

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

多系統蛋白質症(MSP)患者の全国実態調査と
診療体制構築に関する研究

令和2年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山下 賢

令和3年(2021)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

多系統蛋白質症(MSP)患者の全国実態調査と診療体制構築に関する研究 …… 1

山下 賢

熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学講座

(資料1) MSP 診断基準

(資料2) 一次調査アンケート項目

(資料3) 二次調査アンケート項目

II. 分担研究報告

1. オートファジー促進薬を用いた多系統蛋白質症治療効果の検証 …… 17

山下 賢

熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学講座

2. *HNRNPA1* 変異を伴う多系統蛋白質症 (MSP3 型) 新規家系の同定 …… 22

青木 正志

東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野

3. *VCP* 遺伝子変異陽性 5 家系の遺伝子型と臨床像について …… 27

勝野 雅央

名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学

4. *VCP* 遺伝子変異症例の臨床的特徴の検討 …… 31

高橋 祐二

国立精神・神経医療研究センター 病院 脳神経内科

5. 骨パジェット病患者でリセドロネート治療開始以降の

長期臨床像の縦断的把握 …… 33

橋本 淳

独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 …… 34

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
多系統蛋白質症 (MSP) 患者の全国実態調査と診療体制構築に関する研究班
総括研究報告書

多系統蛋白質症 (MSP) 患者の全国実態調査と 診療体制構築に関する研究

研究代表者 山下 賢 熊本大学大学院生命科学研究部脳神経内科学 准教授

研究要旨 多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy: MSP) は、筋や骨、中枢神経系など多臓器に蛋白凝集体を形成する希少遺伝性疾患である。本疾患の原因として、*VCP* や *hnRNPA2B1*、*hnRNPA1*、*SQSTM1*、*MATR3* などの遺伝子変異が同定されている。本研究の目的は、平成 29～30 年度厚労省難治性疾患等政策研究事業「多系統蛋白質症(MSP)の疾患概念確立および診断基準作成、診療体制構築に関する研究」班において確定された診断基準に基づいて、全国規模の疫学調査により MSP 患者の実態把握を行うとともに、適切な診断と治療の周知を目的とする「MSP 診療の手引き」を作成することである。本年度の成果として、疫学調査の方法と項目について検討を重ねた上で、本邦における MSP の実態解明調査の一次および二次調査項目を確定した。令和 3 年度中に全国規模の実態調査を行い、MSP 患者の現状を把握するとともに「MSP 診療の手引き」を発行し、本疾患概念の国際的コンセンサスの獲得と指定難病への登録を目指す。

研究分担者

青木 正志 (東北大学大学院医学系研究科
神経内科学分野 教授)
勝野 雅央 (名古屋大学大学院医学系研究科
神経内科学 教授)
高橋 祐二 (国立精神・神経医療研究センター
病院脳神経内科 特命副院長・
脳神経内科診療部長)
橋本 淳 (国立病院機構大阪南医療センター
統括診療部長)

定されていないため、典型的症候に乏しい症例では診断に苦慮する。近年の分子遺伝学の進歩によって MSP の原因遺伝子 (*VCP* や *hnRNPA2B1*、*hnRNPA1*、*SQSTM1*、*MATR3*) が同定され、治療を目指した病態研究が進展しているが、一方で正確な診断に基づく疫学や自然歴の情報を得ることが難しく、新規治療法を確立するために必要な臨床研究の実施が困難である。平成 29～30 年度厚労省難治性疾患等政策研究事業「多系統蛋白質症 (MSP) の疾患概念確立および診断基準作成、診療体制構築に関する研究」班において、我々は本邦における MSP の実態を解明する調査研究目的の臨床診断基準を策定するとともに、本邦における MSP 症例を集積することによって MSP の病態を臨床病理学的に解析し、さらに MSP の病態を再現するマウスモデルや患者 iPS 細胞由来の細胞モデルの確立、エクソーム解析を含む遺伝学的解析など症例に基づいた病態研究の基盤を確立した。

A. 研究目的

「骨パジェット病および前頭側頭型認知症を伴う封入体ミオパチー」は、骨格筋や骨、中枢神経障害を示す疾患として認識されてきた。しかし本疾患はそれらの症候に留まらず、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) や末梢神経障害、パーキンソンズムなど多彩な神経症状も呈することから、2013 年に多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy: MSP) と称する疾患概念が提唱された (Kim HJ. et al., Nature 2013)。しかし MSP の疾患概念は国際的なコンセンサスに至っておらず、診断基準も策

本研究の目的は、学会承認を通して確定された診断基準に基づいて全国規模の疫学調査により MSP 患者の実態把握を行うとともに、適切な診断

と治療の周知を目的とする「MSP 診療の手引き」を作成することである。最終的には関連学会、医療従事者、患者および国民への啓発を通して、本疾患概念の国際的コンセンサスの獲得と指定難病への登録を目指す。

B. 研究方法

1) 全国疫学調査による MSP 患者の実態把握

申請者は「多系統蛋白質症(MSP)の疾患概念確立および診断基準作成、診療体制構築に関する研究」班において診断基準の作成を行い、A. (行動異常型) 前頭側頭型認知症 (FTD) および B. 運動ニューロン疾患、C. 封入体ミオパチー、D. 骨パジェット病のそれぞれの疾患について具体的な必須条件を明確にした上で、診断カテゴリーとして神経疾患 (A もしくは B)、筋疾患 (C)、もしくは骨疾患 (D) のいずれか 2 つ以上を満たすものを「Definite」、各疾患のいずれか 1 つ以上と責任遺伝子の既知の病的変異を満たすもの、あるいは、神経疾患 (A もしくは B)、筋疾患 (C)、もしくは骨疾患 (D) のいずれか 2 つ以上を有し、A～D のいずれかの家族歴を有するものを「Probable」、各疾患のいずれか 1 つ以上を満たし、責任遺伝子の病的意義が不明な新規変異を認めるものを「Possible」と定義し、学会承認を得た。

令和 2 年度に診断カテゴリーで Definite あるいは Probable、Possible に該当する症例の有無について、現在診療中および過去に診療した症例を含めて一次アンケート調査を郵送もしくはウェブサイトにて実施する。「有」と返信した神経内科専門医に対して、分担研究者と議論した調査項目 (家族歴、合併症、筋生検、遺伝子診断結果、初発症状、中枢・末梢神経および骨格筋・骨症状の有無および発病年齢、現在の ADL、呼吸や嚥下状態等) に関する二次アンケート調査を実施する。研究全体の管理・統括は研究代表者の山下が担当する。同意の得られた症例についてはデータベース化し、MSP 患者レジストリとして経時的な変化を追跡調査する。

令和 3 年度に調査内容の妥当性に関して、骨格筋症状、運動ニューロン症状、認知症状、その他の神経症状、骨症状についてそれぞれ青木、山下、勝野、高橋、橋本が検証する。臨床疫学的解析に

については、研究代表者の山下が担当する。これらの解析を通じて、本疾患の疫学・自然歴を解明し、臨床試験の基盤として指定難病データベースの運用に必要な臨床パラメーターを同定する。

2) 「MSP 診療の手引き」の作成

良質かつ適切な MSP 診療の確保のためには、診療ガイドラインによる診療の標準化が重要である。その前段階として、令和 2 年度に研究代表者 (山下) および分担者 (青木、勝野、高橋、橋本) により本疾患の疫学や症状、診断、治療、病態研究、社会支援等に関する知見を収集・分析する。令和 3 年度に全国実態調査の解析結果を踏まえて、「MSP 診療の手引き」の各項目を執筆する。編集後に日本神経学会での承認を得た上で発行、ウェブサイト掲載を進める。関連学会、医療従事者、患者および国民への啓発を通して、本疾患概念の国際的コンセンサスを得る。

3) MSP 診療提供体制の構築と病態研究の基盤整備

本疾患の診断には、筋病理や高次脳機能評価、画像解析などの臨床評価と共に、遺伝子解析が極めて重要である。令和 2～3 年度に青木および勝野は次世代シーケンサーによるエクソームシーケンセスを実施し、MSP が疑われる患者に対して効率的な遺伝学的診断体制を提供するとともに、症候の多様性や重症度・進行度に寄与する遺伝学的要因の解明や新規の原因遺伝子の同定を目指す。山下および青木、勝野、高橋、橋本は筋病理や電気生理、画像診断等の専門的臨床診断体制を提供すると同時に、本患者由来のゲノム、筋生検組織、筋芽細胞、不死化リンパ球などの生体試料の収集を進め、本疾患のバイオバンクの拡充を行い、症例に基づいた病態研究の基盤整備を行う。将来的には各施設が保有する生体試料とリンクするレポジトリの構築へ展開する。

(倫理面への配慮)

研究分担・協力施設において、倫理申請を行い適切な審議を受ける。

C. 研究結果

オンラインにおける班員との会議において、一次および二次調査項目について議論を行った。1)

血縁家族または同居人からの発症に関して、「症状と遺伝子解析実施の有無」についての調査の必要性や、2) 検査所見の筋病理に関して、「生検部位」、電顕での封入体の観察部位（核もしくは細胞質）、神経原性変化の所見（小角化線維もしくは小群萎縮、大群萎縮など）に関する評価の必要性などが議論された。さらに血縁家族または同居人からの発症に関しては、異なる表現型を持つ複数の発症者が家系内にいる可能性を想定し、発症者ごとの症状を記載できるように工夫を行った。またVCP遺伝子変異を持つ231症例の解析で、90%にミオパチー、42%に骨パジェット病、30%にFTD、9%にALS、4%にパーキンソン病を認めたことが報告されていることから、初発症状および臨床症候、治療のテンプレートにパーキンソン病を含めること、検査所見の項にMIBGシンチやDATシンチを含めることの是非が議論され、必要との結論に至った。これらの議論を踏まえ、以下のように一次および二次調査項目を確定した。

【一次調査項目】

多系統蛋白質症（multisystem proteinopathy: MSP）の一次調査
 記載年月日：2021年 月 日
 貴施設名：
 貴診療科名：
 御回答医師名：

-
- ① 多系統蛋白質症（MSP）の診断基準のdefiniteを満たす症例
 1. なし 2. あり → 例
- ② 多系統蛋白質症（MSP）の診断基準のprobableを満たす症例
 1. なし 2. あり → 例
- ③ 多系統蛋白質症（MSP）の診断基準のpossibleを満たす症例
 1. なし 2. あり → 例
- ④ ①～③以外で既知の関連遺伝子（VCP, hnRNPA2B1, hnRNPA1, SQSTM1, MATR3）の変異を有する症例
 1. なし 2. あり → 例
-

記入上の注意

1. 貴診療科における2016～2020年5年間の上記疾患患者数についてご記入下さい。
2. 全国有病患者数の推計を行いますので、該当患者のない場合でも「1. なし」に○をつけ、ご返送ください。
3. 後日、各症例について第二次調査を行いますので、ご協力ください。

【二次調査項目】

性別 1. 男 2. 女
 生年月日（西暦）年 月 日、現在の年齢（ ）歳
 患者現住所 都道府県（ ） 市郡区（ ）

診断分類 1. definite MSP 2. probable MSP 3. possible MSP (*診断基準参照) 4. その他（ ）
 推定発症年月（西暦）年 月（ ）歳
 診断年月（西暦）年 月（ ）歳

受療状況 1. 主に入院 2. 主に通院 3. 入院と通院 → 最終受診日：（西暦）年 月 日 4. 転院（転院先 ） 5. 死亡（西暦）年 月 日
 剖検の有無： a. なし b. あり c. 不明、直接死因：（ ） 6. その他

血縁家族または同居人からの発症 1. なし 2. あり（以下に回答）

続柄： 症状： 遺伝子解析：
 a. 父（ ） a. なし b. あり
 b. 母（ ） a. なし b. あり
 c. 兄（ ） a. なし b. あり
 d. 弟（ ） a. なし b. あり
 e. 姉（ ） a. なし b. あり
 f. 妹（ ） a. なし b. あり
 g. 子（ ） a. なし b. あり
 h. その他（続柄： 症状： ） a. なし b. あり
 （続柄： 症状： ） a. なし b. あり
 （続柄： 症状： ） a. なし b. あり
 （続柄： 症状： ） a. なし b. あり

初発症状 1. 前頭側頭型認知症 2. 運動ニューロン疾患 3. 封入体ミオパチー 4. 骨パジェット病 5. パーキンソン病 6. その他（ ）

臨床症候

1. **前頭側頭型認知症** a. なし b. あり (以下に回答) c. 不明 (全経過中)

初発年齢: () 歳

症状: ① 脱抑制行動 ② 無関心又は無気力 ③ 共感や感情移入の欠如 ④ 固執・常同性 ⑤ 口唇傾向と食習慣の変化 ⑥ 遂行機能障害 ⑦ その他 ()

2. **運動ニューロン疾患** a. なし b. あり (以下に回答) c. 不明

初発年齢: () 歳

上位運動ニューロン症状: ① 脳神経領域 ② 頸部領域 ③ 胸髄領域 ④ 腰仙髄領域

下位運動ニューロン症状: ① 脳神経領域 ② 頸部領域 ③ 胸髄領域 ④ 腰仙髄領域

3. **封入体ミオパチー** a. なし b. あり (以下に回答) c. 不明

初発年齢: () 歳

部位: ① 顔面 ② 肩甲部 ③ 上腕部 ④ 肢帯部 ⑤ 大腿部 ⑥ 上肢遠位部 ⑦ 下肢遠位部 ⑧ その他 ()

4. **骨パジェット病** a. なし b. あり (以下に回答) c. 不明

初発年齢: () 歳

部位: ① 頭蓋骨 ② 脊椎 ③ 骨盤 ④ 大腿骨 ⑤ 脛骨 ⑥ その他 ()

5. **パーキンソン病** a. なし b. あり (以下に回答) c. 不明

初発年齢: () 歳

症状: ①筋強剛 ②姿勢反射障害 ③振戦 ④無動・寡動 ⑤歩行異常 ⑥ その他 ()

6. **その他 (病名:)** a. なし b. あり (以下に回答) c. 不明

初発年齢: () 歳

初発症状・部位: ()

7. **その他 (病名:)** a. なし b. あり (以下に回答) c. 不明

初発年齢: () 歳

初発症状・部位: ()

検査所見

1. **頭部CT異常** a. なし b. あり (以下を選択) c. 未検査 d. 不明

萎縮部位: ① 前頭葉 ② 側頭葉 ③ その他 ()

2. **頭部MRI異常** a. なし b. あり (以下を選択) c. 未検査 d. 不明

萎縮部位: ① 前頭葉 ② 側頭葉 ③ その他 ()

3. **脳血流シンチ** a. なし b. あり (以下を選択) c. 未検査 d. 不明

血流低下部位: ① 前頭葉 ② 側頭葉 ③ その他 ()

4. **針筋電図異常** a. なし b. あり (以下を選択) c. 未検査 d. 不明

進行性脱神経: ① 脳神経領域 ② 頸髄領域 ③ 胸髄領域 ④ 腰仙髄領域

慢性脱神経: ① 脳神経領域 ② 頸髄領域 ③ 胸髄領域 ④ 腰仙髄領域

筋原性変化: ① 脳神経領域 ② 頸髄領域 ③ 胸髄領域 ④ 腰仙髄領域

5. **血清CK高値** a. なし b. あり (検査値:) c. 未検査 d. 不明

6. **筋病理異常** a. なし b. あり (以下を選択) c. 未検査 d. 不明

生検部位: ① 三角筋 ② 上腕二頭筋 ③ 大腿四頭筋 ④ その他 (筋)

異常所見: ① 縁取り空胞 ② 封入体 (電頭) ([] 核・[] 細胞質: 観察された部位に○) ③ 封入体 (免染) ([] 核・[] 細胞質: 観察された部位に○) ④ MHC class I 発現 ⑤ 炎症細胞浸潤 ⑥ 神経原性変化 ([] 小角化線維・[] 小群萎縮・[] 大群萎縮) ⑦ その他の所見 ()

7. **血清ALP高値** a. なし b. あり (検査値:) c. 未検査 d. 不明

8. **骨型ALP高値** a. なし b. あり (検査値:) c. 未検査 d. 不明

9. **骨X線異常** a. なし b. あり (以下を選択) c. 未検査 d. 不明

所見: ① 骨肥厚 ② 骨変形 ③ 骨吸収像 ④ 骨硬化像

部位: ① 頭蓋骨 ② 脊椎 ③ 骨盤 ④ 大腿骨 ⑤ 脛骨 ⑥ その他

10. **骨シンチグラフィ異常** a. なし b. あり (以下を選択) c. 未検査 d. 不明

部位: ① 頭蓋骨 ② 脊椎 ③ 骨盤 ④ 大腿骨 ⑤ 脛骨 ⑥ その他

11. 骨病理異常 a. なし b. あり (以下を選択)
c. 未検査 d. 不明

所見: ① 骨吸収像 ② 骨新生像

- 部位: ① 頭蓋骨 ② 脊椎 ③ 骨盤 ④ 大腿骨
⑤ 脛骨 ⑥ その他

12. ドパミントランスポーターシンチ異常 a. なし
b. 集積低下あり (以下を記載) c. 未検査 d. 不明

部位: ① 右被殻 ② 右尾状核 ③ 左被殻 ④ 左尾状核

所見: 右SBR (), 左SBR ()

13. MIBG心筋シンチ異常 a. なし b. 集積低下あり (以下を記載) c. 未検査 d. 不明

所見: 初期H/M比 (), 後期H/M比 (), 洗出し率 ()

遺伝子検査

1. VCP変異 a. なし b. あり (変異:) c. 未検査 d. 不明
2. hnRNPA2B1変異 a. なし b. あり (変異:) c. 未検査 d. 不明
3. hnRNPA1変異 a. なし b. あり (変異:) c. 未検査 d. 不明
4. SQSTM1変異 a. なし b. あり (変異:) c. 未検査 d. 不明
5. MATR3変異 a. なし b. あり (変異:) c. 未検査 d. 不明
6. その他 (遺伝子: 変異:)

治療

1. 前頭側頭型認知症 a. なし b. あり (以下に回答) c. 不明

治療法: ①薬物療法 () ②非薬物療法 ()
③その他 ()

2. 運動ニューロン疾患 a. なし b. あり (以下を選択) c. 不明

治療法: ①リルゾール ②エダラボン ③胃瘻
④人工呼吸管理 ⑤その他 ()

3. 封入体ミオパチー a. なし b. あり (以下に回答) c. 不明

治療法: ①薬物療法 () ②非薬物療法 ()
③その他 ()

4. 骨パジェット病 a. なし b. あり (以下を選

択) c. 不明

治療法: ①ビスホスホネート系製剤 () ②その他 ()

5. パーキンソン病 a. なし b. あり (以下に回答) c. 不明

治療法:

① L-DOPA 治療効果: a. なし b. あり

② ドパミン受容体作動薬 治療効果: a. なし b. あり

③ その他 () 治療効果: a. なし b. あり

6. その他 (病名:) a. なし b. あり (以下に回答) c. 不明

治療法: ()

7. その他 (病名:) a. なし b. あり (以下に回答) c. 不明

治療法: ()

転帰

重症度 (初診診察時) 1. 家事・就労はおおむね可能 2. 家事・就労は困難だが、日常生活(身の回りのこと)はおおむね自立 3. 自力で食事、排泄、移動のいずれか一つ以上ができず、日常生活に介助を要する 4. 呼吸困難・痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある 5. 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用

重症度 (最終診察時) 1. 家事・就労はおおむね可能 2. 家事・就労は困難だが、日常生活(身の回りのこと)はおおむね自立 3. 自力で食事、排泄、移動のいずれか一つ以上ができず、日常生活に介助を要する 4. 呼吸困難・痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある 5. 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用

また各班員においては、個々の症例の診療経験に基づいて、一次および二次調査項目の検証を行った。さらに、MSPの病態を再現するマウスを用いた治療研究や、MSP症例の臨床病理学的解析、骨パジェット病患者でのリセドロネート高用量連日投与開始後の長期臨床像などの病態研究が進められた。

山下らは、変異MATR3によるMSP5型が主要な蛋

白分解機構の一つであるオートファジーの障害によって発症するという仮説に基づいて、MSP5型モデルマウスに対して、オートファジー促進薬であるラパマイシンを投与し、その治療効果を検証した。MSP5型モデルとして、①野生型および変異型MATR3を発現するアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターをマウス骨格筋内に接種するモデルと、②変異MATR3トランスジェニックマウスを用いた。①のモデルでは野生型、変異型ともに筋線維の小径化を認めたが、ラパマイシンを腹腔内投与すると、線維径が改善し、骨格筋内p62発現レベルが減少し、p62凝集を有する筋線維が減少した。②のモデルでは、後肢の異常反射や経時的体重減少、運動機能低下、生存期間の短縮がみられ、骨格筋病理では筋線維の小径化とともに、縁取り空胞、TDP-43やp62などの筋形質内凝集を認めたが、ラパマイシンを腹腔内投与により、骨格筋内p62発現レベルが減少し、p62凝集を有する筋線維が減少した。ラパマイシンはp62陽性凝集体の減少をもたらした。MSPの治療薬となる可能性を見出した。

青木らは、MSPの疾患概念を確立し、診断基準を含めた診療体制構築をおこなって厚生労働行政に資するため、研究分担者らが本邦で初めて報告したMSP3型関連HNRNPA1変異をさらに広く検索し、新たなMSP3型家系の発見を試みた。その結果、新たにMSP関連HNRNPA1、p.D314N変異を常染色体優性遺伝性の純粋封入体ミオパチー2家系に同定した。

勝野らは、これまでに日本での報告が少ないVCP遺伝子変異陽性の5家系8名の臨床像を検討し、主にALS、封入体ミオパチーを呈する症例を多く認めたが、末梢神経障害を呈した症例が存在することを明らかにした。VCP遺伝子変異に伴う末梢神経障害はこれまでに軸索型ニューロパチーの症例は報告されていたが、脱髄性ニューロパチーの報告はなく、VCP遺伝子変異の新たな臨床像と考えられ、VCP遺伝子変異は同一遺伝子変異や同一家系内でも多彩な表現型を呈しうることを報告した。

高橋らは、VCP遺伝子変異症例5例の臨床的特徴、筋病理所見、遺伝子変異部位を、後方視的に検討した。診断前の疑い病名は封入体筋炎、遠位型ミオパチー、筋ジストロフィー、ALSであった。筋

病理所見は施行された3例全例において縁取り空胞と神経原性変化を認めた。VCP遺伝子変異は骨格筋、末梢神経、骨、中枢神経など幅広い障害を来し、臨床像は多彩であることを明らかにした。

橋本らは、骨パジェット病患者でのリセドロネート高用量連日投与開始後の長期臨床像を把握し、この中で得られた臨床的エビデンスをもとに今後の診療体制向上を目指した研究を開始した。現在解析途上で、確定的な結果はまだであるが、本邦では希少疾患である本疾患180例以上での治療経過の情報は重要と考えて検討を進めている。

D. 考察

本研究において、MSPの実態を解明する調査研究目的の診断基準に基づき、一次および二次調査項目を確定した。今後、日本神経学会脳神経内科専門医を対象としたアンケート調査を実施し、全国規模の実態調査として本疾患の疫学・自然歴を解明するとともに「MSP診療の手引き」を発行し、本疾患概念の国際的コンセンサスの獲得と指定難病への登録を目指す。

E. 結論

本邦におけるMSPの実態を解明する調査研究目的の一次および二次調査項目を確定した。令和3年度中に全国規模の実態調査を行い、MSP患者の現状を把握する。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakahara K, Ikeda T, Takamatsu K, Tawara N, Hara K, Enokida Y, Tanoue N, Narita S, Fujii A, Yamanouchi Y, Morinaga J, Yamashita S: A randomized phase 2 trial of antibiotic prophylaxis versus no intervention for muscle biopsy in department of neurology. *Acta Med. Okayama* 74(3): 261-264, 2020.

- 2) Shimazaki R, Uruha A, Kimura H, Nagaoka U, Kawazoe T, Yamashita S, Komori T, Miyamoto K, Matsubara S, Sugaya K, Nagao M, Isozaki E: Rimmed vacuoles in myositis associated with anti-mitochondrial antibody. *J. Clin. Neurol.* 16(3): 510-512, 2020.
- 3) Oyama M, Ohnuki Y, Inoue M, Uruha A, Yamashita S, Yutani S, Tanboon J, Nakahara J, Suzuki S, Shiina T, Nishino I, Suzuki S: HLA-DRB1 allele and autoantibody profiles in Japanese patients with inclusion body myositis. *PLoS One* 15(8): e0237890, 2020.
- 4) Hara K, Nozaki K, Matsuo Y, Tawara N, Yamashita S: Biological significance of target fibers in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 91(11): 1241-1242, 2020.
- 5) Amato AA, Hanna MG, Machado PM, Badrising UA, Chinoy H, Benveniste O, Karanam AK, Wu M, Tankó LB, Schubert-Tennigkeit AA, Papanicolaou DA, Lloyd TE, Needham M, Liang C, Reardon KA, de Visser M, Ascherman DP, Barohn RJ, Dimachkie MM, Miller JAL, Kissel JT, Oskarsson B, Joyce NC, den Bergh PV, Baets J, De Bleecker JL, Karam C, David WS, Mirabella M, Nations SP, Jung HH, Pegoraro E, Maggi L, Rodolico C, Filosto M, Shaibani AI, Sivakumar K, Goyal NA, Mori-Yoshimura M, Yamashita S, Suzuki N, Aoki M, Katsuno M, Morihata H, Murata K, Nodera H, Nishino I, Romano CD, Williams VSL, Vissing J, Auberson LZ, the RESILIENT Study Extension Group: Efficacy and safety of bimagrumab in sporadic inclusion body myositis: Long-term extension of RESILIENT. *Neurology* 96(12): e1595-e1607 2021.
- 6) Tawara N, Yamashita S, Takamatsu K, Yamasaki Y, Mukaino A, Nakane S, Farshadyeganeh P, Ohno K, Ando Y: Efficacy of salbutamol monotherapy in slow-channel congenital myasthenic syndrome caused by a novel mutation in CHRND. *Muscle Nerve* 63(4): E30-E32, 2021.
- 7) Yamashita S: Recent Progress in Oculopharyngeal Muscular Dystrophy. *J Clin Med.* 10(7): 1375, 2021.
- 8) Tawara N, Yamashita S, Nagatoshi C, Nakajima M, Ichimura Y, Okiyama N, Ando Y: Anti-NXP2 antibody-positive dermatomyositis with aortic thrombus in normal aortic wall. *Rheumatology (Oxford)* 60(5): e159-e161, 2021.
- 9) 山下賢: 変性と炎症がクロストークする封入体筋炎の病態メカニズム. *難病と在宅ケア* 26: 43-46, 2020.
- 10) 山下賢: 指定難病最前線 封入体筋炎. *新薬と臨床* 69: 80-86, 2020.
- 11) 山下賢: 眼咽頭型筋ジストロフィーと患者レジストリの意義. *難病と在宅ケア* 26: 26-29, 2020.
- 12) 山下賢, 青木正志: 運動ニューロン疾患. *Clinical Neuroscience* 39: 91-94, 2021.
- 13) 山下賢: 一目でわかる筋病理～筋疾患を正しく診断するために～. *神経治療学* 37: in press, 2021.

2. 学会発表

- 1) Yamashita S, Hara K, Nozaki K, Matsuo Y, Tawara N: Target fibers in ALS are associated with selective autophagy-mediated clearance of denervated fibers. 31st International Symposium on ALS/MND, Virtual, Dec 9-11, 2020.
 - 2) 山下 賢: ALS に対する医療ケアの進歩と在宅診療 (招待講演). 第 2 回日本在宅医療連合学会大会, 名古屋 (オンライン講演), Jun 27, 2020.
 - 3) Yamashita S, Mukaino A, Yamasaki Y, Hara K, Tawara N, Kakimoto A, Ueyama H: Clinical features of inclusion body myositis associated with Sjögren's syndrome. 第 61 回日本神経学会総会, 岡山 (口演), Aug 31-Sep 2, 2020.
 - 4) Hara K, Yamashita S, Nozaki K, Matsuo Y, Tawara N: Clinicopathological investigation of target fiber in amyotrophic lateral sclerosis. 第 61 回日本神経学会総会, 岡山 (ポスター), Aug 31-Sep 2, 2020.
 - 5) 向野晃弘, 山下賢, 山崎義宗, 竹内陽介, 俵望, 吉田遼司, 本田由美, 山下太郎, 柿本麻子, 上山秀嗣, 安東由喜雄, 植田光晴: シェーグレン症候群を合併した封入体筋炎における免疫治療有効性因子の臨床的探索 (ワークショップ). 第 32 回日本神経免疫学会学術集会, 金沢 (口演), Oct 1, 2020.
 - 6) 山下賢, 俵望, 高松孝太郎, 山崎義宗, 向野晃弘, 中根俊成, 大野欽司: 新規 CHRND 遺伝子変異を有するスローチャンネル症候群に対するサルブタモール単剤投与の有効性. 第 38 回日本神経治療学会学術集会, 東京 (口演), Oct 29, 2020.
 - 7) 大山宗徳, 大貫優子, 井上道雄, 漆葉章典, 山下賢, 湯谷佐知子, Jantima Tanboon, 中原仁, 鈴木進悟, 椎名隆, 西野一三, 鈴木重明: 第 38 回日本神経治療学会学術集会, 東京 (口演), Oct 28-30, 2020.
 - 8) 山下賢: 多系統蛋白質症から解き明かす神経筋変性疾患の多様性. 第 25 回日本難病看護学会・第 8 回日本難病医療ネットワーク学会合同学術集会, web (教育講演), Nov 20-21, 2020.
 - 9) 山下賢: 多系統蛋白質症における前頭側頭型認知症. 第 39 回日本認知症学会学術集会, 名古屋 web (シンポジウム), Nov 26-28, 2020.
- ※各分担者の研究発表については、それぞれの項目に譲る。

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

資料1. MSP 診断基準

【MSP 診断基準】

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

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

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

(2) 次の a~f の症状のうち3項目以上を満たす。

a. 脱抑制行動: 以下の3つ症状のうちいずれか1つ以上を満たす。

①社会的に不適切な行動、②礼儀やマナーの欠如、③衝動的で無分別や無頓着な行動

b. 無関心又は無気力

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

①他者の要求や感情に対する反応欠如、②社会的な興味や他者との交流、又は人間的な温かさの低下や喪失

d. 固執・常同性: 以下の3つ症状のうちいずれか1つ以上を満たす。

①単純動作の反復、②強迫的又は儀式的な行動、③常同言語

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

①食事嗜好の変化、②過食、飲酒、喫煙行動の増加、③口唇的探求又は異食症

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

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

(4) 除外診断: 以下の疾患を全て鑑別できる。

①アルツハイマー病、②レヴィ小体型認知症、③血管性認知症、④進行性核上性麻痺、⑤大脳皮質基底核変性症、⑥統合失調症、うつ病などの精神疾患、⑦発達障害

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

(1) 成人発症である。

(2) 経過は進行性である。

(3) 神経所見・検査所見で、下記の a か b のいずれかを満たす。

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

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

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

(4) 除外診断: 以下の疾患を全て鑑別できる。

- ①脳幹・脊髄疾患（腫瘍、多発性硬化症、頸椎症、後縦靭帯骨化症など）
- ②末梢神経疾患（多巣性運動ニューロパチー、遺伝性ニューロパチーなど）

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

- (1) 肢帯部あるいは遠位部、顔面肩甲骨腕部の筋萎縮・筋力低下
- (2) 血清 CK 値が正常～中等度上昇
- (3) 電気生理学的検査（筋電図等）における筋原性変化^{注2)}
- (4) 骨格筋病理学的検査における所見: 下記 a, b, c のいずれか1つ以上と d を満たす
 - a. 縁取り空胞を伴う筋線維
 - b. 核や細胞質における tubulofilamentous inclusion の存在（電子顕微鏡）
 - c. RNA 結合蛋白（TDP-43, hnRNPA1, hnRNPA2B1, matrin-3 等）もしくは蛋白質分解系マーカー（p62, ubiquitin 等）陽性の細胞質内封入体（ないし異常凝集）
 - d. 形態学的に正常な筋線維における MHC class I 発現や著明な細胞浸潤を認めない
- (5) 除外診断: 以下の疾患を全て鑑別できる。
 - ①代謝性筋疾患（ミトコンドリア病、糖原病、脂質代謝異常）、②炎症性筋疾患（多発筋炎／皮膚筋炎、封入体筋炎、サルコイドミオパチー等）、③筋チャネル病（周期性四肢麻痺、ミオトニー症候群）、④筋無力症候群（重症筋無力症、先天性筋無力症候群）、⑤内分泌性ミオパチー（甲状腺中毒性ミオパチー、粘液水腫、副甲状腺機能異常、低カリウム性ミオパチー等）、⑥薬剤性ミオパチー（悪性症候群、悪性高熱、ステロイドミオパチー等）、⑦先天性ミオパチー（ネマリンミオパチー、中心コア病、マルチニコア病、中心核ミオパチー、筋線維型不均等症、その他）、⑧筋原線維ミオパチー、⑨遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー、三好型ミオパチー、その他）

D. 骨パジェット病: 以下の(1)～(3)全てを満たす。^{注3)}

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

E. 関連遺伝子の変異の確認

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

<診断のカテゴリー>

Definite と Probable を対象とする。

Definite

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

Probable

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

あるいは、

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

Possible

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

注1) 厚生労働省の前頭側葉変性症の診断基準に準ずる。

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

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

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

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

日本における多系統蛋白質症（multisystem proteinopathy: MSP）の

実態調査へご協力をお願い

多系統蛋白質症（multisystem proteinopathy: MSP）は、筋や骨、中枢神経系など多臓器に蛋白凝集体を認める遺伝性疾患です。以前から封入体ミオパチーや骨パジェット病、前頭側頭葉変性症が合併する「IBMPFD」として認識されてきましたが、運動ニューロン疾患など多彩な神経症状も呈することから、近年MSPと称する疾患概念が提唱されています。本研究班では調査研究目的のMSP診断基準を策定し、これをもとに前向き調査を開始しています。この調査では全国の脳神経内科専門医の先生方のご協力をおおぎ、日本でのMSPの実態を明らかにし、病態解明・治療法開発につなげたいと考えています。

お手数かと存じますが、MSPに関するアンケートにご協力をいただき、お返事賜りたく存じます。ご協力のほど、何卒よろしくお願いたします。

MSP 診断基準

MSP診断のカテゴリー



* 前頭側頭型認知症、運動ニューロン疾患、封入体ミオパチー、骨パジェット病の診断基準の詳細についてはウェブサイトをご確認ください (<https://www2.kuh.kumamoto-u.ac.jp/msp/activities.html>、QRコード参照)。

* 本診断基準ではカテゴリーに区分されており、いずれか2つ以上と既知の変異を有するものを Definite、いずれか1つと既知の変異を有するもの、あるいはいずれか2つ以上と家族歴を有するものを Probable、いずれか1つと新規希少変異あるいは家族歴を有するものを Possible と定めています。

* 上記の Definite、もしくは Probable、Possible についてお答えください。

* お忙しい中、恐縮ですが○年○月○日までにご投函いただけると幸いです。

多系統蛋白質症（multisystem proteinopathy: MSP）の一次調査

記載年月日：2021年 月 日

貴施設名： _____

貴診療科名： _____

御回答医師名： _____

① 多系統蛋白質症（MSP）の診断基準の definite を満たす症例

1. なし 2. あり → _____ 例

② 多系統蛋白質症（MSP）の診断基準の probable を満たす症例

1. なし 2. あり → _____ 例

③ 多系統蛋白質症（MSP）の診断基準の possible を満たす症例

1. なし 2. あり → _____ 例

④ ①～③以外で既知の関連遺伝子（VCP, hnRNPA2B1, hnRNPA1, SQSTM1, MATR3）の変異を有する症例

1. なし 2. あり → _____ 例

記入上の注意

1. 貴診療科における2016～2020年5年間の上記疾患患者数についてご記入下さい。
2. 全国有病患者数の推計を行いますので、該当患者のない場合でも「1. なし」に○をつけ、ご返送ください。
3. 後日、各症例について第二次調査を行いますので、ご協力ください。

○年○月○日までにご返送いただければ幸いです。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
多系統蛋白質症（MSP）患者の全国実態調査と診療体制構築に関する研究

研究代表者 山下 賢

熊本大学大学院 生命科学研究部 脳神経内科学講座内

〒860-8556 熊本県熊本市中央区本荘 1-1-1

TEL: 096-373-5893 FAX: 096-373-5895

e-mail : y-stsh@kumamoto-u.ac.jp

多系統蛋白質症(MSP)全国疫学調査個人票(二次調査)

	4. 骨パジェット病 初発年齢: ()歳 部位: ① 頭蓋骨 ② 脊椎 ③ 骨盤 ④ 大腿骨 ⑤ 脛骨 ⑥ その他()	a. なし	b. あり(以下に回答)	c. 不明
	5. パーキンソン病 初発年齢: ()歳 症状: ①筋強剛 ②姿勢反射障害 ③振戦 ④無動・寡動 ⑤歩行異常 ⑥ その他()	a. なし	b. あり(以下に回答)	c. 不明
	6. その他(病名:) 初発年齢: ()歳 初発症状・部位: ()	a. なし	b. あり(以下に回答)	c. 不明
	7. その他(病名:) 初発年齢: ()歳 初発症状・部位: ()	a. なし	b. あり(以下に回答)	c. 不明
検査所見	1. 頭部CT異常 萎縮部位: ① 前頭葉 ② 側頭葉 ③ その他()	a. なし	b. あり(以下を選択)	c. 未検査 d. 不明
	2. 頭部MRI異常 萎縮部位: ① 前頭葉 ② 側頭葉 ③ その他()	a. なし	b. あり(以下を選択)	c. 未検査 d. 不明
	3. 脳血流シンチ 血流低下部位: ① 前頭葉 ② 側頭葉 ③ その他()	a. なし	b. あり(以下を選択)	c. 未検査 d. 不明
	4. 針筋電図異常 進行性脱神経: ① 脳神経領域 ② 頸髄領域 ③ 胸髄領域 ④ 腰仙髄領域 慢性脱神経: ① 脳神経領域 ② 頸髄領域 ③ 胸髄領域 ④ 腰仙髄領域 筋原性変化: ① 脳神経領域 ② 頸髄領域 ③ 胸髄領域 ④ 腰仙髄領域	a. なし	b. あり(以下を選択)	c. 未検査 d. 不明
	5. 血清CK高値	a. なし	b. あり(検査値:)	c. 未検査 d. 不明
	6. 筋病理異常 生検部位: ① 三角筋 ② 上腕二頭筋 ③ 大腿四頭筋 ④ その他(筋) 異常所見: ① 縁取り空胞 ② 封入体(電顕)([]核・[]細胞質:観察された部位に○) ③ 封入体(免染)([]核・[]細胞質:観察された部位に○) ④ MHC class I 発現 ⑤ 炎症細胞浸潤 ⑥ 神経原性変化([]小角化線維・[]小群萎縮・[]大群萎縮) ⑦ その他の所見()	a. なし	b. あり(以下を選択)	c. 未検査 d. 不明
	7. 血清ALP高値	a. なし	b. あり(検査値:)	c. 未検査 d. 不明
	8. 骨型ALP高値	a. なし	b. あり(検査値:)	c. 未検査 d. 不明
	9. 骨X線異常 所見: ① 骨肥厚 ② 骨変形 ③ 骨吸収像 ④ 骨硬化像 部位: ① 頭蓋骨 ② 脊椎 ③ 骨盤 ④ 大腿骨 ⑤ 脛骨 ⑥ その他	a. なし	b. あり(以下を選択)	c. 未検査 d. 不明
	10. 骨シンチグラフィー異常 部位: ① 頭蓋骨 ② 脊椎 ③ 骨盤 ④ 大腿骨 ⑤ 脛骨 ⑥ その他	a. なし	b. あり(以下を選択)	c. 未検査 d. 不明
	11. 骨病理異常 所見: ① 骨吸収像 ② 骨新生像 部位: ① 頭蓋骨 ② 脊椎 ③ 骨盤 ④ 大腿骨 ⑤ 脛骨 ⑥ その他	a. なし	b. あり(以下を選択)	c. 未検査 d. 不明
	12. ドパミントランスporterシンチ異常 部位: ① 右被殻 ② 右尾状核 ③ 左被殻 ④ 左尾状核 所見: 右SBR(), 左SBR()	a. なし	b. 集積低下あり(以下を記載)	c. 未検査 d. 不明
	13. MIBG心筋シンチ異常 所見: 初期H/M比(), 後期H/M比(), 洗い出し率()	a. なし	b. 集積低下あり(以下を記載)	c. 未検査 d. 不明
遺伝子検査	1. VCP変異	a. なし	b. あり(変異:)	c. 未検査 d. 不明

多系統蛋白質症(MSP)全国疫学調査個人票(二次調査)

	2. hnRNP A2B1変異 a. なし b. あり(変異:) c. 未検査 d. 不明
	3. hnRNP A1変異 a. なし b. あり(変異:) c. 未検査 d. 不明
	4. SQSTM1変異 a. なし b. あり(変異:) c. 未検査 d. 不明
	5. MATR3変異 a. なし b. あり(変異:) c. 未検査 d. 不明
	6. その他 (遺伝子: 変異:)
治療	1. 前頭側頭型認知症 治療法: a. なし b. あり(以下に回答) c. 不明 ① 薬物療法() ② 非薬物療法() ③ その他()
	2. 運動ニューロン疾患 治療法: a. なし b. あり(以下を選択) c. 不明 ① リルゾール ② エダラボン ③ 胃瘻 ④ 人工呼吸管理 ⑤ その他()
	3. 封入体ミオパチー 治療法: a. なし b. あり(以下に回答) c. 不明 ① 薬物療法() ② 非薬物療法() ③ その他()
	4. 骨パジェット病 治療法: a. なし b. あり(以下を選択) c. 不明 ① ビスホスホネート系製剤() ② その他()
	5. パーキンソン病 治療法: a. なし b. あり(以下に回答) c. 不明 ① L-DOPA 治療効果: a. なし b. あり ② ドパミン受容体作動薬 治療効果: a. なし b. あり ③ その他() 治療効果: a. なし b. あり ④ その他() 治療効果: a. なし b. あり ⑤ その他() 治療効果: a. なし b. あり
	6. その他(病名:) a. なし b. あり(以下に回答) c. 不明 治療法: ()
	7. その他(病名:) a. なし b. あり(以下に回答) c. 不明 治療法: ()
転帰	重症度 (初診診察時) 1. 家事・就労はおおむね可能 2. 家事・就労は困難だが、日常生活(身の回りのこと)はおおむね自立 3. 自力で食事、排泄、移動のいずれか一つ以上ができず、日常生活に介助を要する 4. 呼吸困難・痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある 5. 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用
	重症度 (最終診察時) 1. 家事・就労はおおむね可能 2. 家事・就労は困難だが、日常生活(身の回りのこと)はおおむね自立 3. 自力で食事、排泄、移動のいずれか一つ以上ができず、日常生活に介助を要する 4. 呼吸困難・痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある 5. 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
多系統蛋白質症 (MSP) 患者の全国実態調査と診療体制構築に関する研究班
分担研究報告書

オートファジー促進薬を用いた多系統蛋白質症治療効果の検証

研究分担者 山下 賢 熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学

共同研究者 原 健太郎¹、俵 望¹、田中 つかさ¹、植田 光晴¹

¹熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学

研究要旨 多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy: MSP) は、骨格筋や骨、中枢神経系など多臓器に蛋白凝集体を認める遺伝性疾患である。本疾患の原因遺伝子として、VCP に加えて、*hnRNPA2B1* や *hnRNPA1*、*SQSTM1*、*MATR3* 遺伝子が同定されているが、多臓器が障害されるメカニズムは不明である。野生型および変異型 *MATR3* を発現するアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターをマウス骨格筋内に接種すると、野生型、変異型ともに筋線維の小径化を認めた。変異 *MATR3* トランスジェニックマウスでは、後肢の異常反射や経時的体重減少、運動機能低下、生存期間の短縮がみられた。骨格筋病理では筋線維の小径化とともに、縁取り空胞、TDP-43 や p62 などの筋形質内凝集を認め、脊髄前角では運動ニューロンの減少とグリオーシス、核内 *MATR3* 発現の低下がみられた。AAV モデルおよびトランスジェニックマウスに対してオートファジー促進薬であるラパマイシンを腹腔内投与したところ、筋線維径が改善し、骨格筋内 p62 発現レベルが減少し、p62 凝集を有する筋線維が減少した。変異 *MATR3* モデルでは封入体ミオパチーと運動ニューロン疾患が複合した病態が再現され、骨格筋では核機能とタンパク分解機構の異常が示唆された。ラパマイシンは p62 陽性凝集体の減少をもたらし、MSP の治療薬となる可能性が示された。

A. 研究目的

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

MATR3 は RNA 保持や DNA 修復、選択的スプライシング、神経細胞死に関与する多彩な機能を有する (Giordano et al., 2005; Salton et al., 2011; Salton et al., 2010)。*MATR3* のホモ接合性機能欠失

変異はマウスの胎性致死をもたらし、ヘテロ接合性変異体では心臓左室流出路欠損の表現型を呈すると報告されているが (Quintero-Rivera et al., 2015)、骨格筋や運動ニューロン障害の報告はない。種々のマウス組織における *MATR3* の発現解析では、生殖臓器において発現が高い一方、骨格筋や脊髄などの筋萎縮性側索硬化症 (ALS) や声帯および咽頭麻痺を伴う遠位型ミオパチー (VCPDM) で障害される臓器ではもっとも発現が低いことが明らかとなっている (Rayaprolu et al., 2016)。しかし *MATR3* 変異が、多臓器を障害するメカニズムは不明である。

本研究の目的は、変異 *MATR3* による MSP が主要な蛋白分解機構の一つであるオートファジーの障害によって発症するという仮説に基づいて、MSP5 型モデルマウスに対して、オートファジー

促進薬であるラパマイシンを投与し、その治療効果を検証することである。

B. 研究方法

1) 野生型および変異型 MATR3 を発現するアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターをマウス骨格筋内に接種し、オートファジー促進薬であるラパマイシンを腹腔内投与する。

2) 種々の組織における変異 MATR3 の影響を解明するために、変異 MATR3 トランスジェニックマウスを作製し、オートファジー促進薬であるラパマイシンを腹腔内投与する。

上記 1) および 2) のマウスについて、行動学および筋病理学的解析を行う。

(倫理面への配慮)

承認番号 26-028 および 2-062 号「声帯および咽頭麻痺を伴う遠位型ミオパチー (VCPDM) の病態モデルの確立と治療法開発」として、平成 26 年 9 月 22 日熊本大学学長より遺伝子組換え生物等第二種使用等計画が承認されている。また承認番号 C29-150 および A2019-020 号「声帯および咽頭麻痺を伴う遠位型ミオパチー (VCPDM) の病態モデルの確立と治療法開発」として、平成 29 年 5 月 16 日熊本大学学長より動物実験計画が承認されている。

C. 研究結果

1) 野生型および変異型 MATR3 発現 AAV ベクターの骨格筋接種モデルにおける検証

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

AAV 接種筋におけるオートファジー関連蛋白の

発現を比較すると、p62 および LC3-II の発現レベルは変異型 MATR3 発現骨格筋で有意に増加していた。また MATR3 の発現レベルは、野生型および変異型 MATR3 発現骨格筋で約 10 倍上昇していたが、125 kDa の全長型のみならず 90 kDa や 70 kDa の断片型のバンドが検出された。

AAV モデルに対してラパマイシンを腹腔内投与したところ、野生型、変異型ともに筋線維の小径化を認めた。変異型 MATR3 を発現するマウスでは、骨格筋内 p62 発現レベルが減少し、MATR3 や p62 凝集を有する筋線維が減少した。

2) 変異 MATR3 トランスジェニックマウスにおける検証

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

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

10 週齢マウスにラパマイシンを腹腔内投与したところ、骨格筋内 p62 発現レベルが減少し、p62 凝集を有する筋線維が減少した。

D. 考察

我々は既に、野生型および変異型 MATR3 発現 AAV の骨格筋接種が筋線維内異常蛋白凝集やオ

ートファジーマーカーの上昇を伴う筋原性変化をもたらすことを報告している (Zhang et al., 2019)。さらに我々が樹立した変異型 MATR3 トランスジェニックマウスの解析では、経時的体重減少や運動機能低下、生存期間短縮などの表現型を認めた (Zhang et al., 2019)。筋病理学的解析では VCPDM 患者と同様に、筋線維の小径化、内在核および縁取り空胞などの筋原性変化が見られ、核での MATR3 の染色性が低下し、p62 や LC3、TDP-43、MATR3 の筋線維内凝集を認めた。脊髄病理では運動ニューロン数の減少、ミクログリアやアストロサイトの増生に加えて、MATR3 や TDP-43 の運動ニューロン内細胞質凝集が見られた。骨格筋の網羅的プロテオミクス分析では、シヤペロン、ストレス反応、蛋白質分解、および核機能に関連する蛋白質の発現亢進を示した。すなわち、本マウスモデルでは、封入体ミオパチーと運動ニューロン疾患が複合した病態が再現され、骨格筋では核機能と蛋白分解機構の異常が示唆された。

ラパマイシンは、ALS や封入体筋炎などの蛋白分解機構の異常を伴う神経筋変性疾患の治療薬となることが期待されている。しかし VCP 変異による MSP に対するラパマイシンの有効性は議論の余地が残っており (Ching and Weihl, 2013; Nalbandian et al., 2015)、今後さらに本マウスモデルを用いた有効性の詳細な検証が必要である。

E. 結論

ラパマイシンは MATR3 変異による MSP5 型の治療薬候補となることが期待された。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakahara K, Ikeda T, Takamatsu K, Tawara N, Hara K, Enokida Y, Tanoue N, Narita S, Fujii A, Yamanouchi Y, Morinaga J, Yamashita S: A randomized phase 2 trial of antibiotic prophylaxis versus no intervention for muscle biopsy in department of neurology. *Acta Med. Okayama* 74(3): 261-264, 2020.
- 2) Shimazaki R, Uruha A, Kimura H, Nagaoka U, Kawazoe T, Yamashita S, Komori T, Miyamoto K, Matsubara S, Sugaya K, Nagao M, Isozaki E: Rimmed vacuoles in myositis associated with anti-mitochondrial antibody. *J. Clin. Neurol.* 16(3): 510-512, 2020.
- 3) Oyama M, Ohnuki Y, Inoue M, Uruha A, Yamashita S, Yutani S, Tanboon J, Nakahara J, Suzuki S, Shiina T, Nishino I, Suzuki S: HLA-DRB1 allele and autoantibody profiles in Japanese patients with inclusion body myositis. *PLoS One* 15(8): e0237890, 2020.
- 4) Hara K, Nozaki K, Matsuo Y, Tawara N, Yamashita S: Biological significance of target fibers in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 91(11): 1241-1242, 2020.
- 5) Amato AA, Hanna MG, Machado PM, Badrising UA, Chinoy H, Benveniste O, Karanam AK, Wu M, Tankó LB, Schubert-Tennigkeit AA, Papanicolaou DA, Lloyd TE, Needham M, Liang C, Reardon KA, de Visser M, Ascherman DP, Barohn RJ, Dimachkie MM, Miller JAL, Kissel JT, Oskarsson B, Joyce NC, den Bergh PV, Baets J, De Bleecker JL, Karam C, David WS, Mirabella M, Nations SP, Jung HH, Pegoraro E, Maggi L, Rodolico C, Filosto M, Shaibani AI, Sivakumar K, Goyal NA, Mori-Yoshimura M, Yamashita S, Suzuki N, Aoki M, Katsuno M, Morihata H, Murata K, Nodera H, Nishino I, Romano CD, Williams VSL, Vissing J, Auberson

- LZ, the RESILIENT Study Extension Group: Efficacy and safety of bimagrumab in sporadic inclusion body myositis: Long-term extension of RESILIENT. *Neurology* 96(12): e1595-e1607 2021.
- 6) Tawara N, Yamashita S, Takamatsu K, Yamasaki Y, Mukaino A, Nakane S, Farshadyeganeh P, Ohno K, Ando Y: Efficacy of salbutamol monotherapy in slow-channel congenital myasthenic syndrome caused by a novel mutation in CHRND. *Muscle Nerve* 63(4): E30-E32, 2021.
- 7) Yamashita S: Recent Progress in Oculopharyngeal Muscular Dystrophy. *J Clin Med*. 10(7): 1375, 2021.
- 8) Tawara N, Yamashita S, Nagatoshi C, Nakajima M, Ichimura Y, Okiyama N, Ando Y: Anti-NXP2 antibody-positive dermatomyositis with aortic thrombus in normal aortic wall. *Rheumatology (Oxford)* 60(5): e159-e161, 2021.
- 9) 山下賢: 変性と炎症がクロストークする封入体筋炎の病態メカニズム. *難病と在宅ケア* 26: 43-46, 2020.
- 10) 山下賢: 指定難病最前線 封入体筋炎. *新薬と臨床* 69: 80-86, 2020.
- 11) 山下賢: 眼咽頭型筋ジストロフィーと患者レジストリの意義. *難病と在宅ケア* 26: 26-29, 2020.
- 12) 山下賢, 青木正志: 運動ニューロン疾患. *Clinical Neuroscience* 39: 91-94, 2021.
- 13) 山下賢: 一目でわかる筋病理～筋疾患を正しく診断するために～. *神経治療学* 37: in press, 2021.

2. 学会発表

- 1) Yamashita S, Hara K, Nozaki K, Matsuo Y, Tawara N: Target fibers in ALS are associated with selective autophagy-mediated clearance of denervated fibers. 31st International Symposium on ALS/MND, Virtual, Dec 9-11, 2020.
- 2) 山下賢: ALS に対する医療ケアの進歩と在宅診療 (招待講演). 第2回日本在宅医療連合学会大会, 名古屋 (オンライン講演), Jun 27, 2020.
- 3) Yamashita S, Mukaino A, Yamasaki Y, Hara K, Tawara N, Kakimoto A, Ueyama H: Clinical features of inclusion body myositis associated with Sjögren's syndrome. 第61回日本神経学会総会, 岡山 (口演), Aug 31-Sep 2, 2020.
- 4) Hara K, Yamashita S, Nozaki K, Matsuo Y, Tawara N: Clinicopathological investigation of target fiber in amyotrophic lateral sclerosis. 第61回日本神経学会総会, 岡山 (ポスター), Aug 31-Sep 2, 2020.
- 5) 向野晃弘, 山下賢, 山崎義宗, 竹内陽介, 俵望, 吉田遼司, 本田由美, 山下太郎, 柿本麻子, 上山秀嗣, 安東由喜雄, 植田光晴: シェーグレン症候群を合併した封入体筋炎における免疫治療有効性因子の臨床的探索 (ワークショップ). 第32回日本神経免疫学会学術集会, 金沢 (口演), Oct 1, 2020.
- 6) 山下賢, 俵望, 高松孝太郎, 山崎義宗, 向野

晃弘、中根俊成、大野欽司: 新規 CHRND 遺伝子変異を有するスローチャンネル症候群に対するサルブタモール単剤投与の有効性. 第 38 回日本神経治療学会学術集会, 東京(口演), Oct 29, 2020.

7) 大山宗徳、大貫優子、井上道雄、漆葉章典、山下賢、湯谷佐知子、Jantima Tanboon、中原仁、鈴木進悟、椎名隆、西野一三、鈴木重明: 第 38 回日本神経治療学会学術集会, 東京(口演), Oct 28-30, 2020.

8) 山下賢: 多系統蛋白質症から解き明かす神経筋変性疾患の多様性. 第 25 回日本難病看護学会・第 8 回日本難病医療ネットワーク学会

合同学術集会, web (教育講演), Nov 20-21, 2020.

9) 山下賢: 多系統蛋白質症における前頭側頭型認知症. 第 39 回日本認知症学会学術集会, 名古屋 web(シンポジウム), Nov 26-28, 2020.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
多系統蛋白質症 (MSP) 患者の全国実態調査と診療体制構築に関する研究班
分担研究報告書

HNRNPA1 変異を伴う多系統蛋白質症 (MSP3 型) 新規家系の同定

研究分担者 青木正志 東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野

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

¹東北大学神経内科、²東北大学大学院医学系研究科遺伝医療学分野、

³同細胞増殖制御分野、⁴国立病院機構仙台西多賀病院脳神経内科、

⁵国立精神・神経医療研究センター

研究要旨 多系統蛋白質症 (MSP) の疾患概念を確立し、診断基準を含めた診療体制構築をおこなって厚生労働行政に資するため、研究分担者らが本邦で初めて報告した MSP3 型関連 HNRNPA1 変異をさらに広く検索し、新たな MSP3 型家系の発見を試みた。その結果、新たに MSP 関連 HNRNPA1、p.D314N 変異を常染色体優性遺伝性の純粋封入体ミオパチー2 家系に同定した。

A. 研究目的

新たな多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy, MSP) 症例を発見し、疾患概念の確立、全国実態調査および診療体制構築に寄与する。

B. 研究方法

縁取り空胞を伴う封入体ミオパチー5 家系 5 例および家族性の筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 末梢血単核球由来 DNA 試料を対象に次世代シーケンサーを用いたターゲットリシーケンス解析あるいは全エクソーム解析を行った。新たに診断に至った MSP3 型関連 heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1 (hnRNPA1) 遺伝子 (HNRNPA1) 変異を伴う純粋封入体ミオパチー家系の臨床情報を収集し、その詳細を既知の家系と比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は東北大学大学院医学系研究科倫理委員会にて承認を得ており (「遺伝性筋疾患における遺伝子解析」(受付番号: 2012-1-563, 2014-1-358,

2016-1-822, 2016-1-823))、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を順守している。

C. 研究結果

遺伝性筋疾患/MSP 関連遺伝子のターゲットリシーケンス解析により、生検筋病理学的検査で縁取り空胞を伴う封入体ミオパチー2 家系 2 名の罹患者に既報 (Izumi R, et al. 2015) で縁取り空胞を伴う封入体ミオパチーに見出した HNRNPA1、p.D314N ヘテロ接合性変異を検出し、サンガー法で確認した。さらに上記 2 名の全エクソーム解析を追加で行うも同変異のほか、既知の疾患関連変異を認めなかった。

新規に同定した 2 家系 2 名の臨床症状は自ら報告した 2 家系 4 名 (Izumi R, et al. 2015) と臨床症状が類似しており、40 歳~50 歳代に下肢近位筋筋力低下、歩行障害で発症した。一方、認知機能、心肺機能は正常に保たれ、球麻痺に至らず、錐体路徴候に欠け、骨関連症候/検査異常も認めなかった。

D. 考察

HNRNPA1 変異を確認できた常染色体優性遺伝性封入体ミオパチーの4家系の症例を確認し得る限り、全身的評価において脳、脊髄、骨組織の罹患は明らかではなく、ともに純粋封入体ミオパチーを呈していた。

E. 結論

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

今後、全国的規模での症例集積とその詳細な臨床情報の収集、および遺伝学的背景の解明をおこなう診療体制の構築につなげることが期待される。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ono H, Suzuki N, Kanno SI, Kawahara G, Izumi R, Takahashi T, Kitajima Y, Osana S, Nakamura N, Akiyama T, Ikeda K, Shijo T, Mitsuzawa S, Nagatomi R, Araki N, Yasui A, Warita H, Hayashi YK, Miyake K, Aoki M. AMPK Complex Activation Promotes Sarcolemmal Repair in Dysferlinopathy. *Mol Ther* 28(4): 1133-1153, 2020.
- 2) Suzuki N, Akiyama T, Warita H, Aoki M. Omics Approach to Axonal Dysfunction of Motor Neurons in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *Front Neurosci* 14: 194, 2020.
- 3) Li Y, Ikeda A, Yoshino H, Oyama G, Kitani M, Daida K, Hayashida A, Ogaki K, Yoshida K, Kimura T, Nakayama Y, Ito H, Sugeno N, Aoki M, Miyajima H, Kimura K, Ueda N, Watanabe M, Urabe T, Takanashi M, Funayama M, Nishioka K, Hattori N. Clinical characterization of patients with leucine-rich repeat kinase 2 genetic variants in Japan. *J Hum Genet* 65(9): 771-781, 2020.
- 4) Izumi R, Takahashi T, Suzuki N, Niihori T, Ono H, Nakamura N, Katada S, Kato M, Warita H, Tateyama M, Aoki Y, Aoki M. The genetic profile of dysferlinopathy in a cohort of 209 cases: Genotype-phenotype relationship and a hotspot on the inner DysF domain. *Hum Mutat* 41(9): 1540-1554, 2020.
- 5) Kakinuma K, Baba T, Ezura M, Endo K, Saito Y, Narita W, Iizuka O, Nishio Y, Kikuchi A, Hasegawa T, Aoki M, Suzuki K. Logopenic aphasia due to Lewy body disease dramatically improved with donepezil. *eNeurologicalSci* 19: 100241, 2020.
- 6) Leventoux N, Morimoto S, Hara K, Nakamura S, Ozawa F, Mitsuzawa S, Akiyama T, Nishiyama A, Suzuki N, Warita H, Aoki M, Okano H. Generation of an ALS human iPSC line KEIOi001-A from peripheral blood of a Charcot disease-affected patient carrying *TARDBP* p.N345K heterozygous SNP mutation. *Stem Cell Res* 47: 101896, 2020.
- 7) Shibuya K, Sawai S, Sugiyama A, Koide M, Nishiyama A, Aoki M, Kuwabara S. Facial onset amyotrophic lateral sclerosis with K3E variant in the Cu/Zn superoxide dismutase gene. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 22(1-2): 144-146, 2021.
- 8) Ishigaki S, Riku Y, Fujioka Y, Endo K, Iwade N, Kawai K, Ishibashi M, Yokoi S, Katsuno M, Watanabe H, Mori K, Akagi A, Yokota O, Terada S, Kawakami I, Suzuki N, Warita H, Aoki M, Yoshida M, Sobue G. Aberrant interaction between FUS and SFPQ

- in neurons in a wide range of FTL spectrum diseases. *Brain* 143(8): 2398-2405, 2020.
- 9) Nakamura R, Tohnai G, Atsuta N, Nakatochi M, Hayashi N, Watanabe H, Yokoi D, Watanabe H, Katsuno M, Izumi Y, Taniguchi A, Kanai K, Morita M, Kano O, Kuwabara S, Oda M, Abe K, Aoki M, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hattori N, Nakashima K, Kaji R, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Genetic and functional analysis of *KIF5A* variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 97: 147.e11-147.e17, 2021.
 - 10) Watanabe Y, Nakagawa T, Akiyama T, Nakagawa M, Suzuki N, Warita H, Aoki M, Nakayama K. An Amyotrophic Lateral Sclerosis-Associated Mutant of C21ORF2 Is Stabilized by NEK1-Mediated Hyperphosphorylation and the Inability to Bind FBXO3. *iScience* 23(9): 101491, 2020.
 - 11) Nakamura R, Misawa K, Tohnai G, Nakatochi M, Furuhashi S, Atsuta N, Hayashi N, Yokoi D, Watanabe H, Watanabe H, Katsuno M, Izumi Y, Kanai K, Hattori N, Morita M, Taniguchi A, Kano O, Oda M, Shibuya K, Kuwabara S, Suzuki N, Aoki M, Ohta Y, Yamashita T, Abe K, Hashimoto R, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hasegawa K, Okada Y, Ishihara T, Onodera O, Nakashima K, Kaji R, Kamatani Y, Ikegawa S, Momozawa Y, Kubo M, Ishida N, Minegishi N, Nagasaki M, Sobue G. A multi-ethnic meta-analysis identifies novel genes, including *ACSL5*, associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Commun Biol* 3(1): 526, 2020.
 - 12) Kitajima Y, Suzuki N, Yoshioka K, Izumi R, Tateyama M, Tashiro Y, Takahashi R, Aoki M, Ono Y. Inducible Rpt3, a Proteasome Component, Knockout in Adult Skeletal Muscle Results in Muscle Atrophy. *Front Cell Dev Biol* 8: 859, 2020.
 - 13) Suzuki N, Soga T, Izumi R, Toyoshima M, Shibasaki M, Sato I, Kudo Y, Aoki M, Kato M. Hybrid Assistive Limb® for sporadic inclusion body myositis: A case series. *J Clin Neurosci* 81: 92-94, 2020.
 - 14) Oikawa Y, Izumi R, Koide M, Hagiwara Y, Kanzaki M, Suzuki N, Kikuchi K, Matsushashi T, Akiyama Y, Ichijo M, Watanabe S, Toyohara T, Suzuki T, Mishima E, Akiyama Y, Ogata Y, Suzuki C, Hayashi H, Kodama EN, Hayashi KI, Itoi E, Aoki M, Kure S, Abe T. Mitochondrial dysfunction underlying sporadic inclusion body myositis is ameliorated by the mitochondrial homing drug MA-5. *PLoS One* 15(12): e0231064, 2020.
 - 15) Amato AA, Hanna MG, Machado PM, Badrising UA, Chinoy H, Benveniste O, Karanam AK, Wu M, Tankó LB, Schubert-Tennigkeit AA, Papanicolaou DA, Lloyd TE, Needham M, Liang C, Reardon KA, de Visser M, Ascherman DP, Barohn RJ, Dimachkie MM, Miller JAL, Kissel JT, Oskarsson B, Joyce NC, Van den Bergh P, Baets J, De Bleecker JL, Karam C, David WS, Mirabella M, Nations SP, Jung HH, Pegoraro E, Maggi L, Rodolico C, Filosto M, Shaibani AI, Sivakumar K, Goyal NA, Mori-Yoshimura M, Yamashita S, Suzuki N, Aoki M, Katsuno M, Morihata H, Murata K, Nodera H, Nishino I, Romano CD, Williams VSL, Vissing J, Zhang Auberson L; RESILIENT Study Extension Group. Efficacy and Safety of Bimagrumab in Sporadic Inclusion Body Myositis: Long-term Extension of RESILIENT. *Neurology* 96(12): e1595-e1607, 2021.
 - 16) Inoue-Shibui A, Niihori T, Kobayashi M,

Suzuki N, Izumi R, Warita H, Hara K, Shirota M, Funayama R, Nakayama K, Nishino I, Aoki M, Aoki Y. A novel deletion in the C-terminal region of HSPB8 in a family with rimmed vacuolar myopathy. *J Hum Genet* 2021 Mar 20. doi: 10.1038/s10038-021-00916-y. Epub ahead of print.

- 17) 鈴木 直輝, 井泉 瑠美子, 青木 正志. 【筋炎の診断と治療の新たな展開】 増えてきた封入体筋炎. *神経治療学* 37(2): 135-140, 2020.
- 18) 青木 正志, 割田 仁. 【神経難病の治療開発 update】筋萎縮性側索硬化症(ALS)の治療薬開発の現状. *BIO Clinica* 35(8): 712-716, 2020.
- 19) 山下 賢, 青木 正志. 【エイジング】加齢と神経疾患 運動ニューロン疾患. *Clinical Neuroscience* 39(1): 91-94, 2021.
- 20) 園生 雅弘, 北川 一夫, 青木 正志. 脳神経疾患最新の治療 2021-2023. 南江堂 2021.2.

2. 学会発表

- 1) 久原 真, 津田 笑子, 鈴木 秀一郎, 松村 晃寛, 石川 亜貴, 櫻井 晃洋, 西山 亜由美, 元池 育子, 青木 正志, 青木 洋子, 下濱 俊. 異なる臨床病型を呈し母に FUS 遺伝子変異の mosaicism が示唆された家族性 ALS の親子例. 第 106 回日本神経学会北海道地方会, 札幌, 9.5, 2020.
- 2) 鈴木 直輝, 曾我 天馬, 井泉 瑠美子, 豊嶋 昌弥, 芝崎 美和子, 佐藤 いつみ, 工藤 悠, 青木 正志, 加藤 昌昭. 封入体筋炎に対する HAL 治療の有効性について. 第 6 回日本筋学会学術集会, 名古屋,

12.18~20, 2020.

- 3) 曾我 天馬, 井泉 瑠美子, 鈴木 直輝, 川内 裕子, 加藤 健吾, 香取 幸夫, 青木 正志, 加藤 昌昭. 当院における ALS 患者に対する誤嚥防止術 5 例の長期経過. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 8.31.~9.2, 2020.
- 4) 松本 有史, 石橋 渚子, 関本 聖子, 遠藤 久美子, 鈴木 直輝, 加藤 昌昭, 青木 正志, 永野 功. 在宅侵襲的人工呼吸器装着筋萎縮性側索硬化症患者の施設間情報共有の試み. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 8.31.~9.2, 2020.
- 5) 鈴木 直輝, 芝崎 美和子, 佐藤 いつみ, 工藤 悠, 曾我 天馬, 井泉 瑠美子, 青木 正志, 加藤 昌昭. 封入体筋炎に対する HAL 治療の有効性について. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 8.31.~9.2, 2020.
- 6) 寒川 真, 中村 尚子, 平野 牧人, 森川 みゆき, 坂田 花美, 西野 一三, 井泉 瑠美子, 鈴木 直輝, 黒田 宙, 滋賀 健介, 青木 正志, 楠 進. PNPLA2 遺伝子関連中性脂肪蓄積病の臨床像. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 8.31.~9.2, 2020.
- 7) 井泉 瑠美子, 高橋 俊明, 鈴木 直輝, 新堀 哲也, 小野 洋也, 中村 尚子, 堅田 慎一, 加藤 昌昭, 割田 仁, 堅山 真規, 青木 洋子, 青木 正志. ジスフェルリン異常症 209 家系の臨床遺伝学的特徴. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 8.31.~9.2, 2020.
- 8) 高橋 俊明, 井泉 瑠美子, 鈴木 直輝, 八木沼 智香子, 島倉 奈緒子, 大矢 寧, 佐

- 橋 功, 小野 洋也, 大城 咲, 谷口 さやか, 下瀬川 康子, 馬場 徹, 大泉 英樹, 田中 洋康, 吉岡 勝, 割田 仁, 新堀 哲也, 武田 篤, 青木 洋子, 青木 正志. 日本人一般集団に高頻度で見出される dysferlin 遺伝子の c.3725G>A(p.R1242H) の検討. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 8.31.~9.2, 2020.
- 9) 林 直毅, 熱田 直樹, 横井 大知, 中村 亮一, 勝野 雅央, 和泉 唯信, 金井 数明, 服部 信孝, 谷口 彰, 森田 光哉, 狩野 修, 澁谷 和幹, 桑原 聡, 鈴木 直輝, 青木 正志, 織田 雅也, 饗場 郁子, 梶 龍兒, 祖父江 元. 多施設共同前向きコホートでみた ALS 患者の非侵襲的人工換気療法に関する予後の検討. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 8.31.~9.2, 2020.
- 10) 中村 亮一, 熱田 直樹, 藤内 玄規, 林 直毅, 勝野 雅央, 和泉 唯信, 金井 数明, 服部 信孝, 谷口 彰, 森田 光哉, 狩野 修, 澁谷 和幹, 桑原 聡, 鈴木 直輝, 青木 正志, 阿部 康二, 石原 智彦, 小野寺 理, 梶 龍兒, 祖父江 元. 日本における SOD1 遺伝子変異陽性筋萎縮性側索硬化症患者の臨床的特徴. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 8.31.~9.2, 2020.
- 11) 加藤 昌昭, 鈴木 直輝, 井泉 瑠美子, 曾我 天馬, 川内 裕子, 青木 正志. 入院終末期対応を行った ALS の現状と問題点について. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 8.31.~9.2, 2020.
- 12) 青木 正志, 井泉 瑠美子, 鈴木 直輝. まるごと 2 時間封入体筋炎~up to date と pitfall~ 高齢化社会で重要性を増す封入体筋炎:疫学データを中心に. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 8.31.~9.2, 2020.
- 13) 青木 正志, 鈴木 直輝, 井泉 瑠美子, 割田 仁, 森 まどか, 山下 賢, 橋口 昭大, 梶 龍兒, 村田 顕也, 杉江 和馬, 西野 一三. 知っておきたい!進化する難治性筋疾患の新展開 封入体筋炎の診断と新たな治療に向けて. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 8.31.~9.2, 2020.
- 14) 青木 正志, 井泉 瑠美子, 高橋 俊明. 中国四国地域発で世界的に展開した学術業績 三好型遠位型筋ジストロフィー 原因遺伝子の発見後. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 8.31.~9.2, 2020.
- 15) 青木 正志. ALS の新たな展開 ALS の病態および治療法の開発. 第 50 回 日本臨床神経生理学会学術大会・日本神経治療学会・日本神経学会との関連学会合同シンポジウム, 京都, 11.27, 2020.
- 16) 小野 洋也, 鈴木 直輝, 菅野 新一郎, 川原 玄理, 割田 仁, 林 由起子, 三宅 克也, 青木 正志. シンポジウム 2 「骨格筋疾患の動物モデルの実験的治療」 Dysferlinopathy に対する治療法の開発. 第 38 回神経治療学会, 新宿, 10.28.~30, 2020.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
多系統蛋白質症 (MSP) 患者の全国実態調査と診療体制構築に関する研究班
分担研究報告書

VCP 遺伝子変異陽性 5 家系の遺伝子型と臨床像について

研究分担者 勝野雅央 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

共同研究者 安藤孝志¹、村上あゆ香¹、中村亮一¹

¹名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

研究要旨 VCP 遺伝子変異は常染色体優性遺伝性の骨 Paget 病および前頭側頭型認知症を伴う封入体ミオパチー (inclusion body myopathy with Paget’s disease of bone and frontotemporal dementia: IBMPFD) や家族性筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因遺伝子であることが明らかとなっているが、これまでに日本での報告例は少ない。VCP 遺伝子変異陽性であった 5 家系 8 名の臨床像を検討し、主に ALS、封入体ミオパチーを呈する症例を多く認めたが、末梢神経障害を呈した症例も認めた。VCP 遺伝子変異に伴う末梢神経障害はこれまでに軸索型ニューロパチーの症例は報告されていたが、脱髄性ニューロパチーの報告はなく、VCP 遺伝子変異の新たな臨床像と考えられた。VCP 遺伝子変異は同一遺伝子変異や同一家系内でも多彩な表現型を呈しうることが明らかとなった。

A. 研究目的

VCP 遺伝子変異は 2004 年に常染色体優性遺伝性の骨 Paget 病および前頭側頭型認知症を伴う封入体ミオパチー (inclusion body myopathy with Paget’s disease of bone and frontotemporal dementia: IBMPFD) の原因遺伝子として報告され、2010 年に家族性筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因遺伝子であることが明らかとなった。他に痙性対麻痺、パーキンソン症候群、運動感覚性ニューロパチーなどの原因になりうるものが報告されているが、これまでに日本での報告例は少ない。VCP 遺伝子変異陽性であった 5 家系 8 名の臨床像を解析し、その多様性を検討することを目的とした。

B. 研究方法

2012 年から 2020 年にかけて名古屋大学医学部附属病院脳神経内科およびその関連施設で診断された VCP 遺伝子変異陽性の ALS および封入体ミオパチーの 5 家系計 8 名の発症年齢および臨床像について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は名古屋大学大学院医学系研究科生命

倫理審査委員会で承認されている。遺伝子解析にあたっては、全例文書でのインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

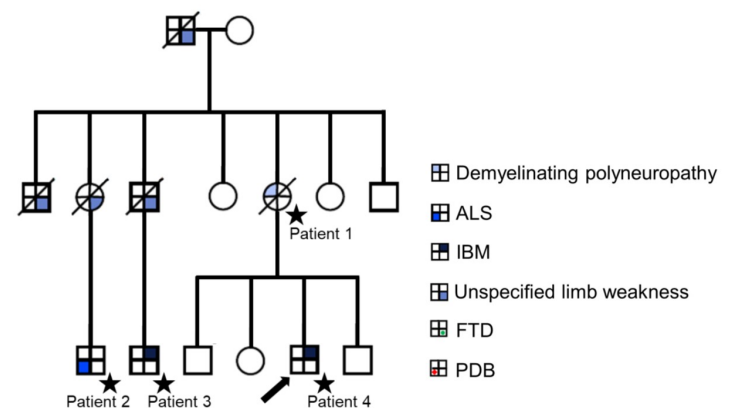


図 1; 家系 1 の家系図

家系1: 発端者である Patient 4 と Patient 3 は 40 歳台で進行性の近位筋優位の下肢筋力低下で神経内科受診し、針筋電図では神経原性と筋原性変化が混在していた。筋生検では rimmed vacuole を認め、家系内に下肢の筋力低下による歩行障害を呈する症

例を複数認めたことより、遺伝子解析を施行したところ、2名ともVCP遺伝子にp.Arg191Gln変異を認めた。Patient 2も53歳で両下肢遠位筋優位の筋力低下が出現し、CK上昇を認め、下肢の深部腱反射は低下していたが、筋病理は神経原性変化の所見であった。その後、舌の萎縮や四肢の深部腱反射亢進が出現し、ALSと診断した。VCP遺伝子に同変異を認めた。Patient 4の母であるPatient 1は54歳で右下肢の遠位筋の筋力低下を自覚し、左下肢にも拡大し、名古屋大学医学部附属病院受診。神経伝導検査にて遠位潜時延長や運動神経伝導速度の遅延など脱髄性ニューロパチーの所見と末梢神経生検によりSchwann細胞内にユビキチン陽性封入体を認めた。CIDPの可能性も考え、IVIgを施行したが、改善はなかった。Patient 1に関しては遺伝子解析は施行できなかったが、家系図とPatient 2,3,4が同じ遺伝子変異を持つことからVCP遺伝子にp.Arg191Gln変異を持つものと考えられた。

家系2：発端者であるpatient 5は35歳女性。父親は性格変化、認知症を先行症状とするALSと診断されていた。右上肢の筋力低下で発症し、3ヶ月で頸部、四肢の筋力低下、舌のfasciculation、四肢深部腱反射亢進が出現し、ALSと診断した。発症4ヶ月でNPPV導入、5ヶ月で人工呼吸器導入となった。VCP遺伝子にp.Arg155Cys変異を認めた。その後、兄が43歳で進行性の失語症を発症し、他院で加療されている。

家系3：Patient 6は63歳男性。父親は60歳代でALSを発症し、72歳で永眠されている。58歳時から右下肢の筋力低下が緩徐に進行し、転倒が頻回となった。さらに性格変化や無気力さ、反応の鈍さが目立つようになり、当院に精査入院となった。右下肢近位筋優位に四肢の筋力低下と筋萎縮、下顎反射亢進、Babinski徴候陽性であり、針筋電図でびまん性の脱神経所見を認めた。高次機能検査では前頭葉機能中心に全般性に機能低下を認め、ALS-FTDと診断した。VCP遺伝子に新規病的変異であるp.Asp98Val変異を認めた。

家系4：Patient 7は58歳男性。4年の経過で進行する左下肢遠位筋優位の筋力低下があり、筋生検で封入体ミオパチーと診断した。父親、叔父、弟に同様の症状あり、VCP遺伝子にp.Ile126Phe変異を認めた。

家系5：Patient 8は46歳で下肢近位筋優位の筋力低下で発症し、筋生検で封入体ミオパチーと診断され、骨Paget病を合併していた。従兄弟がALSを発症しており、VCP遺伝子にp.Arg155Cys変異を認めた。

D. 考察

日本人でVCP遺伝子変異陽性であった5家系8名の臨床像を検討し、下記の点が判明した。

- ・VCP遺伝子変異陽性の脱髄性ニューロパチーの報告はなく、VCP遺伝子変異の新たな臨床像と考えられた。

- ・家族性ALS/FTDの家系を解析して、新規病的変異としてp.Asp98Val変異を同定した。

- ・8名中1名(12.5%)のみに骨Paget病の合併を認め、欧米人からの報告(Al-Obeidi E et al. *Clin Genet.* 2018; 93(1): 119–125.)では43%の合併があることと比較すると、日本人では骨Paget病の合併が少ないことが判明した。

- ・家系1では同一家系内でALS、封入体ミオパチー、ニューロパチーと多彩な表現型を呈し、家系2と家系5も同一遺伝子変異であったが、ALSと封入体ミオパチー、骨Paget病と多彩な表現型を呈し、VCP遺伝子変異は同一遺伝子変異や同一家系内でも多彩な表現型を呈しうるということが明らかとなった。

E. 結論

VCP遺伝子変異を有する家系ではALSや封入体ミオパチー、脱髄性ニューロパチーなど多彩な臨床像を呈する。日本におけるVCP遺伝子変異症例の特徴の解明のために更なる症例の蓄積が望まれる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamada S, Hashizume A, Hijikata Y, Ito D, Kishimoto Y, Iida M, Koike H, Hirakawa A, Katsuno M: Ratio of urinary N-terminal titin fragment to urinary creatinine is a novel

- biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Online ahead of print.
- 2) Amato AA, Hanna MG, Machado PM, Badrising UA, Chinoy H, Benveniste O, Karanam AK, Wu M, Tankó LB, Schubert-Tennigkeit AA, Papanicolaou DA, Lloyd TE, Needham M, Liang C, Reardon KA, de Visser M, Ascherman DP, Barohn RJ, Dimachkie MM, Miller JAL, Kissel JT, Oskarsson B, Joyce NC, Van den Bergh P, Baets J, De Bleecker JL, Karam C, David WS, Mirabella M, Nations SP, Jung HH, Pegoraro E, Maggi L, Rodolico C, Filosto M, Shaibani AI, Sivakumar K, Goyal NA, Mori-Yoshimura M, Yamashita S, Suzuki N, Aoki M, Katsuno M, Morihata H, Murata K, Nodera H, Nishino I, Romano CD, Williams VSL, Vissing J, Zhang Auberson L; RESILIENT Study Extension Group: Efficacy and Safety of Bimagrumab in Sporadic Inclusion Body Myositis: Long-term Extension of RESILIENT. *Neurology* 96(12): e1595-e1607, 2021.
 - 3) Harada Y, Nakamura T, Suzuki M, Ueda M, Hirayama M, Katsuno M: Impaired pain processing and its association with attention disturbance in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Sci*. 2021 Online ahead of print.
 - 4) Ando T, Nakamura R, Kuru S, Yokoi D, Atsuta N, Koike H, Suzuki M, Hara K, Iguchi Y, Harada Y, Yoshida Y, Hattori M, Murakami A, Noda S, Kimura S, Sone J, Nakamura T, Goto Y, Mano K, Okada H, Okuda S, Nishino I, Ogi T, Sobue G, Katsuno M: The wide-ranging clinical and genetic features in Japanese families with valosin-containing protein proteinopathy. *Neurobiol Aging* 100: 120.e1-120.e6, 2021.
 - 5) Watanabe S, Inami H, Oiwa K, Murata Y, Sakai S, Komine O, Sobue A, Iguchi Y, Katsuno M, Yamanaka K: Aggresome formation and liquid-liquid phase separation independently induce cytoplasmic aggregation of TAR DNA-binding protein 43. *Cell Death Dis* 11(10): 909, 2020.
 - 6) Imai K, Masuda M, Watanabe H, Ogura A, Ohdake R, Tanaka Y, Kato T, Kawabata K, Riku Y, Hara K, Nakamura R, Atsuta N, Bagarinao E, Katahira K, Ohira H, Katsuno M, Sobue G: The neural network basis of altered decision-making in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 7(11): 2115-2126, 2020.
 - 7) Nakamura R, Misawa K, Tohnai G, Nakatochi M, Furuhashi S, Atsuta N, Hayashi N, Yokoi D, Watanabe H, Watanabe H, Katsuno M, Izumi Y, Kanai K, Hattori N, Morita M, Taniguchi A, Kano O, Oda M, Shibuya K, Kuwabara S, Suzuki N, Aoki M, Ohta Y, Yamashita T, Abe K, Hashimoto R, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hasegawa K, Okada Y, Ishihara T, Onodera O, Nakashima K, Kaji R, Kamatani Y, Ikegawa S, Momozawa Y, Kubo M, Ishida N, Minegishi N, Nagasaki M, Sobue G: A multi-ethnic meta-analysis identifies novel genes, including ACSL5, associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Commun Biol* 3(1): 526, 2020.
 - 8) Nakamura R, Tohnai G, Atsuta N, Nakatochi M, Hayashi N, Watanabe H, Yokoi D, Watanabe H, Katsuno M, Izumi Y, Taniguchi A, Kanai K, Morita M, Kano O, Kuwabara S, Oda M, Abe K, Aoki M, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hattori N, Nakashima K, Kaji R, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS): Genetic and functional analysis of KIF5A variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 97: 147.e11-147.e17, 2020.
 - 9) Ishigaki S, Riku Y, Fujioka Y, Endo K, Iwade N, Kawai K, Ishibashi M, Yokoi S, Katsuno M,

Watanabe H, Mori K, Akagi A, Yokota O, Terada S, Kawakami I, Suzuki N, Warita H, Aoki M, Yoshida M, Sobue G: Aberrant interaction between FUS and SFPQ in neurons in a wide range of FTL spectrum diseases. *Brain* 143(8): 2398-2405, 2020.

10) Imai E, Nakamura T, Atsuta N, Nakatochi M, Suzuki M, Harada Y, Nakamura R, Hayashi N, Sobue G, Katsuno M: A nerve conduction study predicts the prognosis of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 267(9): 2524-2532, 2020.

11) Ikenaka K, Ishigaki S, Iguchi Y, Kawai K, Fujioka Y, Yokoi S, Abdelhamid RF, Nagano S, Mochizuki H, Katsuno M, Sobue G: Characteristic Features of FUS Inclusions in Spinal Motor Neurons of Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 79(4): 370-377, 2020.

2. 学会発表

1) 村上 あゆ香, 數田 知之, 野田 成哉, 木村

正剛, 中村 亮一, 小池 春樹, 勝野 雅央: 日本の孤発性封入体筋炎患者における全エクソーム解析. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 8 月 31 日, 2020 年.

2) 安藤 孝志, 中村 亮一, 久留 聡, 横井 大知, 熱田 直樹, 小池 春樹, 鈴木 将史, 原 一洋, 井口 洋平, 村上 あゆ香, 野田 成哉, 曾根 淳, 中村 友彦, 後藤 洋二, 真野 和夫, 岡田 久, 西野 一三, 荻 朋男, 祖父江 元, 勝野 雅央: Clinical and genetic characteristics in Japanese families with VCP-related multisystem proteinopathy. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 8 月 31 日, 2020 年.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
多系統蛋白質症 (MSP) 患者の全国実態調査と診療体制構築に関する研究班
分担研究報告書

VCP 遺伝子変異症例の臨床的特徴の検討

研究分担者 高橋祐二 国立精神・神経医療研究センター・病院・脳神経内科
共同研究者 森 まどか¹⁾、西野 一三²⁾、大矢 寧¹⁾、木村 円¹⁾

研究協力者所属：1) 国立精神・神経医療研究センター 病院 脳神経内科
2) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第一部

研究要旨 VCP 遺伝子変異症例 5 例の臨床的特徴、筋病理所見、遺伝子変異部位を、後方視的に検討した。診断前の疑い病名は封入体筋炎、遠位型ミオパチー、筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症であった。筋病理所見は施行された 3 例全例において縁取り空胞と神経原性変化を認めた。VCP 遺伝子変異は骨格筋、末梢神経、骨、中枢神経など幅広い障害を来し、臨床像は多彩である。

A. 研究目的

VCP 遺伝子変異症例を集積し、多系統蛋白症の臨床的特徴や筋病理所見、遺伝子変異部位を明らかにする。

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

臨床研究・ゲノム解析に関して倫理申請を行い、倫理委員会による承認を得た。

C. 研究結果

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

D. 考察

VCP 陽性例は臨床像が多彩でありしばしば診断が難しい。筋病理所見が特徴的であり診断に有用であると考えられる。

E. 結論

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

F. 健康危険情報

なし

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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
多系統蛋白質症 (MSP) 患者の全国実態調査と診療体制構築に関する研究班
分担研究報告書

骨パジェット病患者でリセドロネート治療開始以降の
長期臨床像の縦断的把握

研究分担者 独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター・統括診療部長 橋本淳

共同研究者 EA ファーマ株式会社メディカル部育薬情報グループ 新井幸

研究要旨 骨パジェット病患者でのリセドロネート高用量連日投与開始後の長期臨床像を把握し、この中で得られた臨床的エビデンスをもとに今後の診療体制向上を目指す。現在解析途上で、確定的な結果はまだであるが、本邦では希少疾患である本疾患 180 例以上での治療経過の情報は重要と考えて検討を進めている。

A. 研究目的

本邦で希少疾患である骨パジェット病患者でリセドロネート高用量連日投与後の長期臨床像の詳細を把握し、今後の診療体制の構築を目指す。

B. 研究方法

骨パジェット病治療薬の市販後長期前例調査の学術的指導を行い診療体制構築に必要な臨床的特徴を見出す。

(倫理面への配慮)

当施設がデータを扱うことはない。

C. 研究結果

骨パジェット病患者180名以上5年以上の経過のデータの解析途中であり、結果はまだである。

D. 考察

治療反応性は個人差が大きく、それに影響する因子が多数存在することが現時点で予想される。また骨パジェット病の骨以外の病態の情報が不十分であることが明らかとなった。

E. 結論

骨パジェット病の骨以外の病態に関する情報収集の必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakamura R, Misawa K, Tohnai G, Nakatochi M, Furuhashi S, Atsuta N, Hayashi N, Yokoi D, Watanabe H, Watanabe H, Katsuno M, Izumi Y, Kanai K, Hattori N, Morita M, Taniguchi A, Kano O, Oda M, Shibuya K, Kuwabara S, Suzuki N, Aoki M, Ohta Y, Yamashita T, Abe K, Hashimoto R, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hasegawa K, Okada Y, Ishihara T, Onodera O, Nakashima K, Kaji R, Kamatani Y, Ikegawa S, Momozawa Y, Kubo M, Ishida N, Minegishi N, Nagasaki M, Sobue G	A multi-ethnic meta-analysis identifies novel genes, including ACSL5, associated with amyotrophic lateral sclerosis.	Commun Biol	3(1)	526	2020
Imai E, Nakamura T, Atsuta N, Nakatochi M, Suzuki M, Harada Y, Nakamura R, Hayashi N, Sobue G, Katsuno M	A nerve conduction study predicts the prognosis of sporadic amyotrophic lateral sclerosis.	J Neurol	267(9)	2524-2532	2020
Nakahara K, Ikeda T, Takamatsu K, Tawara N, Hara K, Enokida Y, Tanoue N, Narita S, Fujii A, Yamanouchi Y, Morinaga J, Yamashita S	A randomized phase 2 trial of antibiotic prophylaxis versus no intervention for muscle biopsy in department of neurology.	Acta Med. Okayama	74(3)	261-264	2020
Ono H, Suzuki N, Kanno SI, Kawahara G, Izumi R, Takahashi T, Kitajima Y, Osana S, Nakamura N, Akiyama T, Ikeda K, Shijo T, Mitsuzawa S, Nagatomi R, Araki N, Yasui A, Warita H, Hayashi YK, Miyake K, Aoki M	AMPK Complex Activation Promotes Sarcolemmal Repair in Dysferlinopathy.	Mol Ther	28(4)	1133-1153	2020
Ishigaki S, Riku Y, Fujioka Y, Endo K, Iwade N, Kawai K, Ishibashi M, Yokoi S, Katsuno M, Watanabe H, Mori K, Akagi A,	Aberrant interaction between FUS and SFPQ in neurons in a wide range of FTL spectrum diseases.	Brain	143(8)	2398-2405	2020

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yokota O, Terada S, Kawakami I, Suzuki N, Warita H, Aoki M, Yoshida M, Sobue G					
Watanabe S, Inami H, Oiwa K, Murata Y, Sakai S, Komine O, Sobue A, Iguchi Y, Katsuno M, Yamanaka K	Aggresome formation and liquid-liquid phase separation independently induce cytoplasmic aggregation of TAR DNA-binding protein 43.	Cell Death Dis	11(10)	909	2020
Watanabe Y, Nakagawa T, Akiyama T, Nakagawa M, Suzuki N, Warita H, Aoki M, Nakayama K	An Amyotrophic Lateral Sclerosis-Associated Mutant of C21ORF2 Is Stabilized by NEK1-Mediated Hyperphosphorylation and the Inability to Bind FBXO3.	iScience	23(9)	101491	2020
Hara K, Nozaki K, Matsuo Y, Tawara N, Yamashita S	Biological significance of target fibers in amyotrophic lateral sclerosis.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	91(11)	1241-1242	2020
Ikenaka K, Ishigaki S, Iguchi Y, Kawai K, Fujioka Y, Yokoi S, Abdelhamid RF, Nagano S, Mochizuki H, Katsuno M, Sobue G	Characteristic Features of FUS Inclusions in Spinal Motor Neurons of Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis.	J Neuropathol Exp Neurol	79(4)	370-377	2020
Li Y, Ikeda A, Yoshino H, Oyama G, Kitani M, Daida K, Hayashida A, Ogaki K, Yoshida K, Kimura T, Nakayama Y, Ito H, Sugeno N, Aoki M, Miyajima H, Kimura K, Ueda N, Watanabe M, Urabe T, Takanashi M, Funayama M, Nishioka K, Hattori N	Clinical characterization of patients with leucine-rich repeat kinase 2 genetic variants in Japan.	J Hum Genet	65(9)	771-781	2020
Leventoux N, Morimoto S, Hara K, Nakamura S, Ozawa F, Mitsuzawa S, Akiyama T, Nishiyama A, Suzuki N, Warita H, Aoki M, Okano H.	Generation of an ALS human iPSC line KEIOi001-A from peripheral blood of a Charcot disease-affected patient carrying TARDBP p.N345K heterozygous SNP mutation.	Stem Cell Res	47	101896	2020
Oyama M, Ohnuki Y, Inoue M, Uruha A, Yamashita S, Yutani S, Tanboon J, Nakahara J, Suzuki S, Shiina T, Nishino I, Suzuki S	HLA-DRB1 allele and autoantibody profiles in Japanese patients with inclusion body myositis.	PLoS One	15(8)	e0237890	2020

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki N, Soga T, Izumi R, Toyoshima M, Shibasaki M, Sato I, Kudo Y, Aoki M, Kato M	Hybrid Assistive Limb® for sporadic inclusion body myositis: A case series.	J Clin Neurosci	81	92-94	2020
Kitajima Y, Suzuki N, Yoshioka K, Izumi R, Tateyama M, Tashiro Y, Takahashi R, Aoki M, Ono Y	Inducible Rpt3, a Proteasome Component, Knockout in Adult Skeletal Muscle Results in Muscle Atrophy.	Front Cell Dev Biol	8	859	2020
Kakinuma K, Baba T, Ezura M, Endo K, Saito Y, Narita W, Iizuka O, Nishio Y, Kikuchi A, Hasegawa T, Aoki M, Suzuki K	Logopenic aphasia due to Lewy body disease dramatically improved with donepezil.	eNeurologicalSci	19	100241	2020
Oikawa Y, Izumi R, Koide M, Hagiwara Y, Kanzaki M, Suzuki N, Kikuchi K, Matsushashi T, Akiyama Y, Ichijo M, Watanabe S, Toyohara T, Suzuki T, Mishima E, Akiyama Y, Ogata Y, Suzuki C, Hayashi H, Kodama EN, Hayashi KI, Itoi E, Aoki M, Kure S, Abe T	Mitochondrial dysfunction underlying sporadic inclusion body myositis is ameliorated by the mitochondrial homing drug MA-5.	PLoS One	15(12)	e0231064	2020
Suzuki N, Akiyama T, Warita H, Aoki M	Omics Approach to Axonal Dysfunction of Motor Neurons in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS).	Front Neurosci	14	194	2020
Shimazaki R, Uruha A, Kimura H, Nagaoka U, Kawazoe T, Yamashita S, Komori T, Miyamoto K, Matsubara S, Sugaya K, Nagao M, Isozaki E	Rimmed vacuoles in myositis associated with anti-mitochondrial antibody.	J. Clin. Neurol.	16(3)	510-512	2020
Izumi R, Takahashi T, Suzuki N, Niihori T, Ono H, Nakamura N, Katada S, Kato M, Warita H, Tateyama M, Aoki Y, Aoki M	The genetic profile of dysferlinopathy in a cohort of 209 cases: Genotype-phenotype relationship and a hotspot on the inner DysF domain.	Hum Mutat	41(9)	1540-1554	2020
Imai K, Masuda M, Watanabe H, Ogura A, Ohdake R, Tanaka Y, Kato T, Kawabata K, Riku Y, Hara K,	The neural network basis of altered decision-making in patients with amyotrophic lateral sclerosis.	Ann Clin Transl Neurol.	7(11)	2115-2126	2020

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakamura R, Atsuta N, Bagarinao E, Katahira K, Ohira H, Katsuno M, Sobue G					
Inoue-Shibui A, Niihori T, Kobayashi M, Suzuki N, Izumi R, Warita H, Hara K, Shirota M, Funayama R, Nakayama K, Nishino I, Aoki M, Aoki Y	A novel deletion in the C-terminal region of HSPB8 in a family with rimmed vacuolar myopathy.	J Hum Genet		Online ahead of print	2021
Amato AA, Hanna MG, Machado PM, Badrising UA, Chinoy H, Benveniste O, Karanam AK, Wu M, Tankó LB, Schubert-Tennigkeit AA, Papanicolaou DA, Lloyd TE, Needham M, Liang C, Reardon KA, de Visser M, Ascherman DP, Barohn RJ, Dimachkie MM, Miller JAL, Kissel JT, Oskarsson B, Joyce NC, Van den Bergh P, Baets J, De Bleecker JL, Karam C, David WS, Mirabella M, Nations SP, Jung HH, Pegoraro E, Maggi L, Rodolico C, Filosto M, Shaibani AI, Sivakumar K, Goyal NA, Mori-Yoshimura M, Yamashita S, Suzuki N, Aoki M, Katsuno M, Morihata H, Murata K, Nodera H, Nishino I, Romano CD, Williams VSL, Vissing J, Zhang Auberson L; RESILIENT Study Extension Group.	Efficacy and Safety of Bimagrumab in Sporadic Inclusion Body Myositis: Long-term Extension of RESILIENT.	Neurology	96(12)	e1595-e1607	2021
Tawara N, Yamashita S, Takamatsu K, Yamasaki Y, Mukaino A, Nakane S,	Efficacy of salbutamol monotherapy in slow-channel congenital myasthenic syndrome caused by a novel	Muscle Nerve	63(4)	E30-E32	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Farshadyeganeh P, Ohno K, Ando Y	mutation in CHRND.				
Shibuya K, Sawai S, Sugiyama A, Koide M, Nishiyama A, Aoki M, Kuwabara S	Facial onset amyotrophic lateral sclerosis with K3E variant in the Cu/Zn superoxide dismutase gene.	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener	22(1-2)	144-146	2021
Nakamura R, Tohnai G, Atsuta N, Nakatochi M, Hayashi N, Watanabe H, Yokoi D, Watanabe H, Katsuno M, Izumi Y, Taniguchi A, Kanai K, Morita M, Kano O, Kuwabara S, Oda M, Abe K, Aoki M, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hattori N, Nakashima K, Kaji R, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS)	Genetic and functional analysis of KIF5A variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis.	Neurobiol Aging.	97	147.e11-147.e17	2021
Harada Y, Nakamura T, Suzuki M, Ueda M, Hirayama M, Katsuno M	Impaired pain processing and its association with attention disturbance in patients with amyotrophic lateral sclerosis.	Neurol Sci		Online ahead of print	2021
Yamada S, Hashizume A, Hijikata Y, Ito D, Kishimoto Y, Iida M, Koike H, Hirakawa A, Katsuno M	Ratio of urinary N-terminal titin fragment to urinary creatinine is a novel biomarker for amyotrophic lateral sclerosis.	J Neurol Neurosurg Psychiatry		Online ahead of print	2021
Yamashita S	Recent Progress in Oculopharyngeal Muscular Dystrophy.	J Clin Med	10(7)	1375	2021
Ando T, Nakamura R, Kuru S, Yokoi D, Atsuta N, Koike H, Suzuki M, Hara K, Iguchi Y, Harada Y, Yoshida Y, Hattori M, Murakami A, Noda S, Kimura S, Sone J, Nakamura T, Goto Y, Mano K, Okada H, Okuda S, Nishino I, Ogi T, Sobue G, Katsuno M	The wide-ranging clinical and genetic features in Japanese families with valosin-containing protein proteinopathy.	Neurobiol Aging.	100	120.e1-120.e6	2021
Tawara N, Yamashita S, Nagatoshi C,	Anti-NXP2 antibody-positive dermatomyositis with aortic	Rheumatology (Oxford)	60(5)	e159-e161	2021

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakajima M, Ichimura Y, Okiyama N, Ando Y	thrombus in normal aortic wall.				
鈴木 直輝, 井泉 瑠美子, 青木 正志	【筋炎の診断と治療の新たな展開】増えてきた封入体筋炎.	神経治療学	37(2)	135-140	2020
青木 正志, 割田 仁	【神経難病の治療開発 update】筋萎縮性側索硬化症(ALS)の治療薬開発の現状.	BIO Clinica	35(8)	712-716	2020
山下 賢	眼咽頭型筋ジストロフィーと患者レジストリの意義.	難病と在宅ケア	26	26-29	2020
山下 賢	指定難病最前線 封入体筋炎.	新薬と臨床	69	80-86	2020
山下 賢	変性と炎症がクロストークする封入体筋炎の病態メカニズム.	難病と在宅ケア	26	43-46	2020
山下 賢, 青木 正志	運動ニューロン疾患.	Clinical Neuroscience	39(1)	91-94	2021
山下 賢	一目でわかる筋病理～筋疾患を正しく診断するために～.	神経治療学	37	in press	2021

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
青木 正志 ほか	筋萎縮性側索硬化症に 対する医師主導治験 ほか	園生 雅弘, 北川 一夫, 青木 正志	脳神経疾患最 新の治療 2021-2023	南江堂	東京	2021	1-380

令和 3 年 3 月 26 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 原田 信

次の職員の令和2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 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 多系統蛋白質症(MSP)患者の全国実態調査と診療体制構築に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院生命科学研究部・准教授
(氏名・フリガナ) 山下 賢 ・ヤマシタ サトシ
4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、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3年3月23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 印

次の職員の令和2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 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 多系統蛋白質症(MSP)患者の全国実態調査と診療体制構築に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授
(氏名・フリガナ) 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 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。

令和3年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東海国

所属研究機関長 職名 大学院医学系

氏名 門松 健治

次の職員の令和2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 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 多系統蛋白質症(MSP)患者の全国実態調査と診療体制構築に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授
(氏名・フリガナ) 勝野 雅央 (カツノ マサヒサ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、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3年3月24日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立精神・神経

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 水澤 英洋

次の職員の令和2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 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 多系統蛋白質症(MSP)患者の全国実態調査と診療体制構築に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 病院・特命副院長・脳神経内科診療部長
(氏名・フリガナ) 高橋 祐二・タカハシ ユウジ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

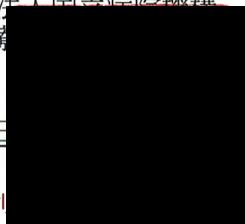
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理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

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人国立病院機構
大阪南医療センター
所属研究機関長 職名 院長
氏名 舩岡 泰三



次の職員の令和2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については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 多系統蛋白質症(MSP)患者の全国実態調査と診療体制構築に関する研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 統括診療部長
(氏名・フリガナ) 橋本 淳 ・ ハシモト ジュン

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 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。