけるバイオマーカー確率と診療ガイドライン策定にむけての疫学調査 齋藤 加代子	7 5
1 7. キアリ奇形1型手術例における術後経過の検討と脊髄空洞症素因遺伝子解析研究の進歩 佐々木 秀直	7 8
1 8. McLeod症候群のXK遺伝子変異解析とXKタンパク質とchoreinの相互作用に関する研究 佐野 輝	8 2
1 9. 神経変性疾患のリハビリテーション治療：HALの活用に関する研究 ALS,SBMA,SMA,CMTにおけるHAL医療用下肢タイプの長期使用効果についての研究 中島 孝	8 5
2 0. 脊髄髄膜瘤患者に対する公的医療費助成に関する全国脳神経外科医療機関へのアンケート調査 野中 雄一郎	8 8
2 1. パーキンソン病診療ガイドラインの作成 服部 信孝	8 9
2 2. 特発性基底核石灰化症 (IBGC)に関する研究 診療ガイドラインの作成に向けて 保住 功	9 4
2 3. ゲノム疫学研究での疾患リスクの定量的評価、及び、そのデザインに関する研究 松井 茂之	9 7
2 4. パーキンソン病等治験推進システム(Team JParis)の現状と今後の展開 西川 典子	9 8
2 5. 神経難病の疫学神経病理に関する研究 村山 繁雄	1 0 0
2 6. 痙性構音障害を呈する4例の原発性側索硬化症での遺伝子解析 森田 光哉	1 0 3
2 7. 淡蒼球黒質視床下核病変の強い進行性核上性麻痺の臨床病理像 吉田 眞理	1 0 5
2 8. 筋萎縮性側索硬化症における認知障害と行動異常 渡辺 保裕	1 0 9
2 9. 神経変性疾患領域における基盤的調査研究	1 1 2

望月 秀樹

3 0. CBD mimicsの検討 ,MDS進行性核上性麻痺診断基準(MDS PSP diagnostic criteria) 日本語版の作成 -----	1 1 4
下畑 享良	
3 1. 脊髄髄膜瘤の診療ガイドライン策定 -----	1 1 6
埜中 正博	
3 2. 本態性振戦(重症)に関する研究 -----	1 1 8
古和 久典	
3 3. AMED研究班と共同で運用しているCharcot-Marie-Tooth患者登録システムの進捗状況 と当院成人患者コホートの臨床的・疫学的特徴の研究 -----	1 2 1
中川 正法	
III .研究成果の刊行に関する一覧表 -----	1 2 4

神経変性疾患領域における基盤的調査研究

研究代表者 中島健二（独）国立病院機構松江医療センター院長

研究要旨

神経変性疾患領域の1)筋萎縮性側索硬化症、2)脊髄性筋萎縮症、3)原発性側索硬化症、4)球脊髄性筋萎縮症、5)Parkinson病、6)進行性核上性麻痺、7)大脳皮質基底核変性症、8)Huntington病、9)神経有棘赤血球症、10)ジストニア、11)脳内鉄沈着を伴う神経変性症、12)脊髄空洞症、13)前頭側頭葉変性症、14)Charcot-Marie-Tooth病、15)筋萎縮性側索硬化症/Parkinson認知症複合、16)特発性基底核石灰化症、17)脊髄髄膜瘤、18)本態性振戦の18疾患を対象とし、実態・疫学調査を行い、診断基準や重症度分類の作成・改訂、診療ガイドラインの改訂・作成、レジストリ研究について検討を行った。

研究分担者：

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

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

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

A．研究目的

神経変性疾患である1)運動ニューロン疾患：筋萎縮性側索硬化症(ALS)、脊髄性筋萎縮症(SMA)、原発性側索硬化症(PLS)、球脊髄性筋萎縮症(SBMA)、2)Parkinson病(PD)関連疾患：PD、進行性核上性麻痺(PSP)、大脳皮質基底核変性症(CBD)、3)舞踏運動関連疾患：Huntington病(HD)、神経有棘赤血球症(NA)、4)脊髄空洞症、5)前頭側頭葉変性症(FTLD)、6)Charcot-Marie-Tooth病(CMT)、7)ジストニア、8)脳内鉄沈着を伴う神経変性症(NBIA)、9)筋萎縮性側索硬化症/Parkinson認知症複合(紀伊ALS/PDC)、10)特発性基底核石灰化症(IBGC)、11)脊髄髄膜瘤、12)本態性振戦の18疾患を対象として実態調査を行って科学的根拠を集積・分析し、エビデンスに基づいた診断基準や重症度分類、診療ガイドラインの改訂・作成を行う。

B．研究方法

1)診療ガイドラインの作成・改訂について、関連学会や関連研究班と連携して検討する。
2)患者・家族の啓発・理解向上・支援に向けて、療養の手引き、ケアマニュアルを作成する。
3)診断基準や重症度分類について、国際的に使用されているものを参考にすると共に、我が国の知見

も加え、我が国における神経変性疾患医療に適した診断基準・重症度分類の作成に向けて検討する。

4)患者レジストリを構築し、個人情報の管理を厳重に行いながら臨床調査個人票も活用した患者・疫学調査を進めると共に、患者・自然歴調査と共に生体試料・ゲノムの収集も進める。

5)神経変性疾患の診断における臨床評価法やすでに報告されている生化学的・神経画像的・遺伝子検査などの臨床検査の有用性と活用を検討する。

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

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

(倫理面への配慮)

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

C．研究結果

本年度の研究結果を示す。なお、本稿で示しているそれぞれの分担研究の詳細については、記載してある各班員の分担研究報告を参照されたい。

1. 筋萎縮性側索硬化症(ALS)

- 1) ALS診断基準に関する検討
次の改訂に向けて、updated-Awaji基準の妥当性の検証目的に、患者データ収集を継続した。
- 2) 診療ガイドラインの改訂に向けて、作成組織体制を構築し、国内外のALS診療・研究のエビデンス精査を行った。
- 3) 診断基準、重症度分類、ガイドラインの改訂に向けてのエビデンス蓄積の準備的検討
 - a) 閾値追跡法経頭蓋磁気刺激検査の有用性の検討を進め、健常者データ構築を進めた。
 - b) ALSにおける認知機能や行動・性格変化の評価に向けて、Montreal Cognitive Assessment(MoCA)、ALS-FTD-Questionnaire(ALS-FTD-Q)や、作成したEdinburgh

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

- c) 診断の妥当性検証のために、病理診断と臨床診断を対比して検討した。
- d) 家族性ALS全134家系の臨床情報とゲノムDNA収集を進め、遺伝子型 表現型関連を検討した(研究発表論文 1)。SOD1変異例、FUS変異例において欧米と異なる多様性を明らかにした。また、急速進行性家系の解析によりTARDBP変異の臨床的特徴を明らかにした。
- e) 遺伝子診断実施体制を整備し、網羅的遺伝子診断(exome解析)の実施を進めた。Exome解析により、ALS病因遺伝子において頻度が低く機能障害的と推定されるバリエーションを複数もつALS症例では発症年齢が有意に若年化することを認めた。

4) AMED研究班と連携した多施設共同患者コホート JaCALS研究の推進

- a) 平成30年11月末の段階で1609例のALS患者登録を行い、前向き縦断像の把握を行っている。ゲノムDNA、不死化細胞の保存も行っている。
- b) webベースJaCALS症例登録システム開発を開始し、試験運用を開始した。

5) 関連研究「高用量 E0302 の筋萎縮性側索硬化症に対する第 相試験-医師主導治験-」班と協力し、25施設体制にて患者登録を進め、平成31年2月時点での観察記登録144例、治療器登録77例である。

6) 医療従事者、患者・家族、一般への啓発活動を行った。

2. 脊髄性筋萎縮症 (SMA)

1) 診療ガイドライン

平成24年に発行した診療マニュアルを改訂して

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

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

3. 原発性側索硬化症 (PLS)

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

4. 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)

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

5. Parkinson病 (PD)

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

2) 診療ガイドラインの改訂

日本神経学会と連携して診療ガイドラインを作

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

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

6. 進行性核上性麻痺（PSP）

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

た（資料9）。

- 4) 病理診断と臨床診断を対比して臨床診断の妥当性を検討した。
- 5) 関連研究班である“「PSP及び類縁疾患を対象とした多施設共同コホート研究によるバイオマーカー開発と自然歴の解明」班（研究代表者：池内健）”と連携・協力して、レジストリ研究であるJALPAC研究において複数回収集を含めた目標収集数411（登録症例数271例）を収集した。
7. 一般市民・患者・家族向けの公開講座を開催した。

8. 大脳皮質基底核変性症（CBD）

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

9. Huntington病（HD）

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

10. 神経有棘赤血球症 (NA)

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

11. 脊髄空洞症

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

12. 前頭側頭葉変性症 (FTLD)

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

13. Charcot-Marie-Tooth病 (CMT)

関連研究班である “ 「CMTの診療向上に関するエビデンスを構築する研究」 班 (研究代表者: 中川正法) ” と連携してCMT患者登録システム (CMTPR) への登録 (平成30年12月時点で394名のCMT患者の登録) を進め、6か月ごとのアンケート調査回答数は478件になっている。遺伝子異常別の自然経過の解明を進めている。

14. ジストニア

- 1) 関連研究班 “ 「遺伝性ジストニア・ハンチントン病の診療ガイドラインに関するエビデンス構築のための臨床研究」 (研究代表者: 梶龍児) ” と連携し、ジストニア診療ガイドラインを作成し、「ジストニア診療ガイドライン2018」として2018年6月に公開した (資料8)。

(https://www.neurology-jp.org/guidelinem/dystonia_2018.html)

- 2) レジストリ研究を進めた (現時点で723例を収集)。

15. 脳内鉄沈着を伴う神経変性症 (NBIA)

診療ガイドライン策定の検討を進めた (研究発表論文 10)。

16. 紀伊ALS/Parkinson認知症複合

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

17. 特発性基底核石灰化症 (IBGC)

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

18. 脊髄髄膜瘤

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

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

19. 本態性振戦

脳神経内科医に対するアンケートを実施し、現在、解析中である。

20. 神経変性疾患全体としての検討

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

D. 考察

難治性疾患克服研究事業が、2014年度に大きく変わった。原因不明(病態が不明なもの)、治療方法が確立していない、稀少な疾病、生活面への長期の支障を示す疾病を対象として、政策研究と実用化研究の二つの研究事業に分かれて研究を進めている。本研究班は神経変性疾患領域の政策研究を担当し、診断基準・診療ガイドラインの作成・改訂・普及、疫学研究、難病患者QOL調査などを行った。

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

E. 結論

平成30年度には下記の研究を実施した。

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

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

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

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

2. 学会報告

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

資料

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

資料7. 研究班ホームページ

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

資料8. 作成したガイドライン (Parkinson病、ジストニア)

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

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

(https://www.neurology-jp.org/guidelinem/parkinson_2018.html)

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

(https://www.neurology-jp.org/guidelinem/dystonia_2018.html)

資料9. PSPガイドライン (案)

資料10. CBDガイドライン (案)

資料11. Huntington病ガイドライン (案) 序文

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

資料13. 進行性核上性麻痺の重症度分類 (PSP-RS) 日本語訳版

資料14. 脊髄髄膜瘤啓発ポスター

資料15. 指定難病 神経変性疾患: 重症度分類の見直し提案

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし.

2. 実用新案登録

なし.

3. その他

なし

1. 平成 30 年度神経変性疾患領域における基盤的調査研究班ワークショップ
プログラム

9:20 開会の挨拶 研究代表者

9:30 GL に関する話題

ジストニア GL: 相模原病院神経内科 医長 長谷川一子先生(講演 25 分 質疑 5 分)

ALS-GL: 東北大学神経内科 教授 青木正志先生(15 分 質疑 5 分)

10:20 治療研究の進歩

SMA 全国アンケート調査結果 診療 GL 作成に向けて: 東京女子医科大学臨床ゲノムセンター
所長・特任教授 斎藤加代子先生(講演 25 分 質疑 5 分)

Huntington 病 治療薬の開発の話題(仮): 京都大学脳神経内科 教授 高橋良輔先生(講演 25 分
質疑 5 分)

11:20 最近の話題 1

遠隔診療 今後の展開:

鳥取大学医療情報部 教授 近藤博史先生(日本遠隔医療学会理事長)(講演 30 分 質疑 10 分)

12:00-12:40 昼食 (事務連絡: 松江医療センター 診療部長 古和久典)

12:40 最近の話題 2

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針~難病の全国疫学調査との関連も含めて~:

大阪市立大学公衆衛生学 教授 福島若葉先生(講演 45 分 質疑 10 分)

13:35 神経変性疾患-最近の話題 1

NBIA と鉄代謝: 浜松医科大学内科学第一講座 教授 宮嶋裕明先生:(講演 25 分 質疑 5 分)

PSP の自律神経障害:

東邦大学医療センター佐倉病院神経内科 教授 神原隆次先生:(講演 25 分 質疑 5 分)

「難病プラットフォーム」について

: 国立精神・神経医療研究センター神経内科 古澤嘉彦先生(講演 25 分 質疑 5 分)

15:05 休憩

15:15 神経変性疾患-最近の話題 2 (座長: 新潟大学 教授 池内健先生)

特発性基底核石灰化症 取り組むべき課題:

岐阜薬科大学薬物治療学 教授 保住功先生:(講演 25 分 質疑 5 分)

HAL における長期効果の評価研究: 新潟病院 病院長 中島孝先生:(講演 15 分 質疑 5 分)

16:05 閉会の挨拶 研究代表者

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
～ 難病の全国疫学調査との関連も含めて～

福島若葉
大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学

要旨

「難病の疫学に関する研究班」(以下、疫学班)は、厚生省(当時)の研究班として 1972(昭和 47)年度に発足し、難病の疫学像(頻度分布、予防要因、予後)を解明するため、その疫学研究手法を含めて疾患横断的に検討してきた。特に、患者数の把握をはじめとする「頻度分布の解明」については、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」を作成するとともに、難病ごとに設けられた臨床班と共同で多数の全国疫学調査を実施してきた。本講演では、当該マニュアルの概要を紹介するとともに、疫学班による「難病の全国疫学調査を実施する研究者を支援するマニュアル:倫理指針に準拠した患者情報の取得の手引き」もあわせて紹介し、全国疫学調査を実施する際、倫理面で遵守すべき事項や解釈を概説した。

A. 研究目的(研究の背景)

わが国の難病対策は、1963(昭和 38)年頃から全国的に問題となった SMON(subacute myelo-optico-neuropathy:急性脊髄・視神経・末梢神経障害)の発生を契機として、1972(昭和 47)年に「難病対策要綱」が制定されたことに始まる。以後、厚生省(現:厚生労働省)が所管省庁となり、調査研究の推進、医療施設等の整備、医療費の自己負担の軽減等をはじめとする対策が系統的に行われてきた。しかし、研究体制の在り方や公費負担の対象疾患の範囲について見直しの必要性が生じたことから、2015(平成 27)年以降は「難病の患者に対する医療等に関する法律」(難病法)の下で新たな難病対策が推進されている。2018(平成 30)年 8 月現在、311 疾病が指定難病として公費負担の対象となっているが、この中には国内の患者数が未だ明らかでない疾患も多数ある。

「難病の疫学に関する研究班」(以下、疫学班)は、厚生省(当時)の研究班として 1972(昭和 47)年度に発足した。主たる目的は、難病の疫学像(頻度分布、予防要因、予後)を解明するため、その疫学研究手法を含めて疾患横断的に検討することである。特に、患者数の把握をはじめとする「頻度分布の解明」は最も基本的な事項でありながら、既存の行政情報あるいは各施設の診療情報だけでは十分に明らかにできないことを踏まえ、同班では「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」¹⁾を作成するとともに、難病ごとに設けられた臨床班と共同で多数の全国疫学調査を実施し、国内の患者数や臨床疫学像を明らかにしてきた。2014(平成 26)年度からは、自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門・中村好一教授が研究代表者を務められ(正式課題名:難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政

策研究事業)「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」、調査研究を推進している。

本講演では、疫学班による「難病の全国疫学調査マニュアル」の概要を紹介した。また、同研究班では、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(以下、医学系倫理指針)の下で全国疫学調査を実施する際、遵守すべき事項や解釈をまとめた「難病の全国疫学調査を実施する研究者を支援するマニュアル：倫理指針に準拠した患者情報の取得の手引き」も公表しているので、あわせて紹介した。講演概要を以下に要約する。

B．研究方法および研究結果(各マニュアルの概要と成果)

1) 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル(以下、全国疫学調査マニュアル)

現在、第3版が公表されており、自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門のホームページからダウンロード可能である¹⁾。調査は大きく2段階に分けられ、一次調査で患者(受療者)数の推計を行い、二次調査で臨床疫学像の把握を行う。

一次調査では、全国の病院の診療科リストから、病床規模別に層化無作為抽出して調査対象を選定する。すなわち、調査単位は、対象とする難病患者が受診すると考えられる「診療科」である。マニュアルに提示されている標準抽出率は、一般病院 99床以下：5%、100 - 199床：10%、200 - 299床：20%、300 - 399床：40%、400 - 499床：80%、500床以上：100%、大学病院：100%、特別階層(病床規模にかかわらず、対象とする難病患者が集中すると考えられる病院)：100%であり、難病患者が大規模医療施設を受療する傾向を踏まえた設計

となっている。調査対象期間は、標準的には調査開始時点から遡った「前年1年間」であり、当該期間における難病患者の受診有無と患者数について報告を依頼する。各診療科から報告された患者数、抽出率、回答率から、全国における1年間の受療患者数(および95%信頼区間)を算出する。

二次調査では、一次調査で「受療患者あり」と回答した診療科に調査を依頼する。当該患者の既存情報(後述)を個人票により収集し、当該難病の臨床疫学像を明らかにする。

全国疫学調査マニュアルでは、調査手順、患者数の推計方法、調査書類例の提示といった実務面のみならず、疫学班や全国疫学調査の歴史、全国疫学調査の意義や統計的な課題についても述べられている。すなわち、調査に関連する事項を体系的に理解できる構成となっている。

マニュアル第3版の調査書類例として掲載しているのは、「特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の全国疫学調査」で実際に使用した様式である。当該疾患は、1995年以降、10年毎に計3回の全国疫学調査を実施しており^{2,3)}、1994年、2004年、2014年の有病率と発症率が明らかになっている(表)。有病率は、前半10年間(1994年~2004年)、後半10年間(2004年~2014年)ともに上昇している。一方、発症率をみると、前半10年間は上昇しているが、後半10年間はほぼ変わらなかった。前半10年間で有病率と発症率がともに増加した背景には、MRIによる診断精度の向上が寄与していると考えられる。一方、後半10年間で有病率のみが増加している背景として、ONFHは壮年期発症が多いがそれ自体が死亡原因にはならないこと、術後フォローの患者が一定数存在することから受療患者として蓄積されていくこと、などが考えられる。

疫学班では、臨床班の希望に応じて、全国疫学調査の実施を支援している。自身の支援例と

してアミロイドーシスの全国疫学調査があり⁴⁾、予算規模と実行可能性を勘案し抽出率の変更を試みた^{5, 6)}。疫学班班員による他の支援例については、最近の調査を中心に報告書の形でまとめている⁷⁾。支援の実際には様々な形があることをお分かりいただければ。

2) 難病の全国疫学調査を実施する研究者を支援するマニュアル：倫理指針に準拠した患者情報の取得の手引き（以下、倫理指針マニュアル）

難病の全国疫学調査では、二次調査で患者の既存情報、すなわち「研究計画書が作成されるまでに既に存在する情報」あるいは「研究計画書の作成以降に取得された情報であって、取得の時点においては当該研究計画書の研究に用いられることを目的としていなかった情報」の提供を依頼する。また、当該既存情報は、対応表を有する形で匿名化の上、提供を受けることとしている。

医学系倫理指針は2017（平成29）年2月28日に一部改正されたが、一部改正前の指針（以下、旧医学系倫理指針）では、上記の形式による情報の授受について、研究代表機関での倫理委員会の承認を受ける必要はあったが、情報の提供を行う施設では特段の手続きは不要であった。しかし、一部改正後の指針（以下、新医学系倫理指針）では、「施設間で試料・情報の授受を行う場合、たとえ対応表を有する形で匿名化されている場合であっても、各施設の『所属長』がその授受を把握していること」、また、「試料・情報の授受の流れを後々も確認・追跡できるよう、記録（または代用書類）を残すこと」とされた。すなわち、「所属長把握」および「記録作成」が必須となった。このことは、必ずしも「情報の提供を行う施設での倫理審査の申請」を意味しないが、改正前後の解釈の混乱もあったことから、疫学班の事務局や班員に多

くの質問が寄せられた。このような経緯から、難病の全国疫学調査を実施するにあたって必要となる新医学系倫理指針の解釈を明確にするため、研究班事務局が中心となり、「倫理指針マニュアル」が作成された⁸⁾。こちらも、自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門のホームページからダウンロード可能である。

倫理指針マニュアルの狙いは、以下の4点に集約できる。

- 難病の全国疫学調査に適用される倫理指針を的確に把握する
- 研究実施者による適正な研究計画書の作成を支援する
- 研究実施者が協力機関に依頼すべき具体的な内容を的確に把握する
- これらを通して協力機関および協力者の負担軽減につなげる

また、倫理指針に準拠した患者情報の取得に関する確認事項として、【 . 難病の全国疫学調査に適用される倫理指針への理解】【 . 協力機関が実施すべき手続き】が列挙されている（図1）。

【 . 難病の全国疫学調査に適用される倫理指針への理解】の3点目「協力機関は、共同研究機関に該当しない」および4点目「協力者は、共同研究者に該当しない」については、図2を参照いただきたい。倫理指針マニュアルでは、「共同研究機関・共同研究者」と「協力機関・協力者」を区別している。後者は、新医学系指針では「既存情報の提供のみを行う機関・者」に該当するため、当該機関での倫理審査は必須ではない。しかし、【 . 協力機関が実施すべき手続き】に示す通り、他の研究機関への既存情報の提供に関する「届出書」および「記録」を作成すること、研究内容の通知あるいは公開を行うこと、機関長がこれら一連の手続きを把握していることが求められる。

倫理指針マニュアルでは、下記の項目についても「要点」として詳述しているので、参考に

していただきたい。

倫理指針に登場する特有の用語を的確に把握する
難病の全国疫学調査の概要を把握する
調査に協力する機関は「共同研究機関」に該当しない
研究責任者が倫理審査委員会での承認を得る
協力機関での倫理審査は必須でない
インフォームド・コンセントは簡略化できる
協力機関の長が手続きを把握していることが大事
対応表は協力機関内で保管する
研究内容をホームページあるいは書面の掲示で公開する
倫理審査委員会には必要な関連書類をすべて提出する

C. 考察および結論

難病の全国疫学調査の意義は冒頭で述べた通りであるが、マニュアルに沿った調査実施は、する側もされる側も大変な労力を要する。この点については、マニュアル第3版中の「難病の全国疫学調査の意義」に下記の通り記載されているので抜粋する。「手間のかかる全国疫学調査が連綿と続いている背景には、正確な患者数とその変遷を知ることのほか、検査法の進歩により病態の本質が判明したか、治療法の進歩により予後やQOLが向上しているか、経済や生活様式の変化が疾患にどのような影響を与えているか、受療動向に変化があるか、社会的な支援体制は十分か、などを検証する意味あいもある。また、現在の臨床班には厚生労働省から『診断基準』や『診療ガイドライン』の作成が課題として要求されており、これらの課題に対しては対象難病の臨床疫学像の把握は必須であることも背景にある。(中略)将来的にはこれに代る新しい方法の導入が望まれるが、現時点で

は全国疫学調査が標準と位置づけられ、当面その価値が減ずることはないであろう。」¹⁾

実際、今日においても、本調査の手法は、難病の患者数と臨床疫学像把握のための標準的手法として、多くの臨床班が採用している。疫学班としては、最も基本的な事項である「頻度分布の解明」のため、今後も臨床班が計画・実施する全国疫学調査の技術的支援を行うとともに、新たな疫学研究手法を疾患横断的に開発・検討していく。本講演が、疫学班の歴史や研究活動を理解していただく、あるいは、共同研究を考えていただくきっかけとなれば幸いである。

D. 文献

1. 中村好一, 廣田良夫, 監修. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第3版. 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) 難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班, 2017. (自治医科大学地域医療学センター-公衆衛生学部門ホームページで公開, http://www.jichi.ac.jp/dph/nanbyou/manual_2017.pdf)
2. 福島若葉, 坂井孝司, 中村好一, 菅野伸彦. 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査. 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) 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究 平成28年度総括・分担研究報告書, pp10-33, 2017.
3. Fukushima W. Descriptive and analytic epidemiology of idiopathic osteonecrosis of the femoral head in Japan. In: Washio M, Kobashi G, editors. Epidemiological Studies of Specified Rare and Intractable Disease. Springer, pp33-45, 2018.

4. Shimazaki C, Hata H, Iida S, Ueda M, Katoh N, Sekijima Y, Ikeda S, Yazaki M, Fukushima W, Ando Y. Nationwide Survey of 741 Patients with Systemic Amyloid Light-chain Amyloidosis in Japan. Intern Med. 2018;57(2):181-187.
5. 福島若葉, 橋本修二, 植田光晴, 安東由喜雄, 中村好一. アミロイドーシスの全国疫学調査 (一次調査の中間集計結果、および二次調査の進捗状況). 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) 難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究 平成 27 年度総括・分担研究報告書, pp11-22, 2016.
6. 福島若葉, 橋本修二, 植田光晴, 安東由喜雄, 中村好一. アミロイドーシスの全国疫学調査. 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) 難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究 平成 26 年度～28 年度総合研究報告書, pp40-48, 2017.
7. 福島若葉, 森満, 橋本修二, 村上義孝, 上原里程, 佐伯圭吾, 杉浦和子, 高谷里依子, 石川鎮清, 松原優里, 牧野伸子, 中村好一. 難病の全国疫学調査: 現在の実施体制と今後について 班員を対象としたアンケートより . 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) 難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究 平成 29 年度総括・分担研究報告書, pp32-46, 2018.
8. 阿江竜介. 難病の全国疫学調査を実施する研究者を支援するマニュアル 倫理指針に準拠した患者情報の取得の手引き 2018 年 04 月: 初版. (自治医科大学地域医療学センタ - 公衆衛生学部門ホームページで公開, <http://www.jichi.ac.jp/dph/wp-dph/wp-content/uploads/2018/04/f95fe6d2dd3bef746c622c50b7f5078a.pdf>)

表. 特発性大腿骨頭壊死症（ONFH）の全国疫学調査から推計された全国患者数

実施年	調査対象年	施設数 (回答率)	一次調査 報告患者数	推定 年間受療患者数 (95%信頼区間)	推定 年間有病率 (人口10万人 あたり)	推定 年間新患数** (95%信頼区間)	推定 年間発症率 (人口10万人 あたり)
1995	1994	605 (57)	4,271	7,400 (6,700 - 8,200)	5.9	1,500	1.2
2005	2004	577 (58)	5,602	11,400 (10,100 - 12,800)	8.9	2,200	1.7
2015	2014	738 (60)	13,563	23,100 (20,800 - 25,300)	18.2	2,100	1.7

* 「ONFH調査研究班」と「難病の疫学に関する研究班」の共同研究として、「難病の疫学に関する研究班」考案のマニュアル(文献番号1)に従って実施した調査。

** 新患は、「調査対象年1年間」に確定診断された症例と定義した(二次調査報告症例の情報から算出された割合を、推定年間受療患者数に掛けることによって推計)。

倫理指針に準拠した患者情報の取得に関する確認事項

I. 難病の全国疫学調査に適用される倫理指針への理解
<input type="checkbox"/> 「既存の情報」のみを用いる研究に該当する
<input type="checkbox"/> 侵襲は伴わない研究に該当する
<input type="checkbox"/> 協力機関は共同研究機関に該当しない（※協力機関が共同研究機関を兼ねることはある）
<input type="checkbox"/> 協力は、共同研究者に該当しない（※協力が共同研究者を兼ねることはある）
<input type="checkbox"/> 患者情報は「匿名化されているもの（どの研究対象者の試料・情報であるが直ちに判別できないよう、加工又は管理されたものに限る）」に該当する
<input type="checkbox"/> 原則は、研究責任者が倫理審査委員会での承認を得る（協力機関での倫理審査は必須ではない）
<input type="checkbox"/> 共同研究機関に所属する研究者は、各所属機関で迅速審査を受ける
<input type="checkbox"/> 患者個人からのインフォームド・コンセントは必要としない
<input type="checkbox"/> 研究機関・協力機関ともに、研究内容の通知あるいは公開が必須の条件である

インフォームド・コンセントに関しては倫理指針 第12(3) - ア(ウ) が適用されます

II. 協力機関が実施すべき手続き
<input type="checkbox"/> 調査票に個人情報に記載しない
<input type="checkbox"/> ① 書類「対応表」を作成する（研究対象者番号を適切に割り振る）
<input type="checkbox"/> ② 書類「他の研究機関への既存試料・情報の提供に関する届出書」を作成する
<input type="checkbox"/> ③ 書類「他の研究機関への既存試料・情報の提供に関する記録」を作成する
<input type="checkbox"/> 書類 ①②③ を協力機関内で保管する（3年間）
<input type="checkbox"/> 書類 ③ の複写を調査票に添付して研究機関に送り返す
<input type="checkbox"/> 協力機関の施設内に書面を用いて研究の概要を掲示（公表）する
<input type="checkbox"/> 協力機関の長がこれら一連の手続きを把握している

公表の手段はホームページでの公開でも代用可能です

図1. 倫理指針に準拠した患者情報の取得に関する確認事項（文献番号8「難病の全国疫学調査を実施する研究者を支援するマニュアル：倫理指針に準拠した患者情報の取得の手引き」より引用）

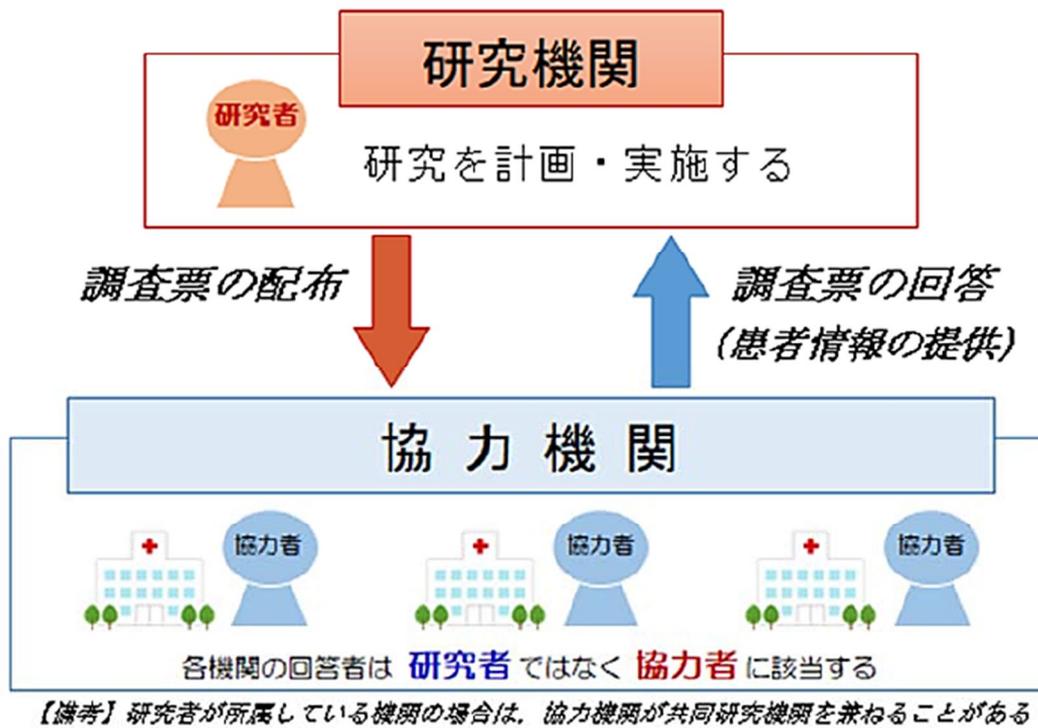


図2. 研究機関（研究者） および 研究機関（協力者） の立場（文献番号8「難病の全国疫学調査を実施する研究者を支援するマニュアル：倫理指針に準拠した患者情報の取得の手引き」より引用）

演題名；神経変性疾患-最近の話題 1 「NBIA と鉄代謝」

氏名；宮嶋裕明
所属；浜松医科大学第一内科

要旨

神経変性症の代表的疾患であるアルツハイマー病、パーキンソン病では、その病態において生理的に発現したタンパク質の アミロイドや シヌクレインが、鉄、銅などの金属の存在下で重合して可溶性のオリゴマーあるいはプロトフィブリルを形成し、シナプスの機能障害、神経細胞死を引き起こすことが明らかになってきた。また、それらのタンパク質がシナプスにおける微量金属代謝において重要な役割を果たしていることが分かり、神経変性症における微量金属の役割が注目されている。

一方、微量金属代謝異常に伴う神経変性症では、成人の鉄代謝異常に伴う神経変性症が確立されてきた。これは、大脳基底核への鉄沈着をきたしジストニア、パーキンソニズムなどの神経症候を呈する神経変性症 Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA)で、大きく二つの疾患群に分けられ、現在までに 10 の原因遺伝子が同定されている。ひとつの疾患群は、アストロサイトを中心とした神経細胞-グリア細胞の鉄代謝サイクルに関連し、もうひとつの疾患群は、神経細胞内のミトコンドリアを中心とした脂質代謝、エネルギー産生、オートファジーに関連した 8 疾患である。

NBIA の原因タンパク質と機能

NBIA は大きく二つに分類される。ひとつは、細胞内から細胞外への鉄の排出、あるいは細胞内の鉄貯蔵に関連した 2 疾患で、脳だけでなく体内の組織にも過剰な鉄沈着を認める。無セルロプラスミン (CP) 血症 Aceruloplasminemia [原因はセルロプラスミン遺伝子 *CP*]、欧米の頻度では NBIA 全体の約 <1%、および神経フェリチン症 Neuroferritinopathy (最近は単にフェリチン症とも呼称されている) [原因はフェリチン軽鎖遺伝子 *NFL*]、<1% である。

もうひとつの一群は、神経細胞内のミトコンドリア-リソソーム系における脂質代謝、エネルギー産生、autophagy に関連した 8 疾患である。

Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) [*PANK2*]、50% ; Phospholipase A2-associated neurodegeneration (PLAN/INAD/PARK14) [*PLA2G6*]、20% ; Mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration (MPAN/SPG43) [*C19orf12*]、10% ; Static encephalopathy of childhood with

neurodegeneration in adulthood, Beta-propeller protein-associated neurodegeneration (SEND/SPAN) [*WDR45*]、7% ; Fatty acid hydroxylase-associated neurodegeneration (FAHN/SPG35) [*FA2H*]、<2% ; Coenzyme A synthase protein-associated neurodegeneration (CoPAN) [*COASY*]、<1% ; Kufor-Rakeb syndrome (KRS/PARK9) [*ATP13A2*]、<1% ; Woodhouse-Sakati syndrome (WSS) [*DCAF17*]、<1%。これらの NBIA がなぜ脳に著明な鉄沈着をきたすのかは十分解明されていない。ただ、細胞内の鉄のほとんどはミトコンドリアとリソソームに存在している。SEND/SPAN の解析から、細胞内の鉄動態はミトコンドリアとリソソームの機能 (Autophagosome/Lysosome Pathway) と密接に関連していると考えられる。

【文献】

1. Miyajima H. Aceruloplasminemia. Neuropathol 35: 83-90, 2015.
2. Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation: Diagnosis and management. J Mov Disord 8: 1-13, 2015.

進行性核上性麻痺の自律神経障害

氏名；榊原隆次

所属；東邦大学医療センター佐倉病院脳神経内科

要旨

進行性核上性麻痺(PSP)の自律神経障害の検討は少ないが、最近の報告ではPSPの80-90%と高頻度に排尿障害がみられ、パーキンソン病と同等以上と考えられている。PSPでは、吻側脳幹被蓋、前頭前野-黒質線条体系、小脳歯状核、脊髄の仙髄 Onuf 核などに病理変化がみられ、これらが排尿障害の責任病巣と推定される。排尿障害の内訳は過活動膀胱(OABとも呼ばれる、尿意切迫・頻尿のこと)が多く、検査では排尿筋過活動がみられる。認知意欲障害、歩行障害があるとさらに、2次性機能性尿失禁が重畳してみられる。治療は、パーキンソン病(PD)その他の中枢神経疾患による過活動膀胱に準じて、中枢移行の少ない抗コリン薬、選択的β3受容体刺激薬を使用することが考えられる。認知意欲障害、歩行障害による2次性機能性尿失禁の治療は、アルツハイマー病その他の認知症疾患に準じて行う。その他の自律神経障害は、PSPでは稀である。

A. 研究目的

進行性核上性麻痺(PSP)の排尿障害を中心とする自律神経障害は、患者の生活の質を阻害する重要な症候であるが、詳細な検討は少ない。この点について、最近の報告を review した。

B. 研究方法

PSPの自律神経障害について、1990年以降のPubMed論文を中心に review した。

C. 研究結果

PSPの80-90%と高頻度に排尿障害がみられ、パーキンソン病と同等以上と考えられている¹。PSPでは、吻側脳幹被蓋、前頭前野-黒質線条体系、小脳歯状核、脊髄の仙髄 Onuf 核などに病理変化がみられ²、これらが排尿障害の責任病巣と推定される。排尿障害の内訳は過活動膀胱(OABとも呼ばれる、尿意切迫・頻尿のこと)が多く、検査では排尿筋過活動がみられる。認知意欲障害、歩行障害があるとさらに、2次性機能性尿失禁が重畳してみられる。治療は、パーキンソン病(PD)その他の中枢神経疾患による過活動膀胱に準じて、中枢移行の少ない抗コリン

薬、選択的β3受容体刺激薬を使用することが考えられる。認知意欲障害、歩行障害による2次性機能性尿失禁の治療は、アルツハイマー病その他の認知症疾患に準じて行う。

その他の自律神経障害は、症例報告が数例みられるものの、PSPでは稀であり、多系統萎縮症(MSA)との臨床・病理の違いを表すものと考えられた。

D. 考察と結論

PSPの排尿障害を中心とする自律神経障害は、患者の生活の質を阻害する重要な症候であり、積極的な治療介入が望ましいと思われる。また、起立性低血圧・睡眠時無呼吸がPSPでは稀であり、MSAとの鑑別においても重要と思われる。

E. 文献

- 1 Yamamoto T, Tateno F, Sakakibara R, Furukawa S, Asahina M, Uchiyama T, Hirano S, Yamanaka Y, Fuse M, Koga Y, Yanagisawa M, Kuwabara S. Urinary Dysfunction in Progressive Supranuclear Palsy Compared with Other Parkinsonian Disorders. *PLoS One*. 2016 Feb 17;11(2):e0149278.
- 2 Scaravilli T, Pramstaller PP, Salerno A, Egarter-Vigl E, Giometto B, Vitaliani R, An SF, Revesz T. Neuronal loss in Onuf's nucleus in three patients with progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol*. 2000; 48: 97-101.

特発性基底核石灰化症 取り組むべき課題

保住 功

岐阜薬科大学薬物治療学 / 岐阜大学神経内科

要旨

特発性基底核石灰化症（IBGC）とは、大脳基底核などに両側性に病的石灰化を認め、二次的に脳内に石灰化をきたす疾患が除外された疾患である。IBGC の常染色体優性遺伝子として、*SLC20A2*、*PDGFRB*、*PDGFB*、*XPR1* の 4 つが報告されているが、家族性 IBGC は、わが国では *SLC20A2* 遺伝子変異が 40%、*PDGFB* 遺が 10% であり、海外の報告と一致する。IBGC 患者、特に *SLC20A2* 変異患者の髄液中の無機リン（Pi）は高値であった。IBGC の病態は血管系と神経細胞が傷害され、その基盤にはリン酸（Pi）ホメオスターシスの破綻があると考えられる。これらの病態解明に基づいた治療薬開発が重要である。また、今後の研究課題として、IBGC と石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病（DNTEC、小阪・柴山病）との関係をタウ PET を用いて明らかにすること、患者由来の iPS 細胞を活用して機能解析を行うこと、患者と家族の語りに基づく質的研究からより良いケアのあり方を模索し、診療マニュアル、診療ガイドラインの作成に役立てることなどが挙げられた。

A. 研究目的

特発性基底核石灰化症（idiopathic basal ganglia calcification、以下 IBGC と略す）の病態を明らかにし、診療ガイドラインの作成を目指すと共に、創薬開発を目指す。

B. 研究方法

日本において原因不明の脳内に石灰化を認める患者の登録、鑑別を行う。家族例を主に遺伝子検査を行う。血清および髄液のバイオマーカーの検索を行う。患者の語りに基づいた質的研究からより良いケアのあり方を模索する。

（倫理面への配慮）

研究はすべて、岐阜大学、岐阜薬科大学ならびに関係する施設での倫理委員会の承認を得て、患者から文章による同意書を得て、施行されている。

C. 研究結果

家族性 IBGC（FIBGC）の 40% に *SLC20A2* の遺伝子変異、10% に *PDGFB* の遺伝子変異を認めた。しかし、日本では *PDGFRB* 遺伝子について

は家系解析を含め、有意な変異を認めていない。*SLC20A2* の遺伝子変異においてはその機能解析が重要である。IBGC 患者、特に *SLC20A2* 変異患者の髄液中の無機リン（Pi）は高値であった。

D. 考察

今後の研究課題は、IBGC と石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病（DNTEC、小阪・柴山病）との関係をタウ PET を用いて明らかにすること、患者由来の iPS 細胞を活用して機能解析を行うこと、創薬開発を進めることが挙げられた。

E. 結論

日本では IBGC 患者は登録患者数（現在約 300 症例）の数倍は存在すると予測され、患者の協力を得て、実態の把握、診療ガイドラインの作成、創薬開発を進める。

F. 文献

Hozumi I, et al Inorganic phosphorus (Pi) in CSF is a biomarker for *SLC20A2*-associated idiopathic basal ganglia calcification (IBGC1). *J Neurol Sci.* 388:150-154, 2018.

6. 神経変性疾患領域における基盤的調査研究班 平成 30 年度班会議プログラム

日時；平成 30 年 12 月 14 日(金曜日)・15 日(土曜日)

場所；JA 共済ビルカンファレンスホール 〒102-0093 東京都千代田区平河町 2-7-9

第一日：12 月 14 日

10:30 挨拶 研究代表者

座長；名古屋大学大学院医学系研究科 祖父江 元

1 独立行政法人国立病院機構新潟病院 中島 孝

神経変性疾患領域における医薬品と医療機器との複合療法に関する前向きおよび後ろ向き観察研究について

2 鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座脳神経内科学分野 渡辺保裕

筋萎縮性側索硬化症における認知障害と行動異常

3 国立大学法人千葉大学大学院医学研究院 桑原 聡

筋萎縮性側索硬化症における上位運動ニューロン障害検出法：閾値追跡経頭蓋 2 連発磁気刺激

11:25 座長；国立大学法人東北大学大学院医学系研究科 青木正志

4 国立大学法人徳島大学大学院医歯薬学 研究部 梶 龍兒

高用量メチルコバラミンの筋萎縮性側索硬化症に対する第 Ⅰ 相試験 (JETALS) の進捗状況

5 名古屋大学大学院医学系研究科 祖父江 元

新規 JaCALS 患者登録システム (JaCALS-2) の構築

11:55 座長；京都大学医学研究科 高橋良輔

6 国立大学法人東北大学大学院医学系研究科 青木正志

本邦における家族性 ALS の網羅的遺伝子解析

7 東京大学医学部附属病院分子神経学 辻 省次

日本人の孤発性筋萎縮性側索硬化症と ATXN2 の CAG リピートの中等度伸長の関連解析

8 新潟大学脳研究所 小野寺 理

ALS 剖検例 54 例の Exome 解析

12:40 昼食、事務局からの連絡

13:40 座長；愛知医科大学加齢医科学研究所 吉田眞理

9 東京都健康長寿医療センター神経内科/高齢者ブレインバンク/神経病理研究部 村山繁雄

沖縄型神経原性筋萎縮性側索硬化症 4 例の臨床神経病理学的検討

10 自治医科大学附属病院リハビリテーションセンター/医学部内科学講座神経内科 森田光哉

痙性構音障害を呈する 4 例の原発性側索硬化症での遺伝子解析

14:10 座長；大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 望月秀樹

11 順天堂大学大学院医学研究科 服部信孝

パーキンソン病診療ガイドライン 2018 の発刊と今後の展望

12 国立研究開発法人国立精神神経医療研究センター脳神経内科診療部 西川典子

パーキンソン病等治験推進システム (Team JParis) の現状と今後の展開

13 京都大学医学研究科 高橋良輔

パーキンソン病の診断基準について

14:55 休憩

15:15 座長；新潟大学脳研究所 池内 健

14 岐阜大学大学院医学系研究科神経統御学講座/神経内科/老年学分野 下畑享良

PSP/CBD の診断，治療をめぐる最新の状況

15 独立行政法人国立病院機構東名古屋病院 饗場郁子

大脳皮質基底核変性症剖検例における神経画像所見の検証～多施設共同研究 (J-VAC study) ～

16 国立大学法人東北大学大学院医学系研究科 青木正志

18F-THK5351 PET によるタウオパチーの鑑別診断脳の検討

16:00 座長；岐阜大学大学院医学系研究科神経統御学講座/神経内科/老年学分野 下畑享良

17 愛知医科大学加齢医科学研究所 吉田眞理

淡蒼球黒質視床下核病変の強い進行性核上 性麻痺の臨床病理像

18 鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座脳神経内科学分野 瀧川洋史

JALPAC 研究の進捗状況

19 新潟大学脳研究所 池内 健

進行性核上性麻痺と関連タウオパチーの患者レジストリと試料レポジトリを活用した
診療エビデンスの構築

16:45 班会議 1 日目終

第二日：12月15日

9:30 座長；京都府立医科大学附属北部医療センター 中川正法

20 東京大学医学部附属病院 戸田達史

パーキンソン病における二足歩行及び四足歩行の定量的解析

21 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 望月秀樹

パーキンソン病のADL・QOLに関連する因子の大阪大学データベースによる検討

10:00 座長；東京慈恵会医科大学医学部 野中雄一郎

22 国立大学法人北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室 佐々木秀直

キアリ奇形1型手術例における術後経過の検討と脊髄空洞症素因遺伝子解析研究の進捗

23 学校法人東京女子医科大学遺伝子医療センター 斎藤加代子

脊髄性筋萎縮症における治療法の発展、バイオマーカー確立、診療ガイドライン策定にむけて

24 国立大学法人三重大学大学院地域イノベーション学研究所 小久保康昌

紀伊ALS/PDC診療マニュアルとレジストリの作製

10:45 座長；新潟大学脳研究所 小野寺 理

25 国立病院機構相模原病院神経内科/神経難病研究室 長谷川一子

ハンチントン病レジストリーシステム構築の進捗状況

26 鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系 佐野 輝

日本人有棘赤血球舞踏病患者におけるVPS13A遺伝子の新規変異

27 国立大学法人徳島大学大学院医歯薬学研究部 梶 龍兒

Japan Dystonia Consortium の構築

11:30 座長；国立大学法人北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室

佐々木秀直

28 岐阜薬科大学薬物治療学研究室 保住 功

特発性基底核石灰化症の診療ガイドライン(マニュアル)作成に向けてのエビデンス創出について

29 京都府立医科大学附属北部医療センター 中川 正法

AMED研究班と共同で運用しているCharcot-Marie-Tooth患者登録システムの進捗状況と当院成人患者コホートの臨床的・疫学的特徴の研究

30 独立行政法人国立病院機構松江医療センター 古和 久典

本態性振戦(重症)に関する検討の進捗状況

12:15 昼食

- 13:15 座長；国立病院機構相模原病院神経内科/神経難病研究室 長谷川一子
- 31 国立大学法人九州大学大学院医学研究院神経内科学分野 吉良潤一
難病相談ガイドブック第3版と新しい難病医療提供体制に関するアンケート調査成績
- 32 名古屋大学医学系研究科 松井茂之
多次元セミパラメトリック階層混合モデルを用いた治療効果予測マーカーの探索
：ランダム化臨床試験のゲノムデータ解析を例に
- 33 名古屋大学大学院医学系研究科 祖父江 元
FTLD-J (FTLD 患者レジストリー) の現状と展望
- 14:00 座長；自治医科大学附属病院リハビリテーションセンター/医学部内科学講座神経内科
森田光哉
- 34 関西医科大学脳神経外科 埜中正博
脊髄髄膜瘤の診断ガイドライン作成に向けた取り組み
- 35 東京慈恵会医科大学医学部 野中雄一郎
全国脳神経外科医療機関における脊髄髄膜瘤患者の動向と指定難病申請の現状に関する
アンケート調査報告
- 36 福岡大学医学部神経内科 坪井 義夫
Perry 症国際診断基準の確立
- 研究代表者 独立行政法人国立病院機構松江医療センター 中島 健二
神経変性疾患の重症度分類の検討について
事務連絡 閉会の挨拶

15:10 終了

7. 研究班ホームページ (<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/index.html>)

神経変性班 神経変性疾患領域における基盤的調査研究班

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業	
神経変性疾患領域における基盤的調査研究班	
TOP	本研究班は、脳脊髄系の原因不明の難病について疫学・臨床・原因解明・治療に取り組んでいます。
研究代表者挨拶	
研究班員名簿	
研究班の歴史	
ワークショップ	
班会議	
班共同研究	
謝辞掲載について	
リンク	
【診療ガイドマニュアル】	
新着情報	
■ ALS患者さんの認知機能、性格・行動変化を評価する、 エディンバラ認知行動ALSスクリーニング日本版(ECAS-J) とその評価ガイドラインを掲載しました。不明な点は、 yawatana@tottori-u.ac.jp までお問い合わせ下さい。(2018.12.10)	

8. 作成したガイドライン (<https://www.neurology-jp.org/guidelinem/index.html>)

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

(資料 13 : https://www.neurology-jp.org/guidelinem/parkinson_2018.html)

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

(資料 14 : https://www.neurology-jp.org/guidelinem/dystonia_2018.html)

9. PSP 診療ガイドライン CQ 一覧

第1章 疫学

- CQ1-1 我が国における有病率はどの程度か？
- CQ1-2 我が国において増加しているのか？
- CQ1-3 男女差，人種差，好発年齢は？

第2章 病因・病態（遺伝子，生化学を含む）

- CQ2-1 病態機序はどのようなものがあるのか？
- CQ2-2 患者脳に蓄積するタンパクはどのようなものか？
- CQ2-3 遺伝的危険因子にはどのようなものがあるのか？
- CQ2-4 発症リスクにはどのようなものがあるか？

第3章 病因・病態（病理）

- CQ3-1 病理診断はどのように行うか？
- CQ3-2 PSP と CBD の病理での類似点と相違点は？
- CQ3-3 臨床型による病理像の違いは？

第4章 症状・臨床病型

- CQ4-1 臨床病型にはどのようなものがあるか？
- CQ4-2 運動症状と診断は？
- CQ4-3 非運動症状にはどのようなものがあるか？
- CQ4-4 精神症状にはどのようなものがあるか？

第5章 検査

- CQ5-1 診断に必要な脳形態画像検査は何か？
- CQ5-2 診断に必要な機能画像検査(MIBG 心筋シンチ ,DAT-scan を含め)
は何か？
- CQ5-3 平衡機能検査は診断に有用か？
- CQ5-4 診断に役立つ血液・脳脊髄液検査にはどのようなものがあるか？
- CQ5-5 重症度判定あるいは予後判定に有用な検査は存在するか？

第6章 診断基準・鑑別診断・重症度判定

- CQ6-1 臨床診断はどのように行うか？
- CQ6-2 診断基準にはどのようなものがあるか？
- CQ6-3 鑑別すべき疾患にはどのようなものがあるか？
- CQ6-4 重症度の判定はどのように行うか？
- CQ6-5 診断に有用な検査はあるか？

第7章 治療（薬物療法）

- CQ7-1 病状の進行を遅らせる治療はあるのか？
- CQ7-2 運動症状を改善する薬物はあるか？

- CQ7-3 精神症状を改善する薬物はあるか？
- CQ7-4 精神症状（抑うつ，不安，アパシー）を改善する薬物はあるか？
- CQ7-5 精神症状（認知機能低下）を改善する薬物はあるか？
：認知症 GL 参照）
- CQ7-6 その他の治療（ボトックス，DBS など）があるか？
- CQ7-7 再生医療への展望は？
- 第8章 リハビリテーションと非薬物療法
- CQ8-1 精神症状に対する介入方法はあるか？
- CQ8-2 認知行動療法は有用か？
- CQ8-3 心理療法は有用か？
- CQ8-4 リハビリテーションは有用か？（嚥下，転倒は除く）
- CQ8-5 脳トレーニングは予後を改善するか？
- 第9章 経過・予後
- CQ9-1 発症症状，症状の進展にはどのようなものがあるか？
- CQ9-1' 精神症状で発症する場合があるか？
- CQ9-2 臨床病型による予後はどうか？
- 第10章 合併症と対策
- A. 嚥下障害 CQ10A-1 嚥下障害はどのようにして診断するか？
CQ10A-2 嚥下障害が現れたときの対処はどうするか？
- B. 転倒 CQ10B-1 転倒・外傷の頻度と特徴は？
CQ10B-2 転倒を減らす方法は？
CQ10B-3 転倒による外傷を減らす方法は？
CQ10B-4 リハビリテーションは転倒防止に有用か？
- C. 排尿障害 CQ10C-1 どのような排尿障害をきたすか？
CQ10C-2 排尿障害の治療はどうするか？
CQ10C-3 その他の自律神経障害ではどのようなものがあるか？
- 第10章 患者，家族・介護者への指導・助言
- CQ10-1 患者、家族・介護者に対する指導はどのように行うか？
- 第11章 社会資源の活用
- CQ11-1 利用できる支援制度にはどのようなものがあるか？

10. CBD 診療ガイドライン CQ 一覧

第1章 疫学

CQ1-1 我が国における有病率はどの程度か？

CQ1-2 我が国において増加しているのか？

CQ1-3 男女差，人種差，好発年齢は？

第2章 病因・病態（遺伝子，生化学を含む）

CQ2-1 病態機序はどのようなものがあるのか？

CQ2-2 患者脳に蓄積するタンパクはどのようなものか？

CQ2-3 遺伝的危険因子にはどのようなものがあるのか？

CQ2-4 発症リスクにはどのようなものがあるか？

第3章 病因・病態（病理）

CQ3-1 病理はどのようなものであるか？

CQ3-2 臨床型による病理像の違いは？

第4章 症状・臨床病型

CQ4-1 臨床病型にはどのようなものがあるか？

CQ4-1' 精神症状で発症する場合はあるか？

CQ4-2 運動症状と診断は？

CQ4-3 非運動症状にはどのようなものがあるか？

CQ4-4 精神症状にはどのようなものがあるか？

第5章 検査

CQ5-1 診断に必要な脳形態画像検査は何か？

CQ5-2 診断に必要な機能画像検査(MIBG 心筋シンチ ,DAT-scan を含め)は何か？

CQ5-3 平衡機能検査は診断に有用か？

CQ5-4 診断に役立つ血液・脳脊髄液検査にはどのようなものがあるか？

CQ5-5 重症度判定あるいは予後判定に有用な検査は存在するか？

第6章 診断基準・鑑別診断・重症度判定

CQ6-1 臨床診断はどのように行うか？

CQ6-2 診断基準にはどのようなものがあるか？

CQ6-3 鑑別すべき疾患にはどのようなものがあるか？

CQ6-4 重症度の判定はどのように行うか？

CQ6-5 診断に有用な検査はあるか？

第7章 治療（薬物療法）

CQ7-1 病状の進行を遅らせる治療はあるのか？

CQ7-2 運動症状を改善する薬物はあるか？

CQ7-3 精神症状を改善する薬物はあるか？

- CQ7-4 精神症状（抑うつ，不安，アパシー）を改善する薬物はあるか？
CQ7-5 精神症状（認知機能低下）を改善する薬物はあるか？（認知症 GL 参照）
CQ7-8 再生医療への展望は？

第8章 リハビリテーションと非薬物療法

- CQ8-1 精神症状に対する介入方法はあるか？
CQ8-2 認知行動療法は有用か？
CQ8-3 言語訓練は？
CQ8-4 心理療法は有用か？
CQ8-5 リハビリテーションは有用か？（嚥下，転倒は除く）
CQ8-6 脳トレーニングは予後を改善するか？

第9章 経過・予後

- CQ9-1 発症症状，症状の進展にはどのようなものがあるか？
CQ9-1' 精神症状で発症する場合があるか？
CQ9-2 臨床病型による予後はどうか？

第10章 合併症と対策

- | | | |
|--------|---------|--------------------------|
| A.嚥下障害 | CQ10A-1 | 嚥下障害はどのようにして診断するか？ |
| | CQ10A-2 | 嚥下障害が現れたときの対処はどうするか？ |
| B.転倒 | CQ10B-1 | 転倒・外傷の頻度と特徴は？ |
| | CQ10B-2 | 転倒を減らす方法は？ |
| | CQ10B-3 | 転倒による外傷を減らす方法は？ |
| | CQ10B-4 | リハビリテーションは転倒防止に有用か？ |
| C.排尿障害 | CQ10C-1 | どのような排尿障害をきたすか？ |
| | CQ10C-2 | 排尿障害の治療はどうするか？ |
| | CQ10C-3 | その他の自律神経障害ではどのようなものがあるか？ |

第10章 患者，家族・介護者への指導・助言

- CQ11-1 患者に対する指導はどのように行うか？
CQ11-2 家族・介護者への指導・助言はどのように行うか？

第11章 社会資源の活用

- CQ12-1 利用できる支援制度にはどのようなものがあるか？

11. Huntington 病ガイドライン（案）序文

はじめに

このたび、Huntington 病の診療ガイドラインとして「ハンチントン病の診断・治療・療養の手引き」が作成された。

本疾患は指定難病に指定されている。指定難病は、1)発病の機構が明らかでなく、2)治療方法が確立していない、3)希少な疾患であって、4)長期の療養を必要とするもの、5)患者数が本邦において一定の人数(人口の約0.1%程度)に達しないこと、6)客観的な診断基準(またはそれに準ずるもの)が成立していることと規定されている。Huntington 病の治療はほとんどなかったが、2013年に舞踏運動を抑える薬としてテトラベナジンが日本でも承認されている。また、現在、精力的に治療法の開発研究が進められており、近い将来に新たな治療法の登場が期待されている。

このような状況において、「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」では、2017年3月に患者・家族・介護者のために編まれた療養のための手引き書として「ハンチントン病と生きる - よりよい療養のために - Ver.2」を発行した。それに引き続いて、医師向けとして本書が作成された。

Huntington 病は、欧米に比べると我が国では頻度も比較的少ないが、その療養において多くの課題が生じる。また、医療者にとってもその診療・対応において多くの課題を突き付けられる。また、助言を求められてもその対応にとまどうことも少なくない。そのような本症における診療の手助けとなることが期待されて本書が作成された。Huntington 病の診療現場で本書が活用され、我が国の Huntington 病診療の向上に役立つことを願っている。

新たな治療薬が出現して本書の改訂が必要となる日が近いことも期待して、本書を送り出したい。

2018年12月30日

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))「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」研究代表者

中島健二(独立行政法人国立病院機構松江医療センター院長)

12. 進行性核上性麻痺の臨床診断：Movement Disorder Society による基準

Clinical Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy: The Movement Disorder Society Criteria

(Höglinger GU, et al. Mov Disord. 2017 Jun;32(6):853-864.)

表1. 基本的特徴

表2. 中核となる臨床的特徴

表3. 支持的特徴

表4. 中核となる臨床的特徴，支持的な臨床の手がかり，および支持的な画像所見の操作的定義

表5. 臨床的特徴および臨床の手がかりの組み合わせにより得られる診断の確実性の程度

13. 進行性核上性麻痺評価尺度

質問票	コメント、指示
<p>出典 : https://pspblogdotorg.files.wordpress.com/2014/04/psprs-form-4-2014.pdf</p> <p>I. <u>日常生活動作</u>(患者またはその他の情報提供者から)</p> <p>II. 精神機能検査</p> <p>III. 球症状検査</p> <p>IV. 核上性眼球運動検査</p> <p>V. 四肢運動検査</p> <p>VI. 歩行・体幹検査</p>	<p>出典 : L. I. Golbe, Brain (2007), 130, 1552-1565</p>

脊髄髄膜瘤患者の みなさまへ

指定難病医療費助成制度をご存知ですか？



- ◆ 平成27年7月より脊髄髄膜瘤は医療費助成を受けられる指定難病の対象となり、**小児から成人まで全年齢において公的医療費助成を受けられる**ようになりました
- ◆ 小児慢性特定疾病医療費助成制度の対象年齢をこえられた成人患者さんは指定難病申請の対象となります
- ◆ 慢性特定疾病制度が適用される小児患者さんも指定難病申請によりそれぞれの福祉サービスを受けられます。各自治体により取り組みは異なりますのでお住まいの各自治体ホームページなどをご確認下さい

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
神経変性疾患領域における基盤的調査研究（脊髄髄膜瘤）

15. 指定難病 神経変性疾患：重症度分類の見直し提案

001 球脊髄性筋萎縮症

既に現在 mRS (modified Rankin Scale) が採用されており、このまま
「mRS」と、「食事・栄養」や「呼吸」の評価スケールを用い、いずれかが3以上を対象

002 筋萎縮性側索硬化症

これまで通りの重症度分類：「変更なし」

003 脊髄性筋萎縮症

これまで通り、生活における重症度分類、mRS、食事・栄養、呼吸の四種類を用いる

004 原発性側索硬化症

これまで通り、ALSと同様の重症度分類

005 進行性核上性麻痺

これまで通り、mRS + 食事・栄養 + 呼吸

006 パーキンソン病

現行通り、Hoehn-Yahr (H-Y) と生活機能障害度による重症度分類

007 CBD

これまで通り、mRS + 食事・栄養 + 呼吸

008 ハンチントン病

現行のまま、BI (Barthel Index) と精神症状評価

009 神経有棘赤血球病

現行のまま、BI と精神症状評価

010 CMT

BIではなく、mRSに変更

027 特発性基底核石灰化症

BIではなく、mRSに変更

117 脊髄空洞症

これまで通り、mRS+ 食事・栄養+呼吸

1 1 8 脊髄髄膜瘤

現行通り、BI

1 2 0 遺伝性ジストニア

現行のまま BI

1 2 1 神経フェリチン症

現行のまま BI

1 2 7 FTL D

行動異常型前頭側頭型認知症と意味性認知症に共通

下記の[1]～[3]の重症度分類全てを記載すること。いずれか“3”以上を対象

[1] 行動異常の指標

0：社会的に適切な行動を行える。

1：態度、共感、行為の適切さに最低限だが明らかな変化。

2：行動、態度、共感、行為の適切さにおいて、軽度ではあるが明らかな変化。

3：対人関係や相互のやり取りに相当な影響を及ぼす中等度の行動変化。

4：対人相互関係が総て一方向性である高度の障害。

[2] 意味性認知症の指標

0：正常発語、正常理解。

1：最低限だが明らかな喚語障害。通常会話では、理解は正常。

2：しばしば生じる発語を大きく阻害するほどではない程度の軽度の喚語障害、軽度の理解障害。

3：コミュニケーションを阻害する中等度の喚語障害、通常会話における中等度の理解障害。

4：高度の喚語障害、言語表出障害、理解障害により実質的にコミュニケーションが不能。

[3] 運動機能低下の指標 (modified Rankin Scale)

0：まったく症候がない。

1：症候はあっても明らかな障害はない:日常の勤めや活動は行える。

2:発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える。

3：何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える。

4：歩行や身体的要求には介助が必要である。

5：寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする。

家族性 ALS の臨床像と遺伝学的背景の解析

研究分担者： 青木 正志

東北大学大学院医学系研究科 神経・感覚器病態学講座 神経内科学分野

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis, ALS）は運動ニューロンが選択的変性・脱落をきたす神経変性疾患であり、国内外で増加中ながら根本的治療が未確立ゆえに、その調査研究は厚生労働行政において重要である。ALS 全体の 5～10%を占める家族性 ALS は人種差が知られ、本邦における頻度、臨床像、遺伝学的背景を明らかにする必要がある。自験 134 家系を対象に臨床像と病原遺伝子変異の同定をおこない、約半数を解明した。一方、ALS 同様の難治性神経変性疾患であるタウオパチーの生体脳内病変を ^{18}F -THK5351 PET を用いて可視化し、タウ関連病理に一致した高集積パターンから大脳皮質基底核症候群と進行性核上性麻痺の鑑別を試みた。

A. 研究目的

研究 1：筋萎縮性側索硬化症（ALS）は運動ニューロンが選択的変性・脱落をきたす成人発症の神経変性疾患であり、その 5～10%は家族性に発症し家族性 ALS とよばれる。家族性 ALS では現在まで 30 近くの関連遺伝子が同定されているが、本邦における頻度、臨床像、遺伝子学的背景は十分解明されていない。本研究では日本人家族性 ALS の遺伝学的背景を解明し、その臨床像を明らかにして両者の関連を探索する。

研究 2：ALS と同様の難治性神経変性疾患であるタウオパチーには、大脳皮質基底核症候群（CBS）、進行性核上性麻痺（PSP）、Alzheimer 病（AD）といった疾患群が含まれ、タウオパチー内で鑑別が難しいことがある。今回、タウ PET トレーサーとして開発され、その後 MAO-B にも結合性を示した ^{18}F -THK5351 PET を用いて、タウオパチーの鑑別診断の有用性について検討した。

B. 研究方法

研究 1：これまで集積した日本人家族性 ALS 家系に新たな 23 家系を加えた 134 家系を対象とした。まず臨床情報から臨床像（表現型）の抽出をおこなった後、解析対象遺伝子を従来の 35 遺伝子から、新規 23 家系では 63 遺伝子へと拡大しターゲットリシークエンス解析を実施した。同定された変異はサンガー法で再現性を確認した。続いて病的変異が同定されていない試料はエクソーム解析の対象とした。なお、欧米で頻

度の高い *C9ORF72* リピート異常伸長の有無は repeat-primed PCR 法で確認した。

研究 2：CBS 9 名、PSP 10 名、AD 10 名、健常者 8 名に対し、神経心理学検査、頭部 MRI、 ^{18}F -THK5351 PET を施行した。PMOD を使用し、各個人の脳 MRI 画像を使用して関心領域を設定し、各領域と小脳皮質の比（SUVR）を用いて ^{18}F -THK5351 集積を評価した。各疾患の鑑別に receiver Operating Characteristic（ROC）曲線を用いて、area under the curve（AUC）値を算出した。また、神経心理学検査の臨床スコアと ^{18}F -THK5351 集積との相関を Spearman の順位相関係数を用いて検討した。

（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従って実施された。また、すべて東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会にて承認されている。

C. 研究結果

研究 1：分担研究者らの施設で集積してきた日本人家族性 ALS 134 家系の臨床像と遺伝学的背景を解明した。111 家系において全 35 遺伝子を解析対象としたターゲットリシークエンス解析を行った（論文発表済、Nisiyama A, *et al. Neurobiol Aging* 2017）後、新たに集積した 23 家系においては全 63 遺伝子を対象として得られた遺伝子型と臨床型を比較解析した。25 の *SOD1* 変異を 41 家系（31%）

に同定した。SOD1 変異例は平均発症年齢 48.4 歳、平均罹病期間は 4.9 年で孤発例に比べやや若年、下肢発症、長期経過例が多くみられた。8 家系に同定した H46R 変異が最多であり、下位運動ニューロン障害主体、下肢発症型という特徴を認めた。続いて、ホモ接合性は急速進行、ヘテロ接合性は比較的長期経過を示すという特徴を有する L126S 変異を 5 家系に認めた。家系内でも表現型が多様で低浸透率を呈する N86S 変異を 4 家系に認めた。変異によって地域的集積を認めた。

12 家系 (9%) に同定した FUS 変異は、若年発症・上肢近位筋もしくは頸筋発症で進行が速いという特徴があった。さらに、3 家系 (2%) に TARDBP 変異 (p.G376D 変異等) 1 家系に OPTN の p.E478G 変異を同定した。総じて約半数の日本人家族性 ALS 家系において既知の遺伝子変異を同定しており、続くエクソーム解析で新規候補バリエーションの抽出を行っている。

研究 2: 健常者群と比較して CBS 群では中心前回、中心後回、淡蒼球、中脳で ¹⁸F-THK5351 高集積を示し、一方 PSP 群では淡蒼球、中脳、AD 群では下側頭回、紡錘状回で高集積を示した。いずれの疾患群もタウ関連病理に一致して、¹⁸F-THK5351 の高集積を認めていた。CBS と PSP の鑑別では中心前回 (AUC = 0.900)、CBS と AD、PSP と AD の鑑別には下側頭回が有用であった (AUC = 1.000)。臨床スコアと ¹⁸F-THK5351 集積には相関はなかった。

D. 考察

日本人家族性 ALS 新規家系を加えた自験 134 家系の臨床像 (表現型) とその約半数の遺伝学的背景を明らかにすることができた。残る未同定家系のエクソーム解析の進展が期待される中、あらためて本邦家族性 ALS の遺伝学的背景は欧米のそれと異なることが明らかとなり、遺伝子変異の頻度における人種差と、分子病態の多様性が示唆された。

一方、CBS、PSP、AD 患者群では ¹⁸F-THK5351 の集積パターンが異なり、¹⁸F-THK5351 PET が鑑別に有用であることを確認できたことから、順調に研究を遂行できている。さらに症例数を増やし、¹⁸F-THK5351 の集積増加と臨床症状との関係を検討する予定である。

E. 結論

本研究調査により、日本人家族性 ALS の臨床症状 (表現型) と遺伝学的背景の解明がさらに進んだ。臨床像の多様性が解明されることで、ALS 診断基

準の改訂にもつながると期待される。ALS 同様の難治性神経変性疾患であるタウオパチーにおいて、CBS と PSP の鑑別に ¹⁸F-THK5351 が有用である可能性を示した。これらの研究成果は ALS や CBS、PSP に限らず、広く難治性希少疾患を対象とした厚生労働行政・難病施策への貢献につながると期待される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Eura N, Sugie K, Suzuki N, Kiriyama T, Izumi T, Shimakura N, Kato M, [Aoki M](#). A juvenile sporadic amyotrophic lateral sclerosis case with P525L mutation in the FUS gene: A rare co-occurrence of autism spectrum disorder and tremor. *J Neurol Sci* 2019; 398: 67-68.

Miyabayashi T, Ochiai T, Suzuki N, [Aoki M](#), Inui T, Okubo Y, Sato R, Togashi N, Takashima H, Ishiura H, Tsuji S, Koh K, Takiyama Y, Haginoya K. A novel homozygous mutation of the TFG gene in a patient with early onset spastic paraplegia and later onset sensorimotor polyneuropathy. *J Hum Genet* 2019 Feb;64(2):171-176.

Fujimori K, Ishikawa M, Otomo A, Atsuta N, Nakamura R, Akiyama T, Hadano S, [Aoki M](#), Saya H, Sobue G, Okano H. Modeling sporadic ALS in iPSC-derived motor neurons identifies a potential therapeutic agent. *Nat Med* 2018; 24(10): 1579-1589.

Shijo T, Warita H, Suzuki N, Ikeda K, Mitsuzawa S, Akiyama T, Ono H, Nishiyama A, Izumi R, Kitajima Y, [Aoki M](#). Antagonizing bone morphogenetic protein 4 attenuates disease progression in a rat model of amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Neurol* 2018; 307: 164-179.

Mitsuzawa S, Akiyama T, Nishiyama A, Suzuki N, Kato M, Warita H, Izumi R, Osana S, Koyama S, Kato T, Suzuki Y, [Aoki M](#). TARDBP p.G376D mutation, found in rapid progressive familial ALS, induces mislocalization of TDP-43. *eNeurologicalSci* 2018; 11: 20-22.

Mitsui S, Otomo A, Nozaki M, Ono S, Sato K, Shirakawa R, Adachi H, [Aoki M](#), Sobue G, Shang

HF, Hadano S. Systemic overexpression of SQSTM1/p62 accelerates disease onset in a *SOD1*^{H46R}-expressing ALS mouse model. **Mol Brain** 2018; 11(1): 30.

Imaizumi K, Fujimori K, Ishii S, Otomo A, Hosoi Y, Miyajima H, Warita H, **Aoki M**, Hadano S, Akamatsu W, Okano H. Rostrocaudal Areal Patterning of Human PSC-Derived Cortical Neurons by FGF8 Signaling. **eNeuro** 2018; 5(2).

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 Research (JaCALS). Frequency and characteristics of the TBK1 gene variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. **Neurobiol Aging** 2018; 64: 158.e15-158.e19.

Yoshida S, Hasegawa T, Suzuki M, Sugeno N, Kobayashi J, Ueyama M, Fukuda M, Ido-Fujibayashi A, Sekiguchi K, Ezura M, Kikuchi A, Baba T, Takeda A, Mochizuki H, Nagai Y, **Aoki M**. Parkinson's disease-linked DNAJC13 mutation aggravates alpha-synuclein-induced neurotoxicity through perturbation of endosomal trafficking. **Hum Mol Genet** 2018; 27(5): 823-836.

2. 学会発表

渡辺靖章, 中川 直, 鈴木直輝, 割田 仁, 中山啓子, **青木正志**. ALS-associated *C21ORF2* mutation enhances the autoregulation mechanism of NEK1. 第59回日本神経学会学術大会(札幌)2018年5月23~26日.

西山亜由美, 鈴木直輝, 割田 仁, 井泉瑠美子, 島倉奈緒子, 秋山徹也, 長名シオン, 加藤昌昭, 新堀哲也, 青木洋子, **青木正志**. Genotype-phenotype analysis of Japanese familial ALS pedigrees with *SOD1* mutations. 同上.

鈴木直輝, 秋山徹也, 川田治良, Feng Tian, 石川充, 曾根岳史, 藤盛康希, 光澤志緒, 小野洋也, 長

名シオン, 池田謙輔, 四條友望, 西山亜由美, 井泉瑠美子, 加藤昌昭, 割田 仁, 岡野栄之, 藤井輝夫, Kevin Eggan, **青木正志**. Substantial axonal degeneration has occurred before motor neuron loss in ALS models. 同上.

割田 仁, 四條友望, 池田謙輔, 秋山徹也, 小野洋也, 光澤志緒, 西山亜由美, 井泉瑠美子, 鈴木直輝, **青木正志**. Cytoplasmic aggregation involving RNA-binding proteins in spinal cord of ALS model rats. 同上.

澁井 彩, 加藤昌昭, 鈴木直輝, 井泉瑠美子, 川内裕子, 割田 仁, **青木正志**. リルゾール投与中止に至った筋萎縮性側索硬化症(ALS)複数例の検討. 同上.

江面道典, 菊池昭夫, 岡村信行, 吉田 隼, 小林潤平, 菅野直人, 長谷川隆文, 石木愛子, 原田龍一, 荒井啓行, 谷内一彦, 古本祥三, 田代 学, 工藤幸司, 武田 篤, **青木正志**. ¹⁸F-THK5351 PET によるタウオパチーにおける鑑別診断の検討. 同上.

菊池昭夫, 江面道典, 岡村信行, 長谷川隆文, 石木愛子, 原田龍一, 菅野直人, 吉田 隼, 小林潤平, 荒井啓行, 谷内一彦, 古本祥三, 田代 学, 工藤幸司, 武田 篤, **青木正志**. 大脳皮質基底核症候群における ¹⁸F-THK5351 PET の経時的変化. 同上.

小林潤平, 長谷川隆文, 菅野直人, 吉田 隼, 江面道典, 菊池昭夫, 武田 篤, **青木正志**. Role of flotillin-1 in alpha-synuclein endocytosis: relevance to dopamine transporter regulation. 同上.

菅野直人, 長谷川隆文, 小林潤平, 吉田 隼, 江面道典, 菊池昭夫, 武田 篤, **青木正志**. Alpha-synuclein interacting proteins in nucleus. 同上.

吉田 隼, 長谷川隆文, 鈴木マリ, 菅野直人, 小林潤平, 江面道典, 菊池昭夫, 武田 篤, 望月秀樹, 永井義隆, **青木正志**. *DNAJC13* mutation aggravates alpha-synuclein-induced toxicity through perturbation of trafficking. 同上.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
該当なし

筋萎縮性側索硬化症における上位運動ニューロン障害検出法： 閾値追跡経頭蓋 2 連発磁気刺激

研究分担者： 桑原聡

千葉大学大学院医学研究院神経内科学

研究要旨

閾値追跡法経頭蓋 2 連発磁気刺激検査の、日本人 ALS 患者診断における有用性を検討した。日本人 ALS 患者の診断にも有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の診断には、上位運動ニューロン徴候を検出することが必須である。しかし、現状では上位運動ニューロン徴候の評価には、神経診察以外に検出法がない。閾値追跡法を用いた経頭蓋 2 連発磁気刺激検査は、運動皮質興奮性を詳細に評価できる検査手法として近年注目を集めており、ALS 上位運動ニューロン障害の評価手法として有用な可能性が指摘されている。特にこの検査で検出される averaged short interval intracortical inhibition (SICI)(1-7ms) は、感度 73% および特異度 80% という高い識別度で ALS と ALS 類似疾患を鑑別できることが報告されている (Menon et al., Lancet Neurol. 2015)。しかしこれらの論文は、主に白人を対象とした研究であり、日本人を対象とした報告はない。我々は、閾値追跡法経頭蓋 2 連発磁気刺激検査を日本人 ALS 患者に適応し、その有用性を探索している。

B. 研究方法

短母指外転筋から、目標とする Motor evoked potential (MEP) 振幅 0.2mV を導出するための最適な刺激閾値を追跡する、閾値追跡法経頭蓋 2 連発磁気刺激検査を ALS 患者 7 名に実施した。条件刺激として、目標振幅を導出する刺激強度の 80% 強度の磁気刺激を設定した。刺激間隔を 1~30ms に設定し、各刺激間隔で、目標振幅を導出する試験刺激強度を測定した。またこの刺激強度を、目標振幅を導出する単発刺激と比較し、その割合を算出した。更に、averaged SICI(1-7ms) 値と、臨床所見との関係を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は倫理委員会の承認を得ている。また個人情報保護に関しても細心の留意を行っている。

C. 研究結果

日本人 ALS 患者の背景は、平均年齢 66.4 (16.8) 歳、男性 4 名、女性 3 名であり、初発部位は球症状 2 名、上肢 3 名、下肢 2 名で、平均罹病期間は 16.4 (11.0) か月であった。短母指外転筋の複合筋活動電位振幅は、4.9(1.7)mV であった。患者 7 名の averaged SICI(1-7ms) の平均値は、4.9(11.3)% であった。既報 (Menon et al, Lancet Neurol. 2015) において皮質興奮性上昇の基準値とされる averaged SICI(1-7ms) 値 5.5% を下回る症例は、7 例中 3 例であった。Averaged SICI(1-7ms) 上昇群 (n=4)・低下群 (n=3) で、上昇群と低下群の背景は以下のものであった。上昇群の平均年齢 63.3 (17.1) 歳、男性 3 名、女性 1 名、球症状発症 1 名、上肢 1 名、下肢 2 名、平均罹病期間 16.0 (13.5) か月 (1 年以上 2 名)、上肢腱反射亢進 3 名であった。低下群は、平均年齢 70.7 (15.4) 歳、男性 1 名、女性 2 名、球症状発症 1 名、上肢 2 名、平均罹病期間 17.0 (6.4) ヶ月 (1 年以上 3 名) 上肢腱反射亢進 1 名であった。

D. 考察

日本人 ALS 患者 7 名で、既報の基準値とされる averaged SICI(1-7ms) 値 5.5% を下回る症例は、7 例中 3 例であった。Averaged SICI(1-7ms) 値が異常値を示す患者の背景としては、上肢発症が多く、罹病期間が長い症例が多い傾向があった。既報では、averaged SICI(1-7ms) 値を用いることで、ALS 患者を感度 73%、特異度 80% で診断できるとされている。日本人 ALS 患者でも異常値を示す患者が認められ、日本人 ALS 患者でも診断マーカーとして有用である可能性が示唆された。一方、

異常を示す患者の割合は、既報と比べて少なかった。また、これまでの報告では、averaged SICI(1-7ms)値は罹病期間が長いほど異常値を呈しやすいと報告されている。当院で行った結果でも、異常値を示した患者背景として罹病期間が長い傾向があり、既報と一致しているものと考えられた。一方、発症部位と異常値を示す患者の割合は関係がないとの報告もあり、この点に関してはさらなる検討が必要と考えられた。

閾値追跡法を用いた経頭蓋 2 連発磁気刺激検査は、従来の振幅測定による経頭蓋 2 連発磁気刺激検査と比べて再現性の高いと検査手法であることが報告されている。これまで、従来の振幅測定による経頭蓋 2 連発磁気刺激検査でも、ALS 患者で異常を示すことが報告されていたが、閾値追跡法を用いることで、より異常を検出しやすい可能性がある。一方、アジア人健常者と白人健常者の振幅測定による経頭蓋磁気刺激検査の差異を検討した報告では、アジア人における閾値の上昇とそれに伴う SICI 値の上昇が報告されている。これは、頭部形状の違いや頭蓋骨の厚さの違いからもたらされると考察されている。このため、日本人 ALS 患者に対して当検査を適応する際にも、日本人健常者データベースを構築する必要があるかもしれない。

E. 結論

閾値追跡法を用いた経頭蓋 2 連発磁気刺激検査は、日本人 ALS 症例においても異常を認める可能性があると考えられる。しかし、まだ検討症例数が少ないため、日本人症例におけるデータを蓄積していくことで、ALS 診断における有用性を検討していく必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shibuya K, Misawa S, Sekiguchi Y, Beppu M, Amino H, Suichi T, Suzuki YI, Tsuneyama A, Kuwabara S. Prodromal muscle cramps predict rapid motor functional decline in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Feb;90(2):242-243.
2. Sugimoto K, Hiwasa T, Shibuya K, Hirano S, Beppu M, Iose S, Arai K, Takiguchi M, Kuwabara S, Mori M. Novel autoantibodies against the proteasome subunit PSMA7 in amyotrophic lateral

sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2018 Dec 15;325:54-60.

3. Sugiyama A, Sato N, Kimura Y, Ota M, Maekawa T, Sone D, Enokizono M, Murata M, Matsuda H, Kuwabara S. MR findings in the substantia nigra on phase difference enhanced imaging in neurodegenerative parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Mar;48:10-16.

4. 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 Research (JaCALS). Frequency and characteristics of the TBK1 gene variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*. 2018 Apr;64:158.e15-158.e19.

5. Yamamoto T, Uchiyama T, Asahina M, Yamanaka Y, Hirano S, Higuchi Y, Kuwabara S. Urinary symptoms are correlated with quality of life after deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Brain Behav*. 2018 Dec;8(12):e01164.

2. 学会発表

1. Kazumoto Shibuya, Sonoko Misawa, Yukari Sekiguchi, Yoichi Suzuki, Hioroshi Amino, Tomoki Suichi, Atsuko Tsuneyama, Satoshi Kuwabara. Altered Axonal Excitability in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *International Congress of Clinical Neurophysiology 2018*. Washington,DC, USA
2. Yoichi Suzuki, Kazumoto Shibuya, Sonoko Misawa, Yukari Sekiguchi, Hioroshi Amino, Tomoki Suichi, Atsuko Tsuneyama, Satoshi Kuwabara. Distribution of fasciculations in amyotrophic lateral sclerosis: A ultrasonographic study. *International Congress of Clinical Neurophysiology 2018*. Washington,DC, USA
3. Yoshikazu Nakano, Shigeki Hirano, Kazuho Kojima, Hongliang Li, Ai Ishikawa, Toru Sakurai, Hong Tai, Takuro Horikoshi, Hiroki Mukai, Takashi Uno, Satoshi Kuwabara. Correlation between cerebral perfusion and striatal dopamine transporter activity by dual SPECT study in Parkinsonian syndromes. *MDS 2018*. Hong Kong, China
4. 櫻井透, 山本達也, 山中義崇, 阿部翠, 鈴木弘子, 楠本千尋, 平野成樹, 村田淳, 樋口佳則,

桑原聡パーキンソン病患者における脳深部刺激療法による子音の不明瞭化:音声学的解析 第59回日本神経学会学術大会 2018 札幌

5. 鈴木 陽一, 澁谷 和幹, 三澤 園子, 関口 縁, 網野 寛, 水地 智基, 常山 篤子, 桑原 聡
超音波検査による筋萎縮性側索硬化症における線維束性収縮の分布 第59回日本神経学会学術大会 2018 札幌

6. 櫻井透, 山本達也, 阿部翠, 鈴木弘子, 楠本千尋, 山中義崇, 平野成樹, 村田淳, 樋口佳則, 桑原聡パーキンソン病患者における脳深部刺激療法による子音の不明瞭化:音声学的解析 第12回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 2018 京都

7. 仲野義和, 平野成樹, 小島一步, 李洪亮, 石川愛, 櫻井透, 邵虹, 向井宏樹, 堀越琢郎, 宇野隆, 桑原聡 パーキンソン病における前頭前野血流と線条体ドパミン神経活動の関係性とMIBG心筋シンチ所見との比較研究 第12回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 2018 京都

8. 山中義崇, 荒木信之, 藤沼好克, 片桐明, 劉

偉氷, 山本達也, 平野成樹, 樋口佳則, 桑原聡
パーキンソン病患者に対する視床下核脳深部刺激療法(STN-DBS)の起立性低血圧に対する影響 第12回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 2018 京都

9. 澁谷和幹, 三澤園子, 関口縁, 網野寛, 水地智基, 鈴木陽一, 常山篤子, 中村圭吾, 鶴沢顕之, 桑原聡 球脊髄性筋萎縮症における運動神経軸索興奮性変化 第48回日本臨床神経生理学会学術大会 2018 東京

10. 鈴木陽一, 澁谷和幹, 中村圭吾, 常山篤子, 水地智基, 網野寛, 関口縁, 三澤園子, 桑原聡 閾値追跡法2連発経頭蓋磁気刺激検査が診断の一助となった筋萎縮性側索硬化症の82歳男性例 第48回日本臨床神経生理学会学術大会 2018 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
該当なし

新規 JaCALS 患者登録システム（JaCALS-2）の構築

研究分担者 祖父江 元
名古屋大学大学院医学系研究科

研究要旨 全国 32 施設が参加し、2006 年から登録を開始している多施設共同筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者コホート JaCALS の患者登録システムを刷新し、高度な暗号化技術を適用した web による患者登録システムを構築する。新システムは GPSP 指針、ER/ES 指針などの規制要件に準拠するものとし、標準業務手順書(SOP)に基づいて運用することにより、治療薬の効果・安全性についての長期的な検証、臨床像に応じた治験へのリクルート、ランダム化比較試験が難しい治療の検証等のリアルワールドエビデンス創出などに寄与する。ALS レジストリを基盤とした創薬への展開は、神経変性疾患に対する治療開発研究の新たなパラダイムを提示することができると思われる。

A.研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は代表的な神経難病であるが、近年、ALS の病態に関連する遺伝子・分子が複数同定され、治療薬シーズが多数挙がってきている。今後数十年にわたって ALS をはじめとする神経変性疾患は治療開発のアクティブなフロンティアになると予想される。治療介入の有効性と安全性を長期的に検証するために、縦断的な臨床経過情報を大規模に蓄積する疾患レジストリが、重要な役割を果たすと想定される。我々は既に、我が国の ALS 患者大規模レジストリである JaCALS を展開し、既に約 1600 例の ALS 患者を登録し、ALS 患者の進行・予後に影響する臨床的因子、遺伝子多型を明らかにしてきた。これからの治療開発推進のためには、疾患レジストリのデータが各種規制要件にかなう十分な質を担保し、治療開発にあたるアカデミアや企業のニーズに応える必要がある。

日本版 ER/ES 指針など各種規制要件に対応でき、医薬品開発等に利活用可能な、ALS 患者の新規患者レジストリシステムを構築する。

B.研究方法

PMDA および厚生労働省との緊密な協議のうえレジストリ業務フローを作成し、疾患登録システムのコンセプト定義を行った。レジストリ事務局を立ちあげ、コンセプト定義を基に疾患登録システムの仕様を策定、固定し、システム開発を行った。レジストリ業務フローをもとに 20 種類以上の標準業務手順書を策定し、検証作業を進めている。既存の JaCALS に蓄積された約 1600 例の 2 万枚規模の紙ベース調査票のデータクリーニングと新システムへの入力統合も行う。

C.研究結果

高度な暗号技術により、セキュリティの担保された web 患者情報登録システム（JaCALS-2）を構築し、標準業務手順書に基づく運用手順を策定した。既存データを統合し、各種規制要件にかなうレジストリにより、患者を適切に層別化した治験デザイン策定と、その実行可能性（フィージビリティ）調査、治療介入の経過・予後への長期的効果の検証（製販後調査：PMS）、ランダム化比較試験（RCT）が難しい治療の経過、予後への効果・

安全性の検証（リアルワールドエビデンス）を行うことができる。

D. 考察

大規模患者レジストリは、臨床試験の対照群や医療機器・薬剤の製造販売後調査などに活用できるように高い信頼性をもって構築されることが望ましい。ER/ES 指針や 2017 年度に改正された GPSP 基準に沿う形での新しいレジストリの構築により、それが実現される見通しである。

E. 結論

新規構築した ALS 疾患レジストリは今後の治療開発の基盤となる。

F. 健康危険情報

特記なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

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 Oct 31:1-7.

Fujimori K, Ishikawa M, Otomo A, Atsuta N, Nakamura R, Akiyama T, Hadano S, Aoki M, Saya H, Sobue G, Okano H. Modeling sporadic ALS in iPSC-derived motor neurons identifies a potential therapeutic agent. *Nat Med.* 2018 Oct;24(10):1579-1589.

Sobue G, Ishigaki S, Watanabe H. Pathogenesis of Frontotemporal Lobar Degeneration: Insights From Loss of Function Theory and Early Involvement of the Caudate Nucleus. *Front*

Neurosci. 2018 Jul 12;12:473.

Ishigaki S, Sobue G. Importance of Functional Loss of FUS in FTL/ALS. *Front Mol Biosci.* 2018 May 3;5:44.

H. 知的所有権の取得状況

特記なし。

厚生労働科学研究費補助金（神経変性疾患に関する調査研究班）
分担研究報告書

FTLD-J (FTLD 患者レジストリー) の
現状と展望

分担研究者 祖父江元 名古屋大学・大学院医学系研究科・特任教授

研究要旨

神経内科と精神科が協力した前頭側頭型認知症（FTD）の自然歴解明体制（FTLD-J）を構築し、症例登録を開始した。FTLD-Jは神経内科関連10施設、精神科関連9施設から構成されており、運動と精神の両面からFTDを評価することが可能である。登録開始から約2年間で83例の臨床情報が登録され、4例の剖検例が報告された。引き続き症例登録を進め、本邦におけるFTD、特にbvFTDとSDの臨床像を100例規模で収集・検討を行うことを計画している。

臨床情報未着例も含めて94例の血漿およびDNAが収集された。既知のALS/FTLD原因遺伝子の網羅的解析など、収集された生体試料を用いたバイオマーカーの開発を平行して進めていく。

A. 研究目的: 前頭側頭型認知症（FTD : Frontotemporal Dementia）は精神症状、言語症状、運動症状など多彩な症状を呈する一方で、特徴的な物忘れを呈しない例も多く、診断が困難な例や認知症と診断されていない例も存在する。本邦を含む東アジア圏と欧米にて家族歴の頻度や背景となる遺伝子変異が大きく異なることが報告されており、治療に向けた研究を開始するに当たり、本邦におけるFTDの特徴を明らかにすることが重要であると考えた。そこで神経内科施設と精神科施設から構成された前頭側頭型認知症の前方向的コホート研究体制（FTLD-J）を構築し症例の蓄積を進めている。

B. 研究方法: 全国の神経内科、精神科、

19施設から構成されているFTLD-J参加施設に通院中あるいは入院中の行動異常型前頭側頭型認知症（bvFTD）と意味性認知症（SD）を対象とした。各疾患の診断は特定疾患にて用いられている診断基準に準拠し、臨床調査個人票に即した臨床情報シート、認知機能検査（MMSE・ACE-R・FAB・WAB）、精神神経徴候評価（CBI）、介護負担度評価（ZBI）、modified ranking scale（mRS）を用いて本邦におけるFTDの臨床像を検討した。さらに、同意の得られた症例からは生体試料として血液（DNAおよび血漿）および髄液を収集した。

本研究は名古屋大学生命倫理委員会から承認を得た後、各参加施設においても当該委員会での承認を得た後に行ってい

る。臨床情報および生体試料は書面にて患者および介護者から同意を得たのち、個人情報をも匿名化して収集を行った。

C. 研究結果: 83 例の FTD (bvFTD46 例、SD37 例) が登録された。運動ニューロン障害を合併した 9 例はいずれも bvFTD であった。発症年齢は FTD 全体では 62.6 ± 8.5 歳、bvFTD 62.5 ± 9.1 歳、SD 62.6 ± 7.9 歳であり、特定疾患の申請上限年齢を下回っていたが、高齢発症例が 30% 近く存在した。登録時罹病期間は FTD 全体で 5.4 ± 3.8 年、bvFTD 4.8 ± 4.1 歳、SD 6.0 ± 3.5 年であった。初発症状は、bvFTD では行動障害、SD では言語障害が中心であったが、bvFTD、SD いずれにおいても記憶障害にて発症する症例が存在した。評価時まで認められた症状として、SD の半数程度に行動障害が出現していた。認知機能検査ではいずれの評価項目についても SD において高度な低下を認め、特に長期例で顕著であった。介護者による神経徴候評価である CBI では記憶や見当識障害のスコアが高く、不安・焦燥感・幻覚・妄想は認められにくかった。常同性や意欲低下は SD においても認められた。ZBI 総点は bvFTD と SD にて有意差は認められず、SD でも高値となることが示された。また、ZBI 総点は ACE-R 総点、CBI 意欲と相関を認めた ($p < 0.05$)。特定疾患の重症度基準 (FTLD-CDR) や mRS は疾患の特徴を反映し、FTD の評価に有効であることが示唆されたが、一方で 3 項目がいずれも軽度 (2 以下) である症例が 1/4 程度存在することも明らかとなった。

生体試料に関しては血漿および DNA は

臨床データが未着のものも含めて 94 例収集されている。

4 例の剖検症例が登録された (bvFTD-MND1 例、SD3 例)。死因はいずれも肺炎または呼吸不全であった。

FTLD-J 参加メンバーが中心となり療養の手引きを作成し、発行した。手引きはすべて Q & A 方式となっており、豊富な図表と平易な説明文にて構成されている。

D. 考察: 神経内科施設と精神科施設から構成された FTD の前方向的コホート研究体制 (FTLD-J) を構築し症例の蓄積を進めている。本邦を含む東アジア圏では欧米と比べて孤発例が多く、遺伝的な背景も異なることから、治療方法を研究する上で本邦における FTD の臨床像を解明することが必要である。

臨床的に FTD を呈する症例の病理学的基盤は TDP-43、タウ、FUS と多岐に渡るが、本研究では指定難病に用いられる診断基準に準拠し、ALS やパーキンソンズムの合併の有無は問わず、出来るだけ幅広い登録を目指した。登録開始から約 10 ヶ月間で 55 名の臨床情報の登録があり、内 4 例の剖検情報も得られた。bvFTD では行動障害が、SD では言語障害が症状の中心であったが、約半数の SD では行動障害の出現が認められ両疾患の連続性が示唆された。また、記憶障害で発症する症例や、介護者アンケートである CBI にて記憶障害が目立つ症例が存在し、FTD の診断には AD との鑑別が重要であることと推測された。引き続き症例登録を進め、本邦における FTD、特に bvFTD と SD の臨床像を 100 例規模で収集・検討を行う

ことを予定している。また、FTLD-J 内における診断の担保を行うためにも登録された症例の検討会を行い、臨床像の再検討を行う予定である。

現時点で 94 例の血漿および DNA が収集された。既知の ALS / FTL D 原因遺伝子の網羅的解析など、収集された生体試料を用いたバイオマーカーの開発を平行して進めていく。

E. 結語：神経内科と精神科からなるコホート研究により、欧米と異なり孤発性が中心である本邦 FTD の臨床像が明らかになると期待できる。

F. 健康危険情報：特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし。

2. 学会発表

梶田道人, 渡辺宏久, 祖父江 元他 . 前頭側頭型認知症の前方向的コホート研究 FTL D-J の現状 (Current status in FTL D-J: Prospective cohort study of frontotemporal dementia in Japan). 第 36 回日本認知症学会学術集会, 金沢, 2016. 12.

Masuda.M, Watanabe H, Sobue G. et al. Age-related changes of Addenbrooke's Cognitive Examination revised in amyotrophic lateral sclerosis patients. World Congress of Neurology, September 2017, Kyoto, Japan.

Ogura A, Masuda M, Sobue G. et al. Characteristics of semantic impairment in ALS associated with jukujikun. World Congress of Neurology, September 2017, Kyoto, Japan.

Imai K, Masuda M, Sobue G et al. Decision making alteration and characteristic connectivity changes in amyotrophic lateral sclerosis. World Congress of Neurology, September 2017, Kyoto, Japan.

梶田道人, 今井和憲, 祖父江 元他 . ACE-R を用いた ALS 患者の認知機能の特徴と加齢との関係. 第 59 回日本神経学会学術大会, 北海道, 2018. 5.

今井和憲, 梶田道人, 祖父江 元他 . 筋萎縮性側索硬化症における意思決定障害とネットワーク障害 . 第 36 回日本認知症学会学術集会, 金沢, 2016. 12.

小倉礼, 梶田道人, 祖父江 元他 . 筋萎縮性側索硬化症における言語障害ならびに語義障害の検討 . 第 36 回日本認知症学会学術集会, 金沢, 2016. 12.

H. 知的財産の出願・登録状況：なし。

パーキンソン病の新しい診断基準作成へ向けて

研究分担者 高橋良輔 京都大学大学院医学研究科臨床神経学・教授

共同研究者 武田篤¹⁾、西川典子²⁾、長谷川一子³⁾、服部信孝⁴⁾、望月秀樹⁵⁾、
澤本伸克⁶⁾、山門穂高⁷⁾、樽野陽亮⁷⁾

NHO 仙台西多賀病院¹⁾、国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科²⁾、
NHO 機構相模原病院³⁾、順天堂大学脳神経内科⁴⁾、大阪大学神経内科・脳卒中科⁵⁾、
京都大学医学部人間健康科学科⁶⁾、京都大学脳神経内科⁷⁾

研究要旨

近年の研究の進歩により、前駆症状、非運動症状が認識されるようになり、パーキンソン病の疾患概念が変貌する中、2015年には国際運動障害学会(Movement Disorder Society: MDS)から新しいパーキンソン病の臨床診断基準が発表された。本邦においても、医学の進歩を考慮した新しい診断基準を学会と協力して作成する必要がある。高い感度・特異度をもつ診断基準が望まれるが、一方で、そうすれば評価項目が多くならざるをえず、指定難病の基準として広く普及させることが容易でなくなる。

A. 研究目的

現在、パーキンソン病の指定難病の診断基準は、パーキンソニズムがあるが、脳画像で形態異常が認められず、薬物性パーキンソニズムが除外でき、レボドパへの反応性が良好なものとされている。近年の研究の進歩により、前運動症状、非運動症状が認識されるようになりパーキンソン病の疾患概念が変貌する中、2015年には国際運動障害学会(Movement Disorder Society: MDS)から非運動症状やメタヨードベンジルグアニジン(MIBG)心筋シンチグラフィーなども考慮に入れた、新しいパーキンソン病の臨床診断基準が発表された。そこで、本邦においても医学の進歩を考慮した新しい診断基準を学会と協力して作成する必要がある。新しい診断基準は指定難病の診断基準として用いられることから、脳神経内科以外の医師を含

めて広く普及させる必要がある。

B. 研究方法

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」による診断基準と、2015年に発表されたMDSの診断基準を比較検討した。

C. 研究結果

神経変性班の診断基準は4項目で構成されるのに対して、MDSの診断基準は絶対的除外基準と相対的除外基準だけでも合わせて19項目を確認する必要があり、後者の普及のハードルは高い。パーキンソニズムのとらえ方も異なり、神経変性班では「典型的な左右差のある静止時振戦が存在するか」、「歯車様筋強剛・運動緩慢・姿勢保持障害のうち2つ以上が存在するか」のいずれかが該当す

る場合に定義されるのに対し、MDSでは「運動緩慢を必須として静止時振戦・筋強剛が一方でも存在」すれば定義される。また、姿勢保持障害という一点だけに注目しても、診断基準によって評価基準が異なっている。

D. 考察

パーキンソン病の臨床診断基準として、精度の高い基準を作成する必要がある。同時にこの診断基準をもとに臨床調査個人票の項目を再検討する際には、悉皆性を保つための簡略化にも留意しなければならない。

E. 結論

近年の研究の進歩に伴う、パーキンソン病の病態の精緻な理解に基づき、しかも指定難病の診断基準として広く普及させるための新しいパーキンソン病の診断基準の作成に向けて、改善点を引き続いて検討する必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hattori N, Takeda A, Takeda S, Nishimura A, Kitagawa T, Mochizuki H, Nagai M, Takahashi R. Rasagiline monotherapy in early Parkinson's disease: A phase 3, randomized study in Japan. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 In press.
2. Uemura N, Yagi H, Uemura MT, Hatanaka Y, Yamakado H, Takahashi R. Inoculation of α -synuclein preformed fibrils into the mouse gastrointestinal tract induces Lewy body-like aggregates in the brainstem via the vagus nerve. *Mol Neurodegener*. 2018 May 11;13(1):21.

3. Matsuda H, Murata M, Mukai Y, Sako K, Ono H, Toyama H, Inui Y, Taki Y, Shimomura H, Nagayama H, Tateno A, Ono K, Murakami H, Kono A, Hirano S, Kuwabara S, Maikusa N, Ogawa M, Imabayashi E, Sato N, Takano H, Hatazawa J, Takahashi R. Japanese multicenter database of healthy controls for [123I]FP-CIT SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Jul;45(8):1405-1416.

2. 学会発表

該当なし

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

日本人の孤発性筋萎縮性側索硬化症と ATXN2 の intermediate-length repeat の関連解析

研究分担者 辻 省次 東京大学医学部附属病院神経内科

研究要旨

日本人の SALS における ATXN2 の intermediate-length repeat の関連解析と、日本人と海外の集団の ATXN2 の CAG リピート数の分布を検討する。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、進行性の運動ニューロン変性をきたす神経変性疾患である。ALS の大多数を占める孤発性 ALS（SALS）の疾患感受性遺伝子は十分には解明されていない。脊髄小脳失調症 2 型（SCA2）の病因遺伝子である ATXN2 の intermediate-length repeat が SALS の発症リスクになることが、海外の各集団で報告されている。日本人の SALS における ATXN2 の intermediate-length repeat の関連解析と、日本人と各集団の ATXN2 の CAG リピート数の分布を明らかにする。

B. 研究方法

SALS 群の 394 例と健常者群の 490 例を解析対象とした。Exome 解析，repeat-primed PCR 法による解析で ALS の既知の病因遺伝子の変異が検出された症例は解析対象から除外している。フラグメント解析により ATXN2 の CAG リピート数を調べた。ALS risk alleles を既報告から 29- 33 リピートのアレルと定義し，SALS 群，健常者群で関連解析を実施した。さらに日本人と海外の集団について SALS 群，健常者群における " large normal alleles "（24- 33 リピートのアレル）の分布に違いがあるかを既報告の結果と併せて検討した。倫理面への配慮：DNA 抽出に際して全研究参加者から文書で同意を得た。本研究は東京大学大学院

医学系研究科ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会における承認を受けている。

C. 研究結果

ALS risk alleles の頻度は SALS 群で 31 リピートが 1 例，健常者群で 30 リピートが 2 例であり，両群でキャリアー頻度に有意な関連は認めなかった。

SALS 群，健常者群での large normal alleles の分布を検討したところ，日本では欧米よりも large normal alleles の頻度が有意に低く（adjusted p value = 0.006），同様に中国・台湾・韓国・トルコ・ブラジルの各集団よりも日本で large normal alleles の頻度が低い結果であった。我々は各集団における CAG リピートの large normal alleles の頻度が疾患発症頻度と相関することを報告している。日本人集団で ATXN2 の large normal alleles の頻度が低いことが本結果に寄与した可能性がある。

D. 考察

日本人の SALS における ATXN2 の intermediate-length repeat の関連解析を実施し，日本人の SALS 群と健常者群の間で ATXN2 の ALS risk alleles のキャリアー頻度に有意な関連は認めなかった。集団における large normal alleles の分布の違いが今回の結果の背景にある

可能性が考えられた。

E.結論

近年の研究の進歩に伴う、パーキンソン病の病態の精緻な理解に基づき、しかも指定難病の診断基準として広く普及させるための新しいパーキンソン病の診断基準の作成に向けて、改善点を引き続いて検討する必要がある。

F.健康危険情報

該当なし

G.研究発表

1.論文発表

Naruse H, Matsukawa T, Ishiura H, et al. Association of ATXN2 intermediate-length CAG repeats with amyotrophic lateral sclerosis correlates with the distributions of normal CAG repeat alleles among individual ethnic populations. Neurogenetics. 2019 (in press)

2.学会発表

該当なし

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

1.特許取得

該当なし

2.実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし

パーキンソン病における二足歩行及び四足歩行の定量的解析

研究分担者： 戸田 達史¹

[共同研究者] 氏名： 濱田雅¹、佐々木拓也¹²、四津有人³⁴、佐藤和也¹、代田悠一郎¹

¹ 東京大学大学院 医学系研究科 神経内科学、² 横浜労災病院神経内科、

³ 茨城県立医療大学 医科学センター、⁴ 東京大学医学部附属病院リハビリテーション科

研究要旨

パーキンソン病における二足歩行及び四足歩行の定量的解析をおこなった。既報告通り、パーキンソン病の歩行障害は空間的パラメーターが時間的パラメーターよりも障害を受けやすいが、正常高齢者との比較では差はわずかであったことを確認した。更に後ろ向き四足歩行において正常との差が顕著に表れることを明らかにした。後ろ向き四足歩行がパーキンソン病の早期から障害されている可能性が示唆された。

A. 研究目的

パーキンソン病の歩行障害の定量的測定系を構築し定量的に歩行障害の把握のためにどのような測定を行うべきか検討した。

B. 研究方法

シート式加重計を用いて、二足歩行、前向き四足歩行、後ろ向き四足歩行を測定した。各トライアルを3回ずつ施行し、1トライアルあたり定常状態の2歩行周期(計6周期)を用いて、歩長及び歩行周期の平均を算出した。被験者にはインフォームドコンセントの上同意書を取得し研究を行った。

C. 研究結果

パーキンソン病の歩行障害は空間的パラメーターが時間的パラメーターよりも障害を受けやすいが、正常高齢者との比較では差はわずかであったことを確認した。更に後ろ向き四足歩行において正常との差が顕著に表れることを明らかにした

D. 考察

後ろ向き四足歩行がパーキンソン病の早期から障害されており、進化論的に難しい後ろ向き四足歩行が、パーキンソン病において早期から障害される可能性があると考えた。

E. 結論

歩行解析の結果、後ろ向き四足歩行がパーキンソン病の早期から障害されている可能性が示唆され今

後更に症例を蓄積し、検討していく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nagayama H, Kano O, Murakami H, Ono K, Hamada M, Toda T, Sengoku R, Shimo Y, Hattori N. Effect of istradefylline on mood disorders in Parkinson's disease. J Neurol Sci. 2019 Jan 15;396:78-83.
2. Sasaki T, Shirota Y, Kodama S, Togashi N, Sugiyama Y, Tokushige SI, Inomata-Terada S, Terao Y, Ugawa Y, Toda T, Hamada M. Modulation of motor learning by a paired associative stimulation protocol inducing LTD-like effects. Brain Stimul. 2018 Nov - Dec;11(6):1314-1321.

2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

ハンチントン病，遺伝性ジストニアなど変性疾患に関する研究

報告者氏名 長谷川一子¹⁾

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

所属： 1) 国立病院機構相模原病院神経内科

研究要旨

ハンチントン病，進行性核上性麻痺，大脳皮質基底核変性症の療養手帳の改定，ハンチントン病診療ガイドライン，遺伝性ジストニアの診療ガイドラインの策定，神経有棘赤血球の診療ガイドライン策定への関与，難病法におけるハンチントン病，神経有棘赤血球症，遺伝性ジストニアの診断指針，申請書作成，難病センターホームページの前記3疾患の改訂を行った。ハンチントン病診療ガイドライン策定についても平成31年度初頭に完成し，神経治療学会で査読中である。

A. 研究目的

ハンチントン病，進行性核上性麻痺，大脳皮質基底核変性症の療養手帳の改定，ハンチントン病診療ガイドライン，遺伝性ジストニアの診療ガイドラインの策定，神経有棘赤血球の診療ガイドライン策定への関与，難病法におけるハンチントン病，神経有棘赤血球症，遺伝性ジストニアの診断指針，申請書作成，難病センターホームページの前記3疾患の改訂を行う。ハンチントン病についてはレジストリー研究を，NBIA については診療ガイドラインの策定を開始する。同時にPMDAから依頼のあったグローバル臨床試験についての評価項目について我が国の現状と今後の課題について提言した。

B. 研究方法

海外の現状と我が国の暫定診断指針を元に診断指針を改定する。療養手帳と診療ガイドライ

ン，レジストリシステム策定についてはワーキンググループで検討した。

(倫理面への配慮)

文献検索が主体のため，とくに倫理面で問題となることはない。

C. 研究結果

1) ハンチントン病について：

難病個人票，診断基準の改変，難病センターでのハンチントン病に関する事項については，すでに厚生労働省ホームページ，難病センターホームページに掲載されている。ハンチントン病診療ガイドライン策定については日本神経治療学会の承認のもとに策定を行い，平成31年1月に完成し，日本神経治療学会に提出し，査読を受けている。

PMDAからの依頼のグローバル臨床試験の評価項目については我が国の現状，言語が異な

ることによる差異，文化的差異について意見を提出した．PMDA 関連医師等の意見を交えて，海外に回答し，当方の意見をくみ入れた回答を得，グローバル臨床試験に参加する形を整えることができた．

ハンチントン病患者レジストリについては HP を開設し，現在，難病プラットフォームの書式に書類を作成中で有り，京都大学の倫理審査を受けるところである（平成 31 年 6 月予定）．

2) 神経有棘赤血球症について：

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

3) 遺伝性ジストニアについて：

日本神経学会承認の元にジストニア病診療ガイドラインを策定し，発行した．

ジストニア患者レジストリについては順調に経過している．

4) PSP，CBS について：

それぞれの疾患についての療養手帳については班長の指導の下に，発行することができた．現在それぞれの疾患レジストリについて，レジストリに協力を行っている．

5) パーキンソン病について：

平成 29 年度はパーキンソン病療養手帳を班長の指導の下で発行した．その他，相模原市保健所と連携した地域医療での後援，地域患者会でパーキンソン病に対する啓蒙活動を行った．

D. 考察

ハンチントン病，遺伝性ジストニア（NBIA）を主たる研究項目として，研究協力者として進行性核上性麻痺，大脳皮質基底核変性症，パーキンソン病について研究活動を行った．難病法完全施行の状況に於いて，各疾患における療養手帳の改定，ハンチントン病診療ガ

イドライン，遺伝性ジストニアの診療ガイドラインの策定，神経有棘赤血球の診療ガイドライン策定への関与をするとともに，難病法におけるハンチントン病，神経有棘赤血球症，遺伝性ジストニアの診断指針，難病個人票の作成，難病センターホームページの訂を行った．これらの疾患は今後も研究の進歩により診断指針が改定されていくことが想定される．今後の臨床研究に向けてハンチントン病，遺伝性ジストニア（NBIA 含む）はグローバル化が予想され，PMDA から依頼された C-DISC に関与できたことは，今後の研究課題を遂行する上で勉強になった．海外との連携を深め，各疾患でのレジストリ研究を充実する必要がある．レジストリシステムは患者を中心とし，医療者，研究者，製薬業界がともに英知をもって運営していく必要があり，ハンチントン病レジストリが範となるシステムとなるよう努力したい．

E. 結論

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

F. 健康危険情報：特になし

G. 研究発表：別紙 4．参照

長谷川 一子：大脳皮質基底核変性症．神経変性疾患ハンドブック 神経難病へのエキスパート・アプローチ．南江堂、2018．Pp.100-121.

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得，2. 実用新案登，3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
(分担)研究報告書

PSP, CBD の疫学・患者調査及び研究基盤構築

池内 健¹⁾

¹⁾新潟大学 脳研究所 生命科学リソース研究センター

研究要旨

神経変性タウオパチーは不溶化タウの脳内蓄積を神経病理学的な特徴とする難治性神経変性疾患であり、進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症が代表的な疾患である。これらの疾患の病因は未だ不明であり、有効な治療法は確立されていない。本研究では、AMED 課題「進行性核上性麻痺と関連タウオパチーの患者レジストリと試料レポジトリを活用した診療エビデンスの構築」と連携し、JALPAC (Japanese Longitudinal Biomarker Study of PSP and CBD) 研究における患者レジストリの構築と試料レポジトリ構築に関する現状を報告し、希少性・難治性神経変性疾患におけるバイオマーカー開発と実用化に向けた取り組みを検討する。

A. 研究目的

神経変性疾患における患者レジストリと試料レポジトリ構築に向けて必要な事項を明らかにすることを目的に、JALPAC (Japanese Longitudinal Biomarker Study of PSP and CBD) 研究における実施状況を検討する。

B. 研究方法

(倫理面への配慮)

JALPAC 研究は新潟大学および実施関連施設での倫理委員会の承認を得た上で実施している。JALPAC 研究参加施設は以下の通りである。北海道大学, 東北大学, 自治医科大学, 老年病研究所, 群馬大学, 順天堂大学越谷病院, 千葉東病院, 千葉大学, 都立神経病院, 精神・神経医療研究センター, 順天堂大学, 東京都健康長寿医療センター, 東京大学, 東京医科歯科大学, 東邦大学大森病院, 相模原病院, 山梨大学, 富士見高原病院, 新潟大学, 新潟病院, 東名古屋大学, 愛知医科大学, 名古屋大学, 三重大学, 三重病院, 京都府立医科大学, 大阪大学, 兵庫中央病院, 神戸大学, 岡山大学, 岡山旭東病院, 鳥取大学, 三朝温泉病院, 松江医療センター, ビハーラ花の里病院, 倉敷平成病院, 岡山旭病院, 徳島大学, 高知大学, 福岡大学, 産業医科大学。

C. 研究結果

JALPAC 研究は進行性核上性麻痺, 大脳皮質

基底核変性症を中心としたパーキンソン症を対象にした全国 41 臨床施設が参加する縦断的コホート研究である。JALPAC 研究は、患者レジストリ, 生体試料の収集を介したバイオマーカー開発を 2 本柱として進められている。

ゲノム DNA, 血漿, 血清, 脳脊髄液, リンパ芽球セルラインを生体試料として同意が得られた被験者から採取する。統一したプロトコルで生体試料を収集するために、血液, 脳脊髄液を採取する採血管などを組み入れた資材を作成し、予め各施設に配付した。指定された資材を用い検体採取を行い、採取された検体は民間の検査会社 (SRL) を介して同じロジスティックを利用して収集される。収集された検体は生体試料リソースとして新潟大学と鳥取大学の生体試料バンクで品質を担保しながら保管を行い、バイオマーカー開発に役立つように活用する。

平成 30 年度 (現在) までに JALPAC 研究では 294 例の組み入れが進んでいる。生体試料は、ゲノム DNA 183 例 (93%), 血漿 189 例 (96%), 血清 198 例 (100%), リンパ芽球セルライン 178 例 (90%), 脳脊髄液 141 例 (71%) と高い収集率が得られている。進行性核上性麻痺を対象に davnetide を用いた国際臨床治験 (NCT01110720) における脳脊髄液・採取率が 16% (48/304) であることを考えると、JALPAC 研究の脳脊髄液の採取率は高い値と思われる。

脳脊髄液バイオマーカーとしてLuminex xMAPテクノロジーによりアミロイドβ42, 総タウ, リン酸化タウ, MesoScale Discovery 技術によりアミロイドβ38, β40, β42 測定を実施し, 順次解析を進めている。また, 一部のサンプルで血漿中の Neurofilament light chain の測定を行った。

D. 考察

JALPAC 研究は, 難治性疾患政策研究事業の本班の中で準備が進められ, AMED「進行性核上性麻痺及び類縁疾患を対象とした多施設共同コホート研究によるバイオマーカー開発と自然歴の解明」(2014年~2017年), 「進行性核上性麻痺と関連タウオパチーの患者レジストリと試料レポジトリを活用した診療エビデンスの構築」(2018年~2020年)による実用化研究として推進されている。

進行性核上性麻痺では抗タウ抗体を用いた疾患修飾薬治験が進行中である。臨床的な評価項目に加え, バイオマーカーを用いた薬剤効果の判定の重要性が指摘されるに従い, 患者由来の生体試料リソースを研究基盤として構築する重要性が認識されている。脳脊髄液, 血漿, 血清, ゲノムDNA, リンパ芽球セルライン, RNAなどが生体試料に含まれる。特にタンパク, 二次代謝物, RNAは生体内から取り出されると, その保存状態によりプロファイルを大きく変える可能性がある。それ故, 神経変性疾患のバイオマーカー開発には, 多施設において同じ手順で採取され品質が担保された生体試料リソースの構築が重要になる。

JALPAC 研究では生体試料の採取, 輸送, 保存についてのワークフローを取り決め, 品質を担保した生体試料の収集に努めている。被験者の善意に基づいて提供いただいた生体試料であり, その成果を実用化に結びつけ臨床の現場に還元することを一義的に考えるべきであろう。そのためには有限な生体試料リソースを研究者の間で効率的に活用できるシステム作りが求められる。

E. 結論

神経変性疾患のバイオマーカーの実用化は診療の向上, 病態解明・治療法の開発研究に大きく寄与する。生体試料の採取, 輸送, 保存, 分与に関する取り扱いの標準化と品質を担保した生体試料リソースの構築を JALPAC 研究を通して今後も推進したい。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

Tanaka H, Toyoshima Y, Kawakatsu S, Yokota O, Kuroda S, Miura T, Sanpei K, **Ikeuchi T**, Onodera O, Kakita A, Takahashi H. Morphological characterization of glial and neuronal tau pathology in globular glial tauopathy (Types II and III). *Neuropathology* (in press) / 10.1111/neup.12532

Hasegawa I, Takeda A, Hatsuta H, Kubo Y, Osawa M, Nakano Y, **Ikeuchi T**, Hasegawa M, Murayama S, Itoh Y. An autopsy case of globular glial tauopathy presenting with clinical features of motor neuron disease with dementia. *Neuropathology* 38:372-379, 2018 / doi: 10.1111/neup.12457

2. 学会発表

田中英智, 豊島靖子, 川勝 忍, 三浦 健, **池内 健**, 小野寺理, 柿田明美, 高橋 均. Morphological features of neuronal and glial tau pathology in GGT (types II and III). 第59回 日本神経学会学術大会 口演発表. 2018.5.24. ロイトン札幌 (札幌市)

饗場郁子, **池内 健**, 瀧川洋史, 徳田隆彦, 下畑享良, 森田光哉, 村山繁雄, 小野寺理, 長谷川一子, 古和久典, 花島律子, 中島健二, JALPAC コンソーシアム. 進行性核上性麻痺における臨床型別臨床経過の検討 ~ 多施設共同前向きコホート研究 ~. 第59回 日本神経学会学術大会 口演発表. 2018.5.23. ロイトン札幌 (札幌市)

瀧川洋史, **池内 健**, 饗場郁子, 森田光哉, 小野寺理, 下畑享良, 徳田隆彦, 村山繁雄, 長谷川一子, 古和久典, 花島律子, 中島健二, JALPAC コンソーシアム. PSP rating scale による進行性核上性麻痺の経時的変化に関する検討 第59回 日本神経学会学術大会 ポスター発表. 2018.5.23. ロイトン札幌 (札幌市)

下畑享良, 饗場郁子, 吉田真理, 豊島靖子, 村山繁雄, 内原俊記, 新井哲明, 齋藤由扶子, 矢部一郎, 長谷川隆文, 齋藤祐子, 瀧川洋史, 長谷川一子, **池内 健**, 長谷川成人, 小森隆司, 若林孝一, 徳丸阿耶, 櫻井圭太, 中島 健二, J-VAC study group. Background pathology of corticobasal degeneration (CBD) mimics' - Japanese validation study of CBD-. 第59回 日本神経学会学術大会 口演発表. 2018.5.26. ロイトン札幌 (札幌市)

H. 知的所有権の取得状況 (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

大脳皮質基底核変性症剖検例における神経画像所見の検証～多施設共同研究～ Japanese validation study of consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration ~multicenter study~ (J-VAC study)

研究分担者 饗場郁子¹⁾
櫻井圭太²⁾、徳丸阿耶³⁾、J-VAC study group

国立病院機構東名古屋病院神経内科¹⁾、帝京大学医学部放射線科学講座²⁾
東京都健康長寿医療センター放射線診断科³⁾、J-VAC study group

研究要旨

病理学的に大脳皮質基底核変性症(Corticobasal degeneration: CBD)と診断された症例において MRI 所見の解析を行った。画像所見としては「大脳脚を含めた非対称性脳萎縮」が最多であり、高位円蓋部レベルでその左右差が最も明瞭に描出された。CBD に特徴的とされる皮質下優位の大脳白質病変を呈する症例は限られており、「典型的な大脳皮質基底核変性症」と知られている MRI 所見を呈した症例は 9 例(35%)に留まった。一方、8 例(30%)は進行性核上性麻痺に類似した中脳被蓋の強い萎縮を呈した。また、9 例(35%)は大脳白質病変や中脳被蓋の萎縮を欠き、軽度の非対称性萎縮を呈するのみであった。今後は臨床病型と画像所見の相関に関する評価を行う予定である。

A. 研究目的

大脳皮質基底核変性症(Corticobasal degeneration: CBD)の臨床症候は多彩でさまざまな臨床像をとることが明らかにされている。その結果、CBD の生前診断率は容易ではないことが判明している。そのため、生前診断の補助として、画像検査に一定の役割が期待される。しかしながら、CBD の神経画像所見の報告は臨床診断例(いわゆる大脳皮質基底核症候群)が多く、多数の剖検例を用いた検討が十分になされていないのが実情である。今回の研究はわが国の多施設共同研究において病理学的に CBD と診断された症例の神経画像所見を明らかにし、臨床診断の補助となりうる特徴的所見を抽出することを目的とする。

B. 研究方法

対象は病理診断にて CBD と診断された 26 症例。Magnetic resonance imaging (MRI) が解析対象であり、複数回の MRI 検査が行われている場合は初回の頭部 MRI の解析を行った。2 名の神経放射線画像診断医が萎縮の局在、左右差の有無や大脳白質病変などの信号変化の視覚的な評価に加えて、Global cortical atrophy score (GCA)、Medial temporal atrophy score (MTA) による萎縮の半定量的評価を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究

に関する倫理指針」を遵守して研究を実施する。個人情報については、連結可能匿名化された ID を付し、個人を特定できる個人情報は収集しない。対応表は各研究機関に保管し、他の研究機関へは提供しない。本研究のデータは施設可能な部屋(東名古屋病院神経内科医局)の中に保管される。

平成 27 年 9 月 14 日国立病院機構東名古屋病院倫理委員会に申請し、承認された。本研究で扱う既存試料・情報の使用について、ご遺族から本研究に関する再同意をいただくことは困難であるため、再同意の手続きは行わない。そのため、ご遺族からの問い合わせの機会及び既存試料・情報の研究への利用を拒否する機会を保障するために、平成 27 年 10 月 29 日ホームページ上で本研究の内容を公開した。

C. 結果

多施設共同研究の性質上、一般的な MRI 撮像法である T1 強調像、T2 強調像、FLAIR 像の横断像、矢状断像、冠状断像が撮像されていることが多く、3 次元的 T1 強調像が撮像されている症例は一部に過ぎなかった。

(1) 脳葉萎縮の局在、程度

前頭葉の萎縮は 100%(26/26 例)に見られ、GCA score は萎縮が強い半球で平均 2.2、弱い半球で平均 1.7 であった。頭頂葉の萎縮は 96%(25/26 例)に見られ、GCA score の平均は 2.0、1.5 であった。側頭葉の萎縮は 58%に見られ、GCA score は

0.7、0.5 であった。後頭葉の萎縮は 19%と最も低く GCA score は 0.2、0.2 であった。前頭葉優位の萎縮を呈する症例が 15 例 (58%) と最多であり、頭頂葉優位の萎縮を呈する症例は 7 例 (27%) であった。側頭葉や後頭葉優位の萎縮を呈する症例は認められなかった。一方、萎縮の局在が指摘し難い症例も 4 例 (15%) 認められた。

(2) 海馬萎縮の程度

MTA score による海馬萎縮の評価結果は右側 1.9、左側 1.6 と両側とも軽度であった。罹病期間 13 年で全般的な萎縮を呈する症例を除き、海馬萎縮は軽度 (MTA score 1~2) の症例が多く、他の脳葉と比較して、海馬萎縮が強い症例は認められなかった。

(3) 左右差の局在

22 例 (84%) の症例にて視覚的に左右差が認められたが、4 例 (16%) では不明瞭であった。左右差の局在を評価するため、高位円蓋部、半卵円中心、弁蓋部の 3 部位を指標とし、左右差が最も目立つ部位の割合を評価した。結果、precentral knob が描出される高位円蓋部レベルで左右差が目立つ症例が 11 例 (50%) と最多であった。

(4) その他の萎縮所見

その他に萎縮が認められた部位として、中脳被蓋 (50%-13/26 例)、大脳脚 (73%-19/26 例) が特徴的であった。また、knife blade atrophy に相当する強い脳回萎縮は 7 例 (27%) に認められた。

(5) 信号変化

非対称性の脳白質病変は 12 例 (48%) に認められ、前頭葉優位が 9 例 (36%) と最多であった。大脳皮質下 (5 例)、側脳室周囲に限局する病変 (3 例) から皮質下から側脳室周囲と広範に進展する病変 (4 例) も認められた。その他の信号変化として、視床下核、淡蒼球の T1 強調像での信号上昇がそれぞれ 4 症例、3 症例認められた。

(6) 画像所見のパターン分類

CBD に典型的とされる「大脳皮質下優位の白質病変を伴う非対称性脳萎縮」を呈したのは 9 例 (35%) に留まった。一方、「大脳白質病変が乏しく、中脳被蓋の萎縮が強い」ため、進行性核上性麻痺に類似した症例が 8 例 (30%) 認められた。残りの 9 例 (35%) は「大脳白質病変や中脳被蓋の萎縮を欠き、軽度の非対称性萎縮を呈するのみ」であった。

D. 考察

MRI 所見としては「大脳脚を含めた非対称性脳萎縮」が最多であり、高位円蓋部レベルにおいてその左右差が最も明瞭に描出されていた。一方、皮質下優位の脳白質病変を呈する症例は限られており、典型的な CBD と知られている MRI 所見を呈した症例は 9 例 (35%) に留まった。一方、8 例 (30%) は進行性核上性麻痺に類似した強い中脳

被蓋の萎縮を呈した。また、9 例 (35%) は大脳白質病変や中脳被蓋の萎縮を欠き、軽度の非対称性萎縮を呈するのみであった。

今回の結果は臨床症候と同様に CBD の MRI 所見は多彩であることを示しており、生前診断において、注意を要すると考えられた。今後、臨床・画像・病理の関連を検討し、CBD の臨床診断における MRI 所見の位置づけを検討する必要がある。

E. 結論

わが国における病理診断 CBD 26 例の MRI 所見の解析結果を報告した。画像所見としては「大脳脚を含めた非対称性脳萎縮」が最多であり、高位円蓋部レベルでその左右差が最も明瞭に描出された。CBD に特徴的とされる皮質下優位の脳白質病変を呈する症例は限られており、「典型的な大脳皮質基底核変性症」と知られている MRI 所見を呈した症例は 9 例 (35%) に留まった。一方、8 例 (30%) は進行性核上性麻痺に類似した中脳被蓋の強い萎縮を呈した。また、9 例 (35%) は大脳白質病変や中脳被蓋の萎縮を欠き、軽度の非対称性萎縮を呈するのみであった。今後は臨床病型と画像所見の相関に関する評価を行う予定である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・饗場郁子, 下畑享良. 第 4 章 疾患各論 A 大脳・基底核 3. 進行性核上性麻痺. 神経変性疾患ハンドブック 神経難病へのエキスパート・アプローチ Handbook of Neurodegenerative Disorders (南江堂 編集 水澤英洋) p.83-99 2018.5.25
- ・金澤雅人, 小野寺理, 饗場郁子. 検査・診断 10. 関連疾患 (1) 進行性核上性麻痺 臨床病型の多様性およびパーキンソン病との鑑別診断. 日本臨牀 増刊号 パーキンソン病 (第 2 版) 基礎・臨床研究のアップデート (日本臨牀社) p.330-337, 2018.5.31
- ・饗場郁子, 櫻井圭太, 吉田眞理. 進行性核上性麻痺 認知症イメージングテキスト 画僧と病理から見た疾患のメカニズム (医学書院 編集 富本秀和, 松田博史, 羽生春夫, 吉田眞理) p.173-182, 2018.6.18
- ・饗場郁子, 櫻井圭太, 吉田眞理. 大脳皮質基底核変性症 認知症イメージングテキスト 画僧と病理から見た疾患のメカニズム (医学書院 編集 富本秀和, 松田博史, 羽生春夫, 吉田眞理) p.183-191, 2018.6.18
- ・藤岡伸助, 坪井義夫, 饗場郁子. 特集 4 大認知症以外の「その他の認知症」について: 診断をする際のポイントと最近の知見 大脳皮質基底核変性症 (CBD) / 進行性核上性麻痺 (PSP) の臨床. 老年精神医学雑誌 29(6):603-612 2018.6.20

・ Sakurai K, Morimoto S, Yamamoto A, Hashizume Y Characteristic asymmetric atrophy in a patient with pathologically-confirmed progressive supranuclear palsy, *Neurology and Clinical Neuroscience* 2019 DOI:10.1111/ncn3.12278

2. 学会発表

・ 饗場郁子, 池内 健, 瀧川洋史, 徳田隆彦, 下畑享良, 森田光哉, 村山繁雄, 小野寺理, 長谷川一子, 古和久典, 花鳥律子, 中島健二, JALPAC コンソーシアム. 進行性核上性麻痺における臨床型別臨床経過の検討～多施設共同前向きコホート研究～. 第 59 回日本神経学会学術大会 (北海道札幌市 ロイトン札幌) 2018.5.23

・ 瀧川洋史, 池内 健, 饗場郁子, 森田光哉, 小野寺理, 下畑享良, 徳田隆彦, 村山繁雄, 長谷川一子, 古和久典, 花鳥律子, 中島健二, JALPAC コンソーシアム. PSP Rating Scale による進行性核上性麻痺の経時的変化に関する検討. 第 59 回日本神経学会学術大会 (北海道札幌市 ロイトン札幌) 2018.5.23

・ 饗場郁子. 教育コース. パーキンソン症候群の最新鑑別診断～Look-alike を知ろう～Progressive supranuclear palsy and it's look-alike 第 59 回日本神経学会学術大会 (北海道札幌市 札幌市教育文化会館) 2018.5.23

・ 高松泰行, 松田直美, 饗場郁子. 進行性核上性麻痺患者の歩行特性 健常高齢者, パーキンソン病患者との比較 第 59 回日本神経学会学術大会 (北海道札幌市 ロイトン札幌) 2018.5.25

・ 下畑享良, 饗場郁子, 吉田眞理, 豊島靖子, 村山繁雄, 内原俊記, 新井哲明, 齋藤由扶子, 矢部一郎, 長谷川隆文, 齋藤祐子, 瀧川洋史, 長谷川一子, 池内 健, 長谷川成人, 小森隆司, 若林孝一, 徳丸阿耶, 櫻井圭太, 中島健二, J-VAC study group. Background pathology of 'corticobasal degeneration (CBD) mimics' -Japanese validation study of CBD-. 第 59 回日本神経学会学術大会 (北海道札幌市 さっぽろ芸術文化の館) 2018.5.26

・ 松田直美, 高松泰行, 饗場郁子. 進行性核上性麻痺における転倒頻度に関連する要因～パーキンソン病との比較検討～. 第 59 回日本神経学会学術大会 メディカルスタッフ優秀賞セッション (北海道札幌市 札幌市教育文化会館) 2018.5.26

・ 饗場郁子. 進行性核上性麻痺の新診断基準 ～The movement disorder society criteria～. 第 12 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (京都 ハイアットリージェンシー京都) 2018.7.6

・ I. Aiba, T. Shimohata, S. Murayama, K. Hasegawa, Y. Iwasaki, O. Yokota, H. Fujimura,

M. Sakai, T. Yokota, I. Yabe, H. Takigawa, K. Sugaya, K. Mori, M. Ito, C. Ishida, M. Kobayashi, Y. Hashizume, T. Ikeuchi, M. Hasegawa, M. Yoshida, T. Komori, K. Wakabayashi, Y. Saito, A. Tokumaru, K. Sakurai, K. Nakashima. Clinical features and natural history of pathologically-confirmed corticobasal degeneration:A Japanese validation study of CBD (J-VAC study). *International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Hong Kong)* 2018.10.7

・ Y. Takamatsu, N. Matsuda, I. Aiba. The characteristic of gait in progressive progressive supranuclear palsy. *International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Hong Kong)* 2018.10.7

・ N. Matsuda, Y. Takamatsu, I. Aiba. The timed up and go test (time) is inversely associated with fall frequency in progressive supranuclear palsy. *International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Hong Kong)* 2018.10.7

・ Y. Takamatsu, N. Matsuda, I. Aiba. Gait Characteristic in Progressive Supranuclear Palsy. PSP & CBD INTERNATIONAL RESEARCH SYMPOSIUM 2018 (London, UK) 2018.10.25-26

・ 櫻井圭太, 徳丸阿耶, 饗場郁子, 若林孝一, 齋藤祐子, 小森隆司, 吉田眞理, 村山繁雄, 長谷川成人, 池内健, 下畑享良, 中島健二. J-VAC studyにおける大脳皮質基底核変性症の画像所見-臨床, 画像, 遺伝子, 生化学の多角的検討- 第 48 回日本神経放射線学会 (久留米市 久留米シティプラザ) 2019.2.14-16 .

H.知的所有権の取得状況 (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

孤発性筋萎縮性側索硬化症の遺伝的背景に関する研究

小野寺 理¹⁾，

石原 智彦²⁾，他田 真理³⁾，柿田 明美³⁾，

1) 新潟大学脳研究所神経内科，2) 同分子神経疾患資源解析学科，3) 同 病理学分野，

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は成人発症の代表的な運動神経変性疾患である。運動症状の進行を停止・改善させる有用な治療法は開発されていない。本疾患の 90%は家族歴を有さない孤発性であるが、その場合でもしばしば遺伝子変異を伴う。さらに ALS の原因遺伝子は 20 以上が知られているが、それぞれの症状の進行速度や、臨床的特徴との関連は十分に明らかになっていない。

近年、遺伝子解析技術の進歩により遺伝子中の蛋白質発現領域の網羅的解析（エクソーム解析）の実施がより容易となっている。我々は当施設の保有する ALS 剖検脳組織 54 例より DNA を抽出し、エクソーム解析を実施し、54 例中 5 例で ALS 原因遺伝子変異を見出した。病理学的に裏付けのある ALS 症例において遺伝子変異が同定され、臨床的特徴、病理学的特徴と関連付けて解析が行われることは今後の ALS 病態生理、治療法の解明に有用である。さらに網羅的なエクソーム解析を実施したことにより、今後あらたな ALS 原因遺伝子が同定された場合にも、速やかに確認をする事が可能である。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症：ALS は成人発症の代表的な運動神経変性疾患である。全身の上位下位運動神経の変性により、最終的には嚥下、呼吸障害を呈し、多くは 3-5 年で不幸な転機をたどる。進行速度を抑制する治療薬はあるが、その効果は限定的であり、症状進行を停止、改善させる有用な治療法は開発されていない。

難治性の神経・筋疾患はしばしば遺伝子変異を伴う。この遺伝子変異による病態生理機序を解明することにより、有用な治療法が得られる可能性がある。実際に筋ジストロフィーや脊髄性筋萎縮症では、変異遺伝子に対する核酸治療薬による画期的な治療法が開発されている。

さて ALS の 90%は家族歴を有さない孤発性であるが、その場合でもしばしば遺伝子変異を伴うことが知られている。しかし原因遺伝子の数は 20 以上であり、それぞれの頻度も低い。このため個々の遺伝子変異の正確な頻度や、臨床的

特徴との関連は十分に明らかになっていない。

本研究では当施設の保有する ALS 剖検脳組織を対象として、網羅的な遺伝子変異解析を行い、ALS の病態、発症機序の一端を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

新潟大学脳研究所保有の ALS 剖検脳組織を用いて、遺伝子を抽出し、エクソーム解析を行った。本年度は 54 例を対象とした。既に原因遺伝子が判明している症例については、今回の解析から除外している。エクソーム解析はイルミナ社 NovaSeq 6000 を用いた(外注:タカラバイオ社)。エクソーム解析結果を元に、既知の 40 遺伝子(表

表 1 対象40遺伝子

TARDBP	OPTN	FUS	SOD1	TBK1	SQSTM1	MATR3	TUBA4A
NEK1	HNRNPA2B	VCP	ELP3	SETX	HNRNPA1	CCNF	PNF1
VAPB	C21orf2	CHCHD10	NEFH	ANG	DNCT1	CHMP2B	POLDIP2
UBQLN2	FIG4	PFN1	ARHGEF28	ALS2	SPG11	EWSR1	TAF15
SIGMAR1	ANXA11	DAO	ERBB4	MAPT	TIA1	GLE1	PRPH

1) について解析を行った。

既報 (Dols-Lcardo O, et al. JNNP, 2018) を参考に、アミノ酸変異を伴う点変異に加え、フレームシフトを来す変異、あるいはスプライシング変異を来す変異を対象とした。遺伝子変異データベース, HGVD および ExAC EAS を参照し、各変異の頻度を確認した。各変異の病的意義の確からしさについて、1) Probable Pathogenic= Allele frequency <0.001 かつ既報あり、2) Possible Pathogenic = Allele frequency <0.00001 かつ既報なしに分類した。既報のある変異でも最近のデータベースで>0.001 の頻度の高い変異については解析から除外した。変異陽性例については、剖検時記録に基づき、臨床情報を参照した。

(倫理面への配慮)

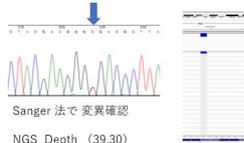
本研究は新潟大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

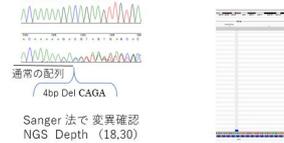
解析対象とした全 54 例について、Exsome 解析を実施できた。約 60 Mb の標的領域において、標的領域における推定リード数は平均 1600000、標的領域の推定平均リード depth は ×122.4、40 倍以上の depth でシーケンスされた割合は平均 90.3% であった

1) Probable Pathogenic mutation として TBK1 変異例 2 例 (ナンセンス変異 1 例, フレームシフト変異 1 例) (図 1), ANXA11 変異例 1 例 (intron 変異) を認めた。

図1 TBK1遺伝子変異
TBK1 (p.Arg357*_c.1069C>T)

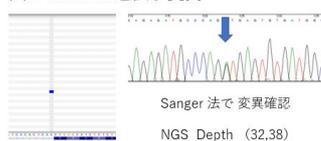


TBK1 (p.Thr462fs_c.1385_1388delCAGA)



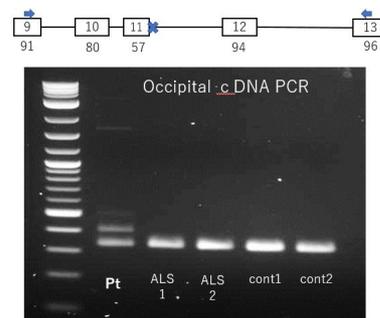
上記のうち ANXA11 変異は c.1086+1G>A 変異で intron 11 冒頭の変異である。同変異についても Sanger 法で変異を確認した (図 2)。さらに当該症例の後頭葉剖検組織か

図2 ANXA11遺伝子変異



ら mRNA を抽出し、これを鋳型として exon 9-13 間で PCR を行った。その結果、変異陽性例のみで特異なスプライシング変異が生じていることが確認できた (図 3)。同スプライシング変異の詳細については、さらに解析を続けている。

図3 ANXA11 mRNA スプライシング評価



2) Possible Pathogenic mutation として OPTN 変異, CHMP2B 変異および GLE1 変異一例 (いずれもミスセンス変異) を認めた。これらの変異も Sanger 法により塩基配列を確認している。このうち GLE1 変異については、同遺伝子のミスセンス変異は正常群でもしばしばみられるという報告 (Hannah M. et al. Hum Mol Genet, 2015) があり、病的意義は乏しいと判断した。

D. 考察

本解析では 54 例中 5 例で ALS 原因遺伝子変異を見出した。2 症例で陽性であった TBK-1 遺伝子は先行研究においても、本邦で比較的頻度が高いことが報告されており (Tohna G. et al. Neurobiol Aging, 2018), それを裏付ける結果であった。

CHMP2B 変異は当初は類縁疾患である FTD の原因遺伝子として報告されたもので、ALS でも報告がある。従来は同変異陽性 ALS の臨床像は下位運動ニューロン主体とされたが、球症状優位の症例報告もある (Narain P. et al. Neurobiol Aging, 2018)。本例は球症状主体に経過し死亡直前まで歩行が可能であり、Narain らの報告に合致する経過であった。

ANXA11 はこの数年報告が増えている遺伝子である。本邦での報告は渉獵の範囲で認めない。

多くはミスセンス変異の報告であるが、本例同様に intron11 内の変異報告もある(Kathrin M, et al. JNNP, 2018). 本解析では患者後頭葉組織でスプライシング変異が生じている事を確認した(図3). スプライシングは組織特異性が高く、血液検体などでは病態の証明が困難なこともある。本検討は中枢神経組織を用いての検討が可能であり、さらに臨床情報も同時に得られている。これらは剖検組織を用いての実験の大きな利点である。

E. 結論

病理学的に裏付けのある ALS 症例において遺伝子変異が同定され、臨床的特徴、病理学的特徴と関連付けて解析が行われることは今後の ALS 病態生理、治療法の解明に有用である。さらに網羅的なエクソーム解析を実施したことにより、今後あらたな ALS 原因遺伝子が同定された場合にも、速やかに確認を行う事が可能である。引き続き、症例数を増やし、本邦における ALS の原因遺伝子の同定およびその機能解析を進めていく。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況(予定を含む)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

特になし。

大量メチルコバラミン筋注による ALS の治療薬開発研究

研究分担者 梶 龍児

(徳島大学大学院 医歯薬学研究部 医科学部門内科系 臨床神経科学分野教授)

研究要旨

ALS の新規治療薬開発を目指し、発症 1 年未満の ALS 患者を対象に活性型ビタミン B12 である高用量 E0302 50mg の有効性・安全性の検証を目的として「高用量 E030 の筋萎縮性側索硬化症に対する第三相試験」を実施している。症例登録推進のため、ホームページ作成のほか、関連他科・患者団体への協力要請、市民セミナーの開催など様々な広報活動を実施している。治験は現在継続中であり、平成 29 年 11 月から平成 31 年 2 月の間に観察期 144 例、治療期 77 例を登録している。

A.研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者を対象に日本語版改訂 ALS Functional Rating Scale（ALSFRS-R）を指標として、高用量 E0302（メコバラミン 50 mg）筋肉内投与のプラセボに対する優越性を検証し、併せて安全性を検討する。

B.研究方法

本治験は、多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較、国内第三相試験である。主要評価項目は割付日から治療期 16 週目までの ALSFRS-R の合計点数の変化量、目標症例数は 128 例、症例登録期間は平成 29 年 11 月から平成 31 年 8 月の予定である。治験薬は E0302 50 mg 又はプラセボを週 2 回、投与開始日から治療期 16 週間終了まで、筋肉内投与する。治療期 16 週目に継続投与を希望する被験者に対しては、継続投与期に移行し、最長 2020 年 3 月まで E0302 50 mg を筋肉内投与する。

（倫理面への配慮）

患者に対する説明と同意の取得法、サンプル採取のプロトコール・患者の個人情報保護は、徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会において審議され、承認されている（平成 29 年 9 月 21 日付け）

C.研究結果

症例登録推進のための広報活動を継続的に行っている。治験開始に先立ってホームページを開設し、その後記者会見およびプレスリリースを実施し、その内容が新聞（ネットを含む）や週刊誌に掲載され、治験調整事務局に多くの問い合わせがあった。神経内科専門医へのレター送付、患者団体への協力要請のほか、東京、大阪、京都で ALS 市民セミナーを開催した。症例登録実績としては、平成 29 年 11 月から平成 31 年 2 月の間に観察期 144 例、治療期 77 例を登録している。2019 年 8 月末で症例登録を終了予定である。

D.考察

広報活動について、各種媒体で治験情報を入手した後にホームページを経由して問合せにつながったケースが多く、ホームページを充実させることは非常に有用である。しかし、それだけではインターネットを利用しない人への情報提供が不十分であり、市民セミナーや患者団体への協力要請もあわせて行っていく必要がある。また、日本では四肢型 ALS が最初に受診する診療科において、神経内科は一般内科と整形外よりも少数であるとの報告もあり、関連他科に周知することも重要と考えられる。

E.結論

現在治験継続中である。

F.健康危険情報

現在のところ治験薬と因果関係のある重篤な有害事象は発生していない。

G.研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1.論文発表

Oki R, Izumi Y, Kaji R et al;The Japanese Early-Stage Trial of High-Dose Methylcobalamin for Amyotrophic Lateral Sclerosis (JETALS): Protocol for a Randomized Controlled Trial. JMIR Res Protoc. 2018 Dec 21;7(12): e12046. doi: 10.2196/12046.

2.学会発表

和泉唯信, 沖良祐, 桑原聡, 梶龍児, JETALS Collaborators. 高用量 E0302 の筋萎縮性側索硬化症に対する第 Ⅰ相試験 (JETALS) (シンポジウム). 第 36 回日本神経治療学会学術集会. 東京ファッションタウン. 2018 年 11 月 23 日-25 日.

沖良祐, 和泉唯信, 野寺裕之, 軒原浩, 楊河宏章, 桑原聡, 梶龍児, JETALS collaborators . 高用量 E0302 の筋萎縮性側索硬化症に対する第 Ⅰ相医師主導治験における広報活動の検討 (ポスター発表). 第 59 回日本神経学会学術大会. ロイトン札幌. 2018 年 5 月 23 日-26 日.

H.知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1.特許取得

出願番号: 特願平 09-041604

発明の名称: 筋萎縮性側索硬化症治療剤

出願日 (優先日): 平成 9 年 2 月 10 日 (特許権残

存期間: 日本ではなし; 米国では 10 ヶ月)

審査請求: 権利化済み

出願人 (特許権者): 梶 龍児 (徳島大学に譲渡)

エーザイ・アール・アンド・ディー・マネージメ

ント (株)

分類: 用途、発明者: 梶龍児

出願国: 日本

成立国: 日本、米国、ライセンスアウト: 未

特許権譲渡: : 予定なし

2. 実用新案登録

3. その他

Japan Dystonia Consortium の構築

研究分担者 梶 龍兒

(徳島大学大学院 医歯薬学研究部 医科学部門内科系 臨床神経科学分野教授)

研究要旨

ジストニアの病態を明らかにし、診断・治療にフィードバックする目的で2014年より Japan Dystonia Consortium を立ち上げて臨床・遺伝情報を収集している。2018年度はおよそ50症例のコンサルテーションを受け、表現型から候補遺伝子挙げて解析を行ったところ、既知の DYT 遺伝子に変異を認めた。また、これまで日本国内で報告されていなかった遺伝性ジストニア(PxMD-MR-1)患者を見出した。

A.研究目的

ジストニアは基底核、視床、小脳などを含んだネットワークの異常で生じると考えられているが、その病態解明には分子・細胞・組織レベルでの研究が必要である。わが国における全国的な臨床疫学的研究、病態解明を目的とするジストニアコンソーシアムを2014年に立ち上げ、臨床情報・遺伝情報を蓄積し、2018年に作成した診断・治療ガイドライン改訂の基礎資料とすることを目的とする。

B.研究方法

不随意運動患者を診ている神経内科医・小児科医から患者の臨床情報を集取し、表現型の解析を行った。表現型に一致する候補遺伝子があれば解析を行った。(倫理面への配慮)患者に対する説明と同意の取得法、サンプル採取のプロトコル・患者の個人情報保護は、徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会において審議され承認されている(2018年12月10日付け、「神経・筋疾患における遺伝子解析」)。本研究ではその申請に従って行われ、承認済みのサンプルのみ用いる。ヘルシンキ宣言に従い患者の書面による同意を得られた場合のみ実施する。また、参加施設で承認された同意書も必要に応じて使用した。

C.研究結果

既知のジストニア遺伝子、DYT-TOR1A, DYT-GNAL, DYT/PARK-GCH1, DYT/PARK-TH, DYT/PARK-ATP1A3, DYT-SGCE, PxMD-PRRT2, PxMD-MR-1, ADCY5, KMT2B において変異を認めた。大部分は既報告であったが、一部、新規変異も含まれていた。家族歴陽性例は少なく、また、突然変異症例も確認された。PxMD-MR-1はこれまで国内では報告例がなく、今回、始めて存在していることが明らかになった。PxMD-MR-1症例では報告されている運動障害(dyskinesia)よりも非運動障害の症状が顕著であった。KMT2B変異症がさらに4名の患者で見出され、全て突然変異例であった。

D.考察

大部分の遺伝性ジストニアにおいては、詳細な表現型の解析により、候補遺伝子を絞り込むことができることが可能であるが、いくつかの不随意運動の要素が含まれている mixed movement disorder、あるいは complex form dystonia では絞り混むことが困難なことがある。網羅的な遺伝子解析を行って変異を特定しても、後ろ向きに表現型を再評価する(reverse phenotyping)が必要である。特に KMT2B は、表現型が幅広く、重症例から軽症例まで含まれることは留意すべき事

である。

E. 結論

遺伝子型と臨床表現型の評価は、原因遺伝子の絞り込みに必要であるが、ミオクローヌス・ジストニア・コレアといった複数の不随意運動症が認められる症例では難しい。網羅的解析及び reverse phenotyping が重要である。

F. 健康危険情報

無

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

Nakazeki F, Tsuge I, Horie T, Imamura K, Tsukita K, Hotta A, Baba O, Kuwabara Y, Nishino T, Nakao T, Nishiga M, Nishi H, Nakashima Y, Ide Y, Koyama S, Kimura M, Tsuji S, Naitoh M, Suzuki S, Izumi Y, Kawarai T, Kaji R, Kimura T, Inoue H, Ono K.

MiR-33a is a therapeutic target in SPG4-related hereditary spastic paraplegia human neurons.

Clin Sci (Lond). 133:583-595. 2019

2. 学会発表

Toshitaka Kawarai, Ryosuke Miyamoto, Antonio Orlacchio, and Ryuji Kaji; Japan Dystonia Consortium

COHORT PROFILE OF THE JAPAN DYSTONIA CONSORTIUM: GENETIC DIAGNOSIS AND CHARACTERISTICS OF MOVEMENT DISORDERS IN JAPAN

The MDS 22th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Society

Hong Kong Convention and Exhibition Centre. October 5-9. 2018

Kyoko Hoshino, Toshitaka Kawarai, Masaharu Hayashi, Kazue Kimura, Yuri Nagao, Michio Fukumizu, Ryosuke Miyamoto, and Ryuji Kaji
ENCEPHALOPATHY IN A PATIENT WITH RAPID-ONSET DYSTONIA-PARKINSONISM CARRYING A NOVEL ATP1A3 MUTATION
The MDS 22th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Society

Hong Kong Convention and Exhibition Centre. October 5-9. 2018

Toshitaka Kawarai, Ryosuke Miyamoto, Takashi Sakamoto, Antonio Orlacchio, Yuishin Izumi, Ryuji Kaji, and the Japan Dystonia Molecular Epidemiology of Dystonia in Japan
The 63rd Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics

PACIFICO Yokohama, JAPAN
Oct10-13, 2018

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得

国際特許「乳児ボツリヌス症原因菌由来の高度精製 A 型ボツリヌス毒素製剤」

国際出願番号: PCT/JP2007/070927 (平成 19 年 10 月 26 日国際出願)

国際公開番号: WO 2008/050866 (平成 20 年 5 月 2 日国際公開)

欧州、米国、カナダ、日本で権利化済み

2. 実用新案登録

3. その他

難病相談ガイドブック第3版と新しい難病医療提供体制に関する アンケート調査成績

研究分担者：吉良潤一（九州大学大学院医学研究院神経内科学分野・教授）

研究協力者：松瀬大（九州大学大学院医学研究院神経内科学分野）

岩木三保（国際医療福祉大学福岡看護学部）

原田幸子、金城琴乃（福岡県難病医療連絡協議会）

研究要旨

難病相談ガイドブック第3版の配布、周知を引き続き行った。また、ガイドブックに関してアンケートを行い、ガイドブックに対する評価や活用のされ方について調査した。ガイドブックの内容は各項目とも良好な評価を得られていたが、実際に活用されているかという点についてはまだ不十分である点などが明らかとなった。「難病医療コーディネーターのあり方と支援体制についての提言書」についても、おおむね理解が広まっていることが分かった。また、ワークショップを開催し、難病相談ガイドブックの内容のほか、難病医療提供体制に関する活発な議論が行われた。

A. 研究目的

平成30年3月に「難病医療コーディネーターによる難病患者のための難病相談ガイドブック 改訂第3版」を発刊し、全国の難病従事者に2000冊無料配布した。さらに、「難病医療コーディネーターのあり方と支援体制についての提言書」を作成し、周知を行った。今回、本ガイドブックの活用度や内容への満足度を明らかにし、「難病医療コーディネーターのあり方と支援体制についての提言書」についての評価を得るため、全国アンケート調査を実施した。

B. 研究方法

全国の保健所549、患者会63、都道府県47、難病医療コーディネーター51、難病医療ネットワーク学会会員321、合計1031か所を対象に、アンケート用紙を郵送にて送付した。合計310通(30.0%)の回答を得た。また、ワークショップを平成30年10月27日に行うなど、種々の活動を通じてガイドブックや提言書の周知を図った。

C. 研究結果

難病相談ガイドブック改訂第3版の内容

は役に立つと思うか、の質問に対しては、5点満点中平均4.1点であったが、実際に活用しているか、の質問に対しては、平均3.2点にとどまった。ガイドブックの各章についてもおおむね高い評価が得られ、第4章「在宅療養環境に対する相談への対応」では83%、第6章の「ALSに特有な対応の難しい医療相談とその対応」では83%、第13章「社会資源の活用」では86%での回答者が、「役立つ」あるいは「大変役立つ」と回答した。「難病医療コーディネーターのあり方と支援体制についての提言」について、賛成するかどうかという質問に対しては、71%の回答者が、「賛成」あるいは「大いに賛成」と回答した。ワークショップでは、85名の参加者を集め、難病相談ガイドブックの内容のほか、難病医療提供体制に関する活発な情報交換や議論が行われた。

D. 考察

ガイドブックの内容が役に立つかという質問に対しては、比較的高い評価を得たものの、実際にはまだ十分に活用されていない状況が考えられた。内容についても、いずれの項目も有用性が高いという反応が得

られており、特に在宅療養環境、ALS、社会資源の活用等に関する項目は高い評価を得ていた。提言書についてもおおむね良好な反応を得ていることが分かった。

E. 結論

難病相談ガイドブック第3版について、おおむね高い評価が得られていることが分かった。また、今後も難病関係者が引き続き情報共有や議論を深めていく重要性が再認識された。

G. 研究発表

1. 論文発表

原著

1)岩木三保,小早川 優子,山崎 亮,吉良潤一. ALS医療ニーズと地域医療資源調査; 難病医療専門員へのニーズに焦点をあてて. 日本難病医療ネットワーク学会機関誌2018, 4(2): 38-43

2)Miho IWAKI, Yoko HATONO. Construction of a Positive Perception Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis Caregivers. The Japanese Society of Medical Networking for Intractable Diseases. 5(2): 15-27, 2018

3)岩木三保,小早川優子,原田幸子,白石渉,山崎亮,吉良潤一. 難病法施行後の難病医療ネットワーク事業の実態 都道府県アンケートより. 日本難病医療ネットワーク学会機関誌. 5(2): 46-49, 2018

書籍

1)岩木三保. 難病の人を支える地域包括ケア 7地域における難病のための相談窓口. よくわかる地域包括ケア(隅田好美ら編著). ミネルヴァ書房; 168-169. 2018

2. 学会発表

原田幸子,金城琴乃,白石渉,松瀬大,吉良潤一. 福岡県重症神経難病ネットワークの協力病院における災害時の患者受け入れについてのアンケート調査報告. 第6回日本難病医療ネットワーク学会学術集会 2018年11月 岡山.

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

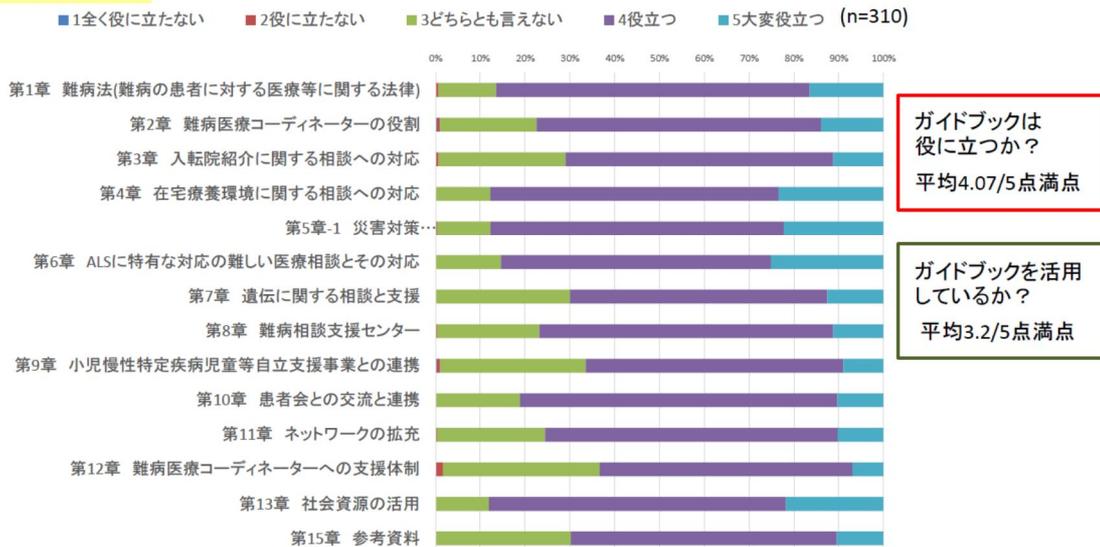
3. その他

なし

(図1)

難病相談ガイドブック改訂第3版全国アンケート調査結果-1

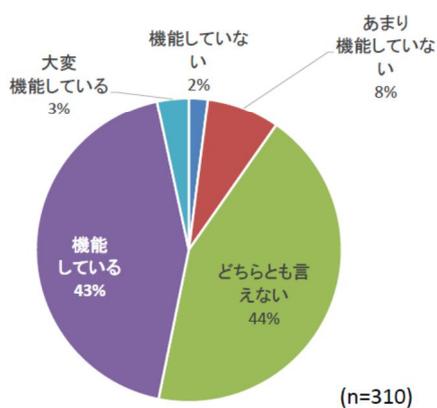
各章の活用度



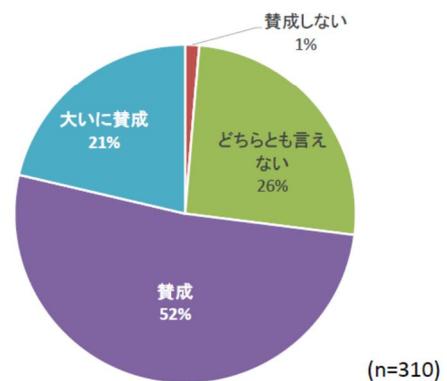
(図2)

全国アンケート調査結果-2: 神経難病ネットワークの状況と提言への賛否

あなたの勤務する都道府県での
難病医療連絡協議会—拠点病院—
協力病院(神経難病ネットワーク)は
機能していますか？



難病医療コーディネーターのあり方と
支援体制についての提言について賛
同しますか？



紀伊 ALS/PDC 臨床情報の収集と自然史の解明

研究分担者 小久保康昌

研究協力者 森本 悟¹、佐々木良元²、葛原茂樹³、岡本和士⁴、金井数明⁵、
紀平為子⁶、島田 斉⁷

三重大学大学院地域イノベーション学研究科

1. 慶應義塾大学医学部生理学教室、2. 桑名市総合医療センター脳神経内科、3. 鈴鹿医療科学大学看護学部、4. 愛知県立大学看護学部、5. 福島県立医科大学脳神経内科、6. 関西医療大学保健医療学部、7. 放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部

研究要旨

〔目的〕紀伊 ALS/PDC の臨床情報の収集と生体試料収集(JALPAC)を進め、自然史を明らかにする。

〔方法〕 診療マニュアル進捗状況について報告する。

レジストリの進捗状況について報告する。

Tau PET を主体とした神経放射線学的検討について報告する。

〔結果および考察〕 診療マニュアル進捗状況：紀伊半島の ALS は、孤発性 ALS、特徴的なタウ病理を示す ALS、C9orf72 変異例、optinurin 変異例、SOD1 変異例など複数の ALS からなることが明らかになっている。診療マニュアルでは、第1章は紀伊半島南部の様々な ALS を紀伊 ALS として記述し、第2章では特徴的なタウ病理を示す ALS-parkinsonism-dementia 症候群について記載する。現在、最終稿について日本神経学会での承認申請を行っている。

レジストリの進捗状況：難病プラットフォームでは、e-Catch systemを利用した国家プロジェクトとして、臨床、ゲノム、オミックス等の情報を収集する。中央倫理体制も利用でき、長期安定運用、情報管理、品質保証し、解析基盤を提供する。データシェアを進め、解析にはAIを用いる。すでに登録システムが稼働している。紀伊 ALS/PDC レジストリとして、2018年10月 個別相談を受けた。問題は、倫理審査の修正、再同意(オプトアウトを含む)の必要性と費用(システム構築費用 216万円 維持費 100万円/年)である。変性班としての登録準備が進められている。

Tau PET：紀伊 ALS/PDC 5名と家族歴のある非発症者1名について、PBB3を用いた tau PET を行った。非発症者1名を含めた全例で広範な脳領域にタウ蓄積が多いことが明らかになった。

〔結論〕紀伊 ALS/PDC 診療マニュアルとレジストリの作製状況、Tau PET 結果について報告した。

A. 研究目的

紀伊 ALS/PDC の臨床情報の収集と生体試料収集(JALPAC)を進め、自然史を明らかにすることを

目的に、2018年度は、

診療マニュアル進捗状況、

レジストリの進捗状況、

Tau PET を主体とした神経放射線学的検

について報告する。

B. 研究方法

診療マニュアル進捗状況

定義・疫学・経過・リスクファクター

診断

対応・治療の原則と選択肢

の項目について、Q&A方式で原案を作成した。

レジストリの整備状況

疫学調査として患者数を含めた実態把握および自然史の解明を目的にレジストリを構築している。診断基準で possible 以上の症例を対象医に、以下の項目を登録する。

基準項目：年齢、性別、発症年月、死亡年月、臨床病型、初発症状、左右差、合併症、治療状況

過去例：重症度分類、Yahr、MMSE

現在例：運動機能 (ALS-FRS、UPDRS-、Yahr、重症度)、高次機能 (MMSE、FAB、MoCA-J)、A、P、D の経過

神経画像 (MRI、PET SPECT、MIBG、DAT)

JALPAC：血漿、髄液

東京大学：遺伝子バンク

Tau PET を主体とした神経放射線学的検討 5 名の患者および濃厚な家族例のある 1 名の preclinical stage の方 (平均年齢 76 ± 8 歳) を対象に [^{11}C]-PBB3 を用いた Tau PET 検査を実施した。

(倫理面への配慮)

本研究の基盤となっている疫学研究は、三重大学医学部附属病院倫理委員会で承認を得ている。

C. 研究結果

診療マニュアル進捗状況

紀伊半島南部は、明治以前から筋萎縮性側索硬化症 (ALS: amyotrophic lateral sclerosis) の多発地として知られていた。近年の病理および遺伝学的研究によって、紀伊半島の ALS は、孤発性 ALS、

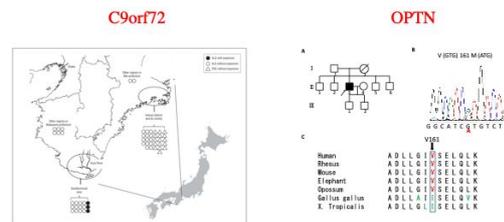
特徴的なタウ病理を示す ALS、*C9orf72* 変異例、*optineurin* 変異例、*SOD1* 変異例など複数の ALS からなることが明らかにされた。一方、紀伊半島南部には、認知症やパーキンソン病様の錐体外路症候群または ALS 症状を単独あるいは複合して示し、特徴的なタウ病理を示す ALS-parkinsonism-dementia 症候群の存在が知られている。平野は、Guam 島に多発する認知症を伴うパーキンソニズム患者を病理学的に検索し、多数の神経原線維変化が出現する独特な疾患であることを見だし parkinsonism-dementia complex (PDC; パーキンソン認知症複合) と名付けて一疾患単位として分離した。1960 年代には穂原地区とその周辺地区で Guam PDC に類似する臨床例が認識されていたが、2001 年に葛原らが病理学的に確認したことから、紀伊 PDC の実在が明らかになった。その後の病理学的検索から PDC は、認知症やパーキンソニズム、ALS 症状を単独あるいは複合して示す疾患群であることが明らかになり、ALS-parkinsonism-dementia 症候群として再定義した。

I 診療マニュアル進捗状況

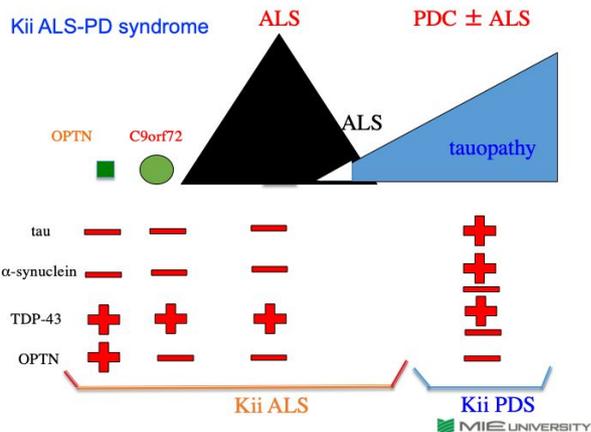
紀伊半島南部の ALS

複数の ALS からなる。

- ① 孤発性 ALS
- ② 特徴的なタウ病理を示す ALS
- ③ *C9orf72* 変異例
- ④ *optineurin* 変異例
- ⑤ *SOD1* 変異例



MIE UNIVERSITY



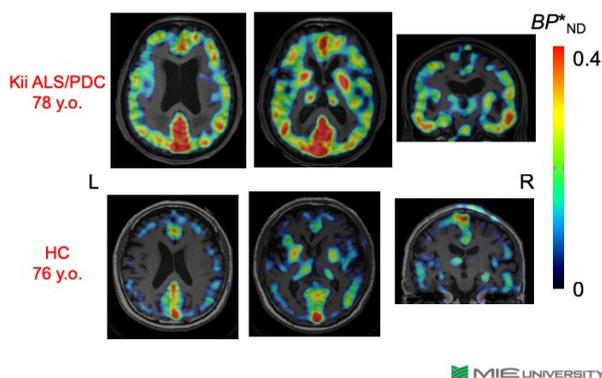
レジストリの整備状況

現在、過去例：240例、現在例：30例のデータを整備している。

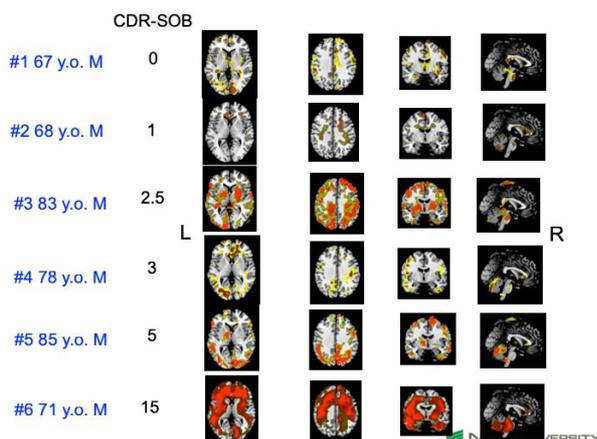
Tau PET

代表例における PBB3 蓄積

The representative patient



CDR に関連した PBB3 蓄積



D.考察

診療マニュアル進捗状況

これまで、紀伊半島南部の ALS はまとめて紀伊 ALS として記載、研究されてきたという歴史的経緯から、第 1 章は紀伊半島南部の様々な ALS を紀伊 ALS として記述し、第 2 章では特徴的なタウ病理を示す ALS-parkinsonism-dementia 症候群について記述することとした。従って、特徴的なタウ病理を示す ALS は、第 1 章と第 2 章の両方に含まれている。以上の経緯から、本マニュアルのタイトルは、紀伊半島南部に多発する ALS と ALS-parkinsonism-dementia 症候群に関する診療マニュアル、とした。

レジストリの整備状況

紀伊 ALS/PDC レジストリとして、2018 年 10 月難病プラットフォームの個別相談を受けた。問題は、倫理審査の修正、再同意 (オプトアウトを含む) の必要性と費用 (システム構築費用 216 万円 維持費 100 万円/年) である。財政的な継続性の保証が望まれる。

Tau PET を主体とした神経放射線学的検討 [11C]-PBB3 tau PET は、Kii ALS/PDC 患者の脳内 tau 病理を検出できること、tau の集積は高次機能検査結果と相関すること、PLS 患者では錐体路への tau 蓄積が認められること、preclinical stage でも tau の蓄積が検出できること、が明らかになった。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

神経変性疾患領域における基盤的調査研究班

TOP	本研究班は、脳脊髄系の原因不明の難病について疫学・臨床・原因解明・治療に取り組んでいます。
研究代表者挨拶	
研究班員名簿	【対象疾患】 進行性核上性麻痺・ハンチントン病・脊髄空洞症・有棘赤血球を伴う
研究班の歴史	舞蹈病筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、脊髄性筋萎縮症 (SMA)、
ワークショップ	球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)、原発性側索硬化症 (PLS)、
班会議	パーキンソン病 (PD)、進行性核上性麻痺 (PSP)、
班共同研究	大脳皮質基底核変性症 (CBD)、ハンチントン病 (HD)、
謝辞掲載について	有棘赤血球舞踏病、脊髄空洞症、前頭側頭葉変性症 (FTLD)、
リンク	Charcot-Marie-Tooth disease 病 (CMT)、ジストニア、
	Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN)、
	家族性器知症・パーキンソン症候群 (紀伊 ALS/PDC)
	新着情報



神経変性疾患領域における調査研究班：

<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/>

紀伊 ALS/PDC 研究班

http://kii-als-pdc-project.com/research_project.html

E.結論

紀伊 ALS/PDC レジストリの整備状況と診療マニュアルの進捗状況および Tau PET 検討結果について報告した。診療マニュアルは、日本神経学会ガイドライン委員会において最終審査中である。Tau PET の成果は、Neurology 誌に掲載された。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

1. Hata Y, Ma N, Yoneda M, Morimoto S, Okano H, Murayama S, Kawanishi S, Kuzuhara S, Kokubo Y. Nitrate Stress and Tau Accumulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism-Dementia Complex (ALS/PDC) in the Kii Peninsula, Japan. *Front Neurosci*.2018;11:751
2. Hitoshi Shinotoh, Hitoshi Shimada, Yasumasa Kokubo, et al. Tau imaging detects distinctive distribution of tau pathology in ALS/PDC on the Kii

Peninsula, Japan. *Neurology*. 2019;92:e136-e147.

3. Yasumasa Kokubo. Amyotrophic Lateral Sclerosis / Parkinsonism-Dementia Complex (ALS/PDC) of Guam, West New Guinea, and the Kii peninsula of Japan. *Guam Medical Journal*. 2019; 1

2. 学会発表

1. Y. Kokubo, S. Morimoto, R. Sasaki, K Kanai, K Okamoto, T Kihira, S. Kuzuhara. A Clinical Manual of Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Parkinsonism-dementia complex (PDC) of the Kii peninsula of Japan. 第59回日本神経学会総会学術研究会,2018
2. Maya Mimuro, Mari Yoshida, Ryogen Sasaki, Keita Sakurai, Masato Hasegawa, Shigeki Kuzuhara, Yasumasa Kokubo. the three subtypes in Kii ALS/PDC of the H focus : clinicopathological differences of each subtype. 第59回日本神経学会総会学術研究会,2018
3. 網野寛、澁谷和幹、三澤園子、関口縁、水地智基、常山篤子、鈴木陽一、島田斉、小久保康昌、桑原聡. 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合における末梢神経軸索興奮性変化 Nerve excitability changes in amyotrophic lateral sclerosis / Parkinsonism dementia complex of the Kii peninsula. 第48回日本臨床神経生理学学会,2018
4. Maya Mimuro, Mari Yoshida, Yasushi Iwasaki, Ryogen Sasaki, Shigeki Kuzuhara, Yasumasa Kokubo. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Hohara focus of the Kii Peninsula : pathological findings as a multiple proteinopathy. 19th International

Congress of Neuropathology,2018

H.知的所有権の取得状況(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

脊髄性筋萎縮症におけるバイオマーカー確立と診療ガイドライン策定にむけての疫学調査

研究分担者 齋藤加代子 東京女子医科大学臨床ゲノムセンター 所長・特任教授

研究要旨（10～12ポイント程度）400字程度

脊髄性筋萎縮症（spinal muscular atrophy : SMA）の新規治療としてアンチセンス核酸の脳脊髄腔内投与薬が承認され保険収載された。治療の有効性評価のための汎用性のあるバイオマーカー開発として、イメージングフローサイトメトリーを利用した末梢血核構造体解析により SMN 蛋白の測定法を確立した。適切な治療の開発促進と普及のためには「SMA 診療ガイドライン」の作成が緊急の課題である。その目的のもとに全国疫学調査を実施した。

研究協力者

松尾真理、荒川玲子、加藤環、高野梢、伊藤万由里、大月典子、久保祐二
 東京女子医科大学遺伝子医療センターゲノム診療科

A. 研究目的

脊髄性筋萎縮症（SMA）では脳脊髄腔内投与の核酸医薬品が保険収載され、経口低分子医薬品、遺伝子治療薬の国際共同治験が始まっている。また、日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業「小児期発症脊髄性筋萎縮症に対するバルプロ酸ナトリウム多施設共同医師主導治験（研究代表者：齋藤加代子）」は成果のまとめを行っている。一方で、SMA は患者の年齢や運動機能障害の幅により病態の一律評価が困難であり、有効性評価のバイオマーカー確立は必須である。適切な診断と治療の実施を目的として、SMA の疫学調査を実施し、診療ガイドラインの策定につなげる。

B. 研究方法

1) バイオマーカーの検討：イメージングフローサイトメトリー（IFC）にて核内 SMN 蛋白質の解析を行い、健常対照と SMA 患者にて比較した。汎用化を目指した自動化前処理装置（シスメックス（株））と用手法の同等性を評価した。
 2) 疫学調査：神経内科 2,535 施設、小児科 1,480 施設、専門医療施設 28 施設で、各階層ごとに抽出率を設定し配布数を決定し、1,936 件配布した。調査期間 29 年 1 月 1 日～12 月 31 日、平成 30 年 1 月 30 日～3 月 31 日に書面によるアンケート郵送調査を実施した。患者数、有病率、発生率、遺伝学的検査実施患者数、未実施患者数、人工呼吸器管理、脊柱変形、経管栄養実施を調査した。さらに、新規治療実施者数、新規治療希望者数の把握を行った。（倫理面の配慮）研究対象者への人権擁護等の配慮を東京女子医科大学倫理委員会にて審査の

C. 研究結果

1) バイオマーカーの検討：CD33 強陽性を示す細胞群の核内に SMN 蛋白の凝集が認められ、この SMN スポット陽性比率と SMN スポット蛍光強度はコントロールに比し SMA 検体で有意に低下していた（図 1）。自動化装置と用手法の同等性も確認できた。

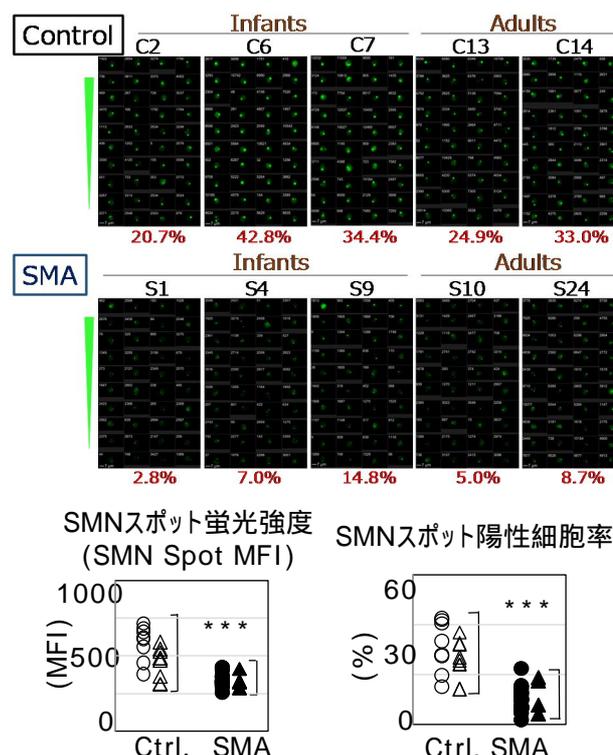


図 1 IFC による核内構造体解析：SMN 蛋白発現

2) 疫学調査：1,005 件回収、回収率は 51.9% で、神経内科 44.9%、小児科 60.1%、専門医療施設 60.7%であった。日本における SMA 患者の推計人数は 1,478 人と推計された。有病率は人

口 10 万当たり 1.17、発生率は出生 1 万当たり 0.6 であった。遺伝学的検査は 78.1% (486 人) が実施済みであった(図 2)。平均年齢は I 型 8.7 歳、II 型 18.2 歳、III 型 33.8 歳であった。

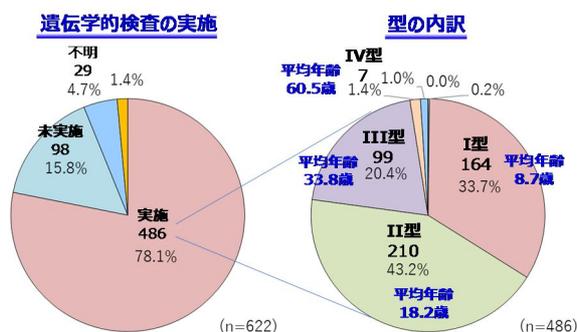


図 2 遺伝学的検査の実施状況と型の内訳

Nusinersen 治療は 57 人(11.7%)が受けており、同治療を希望する人は 226 人(46.5%)であった。治療を希望しない患者は 68 人(14.0%)であった(図 3)。

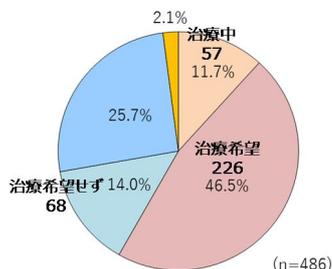


図 3 Nusinersen 治療について

D. 考察

SMA において髄腔内投与の核酸医薬品、経口投与の低分子医薬品、静脈内投与の遺伝子治療薬と次々に治験が進行し、承認薬が出てきた。今年度まで実施の AMED「小児期発症脊髄性筋萎縮症に対するバルプロ酸ナトリウム(VPA)多施設共同医師主導治験」においては、VPA に対するレスポンスの存在が明らかになった。これらを背景に汎用性のある有効性評価の確立と診療ガイドラインの制定が重要な課題である。

有効性評価の指標としてバイオマーカーの開発を行い、IFC を用いた末梢血単球核内 SMN 蛋白の発現量では SMA は対照より有意に低値であった。

また、2018 年 1 月より全国疫学調査を実施し、2019 年度には脊髄性筋萎縮症の診療ガイドラインを作成する計画である。

E. 結論

SMA における新規治験は、国際的にも非常に活発である。低分子医薬品経口薬、発症前遺伝子治療など、有効性の報告が続いている。日本の SMA をもつ患者・患児が適切な治療を安全に受けることのできる状況を整備することが求められる。Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに基

づいて、診療ガイドライン作成を進めていきたい。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- Okamoto K, Fukuda M, Saito I, Urata R, Maniwa S, Usui D, Motoki T, Jogamoto T, Aibara K, Hosokawa T, Konishi Y, Arakawa R, Mori K, Ishii E, Saito K, Nishio H. Incidence of infantile spinal muscular atrophy on Shikoku Island of Japan. Brain Dev. 2019 Jan;41(1):36-42.
- Harahap NI, Niba ET, Rochmah MA, Wijaya YO, Saito T, Saito K, Awano H, Morioka I, Iizima K, Lai PS, Matsuo M, Nishio H, Shinohara M. Intron-retained transcripts of the spinal muscular atrophy genes, SMN1 and SMN2. Brain Dev 2018 Sep;40(8):670-677.
- Otsuki N, Arakawa R, Kaneko K, Aoki R, Arakawa M, Saito K. A new biomarker candidate for spinal muscular atrophy: identification of a peripheral blood cell population capable of monitoring the level of survival motor neuron protein. PLOS ONE. 2018 Aug13; 13(8): e0201764.
- Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, Iannaccone ST, Kirschner J, Kuntz NL, Saito K, Shieh PB, Tulinius M, Mazzone ES, Montes J, Bishop KM, Yang Q, Foster R, Gheuens S, Bennett CF, Farwell W, Schneider E, De Vivo DC, Finkel RS; CHERISH Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2018 Feb 15;378(7):625-635.
- Rochmah MA, Awano H, Awaya T, Harahap NIF, Morisada N, Bouike Y, Saito T, Kubo Y, Saito K, Lai PS, Morioka I, Iijima K, Nishio H, Shinohara M. Spinal muscular atrophy carriers with two SMN1 copies. Brain Dev. 2017 Nov;39(10):851-860.

2. 学会発表

- 斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症の治療の進歩. 第 16 回東北・北海道代謝異常症研究会, 特別講演, 2018.5.11, 宮城
- 斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症に対する疾患修飾療法と今後の展望. 第 59 回日本神経学会学術大会, シンポジウム, 2018.5.23-26, 北海道
- 斎藤加代子. 神経難病への取り組み-脊髄性筋萎縮症の臨床と最新治療. 第 60 回日本女医会埼玉支部総会・講演会, 招待講演, 2018.7.8, 埼玉
- 大月典子, 荒川玲子, 金子芳, 青木亮子, 荒川正行, 斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症(SMA)のバイ

オマーカー：末梢血を用いた SMN 蛋白質新規解析法の提案. 第 25 回日本遺伝子診療学会大会, 2018. 7. 12-14, 三重

- 5) 斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症：治療の扉が開かれた. ミオパチー（筋疾患）の会オリーブ医療講演会, 招待講演, 2018. 7. 21, 広島
- 6) 斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症-治療の扉が開かれた. 第 10 回北海道小児神経研究会, 特別講演, 2018. 7. 14, 北海道
- 7) 斎藤加代子. 難病におけるゲノム医療について. 掛川市議会講演会, 招待講演, 2018. 7. 26, 東京
- 8) 斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症：治療の扉が開かれた. 第 54 回中部日本小児科学会学術集会ランチョンセミナー, 2018. 8. 19, 愛知
- 9) 斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症における治療の進歩. 第 26 回 Nagano Neurology Conference, 特別講演 2018. 9. 15, 長野
- 10) 大月典子, 前川貴則, 荒川玲子, 山田和宏, 斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症 (SMA) のバイオマーカー：末梢血を用いた SMN 蛋白質新規解析法の提案および精度向上に向けての改良. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018. 10. 10-13, 神奈川
- 11) 斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症におけるアンチセンス核酸治療. 第 36 回日本神経治療学会学術集会, シンポジウム, 2018. 11. 24, 東京

H. 知的所有権の取得状況（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

キアリ奇形 1 型手術例における術後経過の検討と
脊髄空洞症素因遺伝子解析研究の進捗

分担研究者 佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科

共同研究者：矢部一郎¹⁾、濱内祝嗣²⁾、関 俊隆²⁾、松島理明¹⁾、高橋育子¹⁾、
松本直通³⁾、寶金清博²⁾

所属：1)北海道大学神経内科

2)北海道大学脳神経外科

3)横浜市立大学遺伝学

研究要旨

脊髄空洞症は 2015 年より指定難病に認定されているが、外科治療が可能な疾患であり、外科治療後の残存症状の頻度や、継続治療の必要な患者の割合などが把握されておらず、治療後の医療依存度がよくわかっていない。とくに本症に併発するキアリ 1 型奇形においては、大孔減圧術後の小脳扁桃の高さと空洞径の変化が多様であり、一過性の空洞拡大や小脳扁桃下垂も出現することがあるが、そのような術後の悪化が起こる頻度や残存症状との関連は明らかになっていない。そこで今回、術後変化について後方視的に検討した。加えて、本症の病態を解明するために実施中である素因遺伝子解析研究の進捗について報告した。術前に脊髄空洞がない症例は 32 例中 10 例(31.3%)であり、1 例(10%)で術後 3 年近く経過した MRI にて空洞の出現を認めた。術前に脊髄空洞が認められた症例は 32 例中 22 例(68.8%)であった。22 例のうち、術後初回 MRI(術後平均 11.4 日、中央値 7 日)で 18 例(81.8%)に空洞の縮小傾向が認められた。18 例中 14 例(77.8%)ではその後も縮小状態を保っていたが、4 例でその後に空洞が拡大する現象が認められた。また、残り 22 例中 4 例(18.2%)では術後初回 MRI で既に空洞の拡大傾向が認められた。空洞が出現または拡大した症例では神経症状が残存した。以上の結果は、キアリ奇形術後の髄液循環変化は一様ではなく、慎重な経過観察が必要であることを示唆している。素因遺伝子解析研究については、新たにキアリ奇形 1 型に伴う脊髄空洞症の姉妹と軽度のキアリ奇形 1 型のみを認める母の家族例を見出した。現在この家族例に加えて、発症者と家系内非発症者の 3 組と伴に次世代シーケンサーを用いて解析中であるが、現時点で素因遺伝子は同定できていない。

A. 研究目的と背景

脊髄空洞症は脊髄内部に脳脊髄液が貯留し

た空洞を形成することで感覚障害や疼痛を呈する疾患で、キアリ奇形、脊髄損傷、脊髄感

染症、腫瘍などに関連して生じることが多い。
主に神経所見と脊髄MRIにて診断がなされる。本邦では2008年8月から2009年7月の1年間における全国疫学調査が実施され、その有病率は人口10万人あたり1.94人程度であろうと推定されている。脊髄空洞症の発症素因は解明されていないが、家族歴症例が報告されていること、キアリ奇形などの後頭蓋窩や脊椎の奇形を合併する症例も多いことから、脊髄空洞症の発症には何らかの遺伝素因が関与するものと考えられている。そこでわれわれは本研究班において家族性脊髄空洞症の疫学調査を実施し、本邦において家族例は極めてまれながら少数例存在することを報告した。これらのことは、病態には遺伝要因が関与することを推定させるものであるので、素因遺伝子解析を実施中である。

また、本症は2015年より指定難病に認定されているが、外科治療が可能な疾患であり、外科治療後の残存症状の頻度や、継続治療の必要な患者の割合などが把握されておらず、治療後の医療依存度がよくわかっていない。とくにキアリ1型奇形においては、大孔減圧術後の小脳扁桃の高さと空洞径の変化が多様であり、一過性の空洞拡大や小脳扁桃下垂も出現することがあるが、そのような術後の悪化が起こる頻度や残存症状との関連は明らかになっていない。そこで今回、術後変化について後方視的に検討した。

B. 方法

北海道大学病院脳神経外科において、2002年

から2017年までの間に硬膜外層切除を伴う大孔減圧術を受けたキアリ奇形1型患者で、術前のMRIがあり、術後3か月以上のMRIによる経過観察が行われている患者を対象として後方視的に解析した。

素因遺伝子解析については家族発症例(キアリ奇形1型に脊髄空洞を伴う姉妹例とキアリ1型奇形のみの母)に加えて、発症者と家系内非発症者の3組(うち2組はトリオ)を対象に解析した。

これらの研究は北大病院自主臨床研究および北海道大学倫理委員会で承認されている。

C. 研究結果

対象とした患者数は32名で、男性7名、女性25名、手術を受けた時点の年齢は平均25.4歳であった。最終MRIが行われた平均術後日数は1,353.8日、中央値は856日であった。術前に脊髄空洞がない症例は32例中10例(31.3%)であり、1例(10%)で術後3年近く経過したMRIにて空洞の出現を認めた。術前に脊髄空洞が認められた症例は32例中22例(68.8%)であった。22例のうち、術後初回MRI(術後平均11.4日、中央値7日)で18例(81.8%)に空洞の縮小傾向が認められた。18例中14例(77.8%)ではその後も縮小状態を保っていたが、4例でその後に空洞が拡大する現象が認められた。また、残り22例中4例(18.2%)では術後初回MRIで既に空洞の拡大傾向が認められた。空洞が出現または拡大した症例では神経症状が残存した。

素因遺伝子解析研究については、家系例

については、表現型は異なるものの母も罹患者である可能性も考慮し、母を患者とした場合としなかった場合の両パターンでフィルタリングを行ったが、明瞭な原因遺伝子変化は見出されていない。CNVについては、XHMM (eXome Hidden Markov Model, エクソーム隠れマルコフモデル) による解析を行ったが、現時点で明瞭な結果は得られていない。既知の神経疾患および代謝性疾患や骨系統疾患の責任遺伝子を特に候補遺伝子として注意を払いつつ、SureSelect Human All Exon v6 (Agilent) でカバーされる全ての遺伝子について検討しているが、現時点で明瞭な結果は得られていない。

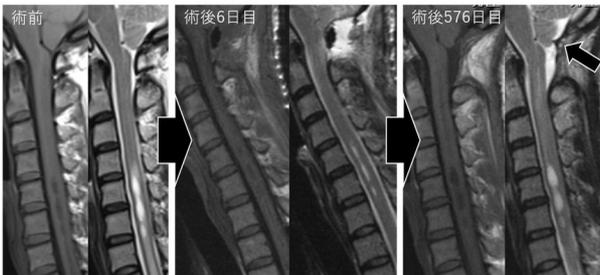


図. 術後長期経過後に空洞が増大した症例の頸髄MRI。術後に頭蓋頸椎移行部の硬膜に新たに肥厚部分が出現し(矢印)、小脳扁桃表面のくも膜下腔の局所的な狭小化を起こしている。

D. 考察

以上の結果は、キアリ奇形術後の髄液循環変化は一様ではなく、慎重な経過観察が必要であることを示唆している。

症例を詳細に検討すると、術後早期の空洞拡大については、不十分な硬膜外層の摘出が主な原因であり、それに軽度の硬膜外浸出液による圧迫が加わることが髄液還流障害を引

き起こす可能性が考えられた。術後長期経過後の空洞拡大については、硬膜を一部残存させる本手術法に特有の合併症であると考えられた。

素因遺伝子解析については、現時点で明確な結果は得られていない。素因遺伝子が複数存在する可能性も十分にあり、トリオを中心としてさらに症例を蓄積した上で、解析を進める必要がある。

E. 結論

1. キアリ奇形1型の術後臨床経過を後方視的に解析し、とくに術後残存症状について報告した。術後早期の空洞拡大は、不十分な硬膜外層の摘出が主な原因が考察され、術後長期経過後の空洞拡大は、硬膜を一部残存させる手術法に特有の合併症であると考えられた。今後、手術方法の改良を考慮する必要がある。

2. 素因遺伝子解析研究は進捗中であり、トリオを中心とした今後のさらなる症例蓄積が必要である。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yabe I, Yaguchi H, Kato Y, Miki Y, Takahashi H, Tanikawa S, Shirai S, Takahashi I, Kimura M, Hama Y, Matsushima M, Fujioka S, Kano T, Watanabe M, Nakagawa S, Kunieda Y,

Ikeda Y, Hasegawa M, Nishihara H, Ohtsuka T, Tanaka S, Tsuboi Y, Hatakeyama S, Wakabayashi K, Sasaki H. Mutations in bassoon in individuals with familial and sporadic progressive supranuclear palsy-like syndrome. Sci Rep 2018; 8: 819.

- 2) 矢部一郎, 佐々木秀直. 脊髄空洞症. 神経治療学 2017; 34: 346-349.

2. 学会発表

- 1) 矢部一郎、矢口裕章、加藤容崇、三木康生、高橋秀尚、白井慎一、高橋育子、藤岡伸助、渡部 昌、中川 伸、國枝保幸、池田佳生、長谷川成人、西原広史、大塚稔久、田中伸哉、坪井義夫、畠山鎮次、若林孝一、佐々木秀直 : Bassoon 遺伝子変異は一部のタウオパチー発症に関与する. 第59回日本神経学会学術大会, 札幌, 5/23-5/26, 2018

H. 知的財産の出願・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 ; 該当なし

McLeod 症候群の XK 遺伝子変異解析と XK タンパク質と chorein の相互作用に関する研究

研究分担者 佐野 輝

国立大学法人鹿児島大学・学術研究院医歯学域医学系・教授

研究要旨

神経有棘赤血球症の中核群の一つである、McLeod 症候群に関して全国から集積した血液サンプルを用いて遺伝子変異解析、責任タンパク質の発現解析ならびに臨床症状の解析を行った。分子診断のついた McLeod 症候群患者由来の赤血球膜分画を用いたウエスタンブロットでは chorein の免疫反応が有意に低下しており、chorein の低下が McLeod 症候群の分子病態に深く関与する可能性が示唆された。今後は今回の解析結果もとに分子診断により診断が確定した患者の自然史を追い、将来の診療ガイドラインの作成を目指す。

A. 研究目的と背景

神経有棘赤血球症とは神経症候と有棘赤血球症を併せ持つ病態に対して包括的に使用される用語である。神経有棘赤血球症は臨床的な神経症候において舞踏運動などのいわゆる movement disorder を呈する中核群と呈さない 2 群に大別される。中核群の多くは有棘赤血球舞踏病 (chorea-acanthocytosis; ChAc) と McLeod 症候群 (McLeod syndrome; MLS) で占められる。分子遺伝学的研究の進歩により、これらの疾患の病因遺伝子がいずれも明らかにされ、遺伝子診断により確定診断が可能となっている。今回、本邦における MLS に関してこれまで集積したサンプルから、XK 遺伝子の変異解析を行い、変異の分布や臨床症状について解析を行った。また、分子診断のついた MLS 患者では全例 ChAc 患者の

責任タンパク質である chorein が低下しており、chorein と XK の相互作用について解析した。

B. 方法

日本全国から集積した神経有棘赤血球症疑いの患者血液から遺伝子 DNA、RNA、赤血球膜分画を抽出した。赤血球膜分画の chorein ウエスタンブロットや XK タンパクのウエスタンブロットを行った。XK タンパクの免疫反応が無い患者由来の遺伝子 DNA や、RNA から作成した cDNA を用いてサンガー法により XK 遺伝子の配列解析を行った。サンガー法により解析が不能であったコピー数変異についてはゲノムシーケンシングから得られた情報をもとにサンガー法を組み合わせ変異の断端配列を確認した。

chorein 安定高発現培養細胞を用いて免疫沈降法により chorein と XK タンパク質の共沈について解析した。

(倫理面への配慮)

本研究はヒトゲノム・遺伝子解析研究を含むため、鹿児島大学医学部遺伝子研究倫理委員会での審査を経て研究を行う承認を得た上で行った(受付番号第101号)。

C. 研究結果

1. XK 遺伝子変異

今回我々はウエスタンブロット解析で XK タンパク質の免疫反応の欠如を認めた 6 症例について MLS 遺伝子変異解析を行った。全例において XK 遺伝子変異を同定し、6 症例中 3 症例が新規の変異であった。表 1 に XK 遺伝子の変異を示す。

表1 XK 遺伝子変異

症例	Exon	DNA	アミノ酸
1	Exon 3	c.del669_673TGTAGinsGGTCCTCTTTACC	p.V225Lfs*12
2	Exon 3	c.1013delT	p.F338Sfs*70
3	Exon 2	c.451dupC	p.Q151Pfs*47
4	Exon 2	c.370C>T	p.Q124*
5	Exon 2	c.397C>T	p.R133*
6	Exon 3	Gross deletion	Unknown

1 例は、c.del669_673TGTAGinsGGTCCTCTTTACC (p.Val225LeufsTer12) (すでに報告済み)、他 2 症例は、exon2 上における c.370C>T (p.Gln124Ter)、c.508+32452_38252delinsc.508+32469_32850inv (Exon3 large deletion) の新規変異を同定した。

2. 臨床症状

表 2 に臨床症状を示す。

表2 McLeod症候群患者の臨床症状

症例	採血時年齢	発症年齢	発症時の症状	主たる精神症状	有棘赤血球症	舞蹈運動	脳波異常	CK値 (IU/L)	深部腱反射	心臓症	MRIにおける脳条件萎縮
1	64	47	筋力低下	不眠	+	+	間欠性θ波	5465	欠如	-	+
2	61	53	不随意運動	?	?	+	?	?	亢進	?	+
3	69	43	筋力低下	被害妄想	+	?	?	920	欠如	+	?
4	56	33	不随意運動	うつ	+	+	3-4Hz徐波	821	正常	-	+
5	65	50	不随意運動	認知機能低下	+	+	?	2422	?	?	?
6	70	55	不随意運動	強迫症状	+	+	?	1052	欠如	-	-

発症年齢は平均 46.8 歳 ± 8 歳 (33~67 歳)、初発症状は、不随意運動が 4 例、筋力低下が 2 例であった。初発症状の発症から最終診断までの経過年数は、平均 16.8 ± 6.7 年 (8~26 年) であった。分子診断により確定できた MLS は、ChAc と比べて発症年齢が遅いことが示唆された。

3. XK タンパク質と chorein との相互作用

McLeod 症候群患者全例の赤血球膜分画における chorein の免疫反応が健常者と比べて有意に低下していた。全例 VPS13A 遺伝子変異は持たなかったが、そのレベルは ChAc の VPS13A 遺伝子変異保因者レベルであった。chorein 安定高発現培養細胞を用いて免疫沈降法により chorein と XK タンパク質が共沈しており、chorein と XK タンパク質との間に何らかの相互作用の存在が示唆された。

D. 考察

日本人 6 例の MLS の分子診断を行い、3 つの新規変異を含む XK 遺伝子変異を同定した。ChAc と MLS の臨床症状は酷似しており、chorein 欠損と XK タンパク質欠損に共通分子病態が存在することが示唆される。今回、chorein と XK タンパク質の相互作用が示唆され、McLeod 症候群の患者赤血球膜では chorein が低下していた。両者の臨床症状は

酷似するが、ChAc の発症年齢が約 30 歳であるのに対して、MLS は約 46 歳であり、進行も緩徐である。中枢神経系における解析が必要であるが、これらから McLeod 症候群においては chorein 低下が分子病態に深く関わる可能性が示唆された。

E. 結論

神経有棘赤血球症の中核群である MLS に関して、XK 遺伝子の変異解析を行った。全例 chorein ウエスタンブロットの結果 chorein の免疫反応は低下しており、chorein と XK タンパク質の相互作用の存在が示唆された。

今後は診療ガイドラインの作成に向かい、分子診断に基づいた患者の症状や自然史に加え、基礎医学的な病態生理を含めたエビデンスを蓄積する。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yuka Urata, Masayuki Nakamura, Natsuki Sasaki, Nari Shiokawa, Yoshiaki Nishida, Kaoru Arai, Hanae Hiwatashi, Izumi Yokoyama, Shinsuke Narumi, Yasuo Terayama, Takenobu Murakami, Yoshikazu Ugawa, Hiroki Sakamoto, Satoshi Kaneko, Yusuke Nakazawa, Ryo Yamasaki, Shoko Sadashima, Toshiaki Sakai, Hiroaki Arai, and Akira Sano: Novel pathogenic

XK mutations in McLeod syndrome and interaction between XK protein and chorein. *Neurology: genetics*, in press

2. 学会発表

Yuka Urata, Masayuki Nakamura, Hanae Hiwatashi, Izumi Yokoyama, Kyoko Meguro, Akira Sano: Molecular diagnosis and symptoms of the six cases of McLeod syndrome. WFSBP Asia Pacific Regional Congress of Biological Psychiatry Sep. 8, 2018 Kobe Japan

Yoshiaki Nishida Masayuki Nakamura, Akira Sano: Novel pathogenic mutations in the VPS13A gene in patients with Chorea-acanthocytosis and clinical diversities in Japanese patients. WFSBP Asia Pacific Regional Congress of Biological Psychiatry Sep. 8, 2018 Kobe Japan

H. 知的財産の出願・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 ; 該当なし

神経変性疾患のリハビリテーション治療：HAL の活用に関する研究
ALS, SBMA, SMA, CMT における HAL 医療用下肢タイプの長期使用効果についての研究

研究分担者 中島孝 国立病院機構新潟病院 院長（神経内科）

研究要旨

HAL 医療用下肢タイプを使ったサイバニクス治療は神経筋 8 疾患に対して治験が行われ、歩行機能の改善に関する有効性と安全性が認められた。サイバニクス治療は神経可塑性を促し、HAL を脱いだ後に歩行改善が得られる。治験では短期の有効性と安全性が検証されたが、実際の臨床で、長期使用における使用頻度などの最適パラメータと疾患ごとの長期の有効性評価は治験では収集できなかった。この評価を行うためには、医療機関における臨床使用の実態を正確に記述検討し、長期の疾患別データを得て分析する必要がある。HAL の長期使用における有効性を最大化する標準的使用法を確立するためには、疾患別の疾患修飾薬の使用とそのタイミングを含め、HAL の最適な使用頻度およびその他のパラメータを収集し分析する必要がある。これらは企業の行う使用成績調査等では調査不可能であり、本研究の様な診療内容に基づく、リアルワールドデータを用いた観察研究が必要である。

A．研究目的

HAL 医療用下肢タイプは神経筋 8 疾患に対して行われた NCY-3001 試験（2013 年 3 月 6 日～2014 年 8 月 8 日、治験調整医師 中島孝）における短期の有効性および安全性に関する治験データに基づき、希少疾病用医療機器として製造販売承認（CYBERDYNE, INC）された。これにより、脊髄性筋萎縮症（SMA）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、シャルコー・マリー・トゥース病（CMT）、遠位型ミオパチー、封入体筋炎（IBM）、先天性ミオパチー、筋ジストロフィーの神経筋 8 疾患に対して、2016 年 4 月から J118-4：歩行運動処置（ロボットスーツによるもの）として診療報酬化され、HAL 医療用下肢タイプを使用した歩行運動療法が保険適用となった。

NCY-3001 試験は HAL 医療用下肢タイプの希少疾病用医療機器治験であったことから適応疾患ごとの治験症例数が少数であり、かつ HAL 医療用下肢タイプを 9 回使用する短期治験であったため、長期使用における使用頻度などの最適パラメータと疾患ごとの長期の有効性評価は治験では収集できなかった。この評価を行うためには、医療機関における臨床使用の実態を正確に記述検討し、長期の疾患別データを得て分析する必要がある。

近年 ALS に対して臨床症状の進行を緩やかにする複数の疾患修飾薬（リルゾール、エダラポン）が、SBMA に対しては疾患原因となっているアンドロゲン受容体の機能を低下させる疾患修飾薬（リュプロリレン）が、SMA に対しては疾患原因となっている SMN 蛋白 mRNA 発現を制御するアンチセンス核酸治療薬を用いた疾患修飾薬（ヌシネルセン）が承認され使用されている。これらの薬剤と HAL の使用における効果の組み合わせについても検討する必要がある。HAL の長期使用における

有効性を最大化する標準的使用法を確立するためには、疾患別の疾患修飾薬の使用とそのタイミングを含め、HAL の最適な使用頻度およびその他のパラメータを収集し分析する必要がある。薬剤との複合療法の併用効果の研究は企業の行う使用成績調査等では調査不可能であり、本研究の様な診療内容に基づく、リアルワールドデータを用いた観察研究が必要である。

（倫理面への配慮）

薬機法および「人を対象とする医学系研究の倫理指針」に基づく。

B．研究方法

診療録に基づく後ろ向きおよび前向き観察研究とする。HAL を使用した歩行運動療法の実施状況を調査する。対象患者を緩徐進行性の神経・筋疾患により歩行機能が低下した HAL 医療用下肢タイプの適応疾患で、脊髄性筋萎縮症（SMA）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、シャルコー・マリー・トゥース病（CMT）のいずれかと診断され、歩行の介助又は歩行補助具を要する患者とする。HAL を使用した歩行運動療法の実施状況、歩行速度に加えて、運動持続能力や耐久力を評価するため、2MWT と 10mWT を収集項目として設定し、長期の有効性を検討する。日常生活における自立度や患者自身の報告に基づくアウトカムとして、Barthel index や日本語版 DRS を収集する。合わせて、併用薬、併用療法の情報収集により、複合療法のタイミングについて検討する。また、HAL 歩行運動療法時の通常診療において評価される、徒手筋力テスト（下肢 12 筋）、体重、血圧、心拍数、血中クレアチンキナーゼ値を収集し、疾患別パラメータを検討する。EDC を使い、中央モニタリングを行う。統計解析は通常の有効性解析の他、

長期試験なので、時系列解析、潜在クラス分析を加える。

C . D . 研究結果・考察

自施設の症例を基に、上記の観察研究プロトコルを構築し、多施設共同の観察研究プロトコルを完成させた。自施設から上記症例データを蓄積している。H31 年度には研究班を中心に多施設共同観察研究に発展させる。

長期における HAL 医療用下肢タイプの有効性が認められ、さらに疾患毎の特徴をや有効性を最大化するためのパラメータの解析を行っていく予定である。

E . 結論

EDC化され、多施設で行うHAL医療用下肢タイプの長期の観察研究は有用であり、企業の行う使用成績調査では得られない情報収集が可能である。

F . 健康危険情報

特記すべきものなし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1. 中島孝,宇津見宏太.運動ニューロン疾患に対する運動学習とリハビリテーション:HAL によるサイバニクス治療.脳神経内科 2019;90(2) :154-160.
2. 中島孝.ロボットリハビリテーションの成果と展望.総合リハビリテーション 2018.11;46 (11) :1033-1037.
3. 中島孝. 遠位型ミオパチーなど神経・筋8疾患に対するサイボーグ型ロボット HAL による保険診療-サイバニクス治療.特定非営利活動法人PADM編,遠位型ミオパチーガイドブック: 特定非営利活動法人PADM; 2018.9.22.p.32-34.
4. 中島孝.神経・筋疾患に対するサイバニクス治療.日本内科学会雑誌 2018.8;107 (8) :1507-1513.
5. 中島孝. 筋萎縮性側索硬化症患者に対する HAL などサイバニクスデバイスの利用. The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine2018.7 ; 55(7) : 578-582.
6. 中島孝.サイボーグ型ロボットによるサイバニクス治療 .BIO Clinica2018.7;33(8):25-30

2 . 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 第一回ヘルスデータアナリティクス・マネジメント研究会「医療機器と福祉機器の臨床評価とは何か? : 治験からリアルワールドエビデンスへ - HAL などサイバニクス

をめぐって - 」(2018年4月14日 立教大学池袋キャンパス)

2. 第9回日本ニューロリハビリテーション学会 シンポジウム1「サイバニクス治療-HAL を使用した運動学習について」(2018年5月12日 いわて県民情報交流センター(アイーナ))
3. 第59回日本神経学会学術大会「HAL 医療用下肢タイプを使ったサイバニクス治療とは何か-現状と今後」(2018年5月25日 さっぽろ芸術文化の館)
4. 第12回日本緩和医療薬学会年会「QOL・PRO とは何か? 健康概念に「関連付けられたQOL 評価」と「関連付けられないQOL 評価」法の違い」(2018年5月27日 ホテルサンルート有明)
5. 平成30年金沢大学十全医学会総会・学術集会「サイボーグ型ロボット HAL による運動機能再生: 治験, 保険診療, 長期使用効果へ」(2018年6月19日 金沢大学十全講堂)
6. 第55回日本リハビリテーション医学会学術集会「神経疾患、神経・筋疾患等に対するサイバニクス治療-Cyborg 型ロボット HAL の臨床」(2018年6月29日 福岡国際会議場)
7. 第55回日本リハビリテーション医学会学術集会(第4回日本リハビリテーション先端機器研究会合同企画)シンポジウム「HAL 医療用下肢タイプによる機能再生」(2018年6月30日 福岡国際会議場)
8. 日本 ALS 協会福島県支部講演会「治らない病気に向き合い 症状を改善するために」(2018年7月7日 郡山市総合福祉センター)
9. 第23回日本難病看護学会学術集会「難病ケアにおける先端医療ロボットの活用と共生社会 - ロボットスーツ HAL とサイバニクスインターフェースが開くもの」(2018年7月22日 新潟県立看護大学)
10. 第182回東北小児神経学研究会「神経筋疾患から各種神経疾患に対するサイバニクス治療 - HAL 医療用下肢タイプの臨床と今後」(2018年8月18日 HUMOS5 仙台)
11. 第54回脊髄・末梢神経・筋疾患懇話会「HAL 医療用下肢タイプの現状と今後～神経・筋疾患及び末梢神経性疾患等を中心に～」(2018年8月24日 ホテル青森)
12. 第28回遺伝医学セミナー「遺伝性神経筋疾患治療の進歩: 遺伝子診断・治療・機能再生治療(HAL を使った)の複合療法へ」(2018年9月8日 ホテル阪急エキスポパーク)
13. SMA 家族の会 SMA 評価リハビリ勉強会「SMA 患者さん(子ども)の HAL 使用に

- ついて最新の話題」(2018 年 10 月 8 日
バイオジェン・ジャパン本社)
14. 第一回 Japan SMA Expert Conference
「SMA 患者への新たなリハビリテーションの展望」(英題 New Horizon of SMA Rehabilitation)」(2018 年 10 月 20 日
イイノホール & カンファレンスセンター)
 15. 第 22 回 Neurology SPECT 定量検討会
「サイボーグ型ロボット HAL(Hybrid Assistive Limb)を使用したサイバニクス治療における神経可塑性について」(2018 年 10 月 27 日 ステーションコンファレンス東京)
 16. 第 72 回国立病院総合医学会「多職種連携による臨床開発から普及まで (HAL 医療用下肢タイプと Cyin について)」(2018 年 11 月 9 日 神戸国際会議場)
 17. 東京-モスクワ国際医学フォーラム 2018
「Cybernic treatment using the cyborg-type robot Hybrid Assistive Limb enhanced functional regeneration in patients with rare incurable neuromuscular diseases (nanbyo)」(2018 年 11 月 24 日 政策研究大学院大学)
 18. 済生会神奈川県病院講演会「患者さまと共に難病を乗り越えるーロボットスーツ HAL と SEIQoLー」(2019 年 2 月 15 日 済生会神奈川県病院)
 19. 第 7 回日本脳神経 HAL 研究会「HAL 医療用下肢タイプの今までの治療と今後の複合療法について」(2018 年 2 月 23 日 つくば国際会議場)
 20. SMA Forum in Sapporo 「脊髄性筋萎縮症の病態からヌシネルセン髄注をつかった最新治療とサイボーグ型ロボット HAL との併用療法、その他の疾患への複合療法まで」(2019 年 3 月 12 日 札幌医科大学)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経変性疾患領域における調査研究班（分担）研究報告書

脊髄髄膜瘤患者に対する公的医療費助成に関する全国脳神経外科医療機関へのアンケート調査

研究分担者 野中雄一郎・東京慈恵会医科大学・講師

研究要旨

平成27年7月1日より脊髄髄膜瘤は指定難病となり成人期も医療費助成の対象となったが、未だ医療者側および患者側に周知されているとは言い難く、その啓蒙も含めて実態を調査するため、治療にあっている全国の脳神経外科医療機関にアンケート調査を行った。「指定難病」であることの認知度は前回調査よりも上昇したが、また判定基準が厳しく申請が通らないなど問題を孕み、更に様々な支援制度が混在しているため、「何が本当に必要で、何をいつどのように」申請すべきが困惑しているのが実状である。

A. 研究目的

脊髄髄膜瘤患者に対する公的医療費助成に関する全国脳神経外科医療機関へのアンケート調査の実施・集計及びポスターの配布を行い、脊髄髄膜瘤が指定難病されたことの認知度や必要性について調査する。

B. 研究方法

全国の脳神経外科を有する国立・公立・私立の大学病院（本院・分院含む）163施設、小児総合医療施設18施設、その他総合病院を含めた計400施設に「脊髄髄膜瘤患者に対する公的医療費助成に関するアンケート」を送付し、その結果をまとめた。
（倫理面への配慮）
東京慈恵会医科大学倫理委員会承認済み

C. 研究結果

1 脊髄髄膜瘤が指定難病されたことを「よく知っている」のは前回調査の19%から22%に上昇し、「全く知らない」も37%から25%へ低下しており、1年目の調査より啓蒙がなされ認知度が向上したことが判明した。

D. 考察

その認知は低く、また判定基準が厳しく申請が通らないなど問題を孕み、更に様々な制度が混在して医療者側も「何をいつどのように」申請すべきが困惑しているのが実状で、また面倒である。今回のアンケートを通して得られた結果を基に、医療者側・患者側双方にとってより簡便で確実な申請を確立していく必要があると思われた。

E. 結論

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

第46回日本小児神経外科学会（平成30年6月8・9日 東京）で「脳神経外科医療機関における指定難病となった脊髄髄膜瘤に関する認知度調査」と題し発表

H. 知的所有権の取得状況（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

パーキンソン病診療ガイドラインの作成

服部 信孝

武田 篤

下 泰司

波田野 琢

1 順天堂大学脳神経内科

2 国立病院機構仙台西多賀病院神経内科

診療ガイドライン(GL)は患者への標準的な医療の提供に役立つ。パーキンソン病(PD)については2002年に日本神経学会より作成され、2011年に改訂されたが、2011年以降、本邦で使用可能となった非麦角系ドパミンアゴニスト徐放剤や貼付剤、アポモルヒネ皮下注、Lドパカルビドパ持続経腸療法の登場や、新しいエビデンスの報告がなされた。また、2014年にMindsはGLの作成方法の見直しを行い、エビデンスの総体を用いたclinical question (CQ)とそれに対する推奨文を作成する必要性を強調している。そこで新しいGLを作成するために、2014年PD診療GL作成委員会が組織され改定を行い、2018年5月15日にPD診療GL2018を発刊した。このGLは“エビデンスに基づいた診療；evidenced based medicine; EBM“の手法を用いて作成している。また、神経変性疾患は多彩な症状に悩まされるという病気の特性上全ての臨床疑問がEBMで解決できるわけではない。この点を踏まえて新しいパーキンソン病診療ガイドラインはEBMの手法を用いた、clinical question とそれ以外の臨床疑問をQ and Aとして区別して作成した。

A.研究目的

パーキンソン病は頻度の高い神経疾患であり、多種類の治療薬があるが、多彩な症状を呈するため診断および治療は難しいことが多い。そのためパーキンソン病の診療について統一された指針（診療ガイドライン）があれば、診療への一助となる。診療ガイドラインの役割は標準的な治療の提供であり、どの患者さんに対してもある程度適応できる内容でなければならない。このような標準的な治療を提供するためには統計学的に有用性が証明された治療、すなわちランダム化比較試験(randomized control trial; RCT)による評価に基づく、いわゆる“エビデンスに基づいた診療；evidenced based medicine; EBM“の実践が重要である。しかし、RCTの重要性が謳われてから、数多くの検討がなされており、本当に信頼出来るRCTであるか、質を吟味する必要がある。質の高いRCTを統合するこ

とができればガイドラインに提示すべき臨床の疑問(clinical question ; CQ)への答えを導くことができる。

一方でパーキンソン病の進行や症状は患者間で同一ではなく、個々に対応する必要がある。さらにお、自律神経機能障害をはじめとした多彩な非運動症状に対する治療は非常に重要な問題であるが、治療薬が少なく評価も難しい。すなわち、RCTでは解決できない問題も多く、EBMの手法と取ることができない。

これらの背景を踏まえて本研究では、EBMの手法を用いた、アウトカムの評価に基づいて作成する臨床疑問と従来通り論文の結果に基づいて作成する臨床疑問の両方を取り入れた新しいガイドラインの作成を試みた。

B.研究方法

EBMの手法を用いて作成するには臨床疑問 CQ

の選定が重要である。科学的な根拠を示すために CQ は P(patient)、I(intervention)、C(comparison)、O(outcome) に則って作成する必要がある。つまり、RCT による研究がなされていることが重要である。パーキンソン病診療において EBM の手法を用いて作成する場合、RCT が数多く行われている早期パーキンソン病の治療方針と進行期パーキンソン病の治療方針とした。CQ の案を作成し、患者、神経内科医、脳神経外科医、一般内科医、看護師、薬剤師が集まりパネル会議を行い、CQ の決定、重要なアウトカムの選定を行った。重要なアウトカムに関して日本医学図書館協会に依頼し検索式を作成し、PRISMA flow に則り論文を抽出し、メタ解析を行った。メタ解析の結果に基づき推奨文を作成し、ガイドライン作成委員会、パネル会議で吟味した。

一方で、神経変性疾患は診断や治療の評価が難しく、RCT が行われていない臨床疑問も数多く存在する。これらについては診断・予後、治療総論、運動症状の治療、非薬物療法、非運動症状の治療、将来の治療の可能性に分けて 50 の Q and A を提示し、ガイドライン作成委員会、パネル会議で作成し内容を吟味した。

ガイドライン委員会で作成したドラフトについて、評価調整委員に作成手法及び内容について評価を受けた。評価に基づき改訂を行い、日本神経学会のホームページにパブリックコメント版として、公開した。パブリックコメントの内容を確認、修正を行い最終版として報告した。

C. 研究結果

EBM の手法を用いた CQ は P(patient)、I(intervention)、C(comparison)、O(outcome) に基づいて作成した。臨床疑問として CQ1-1 早期 PD は、診断後できるだけ早期に薬物療法を開始すべきか、CQ1-2 早期 PD の治療は L-ドパと L-ドパ以外の薬物療法（ドパミンアゴニストおよび MAOB 阻害薬）のどちらで開始すべきか、CQ2 ウェアリングオフ 現象を呈する進行期 PD

において L-ドパ製剤に他の抗 PD 薬（ドパミンアゴニスト、COMT 阻害薬、MAOB 阻害薬、イストラデフィリン、ゾニサミド）を加えるべきか、また、脳深部刺激療法を行うべきかの 3 課題について CQ を作成した。重要なアウトカムを選定し、対応する RCT を網羅的に検索したところ、CQ1 については 17 論文、CQ2 については 56 論文を抽出した。抽出した論文をメタ解析で統合し、各論文の質を評価し、推奨文を作成した。

CQ1-1 早期パーキンソン病は特別の理由が無い場合、診断後できるだけ早期に治療開始することを提案する (GRADE2C；弱い推奨/エビデンスの確実性「低」) と結論付けた。しかし、早期介入による不利益に関する十分なエビデンスが無い場合、治療の開始に際してはその効果と副作用、コストなどのバランスを十分考慮する必要がある。

CQ1-2

運動障害により生活に支障をきたす場合、L-ドパで開始することを提案する (GRADE 2C；弱い推奨/エビデンスの確実性「低」) と結論付けた。しかし、概ね 65 歳以下発症など運動動合併症のリスクが高いと推定される場合は、L-ドパ以外の薬物療法 (ドパミンアゴニスト及び MAOB 阻害薬) を考慮する。抗コリン薬やアマンタジンも選択肢となり得るが十分な根拠がない。

CQ2

ウェアリングオフに対する治療として L-ドパ製剤にさらに薬を加えるエビデンスと推奨はドパミンアゴニスト (GRADE2A；弱い推奨/エビデンスの確実性「高」)、COMT 阻害剤 (エンタカポン) (GRADE2B；弱い推奨/エビデンスの確実性「中」)、MAOB 阻害薬 (GRADE2C；弱い推奨/エビデンスの確実性「低」)、イストラデフィリン (GRADE2C；弱い推奨/エビデンスの確実性「低」)、ゾニサミド (GRADE2C；弱い推奨/エビデンスの確実性「低」) と結論付けた。また、脳深部刺激療法についてはウェアリングオ

フの治療として行うことを提案する (GRADE2C ; 弱い推奨/エビデンスの確実性「低」)と結論付けたが、オフ時の運動症状改善、L-ドパ換算用量の減量効果があるが、認知機能への影響、手術そのものによる合併症も起こり得るため、慎重に適応を判断する必要があると考えられた。

今回は治療ガイドラインから診療ガイドラインへ改訂したこともあり、治療のみならず、診断や病態に関する総論を新しく追加した。序章に総論としてパーキンソン病の診断基準、疫学、遺伝子、環境因子、症状についてまとめた。

2015年に報告された MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease を標準的な診断基準とした。また、高騰する医療費は社会問題にもなっており、医療経済に与える影響についても触れた。

CQ で取り扱うことが難しい治療や症状については前回までの作成方法を踏襲した Q and A として、narrative review を行った。2011 では取り上げなかった Q and A として“レム睡眠行動障害、嗅覚低下、便秘はパーキンソン病の診断に有用か”、“画像検査はパーキンソン病の診断に有用か?”、“妊娠した場合、こうパーキンソン病薬はどのように調整するか”、“終末期を踏まえた医療及びケアはどうあるべきか”について作成をした。

評価調整委員より、EBM の手法を用いた CQ についてはわかりやすい表現をする事、RCT を用いると新規薬剤に関するエビデンスが高くなり古い薬剤 (アマンタジン、トリヘキシフェニジルなど) の評価が正確ではない事について指摘された。この点について修正を行い、パブリックコメントを募集した。パブリックコメントの意見を集約し、修正したところで 2018 年 5 月 15 日にパーキンソン病診療ガイドライン 2018 を発刊した。

D. 考察

パーキンソン病治療ガイドライン 2011 で推奨された治療方針と比較して、大きな変化はないが、エビデンスに基づいた結論を導くことができた。また、推奨文は神経内科医のみならず、多職種と患者の意見も反映しているため、標準的な治療方針を提示していると考えられる。今回新しく、診断、予後、症状の解説が加えられた事、妊娠や終末期の対応など日常臨床で遭遇する疑問に対してより細かく解説を加えた事で、有用なガイドラインが作成された。

しかし、一方で、RCT は特定の患者を対象としていることは注意すべきである。例えば、ジスキネジアのリスクなどは発症年齢に依存するため、RCT に参加している症例とは単純な比較はできない。そのため RCT 基づいたガイドラインを適応させるには患者の状態や社会的背景を十分に考慮する必要がある。

また、今回は治療のみならず、診断も網羅している。本邦は超高齢社会に突入しており、パーキンソン病の有病率が年々上昇している。そのため、神経内科医以外でもパーキンソン病を診療する必要がある。このガイドラインを読むことで、パーキンソン病の病態から診断、さらに治療までがわかるため、パーキンソン病を診療に関わる人々に有用であると思われる。しかし、その一方で合計 288 ページと前回と比較して 1.5 倍程度になり、ベッドサイドで調べるには煩雑であり簡易版の作成が必要と考えられた。

E. 結論

エビデンスを軸に専門家だけではなく、患者を含めた多職種の意見を反映しており、より標準的なガイドラインを作成した。しかし、ベッドサイドでは分量が多く簡易版の作成が必要であり、今後の課題として検討していく。

F. 健康危険情報

特になし

G.研究発表

1. 論文発表

Taniguchi D, Hatano T, Kamagata K, Okuzumi A, Oji Y, Mori A, Hori M, Aoki S, Hattori N: Neuromelanin and Midbrain Volumetry in Progressive Supranuclear Palsy and Parkinson's Disease. *Mov Disord* 33:1488-1492, 2018

Okuzumi A, Kurosawa M, Hatano T, Takanashi M, Nojiri S, Fukuhara T, Yamanaka T, Miyazaki H, Yoshinaga S, Furukawa Y, Shimogori T, Hattori N, Nukina N: Rapid dissemination of alpha-synuclein seeds through neural circuits in an in-vivo prion-like seeding experiment. *Acta Neuropathol Commun.* 6:96, 2018

Sekimoto S, Oyama G, Hatano T, Sasaki F, Nakamura R, Jo T, Shimo Y, Hattori N. A Randomized Crossover Pilot Study of Telemedicine Delivered via iPads in Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease* 2019, ID 9403295, <https://doi.org/10.1155/2019/9403295>.

Okuzumi A, Hatano T, Ueno SI, Ogawa T, Saiki S, Mori A, Koinuma T, Oji Y, Ishikawa KI, Fujimaki M, Sato S, Ramamoorthy S, Mohny RP, Hattori N. Metabolomics-based identification of metabolic alterations in PARK2. *Ann Clin Transl Neurol* 2019, in press

波田野琢、服部 信孝【パーキンソン病と類縁疾患良くなる、良くするパーキンソン病】 実地医家が知っておくべきパーキンソン病の現在 パーキンソン病診療ガイドライン *Medical Practice* 35 巻 Page360-367 2018 年

波田野琢、斉木臣二、服部信孝 【Parkinson 病の診断と治療 update】Parkinson 病のバイオマーカー *神経内科* 89 巻 Page 227-233 2018 年

波田野琢、服部信孝【パーキンソン病の最新情報】 [第 2 部]早期治療はどうあるべきか。難病と在宅ケア 24 巻 7 号 Page 8-11 2018 年

波田野琢、服部信孝 【神経系のトランスポーター Up to date】トランスポーターと疾患 パーキンソン病 *Clinical Neuroscience* 36 巻 Page 715-719 2018 年

下泰司、波田野琢、武田篤、服部信孝 【パーキンソン病(第 2 版)-基礎・臨床のアップデート-】治療新しいガイドライン *日本臨床* 76 巻増刊 4 パーキンソン病 Page 403-407 2018 年

波田野琢、服部信孝 【パーキンソン病(第 2 版)-基礎・臨床のアップデート-】治療 早期パーキンソン病治療 *日本臨床* 76 巻増刊 4 パーキンソン病 Page 408-412 2018 年

日本神経学会監修 パーキンソン病治療ガイドライン作成委員会編集 パーキンソン病診療ガイドライン 2018 東京 医学書院 2018 年

2.学会発表

波田野 琢、大山 彦光、下 泰司、服部 信孝。不随意運動にも色々ある。診断と鑑別について。第 36 回日本神経治療学会学術集会、東京、2018 年 11 月 23 日～25 日

波田野 琢、服部 信孝。Hands On 2 「実地に沿ったパーキンソン病診療のノウハウ:エキスパートはどう診療するのか?」。日本神経学会 第 15 回生涯教育セミナー。2018 年 5 月 23 日

H.知的所有権の取得状況(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

特発性基底核石灰化症（IBGC）に関する研究
- 診療ガイドラインの作成に向けて -

保住 功¹⁾

栗田尚佳¹⁾、位田雅俊¹⁾、山田 恵²⁾、林 祐一²⁾、下畑享良²⁾、犬塚 貴³⁾
竹内 登美子⁴⁾、村岡宏子⁵⁾、小澤和弘⁶⁾

¹⁾ 岐阜薬科大学大学院薬物治療学、²⁾ 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野

³⁾ 岐阜市民病院認知症疾患医療センター、⁴⁾ 富山県立大学看護学部開設準備室

⁵⁾ 順天堂大学医療看護学部、⁶⁾ 岐阜県立看護大学看護研究センター

研究要旨

全国からの特発性基底核石灰化症 (IBGC) の患者の登録、検体試料の収集を行った。症例の遺伝子検索を行った。また IBGC 患者のビタミン D3 (25(OH)D、1,25(OH)₂D) の値について、RIA 法で測定した。25(OH)D 値は欠乏し、1,25(OH)₂D 値は正常域にあった。しかし、25(OH)D 値は日本人一般に低下しているとの学会報告もあり、さらなる検索が必要であった。一方、家族性 IBGC (FIBGC) 患者の 1 割を占めている PDGFB 遺伝子変異患者 (IBGC5) の語りに基づく質的研究を行い、症状の出現状況や心理面等を分析した。「診療ガイドライン」に準じた「診療マニュアル」案を作成し、検討した。新たな患者のレジストリ作成で、患者登録を開始した。

A. 研究目的

特発性基底核石灰化症 (IBGC) 患者の遺伝子を検索し、遺伝子診断に基づいた分類、診療ガイドラインの作成を目指す。患者の検体 (血液・髄液・毛髪) からバイオマーカーの検索を行う。患者の語りに基づく質的研究を行い、患者ニーズに応えるより良い診療ガイドラインの作成を目指す。

B. 研究方法

収集できた患者の DNA について、既報の SLC20A2, PDGFRB, PDGFB, XPR-1, MYORG 遺伝子変異についてそれぞれ直接塩基配列決定法による解析を行う。家族例やいとこ婚の症例を重点的に、遺伝子検索を行う。

収集できた患者の検体 (血液) からバイオマーカーの検索を行う。IBGC 患者 30 症例の血液中のビタミン D3 (25(OH)D、1,25(OH)₂D) の値について、RIA 法 (SRL に依頼) で測定し、検討する。

家族性 IBGC (FIBGC) 患者の 1 割を占めている PDGFB 遺伝子変異患者 (IBGC5) にインタビューを行ない、そのデータに関する質的内容分析を行う。

「診療ガイドライン」に準じた「診療マニュアル」案を作成し、「診療ガイドライン」作成のために必要なエビデンスの創出を行っていく。

Diffuse Neurofibrillary Tangle with Calcification (DNFC) は IBGC と生前鑑別が極めて困難であるが、PBB3 プローブで予備的検討を行い、臨床的検索を進めていく。

新規原因遺伝子検索、さらなるバイオマーカーの検索を進めるなどにあたり、患者のレジストリ作成のための患者登録を行っていく。

(倫理面への配慮)

DNA の採取、遺伝子検索においては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、岐阜薬科大学ならびに岐阜大学の医学研究等倫理審査委員会の承認のもとに実施した。書面を用いてインフォームド・コンセントを取得した。また、個人情報情報は匿名化、管理を厳格に行い、研究を遂行した。

患者検体 (血液) の検索においては、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、岐阜薬科大学ならびに岐阜大学の医学研究等倫理審査委員会の承認のもとに実施した。書面を用いてインフォームド・コンセントを取得している。また、個人情報情報は匿名化、管理を厳格に行い、研究を遂行した。

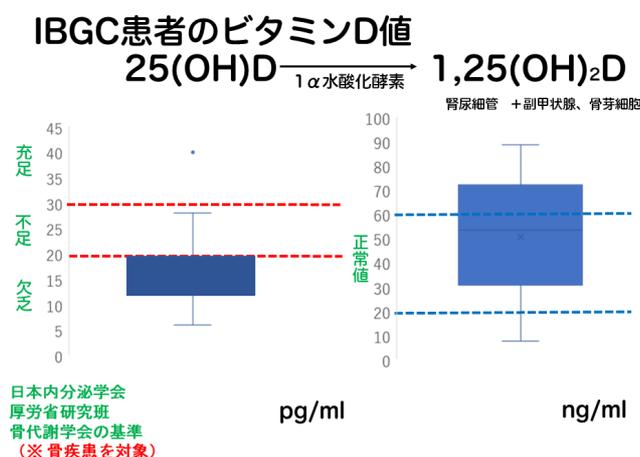
患者と家族の語りに基づく質的研究においては、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、岐阜薬科大学、岐阜大学ならびに富

山県立大学の医学研究等倫理審査委員会の承認のもとに実施した。録音等に関しても、書面を用いてインフォームド・コンセントを取得した。また、個人情報、データは匿名化、データ管理を厳格に行い、研究を遂行した。

C. 研究結果

IBGC 患者 3 例で SLC20A2 遺伝子に新たな変異を見い出した(未発表データ)。

IBGC 患者 30 症例の 25(OH)D の値は 16.2 ± 6.71 pg/ml、1,25(OH)₂D の値は 49.5 ± 23.9 ng/ml であった(下図参照)。25(OH)D の値は日本内分泌学会、厚生省研究班骨代謝学会の基準(骨疾患を対象)では、 <30 ng/mL は非充足域で当たる。



PDGFB 遺伝子変異患者 (IBGC5) の患者 2 症例のインタビューを継続して行った。さらなる症例のインタビューと解析を行い、SLC20A2 変異患者 (IBGC1) 弧発例、さらには DNTC 患者との比較検討も行う。

なお、DNTC 患者の臨床における PBB3 を用いたタウ PET 検査については、1 症例で検索が行われた(未発表)。

「診療ガイドライン」に準じた「診療マニュアル」案を作成し、検討中である。新たな患者のレジストリ作成のため、登録用紙を改訂した。日本神経学会には提出中であり、今後、AMED の研究班と整合性を考えていく。

D. 考察

IBGC 患者の登録は現在も増加しており、現在の登録患者数は 350 症例である。ほとんど無症状の患者を含めれば、わが国における患者の総数は、現在の登録患者の数倍は存在するものと推測される。家族性の FIBGC で原因遺伝子が見つかった家系は約半数で、諸外国の報告とほぼ一致している。しかし、わが国ではまだ確定的な PDGFRB, XPR-1, MYORG 遺伝子に変異を認める症例は見出されていない IBGC の病態解明のため

めに、新たな新規遺伝子の発見が必要である。また臨床症状の多様性から見て、分子、遺伝子に基づいた分類、診療ガイドラインの作成が臨まれる。われわれが報告した IBGC 患者髄液中の Pi 高値の所見は、創薬開発を含め、有用なバイオマーカーとなる。25(OH)D の値は基準では、 <30 ng/mL は非充足の値であった。25(OH)D の値は細胞内 D 作用を反映していると言われているが、この低下は IBGC 患者に特異的なものではなく、日本人一般に低下しているとの学会報告もある。今後、症例数を増やす、コントロール群の検討を行うことが必要と考えられた。尚、症例の中には、25(OH)D は 40 pg/ml と極めて高値である一方、1,25(OH)₂D の値が 18 ng/ml と低値であった症例もあり、変換酵素である 1 水酸化酵素についての欠乏も疑われ、この症例のさらなる検討を行う予定である。

患者の語りに基づく質的研究で明らかにされる患者のニーズは、診療ガイドラインを作成していく上で、重要な指針となる。PDGFB 変異患者 (IBGC5) や弧発性の患者、DNTC 患者においても、患者と家族の語りに基づく質的研究を行い、比較検討し、それぞれの患者群における特徴を明らかにしたい。個別的な診療ガイドラインをまとめることは真に患者の気持ちに寄り添った有用なものとなる。PBB3 によるタウ PET は今後、IBGC と DNTC の鑑別、病態解明に多いに役立つと考えられ、臨床的に活用したい。また剖検による DNTC 患者の臨床像をまとめることは診療ガイドラインの作成上、きわめて有意義と考えられる。

E. 結論

IBGC 患者のビタミン D3 値が脳内石灰化に関与しているかについて検討を行ったが、さらなる検討が必要であった。IBGC の新規原因遺伝子の検索、患者の語りに基づく質的研究、タウ PET による DNTC の検索、DNTC 剖検症例の検討など「診療マニュアル」を基盤として「診療ガイドライン」作成のためのエビデンス創出が進行中である。

G. 研究発表

1 論文発表

特異性基底核石灰化症の病態解明の進歩
保住 功 BRAIN and NERVE 71(1):59-66.
2019.

2 学会発表

1. 保住 功 新たに確立された神経疾患：その病理および臨床 特異性基底核石灰化症

第 59 回日本神経学会学術大会 シンポジウム
平成 30 年 5 月 26 日 さっぽろ芸術文化の館

2. 保住 功 栗田尚佳 位田雅俊。山田 恵 林祐一、犬塚 貴 SLC20A2 に変異を認める特発性基底核石灰化症 (IBGC1) 患者の病態解析 第 59 回日本神経学会学術大会 平成 30 年 5 月 26 日 さっぽろ芸術文化の館
3. Isao Hozumi, Hisaka Kurita, Masatoshi Inden, Megumi Yamada, Yuichi Hayashi, Takayoshi Shimohata, Takashi Inuzuka Evaluation and functional study of idiopathic basal ganglia calcification in Japan AOCN 2018 Nov, 8-11, COEX, Seoul, Korea.
4. 保住 功 栗田尚佳 位田雅俊 山田 恵 林祐一 下畑享良 犬塚 貴 特発性基底核石灰化症 (IBGC) の病態解明についた治療薬開発の試み 第 36 回日本神経治療学会学術集会 平成 30 年 11 月 23 日(土) TFT ビル西館 東京

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

ゲノム疫学研究での疾患リスクの定量的評価、及び、そのデザインに関する研究

研究分担者 松井 茂之 名古屋大学・医学系研究科・教授

研究要旨

神経変性疾患のゲノム疫学研究のデータベースのメタ解析を通して疾患リスクの評価を行う。また、今後の症例集積によりどの程度の関連遺伝子多型の検出が見込めるかを明らかとし、将来の遺伝子解析及び原因究明に関する研究（難治性疾患実用化研究事業など）の成功に資する情報を得る。

A. 研究目的

神経変性疾患のゲノム疫学研究のデータベースのメタ解析を通して疾患リスクの評価を行う。また、今後の症例集積によりどの程度の関連遺伝子多型の検出が見込めるかを明らかとし、将来の遺伝子解析及び原因究明に関する研究（難治性疾患実用化研究事業など）の成功に資する情報を得る。

B. 研究方法

神経変性疾患等のゲノムワイド関連解析のデータベースのメタ解析において階層混合モデルを適用し、疾患別に疾患関連遺伝子多型の割合や効果サイズ分布を推定し、併せて、推定モデルに基づいて関連遺伝子多型の検出数とサンプルサイズの関係性を推定する。

（倫理面への配慮）

公開データのみを用いるため該当なし

C. 研究結果

I 疾患別の疾患関連遺伝子多型の割合と効果サイズ分布を推定し、サンプルサイズの増加と関連遺伝子多型の検出数の関係曲線を算出した。

D. 考察

I 本研究で適用した階層混合モデルは遺伝子多型の効果サイズ分布に特定の形状を指定しないノンパラメトリックな方法であることから、疾患別の遺伝的影響の度合、様相をありのままに定量的に明らかにできたと考える。

E. 結論

疾患リスクの遺伝的影響を定量的に評価することができ、かつ、将来のゲノム疫学研究のデザイン（特に、サンプルサイズ設計）に資する有益な結果を得ることができた。

G. 研究発表

1 論文発表

1. 論文発表

- Nishino J et al. Empirical Bayes estimation of semi-parametric hierarchical mixture models for unbiased characterization of polygenic disease architectures. *Front Genet.* 2018; 9: 115.

- Nishino J et al. Sample size for successful genome-wide association study of major depressive disorder *Front Genet.* 2018; 9: 227.

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）

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

パーキンソン病等治験推進システム（Team JParis）の現状と今後の展開

研究分担者 西川 典子 国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科 医長

研究要旨

2012年からパーキンソン病及び関連疾患の治験推進のための患者登録システム Team JParis を国立精神・神経医療研究センターで展開している。2017年にこれを国内多施設共同事業とし、対象疾患を拡大した。この変更により参加者全員の再同意を取得し、新規参加者を増やし、実際的に治験の速やかな導入に有効なデータベースを作成した。多施設においてもマッチング率を向上させるべく、臨床評価項目のデータベースから治験に適格な症例の抽出に役立つシステムを構築する。今後、さらに拠点施設を新たに追加し、将来的にはわが国の国際共同治験等を迅速かつ円滑に進めることに資するシステムを構築する。

A. 研究目的

本邦の治験は、産官学の努力により質がめざましく向上しているが、スピードとコストが課題となっている。このうち、私たちが努力出来る事柄はスピードであり、つまりエントリーまでの効率化である。

治験のエントリーを迅速に進めるためには、1) 一般市民への治験に関する正確な知識の啓蒙、2) 治験参加に対する興味関心を深め、適切な治験であれば参加希望があると予め表明、3) 治験参加希望のある患者に迅速に治験情報を周知、4) 病院側が選択基準に該当し参加候補となる概数を正確に把握できることが必要である。

本研究は、パーキンソン病（PD）及びその関連疾患患者を対象に治験・臨床研究に関する啓蒙活動をするとともに、希望者(本研究参加者)の臨床情報データベースを作成しこれをもとに、マッチングを行い、希望者1人1人に適合する治験・臨床研究情報を届け、治験・臨床研究の効率化を図る。2012年から国立精神・神経医療研究センター(NCNP)でプロトタイプを作り、2017年度からこれを国内多施設共同事業とし、対象疾患を拡大した。今年はこのシステムを積極的な治験参加に役立つ実用的なデータベースを構築し、また国際共同

B. 研究方法

パーキンソン病等治験推進システム(Team JParis ; <http://teamjparis.ncnp.go.jp/>) について、国内多施設での展開・対象疾患拡大のやめに、既存の研究参加者に対して変更点の説明と再同意を取得した。また、当会の周知と新規参加者を増やすために、JParisの説明会を行い、ニュースレターを年2回発行した。昨年、改正した臨床評価シートに従って、登録者の臨床情報を収集してデータベース化した。

(倫理面への配慮)

評価内容の変更、対象疾患の拡大、多施設共同事業となることから、まず、当センターの倫理委員会で承認を受け、これをもとに、連携拠点施設でのそれぞれの倫理委員会の承認を得て、事業を開始した。また、当院の既参加者に対しては再同意を取得した後に継続とした。

C. 研究結果

施設追加後、始動までに倫理審査などに時間を要した。事務やCRC業務担当の人員不足が要因と思われた。

2018年12月31日までに当院で11名、福岡大学で51名が新規に研究参加し、登録者は計

125名に増加した。

当院の62名の登録者の臨床診断は、PD 56名、進行性核上性麻痺(PSP)5名、多系統萎縮症1名であった。平均年齢は 68.3 ± 7.9 歳、罹病期間は 8.8 ± 4.91 年、ヤール重症度 2.46 ± 0.83 度であった。Wearing off現象を有するものは27名、Dyskinesiaを有するものは16名、認知機能が低下しているものは12名であった。

PSP治験にマッチした3名について早期エントリーに繋がった。

今後は他施設の臨床情報も共通評価シートで管理し、治験に合致する症例を効率的に抽出できる、実際に利用可能なデータベースを作成・定期的に更新していく。

D. 考察

PD患者は有病率が高いため、どの施設においてもある一定数の診療をしているが、それらの患者が治験に対して興味を持っているのか否かを通常診療で聞き出すのは容易ではない。また、治験の依頼があった場合にも、各自の施設に該当する症例が何例通院しており、そのうち治験希望を示す患者が何名いるのかを想定するのは難しい。適格症例を抽出する業務は各主治医の意欲に依存するため、治験に協力的で適切な患者がいても、担当医によっては治験に繋がらないこともある。

これらの治験登録までの期間を短縮し、効率的に治験を進めるために、パーキンソン病等治験推進システムは作られた。多施設でも同様な効果を得るために、臨床情報の抽出を平易にして、治験推進に特化したデータベースを作成した。今後、本システムを利用した多施設全体でのマッチング率を高め、質の高い治験が進められるようなデータベース構築を模索していく予定である。

本システムを継続するためには、現場の医師に負担が少ない仕組みと事務局人員が必要である。標準業務手順書を作成し、参加施設のどこ

でも治験リクルートに直結する効果を出せるシステムとしたい。問題点に対応しながら、国内新たな拠点施設を追加していく予定である。

E. 結論

パーキンソン病及び関連疾患の治験推進のための患者登録システム Team JParis を多施設共同事業として展開し、新登録者を増やしている。

当システムが治験エントリーの推進に直接的に役立つように、登録者の臨床情報から依頼治験とのマッチング率を高めていく。

この Team JParis システムを広く展開することで、パーキンソン病及び関連疾患の治験推進、特に迅速な国際共同治験への対応を図ってきたい。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況(予定を含む)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経変性疾患領域における調査研究班（分担）研究報告書

神経難病の疫学神経病理研究に関する研究

研究分担者 村山 繁雄
東京都健康長寿医療センター神経内科・バイオリソースセンター・
高齢者ブレインバンク(神経病理)部長

研究要旨

高齢者ブレインバンクプロジェクトを元に、沖縄型神経原性萎縮症の確定病理診断を与えることで疫学研究、皮質基底核変性症の中央診断を行い確定診断例の疫学研究に貢献ができた。

A.研究目的

コホートリソースとしての東京都健康長寿医療センターブレインバンクの構築に、稀少神経疾患リソースとして、オールジャパン生前同意ブレインドナーの前方視的縦断研究、バイオリソース・死亡時の死後脳リソース構築よりなる長寿バイオバンクプロジェクトを、研究の二本の前提とする。

筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭葉変性症、パーキンソン病、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症等の神経変性疾患の、最終病理診断に基づく臨床・画像連関を元に、早期診断法の開発、自然歴に与える治療の影響を、治験を含め実証研究を行う。

B.研究方法

当センターの、在宅高齢者支援総合救急病院、老年神経学拠点としての機能を背景に、コホートリソースを構築する。パス入院で、包括研究同意の元に、髄液・血清・血症・ゲノムリソースを蓄積する。ブレインドナー登録が得られた場合、早期診断法開発を含む治験にリクルートし、診断法・治療効果の最終病理診断に基づく実証研究を行う。神経変性疾患について、ブレインドナー登録を全国展開し、死亡時剖検拠点の協力を得、最終診断に貢献するとともに、死後脳リソースを構築する。この活動を元に、全

国神経内科の変性疾患への疫学研究への下支えを行う。

（倫理面への配慮）

本研究は当施設倫理委員会承認済みである。

C.研究結果

本年度はこれまで沖縄本土での神経病理学的検討が皆無であった沖縄型筋萎縮症の研究を開始出来、今年度変性班会議に報告した。また皮質基底核変性症中央診断については、神経病理学会ブレインバンク委員会が責任をとり、委員長である分担研究者の所属する当施設での倫理委員会承認を得た。

D.考察

本研究班と神経病理学会を基盤に、剖検例の神経病理学的検討を、今年度は沖縄型神経原性萎縮症を新規に開始できた。さらに皮質基底核変性症についても、同様に全国レベルでの検討を行い、研究の底支えが出来る体制を構築出来た。

E.結論

ブレインバンクを用いた神経変性疾患疫学研究への貢献を示すことが出来た。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Uchino A, Ogino M, Takahashi-

Fujigasaki J, Oonuma S, Kanazawa N, Kajita S, Ichinoe M, Hasegawa M, Nishiyama K, Murayama S. Pathological and immunoblot analysis of phosphorylated TDP-43 in sporadic amyotrophic lateral sclerosis with pallido-nigro-luysian degeneration. *Neuropathology*. 38(2): 171-178 2018

2) Morimoto S, Hatsuta H, Motoyama R, Kokubo Y, Ishiura H, Tsuji S, Kuzuhara S, Murayama S. Optineurin pathology in the spinal cord of amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex patients in Kii Peninsula, Japan. *Brain Pathol* 28(3): 422-426, 2018.

3) Morimoto S, Takao M, Nishina Y, Sakurai K, Komiya T, Kanemaru K, Murayama S. Spinocerebellar ataxia type 2 presenting with rapidly progressing muscle weakness and muscular atrophy. *Geriatr Gerontol Int*. 18(2): 361-364, 2018.

4) Mano T, Nagata K, Nonaka T, Tarutani A, Imamura T, Hashimoto T, Bannai T, Koshi-Mano K, Tsuchida T, Ohtomo R, Takahashi-Fujigasaki J, Yamashita S, Ohyagi Y, Yamazaki R, Tsuji S, Tamaoka A, Ikeuchi T, Saido CT, Iwatsubo T, Ushijima T, Murayama S, Hasegawa M, Iwata A. Neuron-specific methylome analysis reveals epigenetic regulation

and tau-related dysfunction of BRCA1 in Alzheimer's disease. *PNAS*. 114(45): 9645-9654, 2017.

5) Zhao Y, Perera G, Takahashi-Fujigasaki J, Mash DC, Paul J, Vonsattel G, Uchino A, Hasegawa K, Nichols RJ, Holton JL, Murayama S, Dzamko N, Halliday GM. Reduced LRRK2 in association with retromer dysfunction in postmortem brain tissue from LRRK2 mutation carriers. *Brain*, 141(2): 486-495, 2018.

6) Morimoto S, Hatsuta H, Kokubo Y, Nakano Y, Hasegawa M, Yoneda M, Hirokawa Y, Kuzuhara S, Shiraishi T, Murayama S. Unusual tau pathology of the cerebellum in patients with amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex from the kii peninsula, Japan. *Brain Pathol*. 28(2): 287-291, 2018.

7) Ren Q, Ma M, Yang J, Nonaka R, Yamaguchi A, Ishikawa KI, Kobayashi KS, Murayama S, Hwang H, Saiki S, Akamatsu W, Hattori N, Hammock BD, Hashimoto K. Soluble epoxide hydrolase plays a key role in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 115(25) 5815-5823, 2018.

8) Kimura H, Takao M, Suzuki N, Kanemaru K, Mihara B, Murayama S. Pathologic Study of Intracranial Large Artery Atherosclerosis in 7260 Autopsy Cases. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. In press.

9) Matsubara H, Izumi Y, Murayama S. Amyotrophic lateral sclerosis of long clinical course clinically presenting with progressive muscular atrophy. *Neuropathology in*

press.

2.学会発表

なし

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

1.特許取得 なし

2.実用新案登録 なし

痙性構音障害を呈する4例の原発性側索硬化症での遺伝子解析

研究分担者 森田光哉

自治医科大学 内科学講座神経内科学部門 / 附属病院 リハビリテーションセンター

研究要旨

痙性構音障害で発症した原発性側索硬化症(primary lateral sclerosis:PLS)では遺伝性痙性対麻痺(hereditary spastic paraparesis:HSP)が誤診されている可能性が低いと考えられる。そこで、自験4例の痙性構音障害例において遺伝子解析を行い、HSPの混在の有無、さらに筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis:ALS)との遺伝学的背景の異同について検討を行った。

A.研究目的

原発性側索硬化症(primary lateral sclerosis: PLS)は筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis:ALS)の一亜型と考える神経内科医も多い。また、PLSと診断された症例の中には遺伝性痙性対麻痺(hereditary spastic paraparesis: HSP)が含まれているとの報告もあり、PLSの疾患独立性、その診断については議論が多いのが現状である。

そこで我々は、HSPが含まれる可能性が低いと考えられる痙性構音障害(spastic dysarthria)で発症した症例を対象として、臨床的特徴、診断法について検討を行い昨年度までの本班会議で報告を行ってきた。

今回は当科で経験した4例の痙性構音障害症例について遺伝子解析を行い、既知のALSおよびHSP原因遺伝子の変異の有無について解析を行い、PLSの遺伝学的背景を検討することとした。

B.研究方法

4例の痙性構音障害を初発とするPLS症例について、イルミナ社HiSeq2500を用いてDNAシーケンス解析を行った。

C.研究結果

1例において、HSPの原因遺伝子である

ZFYVE27 遺伝子に既報の変異(p.G191V)が確認された。さらにSIFTあるいはPolyPhen-2のいずれかで障害性ありと判定された変異SLC16A2(c.97T>C: p.S33T)を4例全員に認め、さらにZFYVE26(c.3308C>T: p.P1103L)、ANG(c.46A>T: p.T16S)、ANXA11(c.688C>T: p.R230C)、FARS2(c.31T>G: p.S11A)、UCHL2(c.53C>A: p.S18Y)をいずれかの3例が共有していることが確認された(表)。

	Case1	Case2	Case3	Case4	IK	HGVD	ExAC
ZFYVE27			c.572G>T p.G191V		0.0262	0.0194	0.0109
SLC16A2	c.97T>C p.S33P	c.97T>C p.S33P	c.97T>C p.S33P	c.97T>C p.S33P	0.6638	0.9393	0.561
ZFYVE26	c.3308C>T p.P1103L	c.3308C>T p.P1103L	c.3308C>T p.P1103L		0.0745	0.0951	0.046
ANG	c.46A>T p.T16S	c.46A>T p.T16S		c.46A>T p.T16S	0.1276	0.2836	0.1465
ANXA11		c.688C>T p.R230C	c.688C>T p.R230C	c.688C>T p.R230C	0.3922	0.6283	0.447
FARS2		c.31T>G p.S11A	c.31T>G p.S11A	c.31T>G p.S11A	0.403	0.2439	0.3577
UCHL1	c.53C>A p.S18Y	c.53C>A p.S18Y		c.53C>A p.S18Y	0.254	0.5194	0.3502

D.考察

ZFYVE27 遺伝子に見いだされた変異は、当初、病的として報告されたが、その後の論文では疑義を呈するものもあり、必ずしも病的とは断定できないのが現状である。

さらに解析ソフトで病的意義が推定されたALSないしHSP関連遺伝子の変異については、データベースに示された正常人での頻度が比較的高いこと(表)、さらにZFYVE26、FARS2、UCHL1で

は劣性の遺伝性を報告されていることもあり、その病的意義については慎重に判断した上で、HSP の混在、また ALS との遺伝学的背景の異同について解析を継続していく必要がある。

E. 結論

解析はまだ途中であるが、この解析を通じて PLS の遺伝背景を明らかにし、運動ニューロン疾患における PLS の位置づけを明確にしていきたいと考えている。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

淡蒼球黒質視床下核病変の強い進行性核上性麻痺の臨床病理像

研究分担者 吉田眞理¹⁾

研究協力者 三室マヤ¹⁾ 岩崎靖¹⁾、宮原弘明¹⁾、赤木明生¹⁾、安藤孝志^{1,2)}、池田知雅^{1,3)}

1) 愛知医科大学 加齢医科学研究所、2) 名古屋大学神経内科、3) 名古屋市立大学神経内科

研究要旨

淡蒼球黒質視床下核病変の強い進行性核上性麻痺(PSP-PNL)の臨床像を明らかにする目的で、病理学的に確定診断された PSP-PNL 20 例の臨床像を後方視的に検討した。PSP-PNL では、平均罹病期間が 12.1 年と長く、臥床状態に至るまでの期間は 7-8 年以上であった。初発症状は、すくみ足や筋強剛で経過を通して易転倒性や眼球運動障害、MRI での脳幹被蓋の萎縮などは目立たなかった。PSP-PNL 22 症例中 PSP の新臨床診断基準(2017)で probable PSP に該当したのは 6 例のみであった。病初期よりすくみ足や体幹優位の筋強剛を呈する症例は PSP-PNL の可能性を考慮すべきである。

A. 研究目的

進行性核上性麻痺(PSP)は臨床的に垂直性眼球運動障害と易転倒性を特徴とする神経変性疾患である。病理学的には、中心前回を含めた前頭葉、淡蒼球、視床下核、黒質、脳幹部被蓋、小脳歯状核に、神経細胞脱落とグリオシスを認め、globose 型神経原性変化(neurofibrillary tangle)およびアストロサイトに形成される 4 リピートタウ陽性封入体である tufted astrocyte を確認することで診断される。

2008 年、淡蒼球-黒質-視床下核に変性が限局し、軽度ながら PSP で認められるタウ病理を有する垂型(PSP-PNL)が報告された。PSP-PNL は PSP の 2%と頻度が少なく、特徴的な臨床像に乏しいため、診断に苦慮することが多いといわれている。

今回、本邦における PSP-PNL の臨床像を明らかにする目的で、病理学的に確定診断された PSP-PNL の臨床像を後方視的に検討した。

B. 研究方法

対象は当施設で病理診断された PSP133 例中、他疾患の合併病理像がなく、罹病期間が 4 年以上で、淡蒼球-黒質-視床下核系に病変が限局する 20

例(PSP-PNL, 男性 12 例, 女性 8 例)と、大脳から脊髄まで広範囲に病変が広がる 20 例(PSP-RS, 男性 14 例, 女性 6 例)。

各症例の臨床症状、経過、画像所見を後方視的に検討した。PSP の診断基準に関しては、2017 年に作成された Movement Disorder Society の PSP Study Group による診断基準を使用した。

C. 研究結果

1) 発症年齢と罹病期間(図 1)

PSP-PNL の発症年齢は平均 66.0 ± 6.9 歳(52-77 歳)、罹病期間は平均 13.3 ± 5.7 年(4-29 年)であった。PSP-RS の発症年齢は平均 64.2 ± 6.0 歳(57-79 歳)、罹病期間は平均 7.3 ± 2.1 年(4-12 年)であった。

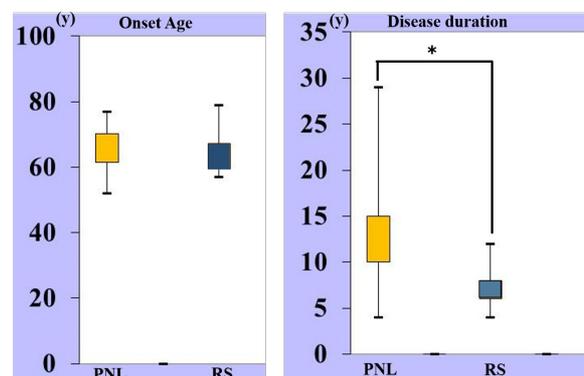


図 1. PSP-PNL と PSP-RS の発症年齢(左)と罹病期間(右)の比較

2)臨床症候(図2)

眼球運動障害：垂直性眼球運動障害の出現頻度はPSP-PNL群で35%，PSP-RS群で95%，平均出現時期はPSP-PNL群で11.5年，PSP-RS群で4.2年であった．眼球運動緩徐化の出現頻度はPSP-PNL群ではみられず，PSP-RS群で15%，平均出現時期は2.0年であった．開眼失行の出現頻度はPSP-PNL群で15%，PSP-RS群で5%，平均出現時期はPSP-PNL群で9.7年，PSP-RS群で3.0年であった．

姿勢反射障害：易転倒性の出現頻度はPSP-PNL群で35%，PSP-RS群で95%，平均出現時期はPSP-PNL群で11.5年，PSP-RS群で4.2年であった．

無動：3年以内にすくみ足が出現した頻度はPSP-PNL群で25%，平均出現時期1.0年，PSP-RS群ではみられなかった．体幹優位の筋強剛の出現頻度はPSP-PNL群で50%，PSP-RS群で75%，平均出現時期はPSP-PNL群で1.0年，PSP-RS群で8.5年であった．病初期にL-dopaに反応した頻度はPSP-PNL群で30%，PSP-RS群で20%であった．

認知機能障害：認知機能障害の出現頻度はPSP-PNL群で65%，PSP-RS群で100%，うち前頭葉性認知行動機能障害の出現頻度はPSP-PNL群で31%，PSP-RS群で50%，平均出現時期はPSP-PNL群で8.7年，PSP-RS群で3.2年であった．

CT/MRI画像所見：中脳萎縮の出現頻度はPSP-PNL群で46.7%，PSP-RS群で70.6%，平均出現時期はPSP-PNL群で10.4年，PSP-RS群で4.5年であった．前頭葉萎縮の出現頻度はPSP-PNL群で20.0%，PSP-RS群で47.1%，平均出現時期はPSP-PNL群で9.0年，PSP-RS群で6.4年であった．

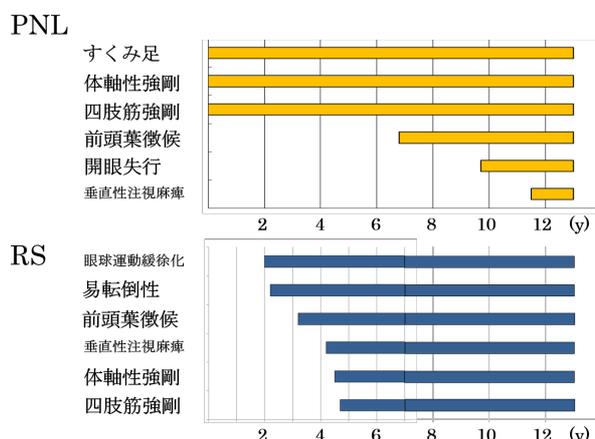


図2．PSP-PNLとPSP-RSにおける主要症候出現時期

D.考察

病理学的に確定診断されたPSP-PNL20例とPSP-RS20例の臨床像を比較検討した．発症年齢はPSP-PNL66歳，PSP-RS64.2歳とほぼ同じであったが，平均罹病期間はPSP-PNL13.3年，PSP-RS7.3年で，PSP-PNL群が優位に長かった(図1)．PSP-PNLはPSP-RSと比較し，タウ病理の出現分布が限局し，出現量も軽度であることが知られていることから，PSP-PNLではタウ病理の進行が緩徐であると考えられる．

臨床徴候では，PSP-PNLでは，すくみ足や体幹優位の筋強剛が病初期から出現する傾向にあった．PSPの主要症状である垂直性眼球運動障害と易転倒性は目立たず，平均出現時期は発症より11年以降であった．PSP-PNLでは，病理学的にも脳幹部被蓋や上小脳脚の萎縮が軽く，同部位および小脳歯状核の神経細胞脱落やタウ病理も軽度であることが知られている．

典型的なPSPでは病初期から前頭葉徴候を認めることが多いが，PSP-PNLでは出現頻度が31%程度で，平均出現時期は発症8.7年後であった．前頭葉の神経細胞脱落やタウ病理が軽度であることがPSP-PNLの病理学的特徴の一つであるとされるが，臨床像と関連していると思われた．

1996年にNational Institute of Neurological Disorders and Stroke-Society for PSPが発表し

た臨床診断基準は、特異度に優れているが PSP-RS を除くと、他の臨床病型の PSP に関する感度が低いのが問題であった。2017 年、Movement Disorder Society の PSP Study Group より、感度および特異度の高い PSP の早期診断を可能とする新基準が策定された。この新基準を用いて、今回の PSP-PNL20 例を評価すると、probable PSP が 6 例(probable PSP-PGF2 例、probable PSP-P4 例)、possible PSP3 例(possible PGF3 例)であった(図 3)。PSP-RS は 20 例中 18 例(90%)が probable PSP-RS であった。PSP-PNL は画像も含め PSP の主要徴候が目立たず出現時期も遅いこと、進行が緩徐であることが、新診断基準においても診断困難である理由と考えられた。加えて、l-dopa 反応性の筋強剛が少なからず認められるため、parkinson 病と診断されやすく、診断に苦慮する誘因であると推察される。

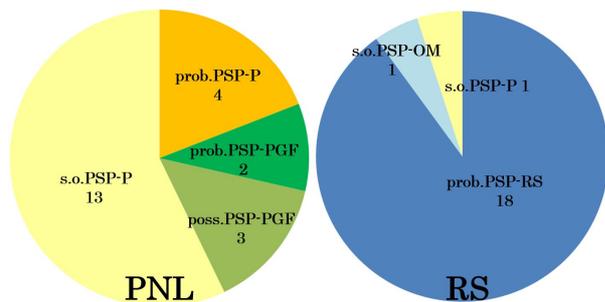


図 3 . PSP-PNL20 例(左)と PSP-RS20 例(右)の PSP 新診断基準による臨床病型

E. 結論

病理で確定診断された PSP-PNL20 例の臨床像を後方的に検討した。

PSP-PNL は、すくみ足や筋強剛で発症し、平均罹病期間 13 年以上と長く、前頭葉徴候、眼球運動障害、易転倒性は軽度で発症 7 年以降の出現が多い、という特徴を有していた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- Iwase T, Yoshida M, Hashizume Y, Yazawa I, Takahashi S, Ando T, Ikeda T, Nokura K. Intracranial vascular calcification with extensive white matter changes in an autopsy case of pseudopseudohypoparathyroidism. *Neuropathology*. 2018 Nov 14.
- Iwasaki Y, Deguchi A, Mori K, Ito M, Kawai Y, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Yoshida M. Autopsied centenarian case of Alzheimer's disease combined with hippocampal sclerosis, TDP-43, and α -synuclein pathologies. *Neuropathology*. 2018 Nov 9. [Epub ahead of print] PMID: 30411407
- Yokoi T, Watanabe H, Yamaguchi H, Bagarinao E, Masuda M, Imai K, Ogura A, Ohdake R, Kawabata K, Hara K, Riku Y, Ishigaki S, Katsuno M, Miyao S, Kato K, Naganawa S, Harada R, Okamura N, Yanai K, Yoshida M, Sobue G. Involvement of the Precuneus/Posterior Cingulate Cortex Is Significant for the Development of Alzheimer's Disease: A PET (THK5351, PiB) and Resting fMRI Study. *Front Aging Neurosci*. 2018 Oct 5;10:304.
- Azuma Y, Tokuda T, Kushimura Y, Yamamoto I, Mizuta I, Mizuno T, Nakagawa M, Ueyama M, Nagai Y, Iwasaki Y, Yoshida M, Pan D, Yoshida H, Yamaguchi M. Hippo, *Drosophila* MST, is a novel modifier of motor neuron degeneration induced by knockdown of Caz, *Drosophila* FUS. *Exp Cell Res*. 2018 Oct 15;371(2):311-321.
- Watanabe H, Riku Y, Hara K, Kawabata K, Nakamura T, Ito M, Hirayama M, Yoshida M, Katsuno M, Sobue G. Clinical and Imaging Features of Multiple System Atrophy: Challenges for an Early and Clinically

Definitive Diagnosis. *J Mov Disord.* 2018 Sep;11(3):107-120.

6. Ikeda T, Yamada K, Ogawa R, Takai Y, Kaneko K, Misu T, Kamimoto K, Matsukawa N, Yoshida M. The pathological features of MOG antibody-positive cerebral cortical encephalitis as a new spectrum associated with MOG antibodies: A case report. *J Neurol Sci.* 2018 Sep 15;392:113-115.
7. Iwasaki Y, Deguchi A, Mori K, Ito M, Kawai Y, Mimuro M, Yoshida M. Pathological diagnosis of combined Alzheimer's disease and argyrophilic grain dementia in a very elderly man who presented with advanced behavioural and psychological symptoms. *Psychogeriatrics.* 2018 Sep;18(5):421-426.
8. Ando T, Goto Y, Mano K, Nomura F, Kurashige M, Ito M, Mimuro M, Iwasaki Y, Katsuno M, Yoshida M. Paraneoplastic autoimmune encephalitis associated with pleomorphic lung carcinoma: An autopsy case report. *Neuropathology.* 2018 May 20.
9. Mori F, Tanji K, Miki Y, Toyoshima Y, Sasaki H, Yoshida M, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Immunohistochemical localization of exoribonucleases (DIS3L2 and XRN1) in intranuclear inclusion body disease. *Neurosci Lett.* 2018 Jan 1;662:389-394.
10. Mimuro M, Yoshida M, Kuzuhara S, Kokubo Y. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Hohara focus of the Kii Peninsula: A multiple proteinopathy? *Neuropathology.* 2018 Feb;38(1):98-107.
11. Sano K, Atarashi R, Satoh K, Ishibashi D, Nakagaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Mishima K, Nishida N. Prion-Like Seeding of Misfolded α -Synuclein in the Brains of Dementia with Lewy Body Patients in

RTQUIC. *Mol Neurobiol.* 2018 May;55(5):3916-3930.

学会発表

1. Yoshida M. Multiple system atrophy: glial and neuronal synucleinopathy. 19th International congress of neuropathology. 2018 September Tokyo
2. Yoshida M. Neuropathology training in Japan. 19th International congress of neuropathology. 2018 September Tokyo
3. Yoshida M, Komori T, Saito Y, Wakabayashi K, Murayama S, Hasegawa K, Kakita A, Yokota O, Aiba I, Nakashima K. Pathological validation study of corticobasal degeneration. An interim progress report of Japanese validation study of CBD (J-VAC study). 19th International congress of neuropathology. 2018 September Tokyo
4. 吉田 眞理. パーキンソン病の自律神経障害 レビー小体病の自律神経障害と病理 第71回日本自律神経学会総会 2018年10月 埼玉市
5. 吉田 眞理. Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology(SNAP)の最新知見 Primary age-related tauopathy(PART)の病理像. 第37回日本認知症学会学術集会 2018年10月 札幌市

H.知的所有権の取得状況（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

筋萎縮性側索硬化症における認知障害と行動異常

わたなべ やすひろ

渡辺 保裕¹，足立正¹，瀧川洋史¹，花島律子¹，ALS-FTD-Q リサーチグループ

所属：¹鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座 脳神経内科学分野

研究要旨

【目的】多施設共同研究にて筋萎縮性側索硬化症（ALS）の認知障害，行動異常を検討する．【方法】ALSにおける認知障害，行動異常，運動障害，その他の要素の相互の相関を検討する．認知機能の障害の程度と行動異常の頻度を検討する．65歳以下と65歳超の年齢層における認知機能，行動異常の程度を検討する．【結果および考察】軽度以上の認知障害かつ，もしくは軽度以上の行動異常を有する症例は全ALSの約70%に及んだ．65歳で区切った2群で認知機能，行動異常を比較すると，行動異常は両群で差はなく，認知障害は65歳超の群で優位に不良であった．【結論】ALSにおける認知障害，行動異常の合併は極めて多いが，見過ごされている場合が多いと推測された．

A.研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）では行動障害型前頭側頭型認知症（bvFTD）に類似した認知機能障害，行動・性格変化がしばしば認められる．我々はこれらの評価に関する多施設共同研究を実施している．

認知機能の評価として Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Frontal Assessment Battery (FAB)を行動・性格変化に関して ALS-FTD-Questionnaire (ALS-FTD-Q) を用いて認知機能と行動異常の関連を検討する．その他の臨床データと併せて ALS における認知障害，行動異常の全体像を明らかにする．

表

	ALS			ALS/FTD		
	Total	Bulbar type	Limb type	Total	ALS-FTD	FTD-ALS
Number	166	42	124	9	2	7
Age of onset (y)	68.5 (9.4)	69.6 (9.5)	68.1 (9.4)	67.4 (5.3)	69.0 (8.0)	67.4 (4.1)
Sex, M/F	98/68	21/21	77/47	3/6	1/1	2/5
School education, (y)	12.5 (2.4)	12.7 (2.3)	12.5 (2.4)	11.6 (2.7)	12.0 (0.0)	11.4 (3.1)
Bulbar involvement *	67.7%	100%	57.3%	89%	50%	100%
Duration (mo) median (range)	17.5 (3-593)	16.5 (4-121)	20.0 (3-593)	39.0 (7-68)	26.5 (7-47)	39.0 (7-68)
MoCA	23.1 (4.1)	23.2 (4.5)	23.1 (3.9)	13.2 (7.3) ^{§§§§§,####,!!!}	17.0 (4.0)	10.7 (7.8) ^{§§§§§,####,!!!}
FAB	13.2 (3.5)	13.5 (3.4)	13.1 (3.9)	5.1 (4.0) ^{§§§§§,####,!!!}	5.5 (0.5) ^{§§§}	5.0 (4.5) ^{§§§§§,##,!!}
ALS-FTD-Q	9.1 (9.2)	10.2 (10.2)	8.8 (8.8)	30.1 (15.4) ^{§§§§§,§}	22.5 (1.5)	32.7 (17.0) ^{§§§§§,§}
HAD anxiety	4.4 (4.4)	4.7 (4.1)	4.3 (4.5)	5.7 (4.0)	6.6 (6.6)	5.6 (2.9)
HAD depression	4.7 (4.2)	4.5 (3.6)	4.7 (4.3)	8.7 (5.3)	4.4 (4.4)	10.6 (4.5)
ALSFRS-R	35.7 (8.9)	36.9 (6.9)	35.4 (9.4)	30.0 (11.2) ^{§§}	24.0 (13.0)	32.0 (9.7)
%VC (%)	80.5 (26.3)	73.4 (25.2)	82.8 (26.2)	62.5 (17.2)	54.8 (14.4)	67.7 (16.9)
Verbal fluency	9.8 (6.0)	9.9 (5.3)	9.8 (6.2)	28.9 (27.7)	16.6 (3.0)	34.0 (31.3)

The patients registered as ALS and who showed bulbar onset was defined as the bulbar-type ALS, while the limb type means limb onset ALS. The ALS-FTD group presented initially with motor symptoms and subjects presented with behavioral changes was categorized as FTD-ALS.

Disease duration was expressed median month (range), other factors are expressed mean (SD).

* Bulbar involvement was defined as a score ≤ 11 on the 3 bulbar items of the ALSFRS-R.

§ $p < 0.05$, §§ $p < 0.01$, §§§ $p < 0.001$, §§§§ $p < 0.0001$ vs ALS (Total), respectively.

§ $p < 0.05$, §§ $p < 0.01$, §§§ $p < 0.0001$ vs ALS (Bulbar), respectively.

! $p < 0.05$, !! $p < 0.01$, !!! $p < 0.0001$ vs ALS (Limb), respectively.

B.研究方法

全国 19 施設の共同研究として集積した症例を解析した。ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R), MoCA, FAB, Hospital anxiety and depression scale (HADS), 呼吸機能検査, 語流暢性検査を実施し, 匿名化のうえ臨床情報を収集した。軽度障害 (mild impairment) 含めた解析のため, MoCA では (21 MoCA 25 を軽度障害とし, その両端に高度障害群と正常群を定義した。FAB では 11 FAB 15 を軽度障害, ALS-FTD-Q では 22 ALS-FTD-Q 28 を軽度障害とした。

(倫理面への配慮)主研究施設での倫理申請の上で, 各施設での倫理申請を行った。

C.研究結果および考察

今回の解析の対象を表に示す。軽度障害を含めた認知障害は, 登録された ALS 症例のうち MoCA および FAB とともに 65%以上の例が該当した。ALS-FTD-Q で評価した行動異常は, 軽度の例も含めると 12%に認められた。

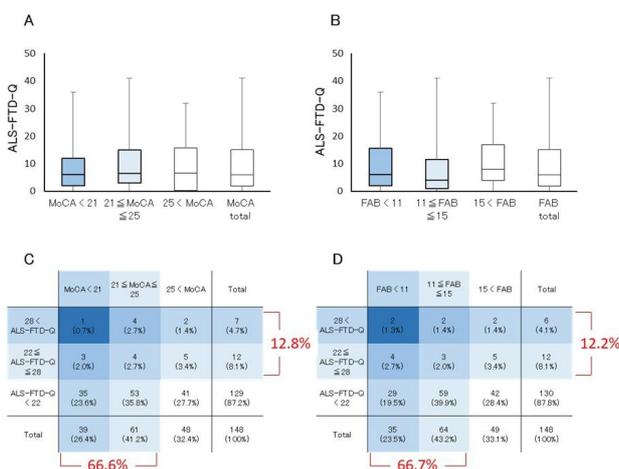


図 1 MoCA もしくは FAB の得点により 3 群に分けて, ALS-FTD-Q の得点をプロットした。認知機能の得点と行動障害の程度とは相関を認めなかった。更に ALS-FTD-Q の得点も 3 分割し, 患者の分布を調べたところ約 65%の患者で mild 異常の認知障害が, 約 12%の患者で mild 異常の行動異常が認められた。

65 歳で区切った 2 群で認知機能, 行動障害の検討を行うと, 認知機能は 65 歳以上で有意差をもって不良であり, この差は, 性, 経過月数, 教育歴を調整しても有意であった。一方行動異常は 65 歳以下のグループでより不良な傾向があったが統計的な有意差には至らなかった。

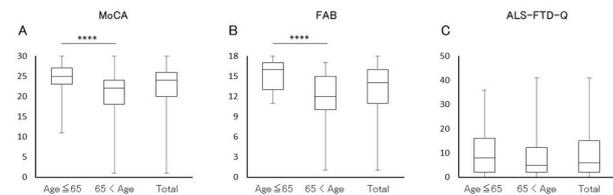


図 2 65 歳以下と 65 歳超の 2 群で, 認知機能 (MoCA および FAB) 行動異常 ALS-FTD-Q を比較した。認知機能は 65 歳以上で有意に不良であった (**** $p < 0.0001$)。行動異常には同様な傾向は認められなかった。

D.結論

軽度の異常を含めると ALS の 70%に認知障害, 行動異常のいずれかが認められた。より軽症な段階からの非薬物的あるいは薬物的な介入の重要性が指摘されるため, ALS においては認知障害, 行動異常の存在にいつその注意を払う必要がある。FTD では 65 歳以下発症という年齢が重要視されるが, ALS ではむしろ 65 歳より高齢で認知機能の障害が認められる割合が高い。

E.健康危険情報

なし

F.研究発表

1. 論文発表

Watanabe Y, et al: Japanese version of the ALS-FTD-Questionnaire (ALS-FTD-Q-J). J Neurol Sci 367: 51-55, 2016.

Watanabe Y, et al. Tetanus toxin fragments and Bcl-2 fusion proteins: cytoprotection and retrograde axonal migration. BMC Biotechnol. 18: 39, 2018.

2.学会発表

Japanese version of the ALS-FTD-questionnaire. Watanabe Y, et al. 27th International Symposium on ALS/MND, Dublin, December, 2016.

筋萎縮性側索硬化症および前頭側頭型認知症の行動・性格変化評価 (ALS-FTD-Q-J), 渡辺保裕ほか, 第57回神経学会学術大会 神戸 2016.

The ability of retrograde axonal migration and neuroprotection of tetanus toxin fragments and Bcl2 fusion proteins. Watanabe Y, et al. The XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, September, 2017.

日本語版 Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS), 渡辺保裕ほか, 第59回神経学会学術大会, 札幌, 2018.

3.著書その他

なし

G.知的所有権の取得状況 (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

パーキンソン病における非運動症状と QOL

研究分担者 望月秀樹
大阪大学大学院医学系研究科

研究要旨：

これまでパーキンソン病治療では、運動症状が注目されることが多かったが、近年は運動症状に対する治療法の開発に伴い、非運動症状が重要視されるようになってきた。しかし、実際それがどの程度患者の quality of life (QOL)に関連しているのかは十分に明らかになっていない。本研究では、大阪大学のパーキンソン病患者のデータベースを基に、統計手法や画像検査を併用することでパーキンソン病において QOL の主要な指標である PDQ-39 と、すくみ足その他、転倒に対する不安、自律神経症状や抑うつ傾向など非運動症状が関連していることを明らかにした。さらに、画像的手法により従来社会的活動や心の理論と関連しているとされてきた前部帯状回、右 Temporoparietal junction(TPJ)のネットワークが QOL と特に関連している可能性が示された。

A. 研究目的

パーキンソン病診療において、MDS-UPDRS part3 など運動症状が評価されることが従来多かったが、必ずしも運動症状とパーキンソン病患者の QOL、治療満足度は強く相関していない例もある。非運動症状にも注目し、QOL とどういった症状、臨床評価項目が関連しているのか、を明らかにすることが目的である。

B. 研究方法

大阪大学で蓄積しているパーキンソン病関連データベース 247 人を対象に、パーキンソン病 QOL の主な指標と考えられている PDQ-39 と他項目とのピアソン相関や 1 次線形重回帰分析、また多重共線性を避けるため機械学習法を用いて、主要に関連する項目を割り出した。また、PDQ-39 はその内部の項目自体が他の検査と重複していることもあり、ある程度の偽相関は避けられないことから因子分析を用いることで広い意味での QOL 関連因子を抽出し、その因子と resting state functional MRI のデータを用いて、Seed based correlation analysis(SCA)、Regions of interest(ROI) to ROI analysis、グラフ理論での次数中心性解析を行うことで関連する脳ネットワーク

を明らかにした。

C. 研究結果

転倒に対する不安の指標である ABCS、ADL の指標である MDS-UPDRS part2、すくみ足の指標である FOGQ、自律神経症状の指標である SCOPA-AUT、抑うつ傾向の指標である GDS と PDQ-39 は特に関連を示した。また fMRI の解析では前部帯状回と右 TPJ のネットワークが、因子分析で抽出した QOL 関連得点といずれの解析法でも有意な関連を示した。

D. 考察

PDQ-39 が運動症状を反映する検査よりもむしろ、非運動症状と相関していた点は直感とも合い、特に歩行の不安や自律神経症状に普段の診療から注目してケアし、リハビリ調整などの重要性が示された。また従来心の理論や social network として知られる前部帯状回と右 TPJ のネットワークが関連していたことは注目に値する。

E. 結論

パーキンソン病患者診療では特に非運動症状を意識し

た治療が QOL 向上に有効であり、関連する脳ネットワークもその事実を支持する。

F. 健康危険情報

特記なし

G. 研究発表

1. 論文発表

準備中

2. 学会発表

準備中

CBD mimics の検討， MDS 進行性核上性麻痺診断基準（MDS PSP diagnostic criteria） 日本語版の作成

研究分担者 下畑享良 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野教授

研究要旨

病理学的に診断された CBD mimics 32 症例を集積し，その症年齢，罹病期間，病理診断について確認を行い，各施設に詳細な情報の提供を依頼した．また MDS PSP diagnostic criteria は日本語化を行った．

A.研究目的

タウオパチーである進行性核上性麻痺（PSP），大脳皮質基底核変性症（CBD）は，近年，多彩な臨床像を呈しうること，各々に類似した臨床像を呈する mimics の存在が明らかになった．私は，CBD mimics の臨床・病理像の解析とそれに基づく新診断基準の提唱，MDS PSP criteria の日本語化を目指している．

B.研究方法

は病理学的に診断された CBD mimics 32 症例を集積し，発症年齢，罹病期間，病理診断についての検討を行った．は昨年度，行った用語についてアンケート調査等を参考に日本語訳を完成させ，さらに back translation を行った．

（倫理面への配慮）

各施設において倫理審査を行った．

C.研究結果

は発症年齢は 65.5 ± 10.5 歳，罹病期間は 7.7 ± 3.1 年であった．病理診断は PSP が 37%で，アルツハイマー病が 20%，globular glial tauopathy が 7%で，その他，レビー小体型認知症，Pick 病，FTLD-TDP/FUS，プリオン病を認めた．今後，これらの症例の臨床・画像的特徴の解析を進める予定

である．は日本語訳，back translation を完成させ，原著執筆者による内容の確認を依頼した．

D.考察

本邦では CBD mimics として PSP，アルツハイマー病が多いことが分かった．アルツハイマー病と CBD の鑑別はとくに難しいとする既報があり，生前，両者をどう鑑別するかの検討が必要である．

E.結論

CBD mimics 32 症例を集積した．また MDS PSP diagnostic criteria の日本語化，back translation を行った．

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

論文発表

下畑享良：神経内科 Clinical Questions & Pearls パーキンソン病 2019.1.1，中外医学社学会発表

Shimohata T et al. Background pathology of 'corticobasal degeneration (CBD) mimics'-Japanese validation study of CBD (J-VAC study)

H.知的所有権の取得状況（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

脊髄髄膜瘤の診療ガイドライン策定

研究分担者 埜中 正博 関西医科大学脳神経外科

研究要旨

脊髄髄膜瘤の診療ガイドライン策定

A. 研究目的

日本における脊髄髄膜瘤の診療については、従来施設間での治療方針が大きく異なることはなかった。しかし近年水頭症についてはVPシャントに代わり内視鏡下第3脳室開窓術を導入する施設が増えてきているなど、治療方針にばらつきがみられるようになってきている。そのためエビデンスを収集し、それぞれの治療法についての利点と欠点を十分に反映したガイドラインを定める必要性があると考えられる。

B. 研究方法

まずはガイドライン作成組織の編成を行う。メンバーは小児神経外科学会の学会員、および関連学会構成員、患者会の組織の中から選定する。引き続き疾患トピックの基本的特徴、並びにスコープを作成し、診療ガイドラインがカバーする内容を作成する。その中で重要臨床課題（クリニカルクエスチョン）を設定する。その重要臨床課題についてシステマチックレビューを行い、エビデンスの評価、統合を行う。この研究の読み込みと評価が中心となると予想される。その結果を受けて推奨を作成し、診療ガイドライン草案作成した上で、外部評価、およびパブリックコメント募集をへて公開する予定である。

（倫理面への配慮）

既発表済みの研究結果を解析するため、特に配慮すべき項目はない

C. 研究結果

作成目的の明確化、作成主体を決定した。またガイドライン作成のための組織編成を行った。メンバーは小児神経外科学会の学会員を中心に選定しているが、学会員以外のメンバーについては選定中である。現在はスコープの作成を行っているところである。

G. 研究発表 論文発表

1. Nonaka M, Asai A. Treatment of Arachnoid Cysts: Endoscopic Fenestration or Cyst-Peritoneal Shunt? No Shinkei Geka. 47(1) :39-48, 2019
2. Fukuoka T, Nonaka M, et al (他 66 名, 55 番目). Significance of molecular classification of ependymomas: C11orf95-RELA fusion-negative supratentorial ependymomas are a heterogeneous group of tumors Acta Neuropathol Commun. 6(1):134
3. Arita H, Nonaka M, et al. (他 24 名, 9 番目) Lesion location implemented magnetic resonance imaging radiomics for predicting IDH and TERT promoter mutations in grade II/III gliomas. Sci Rep 8(1): 11773, 2018.
4. Sasaki T, Nonaka M, et al. (他 24 名, 7 番目) Characteristics and outcomes of

elderly patients with diffuse gliomas: a multi-institutional cohort study by Kansai Molecular Diagnosis Network for CNS Tumors. J Neurooncol 2018. doi: 10.1007/s11060-018-2957-7.

5. Okita Y, Nonaka M, et al. (他9名, 8番目) Stereotactic image-based histological analysis reveals a correlation between 11C-methionine uptake and MGMT promoter methylation in non-enhancing gliomas. Oncol Lett 16(2): 1924-30, 2018.
6. 埜中正博. 二分脊椎 (脊髄髄膜瘤と脊髄脂肪腫) 小児科臨床 71 (査読なし)

学会発表

1. 埜中正博、他. 小児水頭症に対する内視鏡手術: 脈絡叢焼灼術はどのような変化をもたらすのか. 第25回日本神経内視鏡学会 (新潟)
2. 埜中正博、他. 小児水頭症に対する第三脳室底開窓術と脈絡叢焼灼術の利点と問題点. 日本脳神経外科学会 第77回学術総会
3. 宮田真友子、埜中正博、他. 出生前診断された脊髄髄膜瘤の長期予後の解析と胎児治療に向けた問題点の検討. 日本脳神経外科学会 第77回学術総会

H.知的所有権の取得状況 (予定を含む)

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））
神経変性疾患領域における基盤的調査研究班（分担）研究報告書

本態性振戦(重症)に関する研究

研究分担者 古和久典¹

共同研究者 岸真文²，深田育代¹，和田健二²，中島健二¹

所属：¹（独）国立病院機構松江医療センター・統括診療部・診療部長

² 鳥取大学医学部脳神経内科

研究要旨

[目的] 本態性振戦の中で稀少頻度と推定される「本態性振戦（重症）」の診療の質を高めるために，(a)本態性振戦の有病率，および(b)実際の治療状況を明らかにする．

[方法] (a)アンケート用紙と訪問診察による住民調査，(b)アンケートによる医療機関調査を実施した．

[結果と考察] (a)60歳以上における本態性振戦の有病率は約2%で，その半数以上で家族歴が認められた．

(b)「振戦のために，就労や日常生活に著しい障害を受けている」難治症例の存在が示唆された．

[結論] 本態性振戦に対する治療状況は十分満足できるとは言えず，更なる検討が必要である．

A．研究目的

本態性振戦は，姿勢時や動作時に手指や体の震えを呈することを特徴とするが，同様の震えを呈する疾患は多岐に渡るため，一般医で適切に診断されていることは多くない．現在，本疾患に対してベータ遮断薬や抗てんかん薬が経験的に用いられているが，患者満足度は高いとはいえない．さらに頻度は決して多くないがごく一部の患者において，薬剤抵抗性の難治なために，就労が継続できず日常生活にも支障をきたす症例を経験する．本研究では，本態性振戦の中で稀少頻度と推定される「本態性振戦（重症）」の診療の質を高めることを目的として，本態性振戦（重症）の定義，診断基準を作成し，その有病率，受療率，受診動機，生活への支障度，治療への満足度，症状の経時的変化の有無を明らかにするとともに，診療指針の改定を行うことである．

B．研究方法

本態性振戦(重症)について，平成30年度より新たな検討を開始した．

平成30年度は，有病率等の疫学調査を進めるに当

たり，(a)住民調査（population-based study）と，(b)医療機関調査（service-based study）を実施した．

(a)われわれが継続して行っているA町住民検診において，年1回実施している健康アンケート調査項目の中に震えに関する2項目，すなわち「からだで“ふるえている”ところがありますか．もしあればその部位を教えてください．」「“ふるえ”のために，日常生活で困ることがありますか．もしあれば具体的に教えてください．」を追加した調査用紙を作成した．郵送によって配布・回収し，震えがあると回答した住民の中で，了解が得られた全例に対して二次調査として神経学的診察等を実施して，実際の状態を評価した．両側性の手と前腕の姿勢時または運動時振戦で，肉眼的に観察でき持続的（原則として，3年以上）なものを本態性振戦と診断した．薬剤性が示唆された振戦は除外した．

(b)日本神経学会代議員に対して，2009年に実施した本態性振戦に関するアンケート（古和久典，ほか：本邦における本態性振戦の治療実態 会員へのアンケート調査結果報告．神経治療 27：229-237，2010）の内容を一部見直したものを作成した．アンケート用

紙の概要を郵送し、WEB 入力による回収方法で実施した。

方医により異なることが示された。

C. 研究結果

(a)住民調査 (population-based study)

2017 年度も A 町住民検診 (対象は 60 歳以上) に参加した 808 例に対してアンケート用紙を配布し、723 例の回収が行えた (回収率 89.5%)。そのうち、震えがあると回答した 81 例を対象に二次調査を進めた結果、66 例の所見を直接確認した。66 例中 25 例 (37.9%) は、異常感覚や痛み、麻痺といった振戦とは異なる病態を認めるか、あるいは有意な所見がなかった。本態性振戦と診断したのは 16 例で、うち 7 例 (43.8%) で家族歴を認めた。震えに気付いた平均年齢は 71.9 歳であった。16 例中 9 例 (56.3%) で筋強剛を伴った。螺旋課題に関しては、感度は低かったが特異度は高い状況であった。

(b)医療機関調査 (service-based study)

2017~2019 年度日本神経学会代議員 560 名に対してアンケート調査を依頼し、130 名から回答が得られた (回収率 23.2%)。

1)年間診療症例数 (表 1)

5~9 例の回答が最も多く、全体の 3 割であった。

経験症例数	回答数	(%)
0	2	1.5%
1~4	34	26.2%
5~9	40	30.8%
10~14	32	24.6%
15~19	10	7.7%
20以上	12	9.2%
記載なし	0	0.0%
計	130	100%

回答者の 2/3 で、「振戦のために、就労や日常生活に著しい障害を受けている」症例を 1 例以上経験していた。

2)内服治療薬の薬品名、初期投与量、通常の維持投与量、最大投与量 (表 2)

最も多いのはアロチノロールで、クロナゼパムが第 2 位の回答数であった。維持投与量の幅は大きく、処

内服薬	回答数	維持投与量(mg)		
		平均	最小	最大
アロチノロール	100	15.96	1	30
クロナゼパム	84	1.28	0.5	15
プロプラノロール	38	28.5	10	60
プリミドン	31	196.83	0.5	1000
ゾニサミド	23	101.1	25	400
ジアゼパム	6	4.67	2	6
エチゾラム	5	1.1	1	1.5
ガバペンチン	4	1000.0	400	1200
レベチラセタム	3	708.3	500	1125
バルプロ酸	2	300.0	200	400
アルプラゾラム	2	0.7	0.25	1.2
トリヘキシフェニジル	2	2.0	2	2
抑肝散エキス	2	6250.0	5000	7500
トピラマート	2	150	100	200
アマンタジン	1	150	150	150
プラミベキソールLA	1	1.5	1.5	1.5
カルバマゼピン	1	100.0	100	100
プロプラノロール徐放剤	1	60.00	60	60
ロメリジン	1	10.0	10	10
ロラゼパム	1	3.0	3	3
ピソプロロール	1	0.625	0.625	0.625
ロフラゼブ	1	1.5	1	2
ベランパネル	1	ND	ND	ND
プロマゼパム	1	ND	ND	ND
ND:記載なし				

3)内服治療薬による随伴症状・副作用

薬剤により頻度は異なるが、最も多いのはクロナゼパムで 113 件、内訳としては眠気 70 件、ふらつき 33 件などであった。さらにアロチノロール 70 件 (徐脈・ブロック 33 件、血圧低下・低血圧 20 件など)、プリミドン 34 件 (眠気 20 件、ふらつき 8 件など)、プロプラノロール 29 件 (徐脈・ブロック 13 件、血圧低下・低血圧 9 件など) が続いて多かった。

4)内服治療薬による併用療法

併用療法の組み合わせは、25 通りの回答があった。回答数 2 件以上の 7 件を表 3 に示す。アロチノロールとクロナゼパムの併用が最多数であった。

併用薬品名	回答数*
アロチノロール + クロナゼパム	43
アロチノロール + プリミドン	10
アロチノロール + ゾニサミド	10
プロプラノロール + クロナゼパム	8
クロナゼパム + プリミドン	4
クロナゼパム + ゾニサミド	4
プロプラノロール + プリミドン	3

*回答数2件以上を示した。

5)内服治療薬を併用療法する理由(表4)

併用する理由の最多は、「単剤で効果がない場合」であった。

併用理由	回答数
通常している	1
単剤で効果がない場合	70
単剤では副作用が生じる場合	9
不安が強い場合	3
記載なし	47
総計	130

6)ボトックス治療の有無

ボトックス治療に関する回答数は、以前にしたことあり5例、現在している1例、と少数であった。

7)外科的治療の有無(表5)

外科治療	回答数	症例数*
「ない」または記載なし	86	
「ある」	43	
視床破壊術	19	30
深部電極刺激術(DBS)	26	37
集束超音波治療(FUS)	9	5
その他		
ガンマナイフ	1	20
不明	1	

*症例数は回答があった例数のみ

外科的治療ありの回答が1/3あり、具体的にはDBS、視床破壊術、FUS、ガンマナイフによる施術が報告されていた。

D. 考察

今回の60歳以上の住民を対象とした調査によると、本態性振戦の有病率は約2%で、その半数以上で家族歴が認められた。

神経内科医に対して行った本態性振戦の治療状況に関するアンケート調査の結果からは、前回わが国で実施した2009年時と同様の傾向が示唆された。また、ある一定の頻度で「振戦のために、就労や日常生活に著しい障害を受けている」難治症例を経験していることが明らかとなった。

E. 結論

本態性振戦に対する治療状況は十分満足できるとは言えない。今後ガイドラインを作成し、本態性振戦、および本態性振戦(重症)の診断基準を整備することにより、現状では十分な治療効果が得られず社会的不利な立場にある本態性申請(重症)の頻度や病像をより詳細に明らかにしていく必要がある。

F. 健康危険情報 なし

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 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

AMED 研究班と共同で運用している Charcot-Marie-Tooth 患者登録システムの進捗状況と 当院成人患者コホートの臨床的・疫学的特徴の研究

中川正法¹⁾、能登祐一²⁾、辻 有希子²⁾、森井 芙貴子²⁾、水野敏樹²⁾

1) 京都府立医科大学附属北部医療センター

2) 京都府立医科大学大学院・医学研究科・神経内科学

「シャルコー・マリー・トゥース病の診療向上に関するエビデンスを構築する研究」班

研究要旨

「シャルコー・マリー・トゥース病の診療向上に関するエビデンスを構築する研究」班（代表研究者中川正法）と共同で、Charcot-Marie-Tooth 病（CMT）患者が自主的に登録する「CMT Patient Registry（CMTPR）」システム（cmt-japan.com）の運用から4年が経過した。2018年12月末で登録患者394名、回答アンケート478件となった。2012年～16年に当科でリクルートした成人CMT患者の約30%は、小児期になんらかの臨床症状を呈していたにも関わらず、それに関連する症状での医療機関の初診時期は50歳以降であるという特徴があった。5年間追跡したCMT患者15人のCMTNSの平均値は15.8点から18.9点に有意に増加（悪化）（ $p < 0.01$ ）していた。CMT市民公開講座を名古屋市、那覇市、東京で開催し、CMTの啓発とCMTPRの普及に努めた。2018年11月30日に韓国ソウル市にて第3回AOINCミーティングを行い、6カ国から25名以上の参加者があり、各国のCMT研究の状況報告と討論を行った。CMTPRの普及により、CMT患者の実数、国内分布・療養状況・生活状況、CMT患者の自然史が明らかになることが期待される。さらに、将来の臨床治験実施の体制整備と国際的な患者登録システムとの連携も可能と考える。

告する。患者登録に際しては、CMT患者会

A. 研究目的

「シャルコー・マリー・トゥース病の診療向上に関するエビデンスを構築する研究」班（代表研究者中川正法）と共同で、Charcot-Marie-Tooth 病（CMT）患者が自主的に登録する「CMT Patient Registry（CMTPR）」（cmt-japan.com）を構築し、CMT患者の診療状況・自然経過を明らかにし、エビデンスに基づいた臨床試験が行える体制を構築する。

B. 研究方法

CMT患者が自主的に病歴、現在の症状、遺伝子検査の結果などを登録するCMTPRシステムをシステム会社（富士通）と共同で構築し、運用を開始して4年が経過した。4年間の運用状況を報

と協力して行った。臨床的特徴の解析研究として、2012年から2016年に当科でリクルートした成人CMT患者のCMT neuropathy score（CMTNS）、CMT症状発現時期、身体的能力低下の自覚時期、医療機関への初診時期の情報を含めた臨床情報を解析した。多チャンネル表面筋電図によるデータ集積を行う。CMT市民公開講座を名古屋市、那覇市、東京で開催した。2018年11月30日に韓国ソウル市にて第3回AOINCミーティングを行った。

（倫理面への配慮）

調査研究の対象とする個人の人権（発症者および発症者の家族のプライバシーを厳重に保護す

るために、全てのアンケートは匿名化し、振り宛てた番号にてのみ取り扱うことなどを擁護する。研究への協力の有無に関わらず患者に対して不利益にならないよう配慮する。得られた結果の公表に当たっては個人が特定できないよう配慮する。本研究計画は京都府立医科大学臨床倫理委員会で承認されている (RBMR-C-818-3)。

C.研究結果

患者自身による WEB 登録に加えて、郵送による調査票の回収、調査研究班事務局からのメール調査、キュレーター (神経内科専門医) による電話調査を併用した。2018 年 12 月末で登録患者 394 名、回答アンケート 478 件となった。アンケート回答者数は、1 回のみ 250 名、2 回 98 名、3 回 53 名、4 回 34 名、5 回 22 名、6 回 13 名であった (図 1)。Modified Rankin Scale は、230 名中、0=8、1=103、2=40、3=62、4=14、5=20、6=0であった (図 2)。169 名が遺伝子検査を受けており、その内訳は PMP22 重複 75 例、GJB1 変異 15 例、MFN2 変異 13 例、MPZ 変異 9 例などであった。遺伝子検査中は 29 例であり、79 例が遺伝子検査を受けていなかった。

CMTPR システムの課題として、1) アンケート入力への負担、2) 登録 CMT 患者へのインセンティブ、3) 地域による偏り、4) 重症度の評価方法の検証、5) 臨床専門家・遺伝医学専門家による登録内容のチェック体制、6) 登録事務局体制の強化、7) 研究の継続性、8) アジア・オセアニア諸国 (AOINC) と共同で国際レジストリーの構築などがある。登録件数 0 県が 3 県 (2018 年 12 月現在) あり、地域による偏りをなくすためにも関連する大学や基幹病院の神経内科医への働きかけを強化する必要がある。登録 CMT 患者へのインセンティブとして、メールニュースの配信を行っている。

当科における成人 CMT 患者のおよそ 30% は、小児期になんらかの臨床症状を呈していたにも関わらず、それに関連する症状での医療機関の初

診時期は 50 歳以降であるという特徴があった。5 年間追跡できた CMT 患者 15 人の CMTNS の平均値は 5 年間で 15.8 点から 18.9 点に有意に増加 ($p < 0.01$) していた。

多チャンネル表面筋電図による取り組みも開始し、基礎データの集積を行った。

CMT 市民公開講座を名古屋市、那覇市、東京で開催し、患者、患者家族、研究者、装具作成者なども含めて合計 150 名以上の参加があった。神経内科医、リハビリテーション医、CMT 当事者の講演とリハ医、理学療法士による下肢装具の実地指導など行い、CMT の啓発と CMTPR の普及に極めて有効であったと考える。

2018 年 11 月 30 日に韓国ソウル市にて第 3 回 AOINC ミーティングを行った。6 カ国から 25 名以上の参加者があり、各国の CMT に対する取り組みと研究の状況が報告され、熱心な討議が行われた。

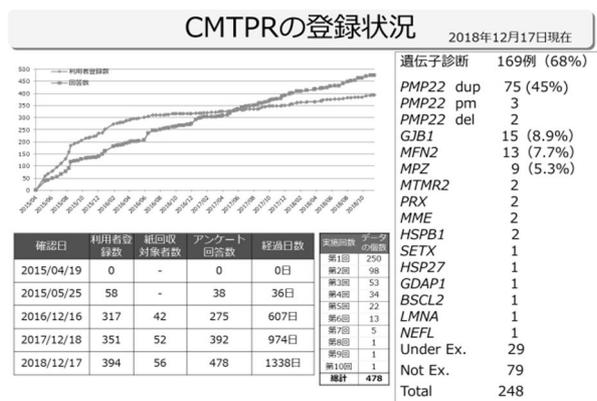


図 1. CMTPR の登録状況

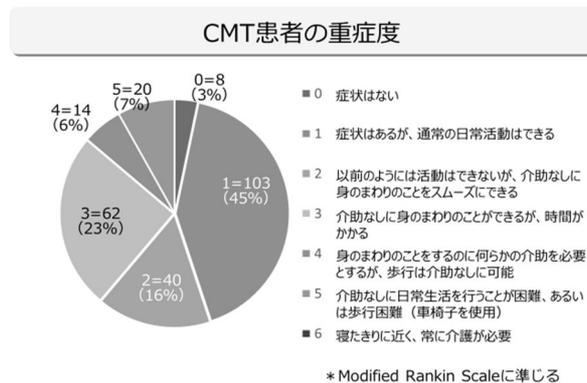


図 2. CMT 患者の重症度

D. 考察

CMT 患者レジストリーである CMT Patient Registry (CMTPR) は、CMT 患者が自主的に病歴、現在の症状、遺伝子検査の結果などを登録システムとして作成した。患者自身に登録して頂くために分かりやすい画面作成に苦慮した。インターネットを使っていない CMT 当事者も多く、郵送による手書き記入用紙の配布や研究班事務局からのメールや電話での対応が必要となった。登録件数 0 県が 3 県（昨年度の 6 県から 3 県に減少）あり、登録状況に地域による偏りが生じている。今後とも関連する大学や基幹病院の神経内科医・小児科医への働きかけを強化していきたい。

登録 CMT 患者へのインセンティブとして、メールニュースの配信を行っているが、ホームページへの CMT 関連情報の掲載も強化していく予定である。また、CMT 市民公開講座も継続して開催する予定である。

今後、アジア-オセアニア遺伝性ニューロパチー会議 (Asia-Oceanic Inherited Neuropathy consortium: AOINC) と連携して国際的な共同研究体制を構築し、将来的な臨床治験の体制を整える。なお、患者登録に際しては、今後も CMT 友の会と連携して行って行く。

CMT 患者の CMTNS、重症度の変化、神経エコーの変化等を含めた臨床情報の解析を継続していきたい。

E. 結論

CMTPR システムの開始・普及により、CMT 患者の実数および国内分布・療養状況・生活状況、CMT 患者の自然史が明らかになることが期待される。さらに、将来の臨床治験実施の体制整備と国際的な患者登録システムとの連携も可能と考える。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1 Higuchi Y, Nakagawa M, Yamaguchi M, Tsuji S, Takashima H et al. Mutations in COA7 cause spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy. Brain. 2018;141(6): 1622-1636.
- 2 Muraoka Y, Nakagawa M, Yamaguchi M, et al. Genetic screening of the genes interacting with Drosophila FIG4 identified a novel link between CMT-causing gene and long noncoding RNAs. Exp Neurol. 2018;310:1-13.
- 3 Yoshimura A, Nakagawa M, Takashima H, et al. Genetic profile and onset features of 1005 patients with Charcot-Marie-Tooth disease in Japan. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019;90(2):195-202.
- 4 中川正法。遺伝性ニューロパチー。Clinical Neuroscience 36(4): 462-463, 2018
- 5 中川正法。遺伝性感覚性ニューロパチー、遺伝性感覚・自律神経性ニューロパチー。Clinical Neuroscience 36(9): 1071-1074, 2018

2. 学会発表

国際学会

The 3rd Asian-Oceanic Inherited Neuropathy Consortium (AOINC). Yu-ichi Noto, Yukiko Tsuji, Toshiki Mizuno, Masanori Nakagawa. 「Natural history and biomarkers of inherited neuropathy in Japan」. Friday 30 November 2018, Seoul, Korea.

国内学会

中川正法、辻有希子，能登祐一，滋賀健介，水野敏樹。第 59 回日本神経学会学術大会 シンポジウム 26 Charcot-Marie-Tooth 病の最新の診断と治療。「Charcot-Marie-Tooth 病の患者登録システムの構築」。平成 30 年 5 月 25 日（金） さっぽろ芸術文化の館

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし

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
長谷川 一子	大脳皮質基底核変性症		神経変性疾患ハンドブック 神経難病へのエキスパート・アプローチ.	南江堂		2018	100-121
饗場郁子, 下畑 享良	疾患各論 A 大脳・基底核 3. 進行性核上性麻痺	水澤英洋	神経変性疾患ハンドブック 神経難病へのエキスパート・アプローチ	南江堂	東京	2018	83-99
金澤雅人, 小野 寺理, 饗場郁子	検査・診断 10. 関連疾患(1) 進行性核上性麻痺 臨床病型の多様性およびパーキンソン病との鑑別診断	服部信孝	日本臨牀 増刊号 パーキンソン病(第2版) 基礎・臨床研究のアップデート	日本臨牀社	東京	2018	330-337
饗場郁子, 櫻井圭太, 吉田眞理	進行性核上性麻痺	富本秀和, 松田博史, 羽生春夫, 吉田眞理	認知症イメージングテキスト 画僧と病理から見た疾患のメカニズム	医学書院	東京	2018	173-182
饗場郁子, 櫻井圭太, 吉田眞理	大脳皮質基底核変性症	富本秀和, 松田博史, 羽生春夫, 吉田眞理	認知症イメージングテキスト 画僧と病理から見た疾患のメカニズム	医学書院	東京	2018	183-191
岩木三保	地域における難病患者の相談窓口	隅田好美	よくわかる地域包括ケア	ミネルヴァ書房	京都市	2018	168-169
小久保康昌	10. 関連疾患(5) パーキンソン認知症複合		パーキンソン病(第2版) - 基礎・臨床研究のアップデート -	日本臨牀社	日本	2018	355-360
中村雅之, 佐野 輝	有棘赤血球舞蹈病	水澤英洋	神経変性疾患ハンドブック 神経難病へのエキスパートアプローチ	南江堂	東京	2018	157-169

服部信孝、武田篤、他		編集「パーキンソン病診断ガイドライン」作成委員会	パーキンソン病診断ガイドライン2018	医学書院	東京	2018	288
新井富生、村山繁雄他	図解 病理解剖ガイド	新井富生	図解 病理解剖ガイド	文光堂	東京	2018	1-176
森田光哉	原発性側索硬化症	水澤英洋	神経変性疾患ハンドブック 神経難病へのエキスパート・アプローチ	南江堂	東京	2018	212-220
吉田眞理	第3章 知っておきたい認知症の病理	富本秀和、松田博史、羽生春夫、吉田眞理	認知症イメージングテキスト画像と病理から見た疾患のメカニズム	医学書院	東京	2018	71-97
下畑享良	大脳皮質基底核症候群について診断方法などを教えてください。パーキンソン病との鑑別方法を教えてください	服部信孝	神経内科Clinical Questions & Pearls パーキンソン病	中外医学社	東京	2019	130-134

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
Mitsuzawa S, Akiyama T, Nishiyama A, Suzuki N, Kato M, Warita H, Izumi R, Osana S, Koyama S, Kato T, Suzuki Y, Aoki M.	<i>TARDBP</i> p.G376D mutation, found in rapid progressive familial ALS, induces mislocalization of TDP-43.	eNeurologicalSci;	11	20-22	2018
Shibuya K, Misawa S, Sekiguchi Y, Beppu M, Amino H, Suichi T, Suzuki Y I, Tsuneyama A, Kuwabara S	Prodromal muscle cramps predict rapid motor functional decline in amyotrophic lateral sclerosis	J Neurol Neurosurg Psychiatry	90(2)	242-243	2019
Sugiyama A, Sato N, Kimura Y, Ota M, Maekawa T, Sone D, Enokizono M, Murata M, Matsuda H, Kuwabara S	MR findings in the substantia nigra on phase difference enhanced imaging in neurodegenerative parkinsonism	Parkinsonism Relat Disord	48	10-16	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	Frequency and characteristics of the TBK1 gene variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis	Neurobiol Aging	64:158	e15-158	2018
Yamamoto T, Uchiyama T, Asahina M, Yamanaka Y, Hirano S, Higuchi Y, Kuwabara S.	Urinary symptoms are correlated with quality of life after deep brain stimulation in Parkinson's disease	Brain Behav.	8(12)	e01164	2018
Hijikata Y, Katsuno M, Suzuki K, Hashizume A, Araki A, Yamada S, Inagaki T, Ito D, Hirakawa A, Kinoshita F, Goshō M, Sobue G.	Treatment with Creatine Monohydrate in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy: Protocol for a Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial.	JMIR Res Protoc.	7(3)	e69.	2018
Hijikata Y, Hashizume A, Yamada S, Inagaki T, Ito D, Hirakawa A, Suzuki K, Atsuta N, Tsuboi T, Hattori M, Hori A, Banno H, Sobue G, Katsuno M	Biomarker-based analysis of preclinical progression in spinal and bulbar muscular atrophy	Neurology.	90(17)	e1501-e1509	2018
Xu Y, Halievski K, Katsuno M, Adachi H, Sobue G, Breedlove SM, Jordan CL.	Pre-clinical symptoms of SBMA may not be androgen-dependent: implications from two SBMA mouse models	Hum Mol Genet.	27(14)	2425-2442	2018
祖父江元、橋詰 淳、鈴木啓介、足立弘明、勝野雅央	球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) のリュープロレリンによる治療	脳神経内科	90	122-130	2019
Burden of rare variants in causative genes for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) accelerates age at onset of ALS.	Naruse H, Ishiura H, Mitsui J, et al.	J Neurol Neurosurg Psychiatry.			2018

Uenaka T, Satake W, Cha PC, Hayakawa H, Baba K, Jiang S, Kobayashi K, Kanagawa M, Okada Y, Mochizuki H, Toda T	<i>In silico</i> drug screening by using genome-wide association study (GWAS)-data repurposed dabrafenib, an anti-melanoma drug, for Parkinson's disease	Hum Mol Genet	27(22)	3974-3985	2018
Sasaki T, Shiota Y, Kodama S, Togashi N, Sugiyama Y, Tokushige SI, Inomata-Terada S, Terao Y, Ugawa Y, Toda T, Hamada M	Modulation of motor learning by a paired associative stimulation protocol inducing LTD-like effects	Brain Stimul	11(6)	1314-1321	2018
Nagayama H, Kano O, Murakami H, Ono K, Hamada M, Toda T, Sengoku R, Shimo Y, Hattori N	Effect of istradefylline on mood disorders in Parkinson's disease	J Neurol Sci.	396	78-83	2019
戸田達史	ニューロジェネティクスの歴史と展望	Clinical Neuroscience	別冊.36(2)	150-155	2018
戸田達史、佐竹渉	ゲノムワイド関連解析(GWAS)からの新展開、パーキンソン病の新展開—発症の分子機構と新規治療—	別冊医学のあゆみ		35-39	2018
戸田達史	疾患感受性の遺伝子同定	日本臨床増刊号	パーキンソン病(第2版)	140-145	2018
戸田達史	パーキンソン病の分子遺伝学	遺伝子医学	季刊27号復刻2号.9(1)	90-97	2019
中川正法	遺伝性ニューロパチー	Clinical Neuroscience	36(4)	462-463	2018
中川正法	遺伝性感覚性ニューロパチー、遺伝性感覚・自律神経性ニューロパチー	Clinical Neuroscience	36(9)	1071-1074	2018
Higuchi Y, Nakagawa M, Yamaguchi M, Tsuji S, Takashima H et al.	Mutations in COA7 cause spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy	Brain	141(6)	1622-1636	2018

Muraoka Y, Nakagawa M, Yamaguchi M et al.	Genetic screening of the genes interacting with Drosophila FIG4 identified a novel link between CMT-causing gene and long noncoding RNAs.	Exp Neurol	310	1-13	2018
Yoshimura A, Nakagawa M, Takashima H et al.	Genetic profile and onset features of 1005 patients with Charcot-Marie-Tooth disease in Japan.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	90(2)	195	2019
藤岡伸助, 坪井義夫, 饗場郁子	特集 4大認知症以外の「その他の認知症」について：診断をする際のポイントと最近の知見 大脳皮質基底核変性症（CBD）/ 進行性核上性麻痺（PSP）の臨床	老年精神医学雑誌	29(6)	603-612	2018
Nakazeki F, Tsuge I, Horie T, Imamura K, Tsukita K, Hotta A, Baba O, Kuwabara Y, Nishino T, Nakao T, Nishiga M, Nishi H, Nakashima Y, Ide Y, Koyama S, Kimura M, Tsuji S, Naitoh M, Suzuki S, Izumi Y, Kawarai T, <u>Kaji R</u> , Kimura T, Inoue H, Ono K.	<i>MiR-33a</i> is a therapeutic target in SPG4-related hereditary spastic paraplegia human neurons.	Clin Sci (Lond)	133	583-595	2019
岩木三保、小早川優子、吉良潤一	筋萎縮性側索硬化症の医療ニーズと地域医療資源調査：難病医療コーディネーターへのニーズに焦点をあてて	日本難病医療ネットワーク学会機関誌	第4巻2号	38-43	2018
Miho IWAKI, Yoko HATONO	Construction of a Positive Perception Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis Caregivers	The Japanese Society of Medical Networking for Intractable Diseases	第5巻2号	15-27	2018
Hata Y, Ma N, Yoneda M, Morimoto S, Okano H, Murayama S, Kawanishi S, Kuzuhara S, Kokubo Y.	Nitrative Stress and Tau Accumulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism-Dementia Complex (ALS/PDC) in the Kii Peninsula, Japan	Front Neurosci.	11	751	2018
Hitoshi Shinotoh, Hitoshi Shimada, Yasumasa Kokubo, et al.	Tau imaging detects distinctive distribution of tau pathology in ALS/PDC on the Kii Peninsula, Japan	Neurology	92	e136-e147	2019

Yasumasa Kokubo	Amyotrophic Lateral Sclerosis / Parkinsonism-Dementia Complex (ALS/PDC) of Guam, West New Guinea, and the Kii peninsula of Japan	Guam Medical Journal	1		2019
Okamoto K, Fukuda M, Saito I, Urate R, Maniwa S, Usui D, Motoki T, Jogamoto T, Aibara K, Hosokawa T, Konishi Y, Arakawa R, Mori K, Ishii E, Saito K, Nishio H.	Incidence of infantile spinal muscular atrophy on Shikoku Island of Japan.	Brain Dev.	41(1):	36-42	2019
Harahap NI, Niba ET, Rochmah MA, Wijaya YO, Saito T, Saito K, Awano H, Morioka I, Iizima K, Lai PS, Matsuo M, Nishio H, Shinohara M.	Intron-retained transcripts of the spinal muscular atrophy genes, SMN1 and SMN2.	Brain Dev	40(8):	670-677	2018
Otsuki N, Arakawa R, Kaneko K, Aoki R, Arakawa M, Saito K.	A new biomarker candidate for spinal muscular atrophy: identification of a peripheral blood cell population capable of monitoring the level of survival motor neuron protein	PLOS ONE	13(8)	e0201764	2018
Yabe I, Yaguchi H, Kato Y, Miki Y, Takahashi H, Tanikawa S, Shirai S, Takahashi I, Kimura M, Hama Y, Matsushima M, Fujioka S, Kano T, Watanabe M, Nakagawa S, Kunieda Y, Ikeda Y, Hasegawa M, Nishihara H, Ohtsuka T, Tanaka S, Tsuboi Y, Hatakeyama S, Wakabayashi K, <u>Sasaki H.</u>	Mutations in bassoon in individuals with familial and sporadic progressive supranuclear palsy-like syndrome.	Sci Rep	8	819	2018
Taniguchi D, Hatano T, Kamagata K, Okuzumi A, Oji Y, Mori A, Hori M, Aoki S, Hattori N:	Neuromelanin and Midbrain Volumetry in Progressive Supranuclear Palsy and Parkinson's Disease.	Mov Disord	33	1488-1492	2018
Okuzumi A, Kurosawa M, Hatano T, Takanashi M, Nojiri S, Fukuhara T, Yamanaka T, Miyazaki H, Yoshinaga S, Furukawa Y, Shimogori T, Hattori N, Nukina N:	Rapid dissemination of alpha-synuclein seeds through neural circuits in an in-vivo prion-like seeding experiment.	Acta Neuropathol Commun.	6	96	2018

波田野琢、服部信孝	【パーキンソン病と類縁疾患良くなる、良くするパーキンソン病】実地医家が知っておくべきパーキンソン病の現在. パーキンソン病診療ガイドライン	Medical Practice	5	360-367	2018
波田野琢、斉木臣二、服部信孝	【Parkinson 病の診断と治療 update】 Parkinson 病のバイオマーカー	神経内科	89	227-233	2018
波田野琢、服部信孝	【パーキンソン病の最新情報】[第 2 部]早期治療はどうあるべきか。	難病と在宅ケア	24	8-11	2018
波田野琢、服部信孝	【神経系のトランスポーター Up to date】トランスポーターと疾患 パーキンソン病	Clinical Neuroscience	36	715-719	2018
下泰司、波田野琢、武田篤、服部信孝	【パーキンソン病(第 2 版)-基礎・臨床のアップデート-】治療 新しいガイドライン	日本臨床	76 巻 増刊 4 パーキンソン病	403-407	2018
波田野琢、服部信孝	【パーキンソン病(第 2 版)-基礎・臨床のアップデート-】治療 早期パーキンソン病治療	日本臨床	76 巻 増刊 4 パーキンソン病	408-412	2018
波田野琢、下泰司、武田篤、服部信孝.	Parkinson 病 新規の診療ガイドライン Parkinson 病の運動症状の治療方針	神経治療学	35 巻 3 号	265-271	2018
保住 功	特発性基底核石灰化症の病態解明の進歩	BRAIN and NERVE	71(1)	59-66	2019
Nishino J, Kochi Y, Shigemizu D, Kato M, Ikari K, Ochi H, Noma H, Matsui K, Morizono T, Boroevich KA, Tsunoda T, Matsui S.	Empirical Bayes estimation of semi-parametric hierarchical mixture models for unbiased characterization of polygenic disease architectures.	Front Genet.	9	115	2018
Nishino J, Ochi H, Kochi Y, Tsunoda T, Matsui S.	Sample size for successful genome-wide association study of major depressive disorder.	Front Genet.	9	227	2018
Uchino A, Ogino M, Takahashi-Fujigasaki J, Oonuma S, Kanazawa N, Kajita S. Ichinoe M, Hasegawa M, Nishiyama K, Murayama S	Pathological and immunoblot analysis of phosphorylated TDP-43 in sporadic amyotrophic lateral sclerosis with pallido-nigro-luysian degeneration.	Neuropathology	38(2)	171-178	2018

Morimoto S, Hatsuta H, Motoyama R, Kokubo Y, Ishiura H, Tsuji S, Kuzuhara S, Murayama S	Optineurin pathology in the spinal cord of amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex patients in Kii Peninsula, Japan.	Brain Pathol	28(3)	422-426	2018
Morimoto S, Takao M, Nishina Y, Sakurai K, Komiya T, Kanemaru K, Murayama S	Spinocerebellar ataxia type 2 presenting with rapidly progressing muscle weakness and muscular atrophy.	Geriatr Gerontol Int	18(2)	361-364	2018
Zhao Y, Perera G, Takahashi-Fujigasaki J, Mash DC, Paul J, Vonsattel G, Uchino A, Hasegawa K, Nichols RJ, Holton JL, Murayama S, Dzamko N, Halliday GM	Reduced LRRK2 in association with retromer dysfunction in postmortem brain tissue from LRRK2 mutation carriers.	Brain	141(2)	486-495	2018
Morimoto S, Hatsuta H, Kokubo Y, Nakano Y, Hasegawa M, Yoneda M, Hirokawa Y, Kuzuhara S, Shiraishi T, Murayama S	Unusual tau pathology of the cerebellum in patients with amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex from the kii peninsula, Japan.	Brain Pathol	28(2)	287-291	2018
Ren Q, Ma M, Yang J, Nonaka R, Yamaguchi A, Ishikawa KI, Kobayashi KS, Murayama S, Hwang H, Saiki S, Akamatsu W, Hattori N, Hammock BD, Hashimoto K	Soluble epoxide hydrolase plays a key role in the pathogenesis of Parkinson's disease.	Proc Natl Acad Sci U S A.	115(25)	5815-5823	2018
Matsubara H, Izumi Y, Murayama S	Amyotrophic lateral sclerosis of long clinical course clinically presenting with progressive muscular atrophy.	Neuropathology	39(1)	47-53	2019
村山繁雄, 齊藤祐子	【認知症の疫学研究とこれからの課題】疫学神経病理の認知症研究への貢献	老年精神医学雑誌	29(4)	391-401	2018
Iwase T, <u>Yoshida M</u> , Hashizume Y, Yazawa I, Takahashi S, Ando T, Ikeda T, Nokura K.	Intracranial vascular calcification with extensive white matter changes in an autopsy case of pseudopseudohypoparathyroidism.	Neuropathology	39(1)	39-46	2019
Iwasaki Y, Deguchi A, Mori K, Ito M, Kawai Y, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, <u>Yoshida M</u> .	Autopsied centenarian case of Alzheimer's disease combined with hippocampal sclerosis, TDP-43, and α -synuclein pathologies.	Neuropathology	38(6)	653-659	2018

Yokoi T, Watanabe H, Yamaguchi H, Bagarinao E, Masuda M, Imai K, Ogura A, Ohdake R, Kawabata K, Hara K, Riku Y, Ishigaki S, Katsuno M, Miyao S, Kato K, Naganawa S, Harada R, Okamura N, Yanai K, <u>Yoshida M</u> , Sobue G.	Involvement of the Precuneus/Posterior Cingulate Cortex Is Significant for the Development of Alzheimer's Disease: A PET (THK5351, PiB) and Resting fMRI Study.	Front Aging Neurosci.	10	304	2018
Azuma Y, Tokuda T, Kushimura Y, Yamamoto I, Mizuta I, Mizuno T, Nakagawa M, Ueyama M, Nagai Y, Iwasaki Y, <u>Yoshida M</u> , Pan D, <u>Yoshida H</u> , Yamaguchi M.	Hippo, Drosophila MST, is a novel modifier of motor neuron degeneration induced by knockdown of Caz, Drosophila FUS.	Exp Cell Res.	371(2)	311-321	2018
Watanabe H, Riku Y, Hara K, Kawabata K, Nakamura T, Ito M, Hirayama M, <u>Yoshida M</u> , Katsuno M, Sobue G.	Clinical and Imaging Features of Multiple System Atrophy: Challenges for an Early and Clinically Definitive Diagnosis.	J Mov Disord.	11(3)	107-120.	2018
Iwasaki Y, Deguchi A, Mori K, Ito M, Kawai Y, Mimuro M, <u>Yoshida M</u> .	Pathological diagnosis of combined Alzheimer's disease and argyrophilic grain dementia in a very elderly man who presented with advanced behavioural and psychological symptoms.	Psychogeriatrics.	18(5)	421-426	2018
Sano K, Atarashi R, Satoh K, Ishibashi D, Nakagaki T, Iwasaki Y, <u>Yoshida M</u> , Murayama S, Mishima K, Nishida N.	Prion-Like Seeding of Misfolded α -Synuclein in the Brains of Dementia with Lewy Body Patients in RTQUIC.	Mol Neurobiol.	55(5)	3916-3930	2018
Watanabe Y, et al.	Tetanus toxin fragments and Bcl-2 fusion proteins: cytoprotection and retrograde axonal migration.	BMC Biotechnol.	18	39	2018
埜中正博	二分脊椎 (脊髄髄膜瘤と脊髄脂肪腫)	小児科臨床	71 卷		2018
Nonaka M, Asai A	4)Treatment of Arachnoid Cysts:Endoscopic Fenestration or Cyst-Peritoneal Shunt?	<i>No Shinkei Geka</i>	47(1)	39-48	2019
Fukuoka T, Nonaka M, et al.	Significance of molecular classification of ependymomas: C11orf95-RELA fusion-negative supratentorial ependymomas are a heterogeneous group of tumors	Acta Neuropathol Commun.	6(1)	134	2018

Arita H, Nonaka M, et al.	Lesion location implemented magnetic resonance imaging radiomics for predicting IDH and TERT promoter mutations in grade II/III gliomas.	Sci Rep	8(1)	11773	2018
Sasaki T, <u>Nonaka M</u> , et al.	Characteristics and outcomes of elderly patients with diffuse gliomas: a multi-institutional cohort study by Kansai Molecular Diagnosis Network for CNS Tumors.	<i>J Neurooncol</i>	140	329-339	2018
Okita Y, Nonaka M, et al.	Stereotactic image-based histological analysis reveals a correlation between 11C-methionine uptake and MGMT promoter methylation in non-enhancing gliomas.	<i>Oncol Lett</i>	16(2)	1924-1930	2018

令和元年5月7日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 (独)国立病院機構松江医療センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 中島 健二 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 神経変性疾患領域における基盤的調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) (独)国立病院機構松江医療センター ・ 院長

(氏名・フリガナ) 中島 健二 ・ ナカシマ ケンジ

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"/>	松江医療センター	<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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	松江医療センター	<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。

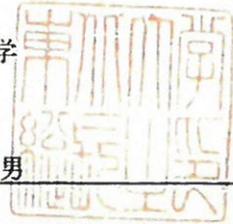
平成31年 3月 7日

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 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
- 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) 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

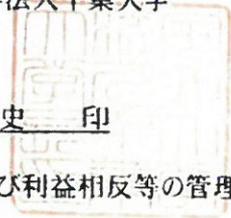
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理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

機関名 国立大学法人千葉大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 徳久 剛史 印



次の職員の名平成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 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究院・教授
(氏名・フリガナ) 桑原 聡 (クワバラ 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<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"/>	千葉大学	<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。

平成 31 年 3 月 7 日

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長**

氏名 **門松 健治** 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 神経変性疾患領域における基盤的調査研究

3. 研究者名 （所属部局・職名）大学院医学系研究科・特任教授

（氏名・フリガナ）祖父江 元・ソブエ ゲン

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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<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。

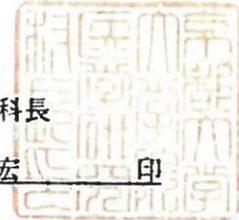
2019年3月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職名 医学研究科長

氏名 岩井 一宏 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 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学研究科・教授
(氏名・フリガナ) 高橋 良輔 (タカハシ リョウスケ)

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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<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。

平成 31 年 2 月 8 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 五神 真 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 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 医学部附属病院・特任教授
（氏名・フリガナ） 辻 省次・ツジ ショウジ

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"/>	東京大学	<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"/>	東京大学	<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。

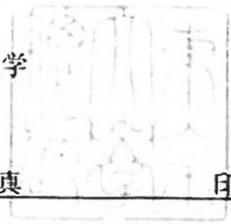
平成 31 年 3 月 7 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 真 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 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・教授
(氏名・フリガナ) 戸田 達史・トダ タツシ

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"/>	東京大学	<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"/>	東京大学	<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

平成31年 1月 23日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都府公立大学法人
京都府立医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 竹中 洋 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 神経変性疾患領域における基盤的調査研究（H29-難治等(難)一般-033）

3. 研究者名（所属部局・職名） 京都府立医科大学附属北部医療センター・病院長

（氏名・フリガナ） 中川 正法・ナカガワ マサノリ

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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<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。

H31年 3月 11日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人国立病院機構
相模原病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 金田 悟郎 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 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
3. 研究者名 （所属部局・職名）神経内科・医長
（氏名・フリガナ）長谷川 一子・ハセガワ カズコ

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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<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"/>	相模原病院倫理審査委員会	<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。

平成31年 3月 8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人新潟大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 高橋 姿 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 神経変性疾患領域における基盤的調査研究班

3. 研究者名 （所属部局・職名）脳研究所・教授

（氏名・フリガナ）池内 健（イケウチ タケシ）

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"/>	新潟大学	<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 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。

平成31年 3月 15日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人国立病院機構

東名古屋病院

所属研究機関長 職名 病院長

氏名 今井 常夫



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 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 神経内科・リハビリテーション部長
(氏名・フリガナ) 饗場 郁子・アイバイコ

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"/>	国立病院機構東名古屋病院	<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"/>	国立病院機構東名古屋病院	<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。

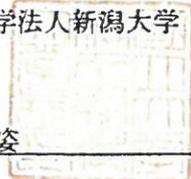
平成 31年 3月 25日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人新潟大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 高橋 姿 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 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 新潟大学脳研究所・教授
(氏名・フリガナ) 小野寺 理・オノデラ オサム

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"/>	新潟大学	<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 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。

平成31年 3月12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 徳島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 野地 澄晴



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 神経変性疾患領域における基盤的調査研究

3. 研究者名（所属部局・職名） 徳島大学・特命教授

（氏名・フリガナ） 梶 龍児・カジ リュウジ

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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<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。

機関名 国立大学法人九州大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 久保千春 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 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究院・教授
(氏名・フリガナ) 吉良 潤一・キラ ジュンイチ

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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<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。

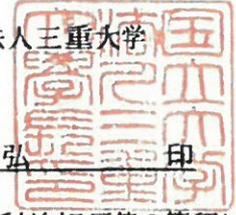
平成31年 3月 12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人三重大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 駒田 美弘 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 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
- 研究者名 （所属部局・職名） 地域イノベーション学研究所・招へい教授
（氏名・フリガナ） 小久保 康昌・コクボ ヤスマサ

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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<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"/>	三重大学	<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。

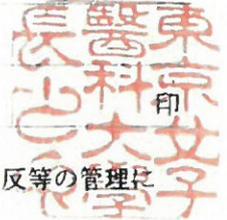
平成 31 年 3 月 5 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 吉岡 俊正



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 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床ゲノムセンター・所長・特任教授
(氏名・フリガナ) 斎藤 加代子・ サイトウ カヨコ

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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<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"/>	東京女子医科大学	<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。

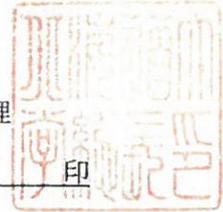
平成 31 年 3 月 28 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北海道大学

所属研究機関長 職 名 総長職務代理

氏 名 笠原 正典



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 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究院・特任教授
(氏名・フリガナ) 佐々木 秀直・ササキ ヒデナオ

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"/>	北海道大学	<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"/>	北海道大学	<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。

2019年 3月 10日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人鹿児島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 前田 芳實 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 神経変性疾患領域における基礎的調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医歯学域医学系・教授
(氏名・フリガナ) 佐野 輝 (サノ アキラ)

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"/>	鹿児島大学	<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"/>	鹿児島大学	<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。

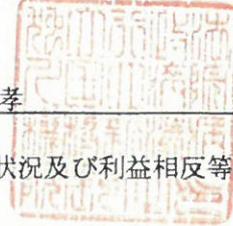
平成 31 年 4 月 10 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人国立病院機構新潟病院

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 中島 孝 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 神経変性疾患領域における基盤的調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 院長

(氏名・フリガナ) 中島 孝・ナカジマ タカシ

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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<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。

平成31年 2月28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京慈恵会医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 松藤 千弥



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 神経変性疾患領域における基盤的調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・講師

(氏名・フリガナ) 野中 雄一郎 (ノナカ ユウイチロウ)

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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<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"/>	東京慈恵会医科大学	<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。

2019年4月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 新井 一



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 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 大学院医学研究科・教授
（氏名・フリガナ） 服部 信孝 （ハツトリ ノブタカ）

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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<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"/>	順天堂大学	<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。

平成31年 3月 8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 岐阜薬科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 稲垣 隆司



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 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 薬物治療学・教授
(氏名・フリガナ) 保住 功・ホズミ イサオ

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"/>	岐阜薬科大学、岐阜大学	<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"/>	岐阜薬科大学、岐阜大学、富山県立大学	<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。

平成 31 年 3 月 4 日

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長**
氏名 **門松健治** 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 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
- 研究者名 （所属部局・職名） 医学系研究科・教授
（氏名・フリガナ） 松井 茂之 ・ マツイ シゲユキ

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 type="checkbox"/>	国立病院機構松江医療センター	<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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	国立病院機構松江医療センター	<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

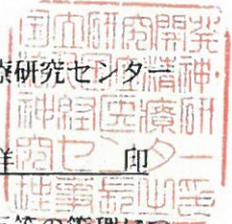
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理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

令和元年 5月 21日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人
 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 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
- 研究者名（所属部局・職名）国立精神・神経医療研究センター 病院長
 （氏名・フリガナ） 村田 美穂（ムラタ ミホ）

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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<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"/>	国立精神・神経医療研究センター	<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：)

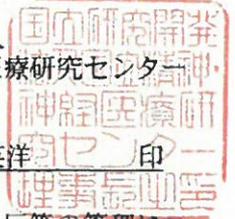
（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年3月15日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人
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。

- 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 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
- 3. 研究者名（所属部局・職名）病院 脳神経内科診療部・第六神経内科医長
(氏名・フリガナ) 西川典子（ニシカワノリコ）

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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<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"/>	国立精神・神経医療研究センター	<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 27日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 井藤 英喜

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 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
- 研究者名 （所属部局・職名）神経内科・バイオリソースセンター・高齢者ブレインバンク（神経病理）・部長
（氏名・フリガナ）村山 繁雄 ・ ムラヤマ シゲオ

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"/>	新潟脳研分子遺伝	<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"/>	東京都健康長寿医療センター	<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。

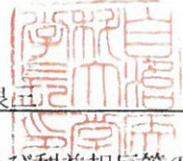
2019年 3月 4日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 自治医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永井 良正 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 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
- 3. 研究者名 （所属部局・職名）自治医科大学 リハビリテーションセンター／神経内科 准教授
（氏名・フリガナ）森田 光哉 モリタ ミツヤ

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"/>	自治医科大学	<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 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。

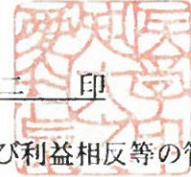
平成31年3月15日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 愛知医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 佐藤啓三 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 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
3. 研究者名 （所属部局・職名） 加齢医科学研究所・教授
（氏名・フリガナ） 吉田眞理（ヨシダ マリ）

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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<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"/>	愛知医科大学	<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。

平成31年1月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人鳥取大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 豊島 良太



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 神経変性疾患領域における基盤的調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・脳神経医科学講座 脳神経内科学分野・講師

(氏名・フリガナ) 渡辺 保裕・ワタナベ ヤスヒロ

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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<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"/>	鳥取大学	<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

平成 31 年 1 月 29 日

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職 名 大学院医学系研究科長

氏 名 金田 安史 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 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
- 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) 望月秀樹・モチヅキヒデキ

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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<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"/>	大阪大学	<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

平成 31 年 2 月 4 日

機関名 国立大学法人岐阜大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 岩間 享 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 神経変性疾患領域における基盤的調査研究班

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) 下畑 享良 ・ シモハタ タカヨシ

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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<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"/>	岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会	<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。

平成30年4月4日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 関西医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 友田 幸一



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 神経変性疾患領域における基盤的調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・診療教授

(氏名・フリガナ) 埜中 正博・ノナカ マサヒロ

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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<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。

令和元年5月7日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 (独)国立病院機構松江医療センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 中島 健二

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 神経変性疾患領域における基盤的調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 統括診療部 ・ 診療部長

(氏名・フリガナ) 古和 久典 ・ コワ ヒサノリ

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"/>	松江医療センター	<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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	松江医療センター	<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。