

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

## 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～3年度 総合研究報告書

研究代表者 山下 賢

令和4(2022)年 3月

# 目 次

## I. 総合研究報告

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 脳神経内科学講座

(資料1) 令和2年度 総括研究報告書 …… 12

(資料2) 令和3年度 総括研究報告書 …… 20

## II. 分担研究報告

1. *HNRNPA1* 変異による多系統蛋白質症 (MSP3型) 新規家系の発見と

MSP3型における純粋封入体ミオパチーの病態解明 …… 26

青木 正志

東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野

2. *VCP* 遺伝子変異陽性 MSP の遺伝子型と臨床像について …… 35

勝野 雅央

名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学

3. MSP における筋萎縮性側索硬化症・前頭側頭型認知症の臨床的特徴の分析と

「MSP 診療の手引き」の作成 …… 40

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

4. 骨パジェット病患者でリセドロネート治療の安全性と

治療効果の評価と文献レビューからみた多系統蛋白質症・

骨パジェット病診療の留意点 …… 42

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 …… 44

## 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

## 総合研究報告書

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、骨格筋や骨、中枢神経系など多臓器に TDP-43 を中心とする蛋白凝集体を形成する遺伝性疾患である。本疾患の原因遺伝子として、VCP や HNRNPA2B1、HNRNPA1、SQSTM1、MATR3 変異などが報告されている。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」班において確立した診断基準に基づいて全国疫学調査を行い、本邦 MSP 症例の実態を把握するとともに、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。一次調査において、47 名の MSP 患者を見出した。この内の 19 名の二次調査により、欧米と同様にミオパチー症状を呈する頻度が多いことが明らかとなった一方、前頭側頭型認知症や骨パジェット病の頻度は低く、表現型に人種差が影響する可能性や適切に診断されていない可能性が推測された。本疾患概念の更なる周知を目指し、適切な診断と治療を目的とする「MSP 診療の手引き」を作成した。今後、診断基準を含めた本疾患概念の国際的コンセンサスの獲得が必要である。

## 研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

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)

う封入体ミオパチー」(IBMPFD) という概念が確立した (Kimonis VE. et al., Genet Med 2000)。2004 年には IBMPFD 家系のハプロタイプ解析により、原因遺伝子として *valosin containing protein (VCP)* 遺伝子変異が同定された (Watts GD. et al., Nat Genet 2004)。2010 年にはこの VCP 遺伝子変異が遺伝性 ALS の原因でもあることが同定され (Johnson JO. et al., Neuron 2010)、これらの疾患群に新たに ALS が加わった。さらにこれらの疾患群は VCP のみならず、HNRNPA1 や HNRNPA2B1、SQSTM1、MATR3 遺伝子変異によっても引き起こされ、これらを含む疾患概念として多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy: MSP) という概念が提唱された (Kim HJ. et al., Nature 2013)。さらに最近では、パーキンソニズムや末梢神経障害、自律神経障害も発症する可能性が示されている。

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。さらに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。

## A. 研究目的

1950 年代から 80 年代にかけて、骨パジェット病 (PDB) を中心に筋強直性ジストロフィー、筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) など種々の神経筋疾患合併する症例が報告されたが、当時はあくまでも希少な疾病の偶然の合併という認識に止まっていた。しかし 2000 年になって、PDB および前頭側頭型認知症 (FTD)、封入体ミオパチーを併せ持つ一つの疾患概念として、「骨パジェット病および前頭側頭型認知症を伴

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。

本研究の目的は、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

平成 29～30 年度「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」班において作成した診断基準に基づいて全国疫学調査を実施するために、令和 2 年度には診断カテゴリーで Definite あるいは Probable、Possible に該当する症例数を把握し、詳細な臨床情報を収集するための一次および二次調査項目の内容を確定する。令和 3 年度には日本神経学会専門医を対象に一次および二次アンケート調査を実施し、全国規模の疫学調査を実施する。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。

### 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、研究分担者ごとに MSP 診療の手引き草案を作成し、青木は MSP におけるミオパチーの症状と診断、勝野は MSP における運動ニューロン疾患・パーキンソンニズムの症状と診断、高橋は MSP における前頭側頭型認知症

の症状と診断、橋本は MSP における骨パジェット病の症状と診断、山下は MSP の概念・疫学・病態と診断基準を執筆する。2022 年 2 月 3 日開催の班会議において、最終的な手引き案を確定する。

### 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)

本研究の実施にあたっては、承認番号ゲノム第 487 号「多系統蛋白質症(MSP)患者の全国実態調査」として、2021 年 7 月 12 日の熊本大学大学院生命科学研究部等ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会にて承認されている。

## C. 研究結果

### 1) 全国疫学調査における一次および二次調査項目策定

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

- 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。
- 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。
- 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。

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 2. ありのとき、重複選択可

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、非経口の栄養摂取(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、非経口の栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用

#### 2) 全国疫学調査による MSP 患者の実態把握

日本神経学会専門医 6,235 名（2021 年 6 月時点）を対象に一次アンケート調査を実施し、2021 年 12 月 14 日時点で 1,119 名（17.9%）より回答を得た。結果、definite 12 例、probable 22 例、possible 11 例、非該当の遺伝子変異例 2 例の計 47 例の報告が得られた。

一次調査に「あり」と回答いただいた 31 名（2021 年 12 月 14 日時点）を対象とし、詳細な臨床情報を問う郵送での二次アンケート調査を実施した。12 月 14 日時点で 19 名（61.3%）より回答が得られ、definite 7 例（重複 2 例除く）、probable 16 例、possible 3 例の計 26 例/47 例（55.3%）の情報を収集した。

臨床特徴として、調査時年齢 61.9 歳、発症年齢 50.0 歳、診断時年齢 56.4 歳であり（図 1）、

診断分類は definite 27%、probable 62%、possible 11%であり、受療状況として主に通院が 50%、他院への転院が 27%、入院と通院を継続が 13%、死亡が 7%であった。家族内発症は 81%に見られ、変異遺伝子は VCP 遺伝子 65%、HNRNPA1 遺伝子 22%、MATR3 遺伝子 13%であった (図 2)。

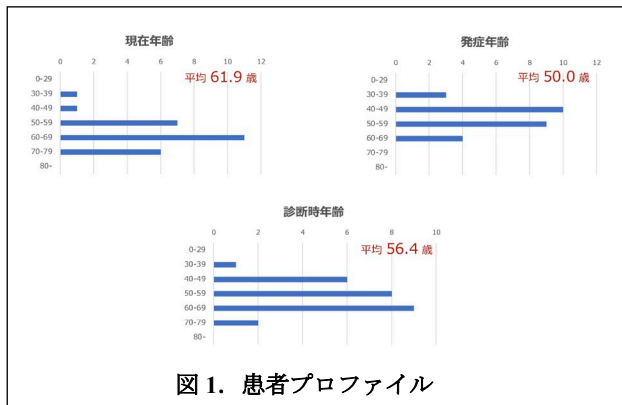


図 1. 患者プロフィール

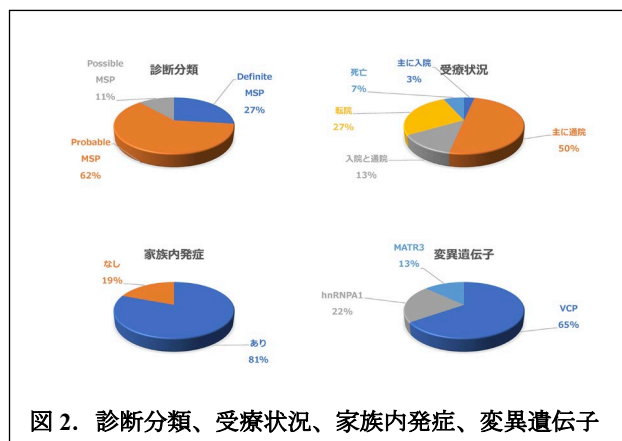


図 2. 診断分類、受療状況、家族内発症、変異遺伝子

初発症状は封入体ミオパチーが 73%と最も多く、次いで運動ニューロン疾患 11%、前頭側頭型認知症 8%、骨パジェット病 8%であり、パーキンソニズムが初発のものはない。全経過中に封入体ミオパチーを発症した例は 81%と最も高頻度であり、運動ニューロン疾患は 27%、骨パジェット病は 19%、前頭側頭型認知症は 15%、パーキンソン病は 4%であった (図 3)。検査所見では封入体ミオパチーの存在を反映して、血清 CK 値の上昇や針筋電図、筋病理所見で異常を検出する頻度が高かったが、頭部 MRI や脳血流シンチで異常が検出される頻度も比較的高

かった。一方、骨パジェット病を評価する血清および骨型 ALP や骨 X 線、骨シンチ、骨病理、あるいはパーキンソン病を評価するドパミントランスポーターシンチや MIBG 心筋シンチが未施行の症例が多く含まれた (図 4)。

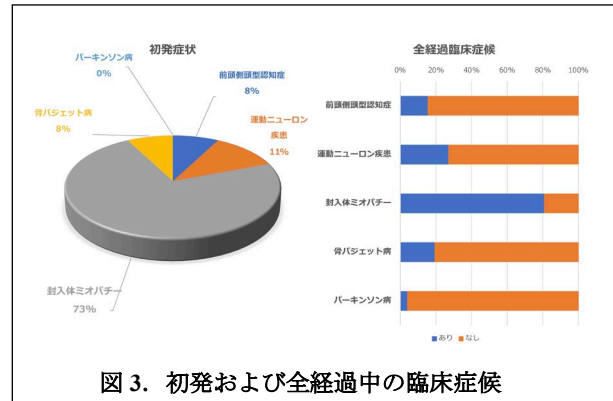


図 3. 初発および全経過中の臨床症候

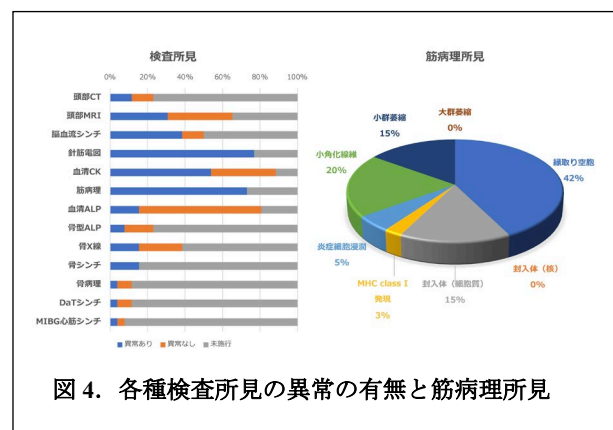
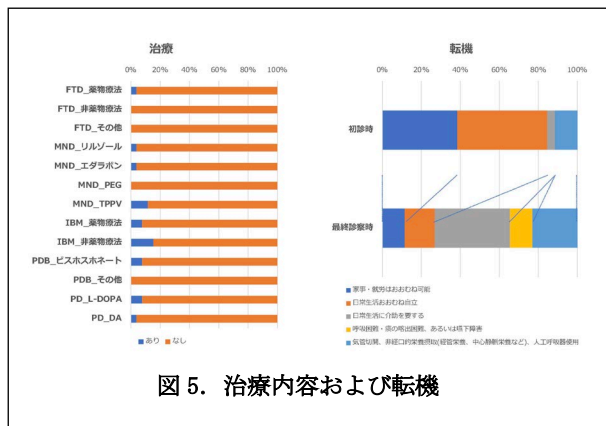


図 4. 各種検査所見の異常の有無と筋病理所見

治療に関しては、封入体ミオパチーに対してリハビリなどの非薬物療法、呼吸不全に対して人工呼吸管理 (TPPV) が一部の症例で行われていたが、大部分の症例は治療未介入であった。転機を筋萎縮性側索硬化症の重症度分類に基づいて評価すると、初診時では「家事・就労はおおむね可能」は 38.5%、「日常生活はおおむね自立」は 46.2%と比較的軽症に留まっていたが、最終診察時には「日常生活に介助を要する」が 38.5%、「気管切開、非経口の栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用」が 23.1%と重症化が確認された (図 5)。





### 3) 「MSP 診療の手引き」の作成

研究分担者ごとに MSP 診療の手引き草案を作成し、青木は MSP におけるミオパチーの症状と診断、勝野は MSP における運動ニューロン疾患・パーキンソニズムの症状と診断、高橋は MSP における前頭側頭型認知症の症状と診断、橋本は MSP における骨パジェット病の症状と診断、山下は MSP の概念・疫学・病態と診断基準を執筆した。2022年2月3日開催の班会議において、ブラッシュアップを行い、最終的な手引き案を確定した。

### 4) MSP 診療提供体制の構築と病態研究の基盤整備

各班員において、遺伝子検査や筋・骨病理、電気生理、画像診断に基づいた専門的診断体制の整備を進めた。

山下らは、令和2年度には変異 *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、MSP の治療薬となる可能性を見出した。令和3年度には *MATR3* 変異例を新規に診断し、臨床病理学的解析を行なったところ、神経原性変化は認めず、軽度の縁取り空胞や p62 凝集線維などの筋原性変化のみを呈する一方、呼吸筋障害が進行する症例を見出した。

青木らは、令和2年度には 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 *HNRNP1* 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 *HNRNP1*、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。令和3年度には MSP3 型患者骨格筋組織を用いて、その形態的特徴および遺伝子発現プロファイルを明らかにし、慢性筋原性変化、萎縮筋線維における縁取り空胞に加えて、電子顕微鏡観察では筋核不整、核と隣接する自己食空胞・グリコーゲン・脂肪滴蓄積を認め、核膜病理を見出した。さらに RNA-seq では 200 を超える発現変動遺伝子を認め、クラスター解析による抽出で mRNA プロセッシング・輸送、核膜に分類されることから、*HNRNP1* 変異が RNA 代謝および核膜機能の変容を導く可能性を示した。

勝野らは、令和2年度に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。令和 3 年度には封入体筋炎症例のメタボローム解析で 198 の代謝物質を同定し、封入体筋炎の骨格筋ではヒスタミン、糖ヌクレオチドが上昇し、カルニチン、クレアチン、ホスホクレアチンが低下すること、さらに RNA-seq 解析では封入体筋炎の骨格筋でヌクレオチド糖の代謝、グリコサミノグリカンの分解、ヒスチジン代謝が亢進していることを示し、本疾患の病態に肥満細胞とコンドロイチン硫酸が関与する可能性を明らかにした。

高橋らは、令和 2 年度には *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。令和 3 年度には *MSP* における *FTD* に関する文献検索を踏まえて、*VCP* 変異における *MSP* において認知症単独で発症する例は全体のたかだか 10% 程度であり、多くは封入体ミオパチーとの合併例であることを見出した。臨床的には典型的な *FTD* の病像を呈し、大部分は行動障害型前頭側頭型認知症(*bvFTD*)の病型を呈することが多いが、意味型原発性進行性失語(*svPPA*)やアルツハイマー型認知症を呈する場合もあり、典型的には遂行機能障害、言語流暢性障害、アパシー、脱抑制を来し、認知症を発症した症例の平均予後は 6~7 年であることを示した。

橋本らは、令和 2 年度に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、令和 3 年度には 2008 年に *PDB* に対して適応承認されたリセドロネート 17.5 mg 連日 56 日間投与に関して、市販後長期全例調査を解析し、48 週間時点までの副作用は低カルシウム血症 3.3%、胃腸障害 10.9% で入院となる重篤な副作用はないことを示した。さらに初回本剤投与の効果は、血清 *ALP* 高値を呈した 90% 症

例中の 71% で正常化し、疼痛に関しては有痛例 40% 中の 63% で消失あるいは軽微な疼痛にまで改善した。*PDB* に対するリセドロネート 17.5 mg /日連日 56 日間投与は有用性に優れ、その効果を最大にするためには初回治療として行うことが大切であることを明らかにした。

#### D. 考察

*MSP* は現在 5 型に分類されるが、その 50-75% を占めるのが *VCP* 変異による *MSP1* 型である。*MSP1* 型において最も高頻度 (90%) にみられる症状がミオパチーであり、平均 43 歳頃 (20-70 歳) に肩甲帯や腰帯などの四肢近位筋主体の筋力低下で発症し、緩徐に進行する。生命予後を左右する症候であり、進行すると歩行不能、臥床状態、四肢麻痺となり、40-60 歳代で心・呼吸不全で死に至る。本患者における *PDB* は、ミオパチーと同様に比較的若年 (平均 41.2 歳 (23-65 歳)) で発症する (7)。脊椎、骨盤、肩甲、頭蓋骨に非対称性に骨変形が出現するが、血清 *ALP* や骨吸収マーカーの上昇が診断に有用である。*FTD* は本患者の約 30% にみられ、診断時年齢は 55.9 歳 (30-86 歳)、症候は行動異常型が主体であり、一部に意味性認知症を呈する例もある。さらに *ALS* は本患者の 8.6% に発症し、下肢 > 上肢、近位筋 > 遠位筋に障害が見られ、比較的緩徐に進行する症例が多く、上位運動ニューロン徴候が目立ちにくい特徴を示す。*MSP1* 型ではさらに拡張型心筋症やパーキンソン病、脂肪肝、白内障、感覚運動性軸索障害性ニューロパチー、痙性対麻痺、括約筋障害、感音難聴など多彩な症候の合併も報告されている。

今回、我々が見出した本邦症例では、ミオパチーは 81%、*ALS* は 27%、*FTD* は 19%、*PDB* は 15% であり、パーキンソン病は 4% に止まった。*HNRNPA1* 変異は全例ミオパチー単独の症候を呈し、*FTD* や *PDB*、パーキンソン病の症候を呈したのは *VCP* 変異例のみであった。諸外国の既報告と比較して、封入体ミオパチーを発症する頻度は同様に高い一方、*FTD* や *PDB* の発症頻度は低いという結果が示された。表現型に人種差が影響する可能性に加えて、症候が見落とされ適切に評価されていない可能性も推測される

ことから、本疾患概念の更なる周知が必要と考  
える。

## E. 結論

本邦における全国疫学調査において、47名の  
MSP患者を見出した。この内の19名の二次調  
査により、欧米と同様にミオパチー症状を呈す  
る頻度が多いことが明らかとなった一方、FTD  
やPDBの発症頻度は低く、表現型に人種差が影  
響する可能性や適切に診断されていない可能性  
が推測され、本疾患概念の更なる周知が重要で  
ある。

## 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) Kumai Y, Miyamoto T, Matsubara K, Satoh C, Yamashita S, Orita Y. Swallowing dysfunction in myasthenia gravis patients examined with high-resolution manometry. *Auris Nasus Larynx*, 48, 1135-1139, 2021.
  - 10) Tawara N, Nakane S, Kudo N, Kosaka T, Takamatsu K, Wada K, Kobayashi A, Yamashita S, Funagura N, Inoue T, Ando Y. Binasal hemianopia caused by bilateral optic perineuritis due to sarcoidosis. *eNeurologicalSci*, 24, 100354, 2021.
  - 11) 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.
  - 12) 山下賢: 指定難病最前線 封入体筋炎. *新薬と臨床* 69: 80-86, 2020.
  - 13) 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.
  - 14) 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: 548-552, 2020.
  - 15) 山下賢, 青木正志. 運動ニューロン疾患. *Clinical Neuroscience* 39: 91-94, 2021.
  - 16) 山下賢. 遺伝子変異から見た多系統蛋白質症. *脳神経内科* 95: 104-111, 2021.
  - 17) 山下賢. 多系統蛋白質症における前頭側頭型認知症. *Dementia Japan* 35: 295-303, 2021.
  - 18) 山下賢. 筋炎・ミオパチー 封入体筋炎. In: 下畑享良, 編. *脳神経内科診断ハンドブック*. 東京: 中外医学社; 2022. p. 481-488.
- ## 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.
- 10) Yamashita S, Hara K, Tawara N. The impact of HTLV-I infection on clinical features of inclusion body myositis. 26th International Congress of the World Muscle Society, Sept 13, 2021, Virtual
- 11) Yamashita S, Hara K, Tawara N, Ueda M. Clinical features of inclusion body myositis associated with HTLV-I infection. 第62回日本神経学会総会, May 19-22, 2021, 京都(口演)
- 12) 山下賢. 封入体筋炎を取り巻く免疫学的病態. 第39回日本神経免疫学会学術集会, Oct 21-22, 2021, web(シンポジウム)
- 13) 山下賢. ALSに対する新規治療. 第39回日本神経治療学会学術集会, Oct 28-29, 2021, 三重 web(シンポジウム)
- ※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

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、非経口の栄養摂取(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、非経口の栄養摂取(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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
総括研究報告書

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、骨格筋や骨、中枢神経系など多臓器に TDP-43 を中心とする蛋白凝集体を形成する遺伝性疾患である。本疾患の原因遺伝子として、*VCP* や *HNRNPA2B1*、*HNRNPA1*、*SQSTM1*、*MATR3* 変異などが報告されている。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」班において確立した診断基準に基づいて全国疫学調査を行い、本邦 MSP 症例の実態を把握するとともに、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。一次調査において、47 名の MSP 患者を見出した。この内の 19 名の二次調査により、欧米と同様にミオパチー症状を呈する頻度が多いことが明らかとなった一方、前頭側頭型認知症や骨パジェット病の頻度は低く、表現型に人種差が影響する可能性や適切に診断されていない可能性が推測された。本疾患概念の更なる周知を目指し、適切な診断と治療を目的とする「MSP 診療の手引き」を作成した。今後、診断基準を含めた本疾患概念の国際的コンセンサスの獲得が必要である。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

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)

「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」(IBMPFD) という概念が確立した (Kimonis VE. et al., Genet Med 2000)。2004 年には IBMPFD 家系のハプロタイプ解析により、原因遺伝子として *valosin containing protein (VCP)* 遺伝子変異が同定された (Watts GD. et al., Nat Genet 2004)。2010 年にはこの *VCP* 遺伝子変異が遺伝性 ALS の原因でもあることが同定され (Johnson JO. et al., Neuron 2010)、これらの疾患群に新たに ALS が加わった。さらにこれらの疾患群は *VCP* のみならず、*HNRNPA1* や *HNRNPA2B1*、*SQSTM1*、*MATR3* 遺伝子変異によっても引き起こされ、これらを包括する疾患概念として多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy: MSP) という概念が提唱された (Kim HJ. et al., Nature 2013)。さらに最近では、パーキンソニズムや末梢神経障害、自律神経障害も発症する可能性が示されている。

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。さらに正確な診断に基づく疫学や自然歴の情

A. 研究目的

1950 年代から 80 年代にかけて、骨パジェット病 (PDB) を中心に筋強直性ジストロフィー、筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) など種々の神経筋疾患合併する症例が報告されたが、当時はあくまでも希少な疾病の偶然の合併という認識に止まっていた。しかし 2000 年になって、PDB および前頭側頭型認知症 (FTD)、封入体ミオパチーを併せ持つ一つの疾患概念として、

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。

本研究の目的は、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

平成 29～30 年度「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」班において作成した診断基準(資料1)に基づいて全国疫学調査を実施するために、令和2年度には診断カテゴリーで Definite あるいは Probable、Possible に該当する症例数を把握し、詳細な臨床情報を収集するための一次および二次調査項目の内容を確定した(資料2および3)。令和3年度には日本神経学会専門医を対象に一次および二次アンケート調査を実施し、全国規模の疫学調査を実施する。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。

### 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、研究分担者ごとに MSP 診療の手引き草案を作成し、青木は MSP におけるミオパチーの症状と診断、勝野は MSP にお

る運動ニューロン疾患・パーキンソニズムの症状と診断、高橋は MSP における前頭側頭型認知症の症状と診断、橋本は MSP における骨パジェット病の症状と診断、山下は MSP の概念・疫学・病態と診断基準を執筆する。2022年2月3日開催の班会議において、最終的な手引き案を確定する。

### 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)

本研究の実施にあたっては、承認番号ゲノム第487号「多系統蛋白質症(MSP)患者の全国実態調査」として、2021年7月12日の熊本大学大学院生命科学部等ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会にて承認されている。

## C. 研究結果

### 1) 全国疫学調査による MSP 患者の実態把握

日本神経学会専門医 6,235 名(2021年6月時点)を対象に一次アンケート調査を実施し、2021年12月14日時点で 1,119 名(17.9%)より回答を得た。結果、definite 12 例、probable 22 例、possible 11 例、非該当の遺伝子変異例 2 例の計 47 例の報告が得られた。

一次調査に「あり」と回答いただいた 31 名(2021年12月14日時点)を対象とし、詳細な臨床情報を問う郵送での二次アンケート調査を

実施した。12月14日時点で19名(61.3%)より回答が得られ、definite 7例(重複2例除く)、probable 16例、possible 3例の計26例/47例(55.3%)の情報を収集した。

臨床特徴として、調査時年齢61.9歳、発症年齢50.0歳、診断時年齢56.4歳であり(図1)、診断分類はdefinite 27%、probable 62%、possible 11%であり、受療状況として主に通院が50%、他院への転院が27%、入院と通院を継続が13%、死亡が7%であった。家族内発症は81%に見られ、変異遺伝子はVCP遺伝子65%、HNRNPA1遺伝子22%、MATR3遺伝子13%であった(図2)。

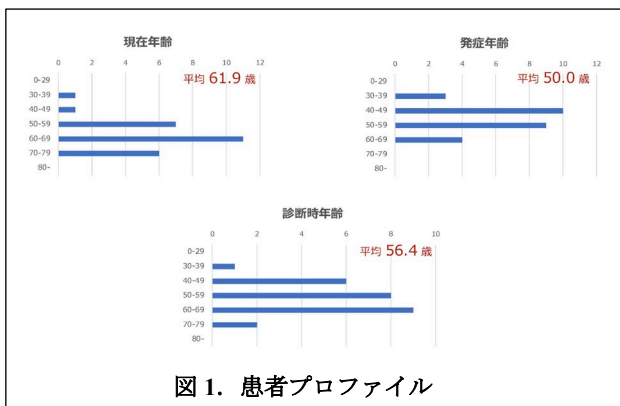


図1. 患者プロフィール

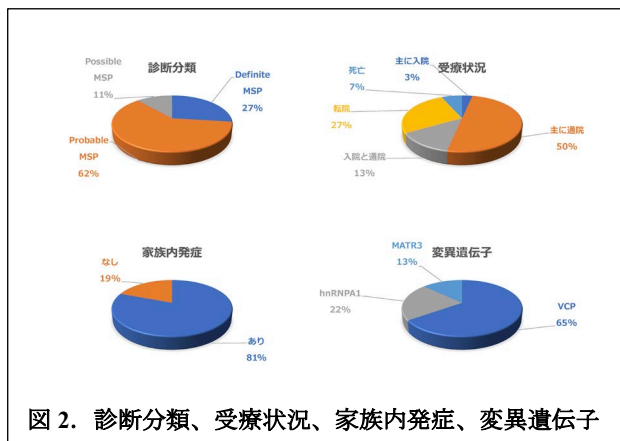


図2. 診断分類、受療状況、家族内発症、変異遺伝子

初発症状は封入体ミオパチーが73%と最も多く、次いで運動ニューロン疾患11%、前頭側頭型認知症8%、骨パジェット病8%であり、パーキンソニズムが初発のものはない。全経過中に封入体ミオパチーを発症した例は81%と最も高頻度であり、運動ニューロン疾患は27%、骨パジェット病は19%、前頭側頭型認知症は15%、パーキンソン病は4%であった(図3)。検査所見では封入体ミオパチーの存在を反映して、

血清CK値の上昇や針筋電図、筋病理所見で異常を検出する頻度が高かったが、頭部MRIや脳血流シンチで異常が検出される頻度も比較的高かった。一方、骨パジェット病を評価する血清および骨型ALPや骨X線、骨シンチ、骨病理、あるいはパーキンソン病を評価するドパミントランスポーターシンチやMIBG心筋シンチが未施行の症例が多く含まれた(図4)。

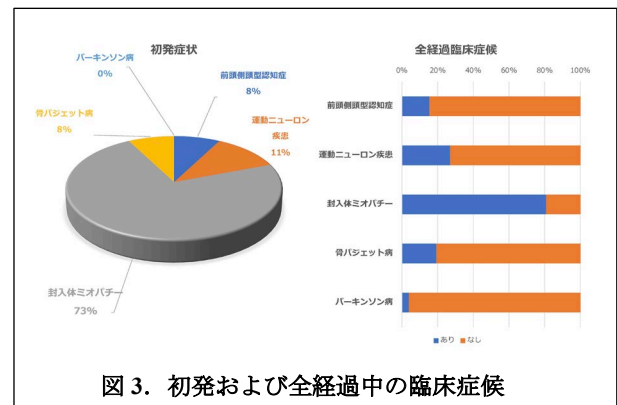


図3. 初発および全経過中の臨床症候

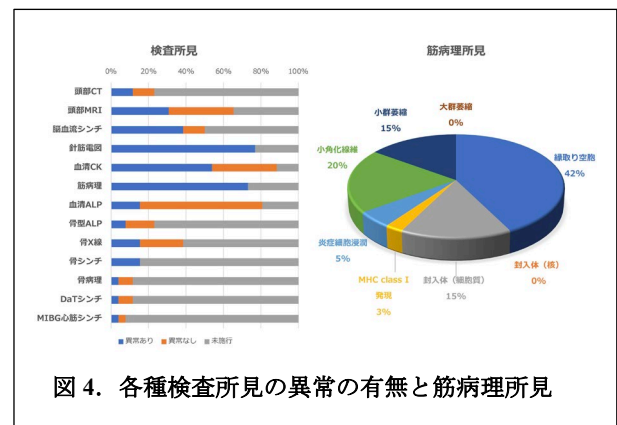
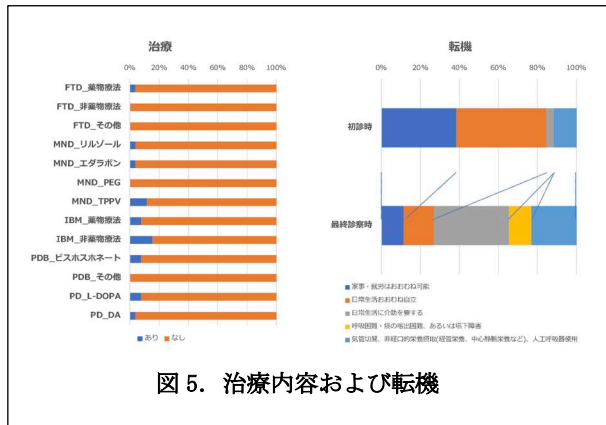


図4. 各種検査所見の異常の有無と筋病理所見

治療に関しては、封入体ミオパチーに対してリハビリなどの非薬物療法、呼吸不全に対して人工呼吸管理(TPPV)が一部の症例で行われていたが、大部分の症例は治療未介入であった。転機を筋萎縮性側索硬化症の重症度分類に基づいて評価すると、初診時では「家事・就労はおおむね可能」は38.5%、「日常生活はおおむね自立」は46.2%と比較的軽症に留まっていたが、最終診察時には「日常生活に介助を要する」が38.5%、「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」が23.1%と重症化が確認された(図5)。





## 2) 「MSP 診療の手引き」の作成

研究分担者ごとに MSP 診療の手引き草案を作成し、青木は MSP におけるミオパチーの症状と診断、勝野は MSP における運動ニューロン疾患・パーキンソニズムの症状と診断、高橋は MSP における前頭側頭型認知症の症状と診断、橋本は MSP における骨パジェット病の症状と診断、山下は MSP の概念・疫学・病態と診断基準を執筆した。2022年2月3日開催の班会議において、ブラッシュアップを行い、最終的な手引き案を確定した（資料4）。

## 3) MSP 診療提供体制の構築と病態研究の基盤整備

各班員において、遺伝子検査や筋・骨病理、電気生理、画像診断に基づいた専門的診断体制の整備を進めた。

山下らは、*MATR3* 変異例を新規に診断し、臨床病理学的解析を行なったところ、神経原性変化は認めず、軽度の縁取り空胞や p62 凝集線維などの筋原性変化のみを呈する一方、呼吸筋障害が進行する症例を見出した。

青木らは、MSP3 型患者骨格筋組織を用いて、その形態的特徴および遺伝子発現プロファイルを明らかにし、慢性筋原性変化、萎縮筋線維における縁取り空胞に加えて、電子顕微鏡観察では筋核不整、核と隣接する自己貪食空胞・グリコーゲン・脂肪滴蓄積を認め、核膜病理を見出した。さらに RNA-seq では 200 を超える発現変動遺伝子を認め、クラスター解析による抽出で mRNA プロセッシング・輸送、核膜に分類されることから、*HNRNPA1* 変異が RNA 代謝および核

膜機能の変容を導く可能性を示した。

勝野らは、封入体筋炎症例のメタボローム解析で 198 の代謝物質を同定し、封入体筋炎の骨格筋ではヒスタミン、糖ヌクレオチドが上昇し、カルニチン、クレアチン、ホスホクレアチンが低下すること、さらに RNA-seq 解析では封入体筋炎の骨格筋でヌクレオチド糖の代謝、グリコサミノグリカンの分解、ヒスチジン代謝が亢進していることを示し、本疾患の病態に肥満細胞とコンドロイチン硫酸が関与する可能性を明らかにした。

高橋らは、MSP における FTD に関する文献検索を踏まえて、*VCP* 変異における MSP において認知症単独で発症する例は全体のたかだか 10% 程度であり、多くは封入体ミオパチーとの合併例であることを見出した。臨床的には典型的な FTD の病像を呈し、大部分は行動障害型前頭側頭型認知症(bvFTD)の病型を呈することが多いが、意味型原発性進行性失語(svPPA)やアルツハイマー型認知症を呈する場合もあり、典型的には遂行機能障害、言語流暢性障害、アパシー、脱抑制を来し、認知症を発症した症例の平均予後は 6~7 年であることを示した。

橋本らは、2008 年に PDB に対して適応承認されたリセドロネート 17.5 mg 連日 56 日間投与に関して、市販後長期全例調査を解析し、48 週間時点までの副作用は低カルシウム血症 3.3%、胃腸障害 10.9% で入院となる重篤な副作用はないことを示した。さらに初回本剤投与の効果は、血清 ALP 高値を呈した 90% 症例中の 71% で正常化し、疼痛に関しては有痛例 40% 中の 63% で消失あるいは軽微な疼痛にまで改善した。PDB に対するリセドロネート 17.5 mg/日連日 56 日間投与は有用性に優れ、その効果を最大にするためには初回治療として行うことが大切であることを明らかにした。

## D. 考察

MSP は現在 5 型に分類されるが、その 50-75% を占めるのが *VCP* 変異による MSP1 型である。MSP1 型において最も高頻度 (90%) にみられる症状がミオパチーであり、平均 43 歳頃 (20-70 歳) に肩甲帯や腰帯などの四肢近位筋主体の筋

力低下で発症し、緩徐に進行する。生命予後を左右する症候であり、進行すると歩行不能、臥床状態、四肢麻痺となり、40-60 歳代で心・呼吸不全で死に至る。本患者における PDB は、ミオパチーと同様に比較的若年（平均 41.2 歳（23-65 歳））で発症する 7)。脊椎、骨盤、肩甲、頭蓋骨に非対称性に骨変形が出現するが、血清 ALP や骨吸収マーカーの上昇が診断に有用である。FTD は本患者の約 30%にみられ、診断時年齢は 55.9 歳（30-86 歳）、症候は行動異常型が主体であり、一部に意味性認知症を呈する例もある。さらに ALS は本患者の 8.6%に発症し、下肢 > 上肢、近位筋 > 遠位筋に障害が見られ、比較的緩徐に進行する症例が多く、上位運動ニューロン徴候が目立ちにくい特徴を示す。MSP1 型ではさらに拡張型心筋症やパーキンソン病、脂肪肝、白内障、感覚運動性軸索障害性ニューロパチー、痙性対麻痺、括約筋障害、感音難聴など多彩な症候の合併も報告されている。

今回、我々が見出した本邦症例では、ミオパチーは 81%、ALS は 27%、FTD は 19%、PDB は 15%であり、パーキンソン病は 4%に止まった。HNRNPA1 変異は全例ミオパチー単独の症候を呈し、FTD や PDB、パーキンソン病の症候を呈したのは VCP 変異例のみであった。諸外国の既報告と比較して、封入体ミオパチーを発症する頻度は同様に高い一方、FTD や PDB の発症頻度は低いという結果が示された。表現型に人種差が影響する可能性に加えて、症候が見落とされ適切に評価されていない可能性も推測されることから、本疾患概念の更なる周知が必要と考える。

## E. 結論

本邦における全国疫学調査において、47 名の MSP 患者を見出した。この内の 19 名の二次調査により、欧米と同様にミオパチー症状を呈する頻度が多いことが明らかとなった一方、FTD や PDB の発症頻度は低く、表現型に人種差が影響する可能性や適切に診断されていない可能性が推測され、本疾患概念の更なる周知が重要である。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Yamashita S: Recent Progress in Oculopharyngeal Muscular Dystrophy. *J Clin Med* 10(7): 1375, 2021.
- 4) 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.
- 5) Kumai Y, Miyamoto T, Matsubara K, Satoh C, Yamashita S, Orita Y: Swallowing dysfunction in myasthenia gravis patients examined with high-resolution manometry. *Auris Nasus Larynx*, 48: 1135-1139, 2021.
- 6) Tawara N, Nakane S, Kudo N, Kosaka T, Takamatsu K, Wada K, Kobayashi A, Yamashita S, Funagura N, Inoue T, Ando Y: Binasal hemianopia caused by bilateral optic perineuritis due to sarcoidosis. *eNeurologicalSci* 24: 100354, 2021.
- 7) 山下賢, 青木正志: 運動ニューロン疾患. *Clinical Neuroscience* 39: 91-94, 2021.
- 8) 山下賢: 遺伝子変異から見た多系統蛋白質症. *脳神経内科* 95: 104-111, 2021.
- 9) 山下賢: 多系統蛋白質症における前頭側頭型認知症. *Dementia Japan* 35: 295-303, 2021.
- 10) 山下賢: 筋炎・ミオパチー 封入体筋炎. In: 下畑享良, 編. *脳神経内科診断ハンドブック*. 東京: 中外医学社; 2022. p. 481-488.
2. 学会発表
- 1) Yamashita S, Hara K, Tawara N: The impact of HTLV-I infection on clinical features of inclusion body myositis. 26th International Congress of the World Muscle Society, Sept 13, 2021, Virtual
- 2) Yamashita S, Hara K, Tawara N, Ueda M: Clinical features of inclusion body myositis associated with HTLV-I infection. 第62回日本神経学会総会, May 19-22, 2021, 京都 (口演)
- 3) 山下賢: 封入体筋炎を取り巻く免疫学的病態. 第39回日本神経免疫学会学術集会, Oct 21-22, 2021, web (シンポジウム)
- 4) 山下賢: ALSに対する新規治療. 第39回日本神経治療学会学術集会, Oct 28-29, 2021, 三重 web (シンポジウム)
- ※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

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  
(総合) 研究報告書

## HNRNPA1 変異による多系統蛋白質症 (MSP3 型) 新規家系の発見と MSP3 型における純粋封入体ミオパチーの病態解明

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 井泉瑠美子<sup>1</sup>、池田謙輔<sup>1</sup>、割田 仁<sup>1</sup>、鈴木直輝<sup>1</sup>、高橋俊明<sup>2</sup>、城田松之<sup>3</sup>、  
舟山 亮<sup>3</sup>、中山啓子<sup>3</sup>、新堀哲也<sup>4</sup>、青木洋子<sup>4</sup>

<sup>1</sup> 東北大学病院脳神経内科、<sup>2</sup> 国立病院機構仙台西多賀病院脳神経内科、

<sup>3</sup> 東北大学大学院医学系研究科細胞増殖制御分野、<sup>4</sup> 同遺伝医療学分野

**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。自験 4 家系の臨床的特徴、および生検骨格筋の病理学的所見はほぼ均一であった。これらの所見をふまえて診療の手引き「MSP におけるミオパチーの症状と診断」項を作成した。日本人 MSP 症例の集積による研究発展が期待される。

### A. 研究目的

研究分担者らは p.D314N ヘテロ接合性変異 HNRNPA1 を原因とし純粋封入体ミオパチーを呈する多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy, MSP) 3 型の 2 家系を報告した (Izumi ら, 2015)。本研究では新たな MSP 症例を発見し、国内外の MSP ミオパチーの現状を精査し、診療の手引き作成、疾患概念の確立、そして国内 MSP 診療体制構築に寄与する。

### B. 研究方法

家族性とくに優性遺伝性封入体ミオパチーを呈した発端者末梢血単核球由来 DNA 試料を対象に、肢帯型筋ジストロフィー関連 23 遺伝子と遠位型ミオパチー関連 20 遺伝子を含む 42 遺伝子を対象としたターゲット・リシーケンス解析と全エクソーム解析、そして Sanger 法による変異確認を実施し、新規 MSP 家系を見出す。新たに診断に至った MSP3 型関連遺伝子 (HNRNPA1) 変異を伴う純粋封入体ミオパチー家系の詳細な臨床情報および骨格筋病理所見を検討し、既報とも比較

の上で臨床・病理学的特徴を抽出した。国内外の既報もふまえて診療の手引き当該項の作成に活用した。さらに、3 例 (3 家系) の骨格筋組織を対象とした RNA シークエンス (RNA-seq) をおこない、疾患対照 5 例の組織との発現量群間比較、発現変動遺伝子におけるクラスター解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」制定前に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、旧指針すなわち「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))、および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を順守して実施された。

### C. 研究結果

上述の遺伝学的解析により、生検骨格筋組織で縁取り空胞を伴う封入体ミオパチーを呈し、既報と同様 p.D314Nヘテロ接合性変異HNRNPA1を原因とするMSP3の新規2例(2家系)を新たに発見し

た。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。既報と合わせ自験例は4例（4家系）となり、その臨床的特徴はほぼ均一で、前頭側頭型認知症やALS、骨Paget病合併を示唆する所見、家族歴はなく、純粋封入体ミオパチーを呈した。罹病期間4～8年で各発端者における呼吸筋障害や心筋障害は認めなかった。

生検骨格筋病理所見もほぼ均一で、慢性筋原性変化、萎縮筋線維における縁取り空胞の出現を認め、軽度筋線維タイプ群化を認める以上に神経原性変化を認めなかった。電子顕微鏡下の観察では、筋核不整、核と隣接する自己貪食空胞・グリコーゲン・脂肪滴蓄積を認め、核膜病理、perinuclear pathologyが示唆された。これらの成果と国内外の既報をふまえ、診療の手引き「MSPにおけるミオパチーの症状と診断」項を作成し、研究成果発表会における研究代表者・分担者間の議論を経て改訂を加えた。

#### D. 考察

*HNRNPA1* 変異 (p.D314N) をともなう常染色体優性遺伝性封入体ミオパチーの自験 MSP3 型 4 家系はいずれも岩手県南部から宮城県北部地域に集積し、遺伝学的のみならず臨床的にも骨格筋病理学にもほぼ均一な表現型を示していた。このことから、*HNRNPA1* 変異 (p.D314N) は MSP5 型ミオパチーにみられる *MATR3* の p.S85C 変異とともに創始者変異の可能性があり、ハプロタイプ解析が望ましい。

一方、国外の原著では同一の遺伝子変異が家族性の筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) に見出されていること、同じコドンの異なるアミノ酸変異 (p.D314V) によってミオパチーと骨 Paget 病を呈する家系も報告されていることは (Kim ら, 2013)、人種差も含めた遺伝学的背景の違いや未知の要因が表現型の発現に関与している可能性も示している。

さらに近年までに p.D314N 以外の *HNRNPA1* 変異と関連する遠位型ミオパチー家系 (p.G356Dfs\*4, Hackman ら, 2021) や肢帯型筋ジストロフィー症例 (p.\*373S, Töpf ら, 2020)、そして国内も含めた純粋 ALS (ALS20) の報告 (Liu ら, 2016; Brenner

ら, 2018; Naruse ら, 2018; Müller ら, 2018) が相次ぐ中で、前頭側頭型認知症を呈する例 (家系) が報告されていない点は MSP3 型の特徴として注目に値する。

以上、今回あるいは今後の全国調査実施によって国内多施設の症例を集積することで、さらに日本人 MSP の臨床像とその多様性の有無が明らかとなり、ひいては病態解明と治療法開発につながると期待される。

#### E. 結論

希少疾患 MSP を対象とした本研究班による国内初めての全国調査結果、および診療の手引き作成は、症例集積を促進しつつ国内 MSP 診療体制構築、ひいては MSP 発症機序の解明と治療標的の発見につながる。

#### 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, 2020.
  - 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, Tohno 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, Tohno 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) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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, 2021.2.
- 20) Matsumoto Y, Ohyama A, Kubota T, Ikeda K, Kaneko K, Takai Y, Warita H, Takahashi T, Misu T, Aoki M: MOG Antibody-Associated Disorders Following SARS-CoV-2 Vaccination: A Case Report and Literature Review. *Front Neurol* 13: 845755, 2022.
- 21) Soga T, Suzuki N, Kato K, Kawamoto-Hirano A, Kawauchi Y, Izumi R, Toyoshima M, Mitsuzawa S, Shijo T, Ikeda K, Warita H, Katori Y, Aoki M, Kato M: Long-term outcomes after surgery to prevent aspiration for patients with amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Neurol* 22(1): 94, 2022.
- 22) Koshihara Y, Ikeda R, Suzuki J, Honkura Y, Funayama Y, Ikeda K, Warita H, Aoki M, Kawase T, Katori Y: Malignant otitis externa presenting cerebral infarction from pseudoaneurysm: A case report and a review of the literature. *Clin Case Rep* 10(2): e05276, 2022.
- 23) Li Y, Chen W, Ogawa K, Koide M, Takahashi T, Hagiwara Y, Itoi E, Aizawa T, Tsuchiya M, Izumi R, Suzuki N, Aoki M, Kanzaki M: Feeder-supported in vitro exercise model using human satellite cells from patients with sporadic inclusion body myositis. *Sci Rep* 12(1): 1082, 2022.
- 24) Tohnai G, Nakamura R, Atsuta N, Nakatochi M, Hayashi N, Ito D, Watanabe H, 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,

- Ishihara T, Kawata A, Yokota T, Hasegawa K, Nagano I, Yabe I, Tanaka F, Kuru S, Hattori N, Nakashima K, Kaji R, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS): Mutation screening of the DNAJC7 gene in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*: S0197-4580(21)00358-4, 2021.
- 25) Ezura M, Kikuchi A, Okamura N, Ishiki A, Hasegawa T, Harada R, Watanuki S, Funaki Y, Hiraoka K, Baba T, Sugeno N, Yoshida S, Kobayashi J, Kobayashi M, Tano O, Ishiyama S, Nakamura T, Nakashima I, Mugikura S, Iwata R, Taki Y, Furukawa K, Arai H, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, Takeda A, Aoki M: <sup>18</sup>F-THK5351 Positron Emission Tomography Imaging in Neurodegenerative Tauopathies. *Front Aging Neurosci* 13: 761010, 2021.
- 26) Kato H, Sato H, Okuda M, Wu J, Koyama S, Izumi Y, Waku T, Iino M, Aoki M, Arawaka S, Ohta Y, Ishizawa K, Kawasaki K, Urano Y, Miyasaka T, Noguchi N, Kume T, Akaike A, Sugimoto H, Kato T: Therapeutic effect of a novel curcumin derivative GT863 on a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 1-7, 2021. (Dec 11, online ahead of print)
- 27) Okada Y, Izumi R, Hosaka T, Watanabe S, Shijo T, Hatchome N, Konishi R, Ichimura Y, Okiyama N, Suzuki N, Misu T, Aoki M: Anti-NXP2 antibody-positive dermatomyositis developed after COVID-19 manifesting as type I interferonopathy. *Rheumatology* (Oxford) keab872, 2021. (Nov 30, online ahead of print)
- 28) Akaishi T, Misu T, Fujihara K, Takahashi T, Takai Y, Nishiyama S, Kaneko K, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, Nakashima I: Relapse activity in the chronic phase of anti-myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *J Neurol*. 2021. (Nov 25, online ahead of print)
- 29) Akaishi T, Misu T, Fujihara K, Nakaya N, Nakamura T, Kogure M, Hatanaka R, Itabashi F, Kanno I, Takahashi T, Kuroda H, Fujimori J, Takai Y, Nishiyama S, Kaneko K, Ishii T, Aoki M, Nakashima I, Hozawa A: White blood cell count profiles in multiple sclerosis during attacks before the initiation of acute and chronic treatments. *Sci Rep* 11(1): 22357, 2021.
- 30) Konomatsu K, Izumi R, Suzuki N, Takai Y, Shiota Y, Saito R, Kuroda H, Aoki M: A rare case of sporadic inclusion body myositis and rheumatoid arthritis exhibiting ectopic lymphoid follicle-like structures: a case report and literature review. *Neuromuscul Disord* 31(9): 870-876, 2021.
- 31) Matsumura T, Takada H, Kobayashi M, Nakajima T, Ogata K, Nakamura A, Funato M, Kuru S, Komai K, Futamura N, Adachi Y, Arahata H, Fukudome T, Ishizaki M, Suwazono S, Aoki M, Matsuura T, Takahashi MP, Sunada Y, Hanayama K, Hashimoto H, Nakamura H: A web-based questionnaire survey on the influence of coronavirus disease-19 on the care of patients with muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 31(9): 839-846, 2021.
- 32) Akaishi T, Himori N, Takeshita T, Misu T, Takahashi T, Takai Y, Nishiyama S, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, Fujihara K, Nakazawa T, Nakashima I: Five-year visual outcomes after optic neuritis in anti-MOG antibody-associated disease. *Mult Scler Relat Disord* 56: 103222, 2021.
- 33) Hasegawa T, Hosaka T, Harada R, Kawahata I, Hoshino K, Sugeno N, Kikuchi A, Aoki M: Case Report: Guitarist's cramp as the initial



- manifestation of dopa-responsive dystonia with a novel heterozygous *GCHI* mutation. *F1000Res* 10: 361, 2021.
- 34) Nakajima T, Sankai Y, Takata S, Kobayashi Y, Ando Y, Nakagawa M, Saito T, Saito K, Ishida C, Tamaoka A, Saotome T, Ikai T, Endo H, Ishii K, Morita M, Maeno T, Komai K, Ikeda T, Ishikawa Y, Maeshima S, Aoki M, Ito M, Mima T, Miura T, Matsuda J, Kawaguchi Y, Hayashi T, Shingu M, Kawamoto H: Cybernic treatment with wearable cyborg Hybrid Assistive Limb (HAL) improves ambulatory function in patients with slowly progressive rare neuromuscular diseases: a multicentre, randomised, controlled crossover trial for efficacy and safety (NCY-3001). *Orphanet J Rare Dis* 16(1): 304, 2021.
- 35) Aizawa H, Kato H, Oba K, Kawahara T, Okubo Y, Saito T, Naito M, Urushitani M, Tamaoka A, Nakamagoe K, Ishii K, Kanda T, Katsuno M, Atsuta N, Maeda Y, Nagai M, Nishiyama K, Ishiura H, Toda T, Kawata A, Abe K, Yabe I, Takahashi-Iwata I, Sasaki H, Warita H, Aoki M, Sobue G, Mizusawa H, Matsuyama Y, Haga T, Kwak S: Randomized phase 2 study of perampanel for sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 269(2): 885-896, 2022.
- 36) Mitsuzawa S, Suzuki N, Akiyama T, Ishikawa M, Sone T, Kawada J, Funayama R, Shirota M, Mitsuhashi H, Morimoto S, Ikeda K, Shijo T, Ohno A, Nakamura N, Ono H, Ono R, Osana S, Nakagawa T, Nishiyama A, Izumi R, Kaneda S, Ikeuchi Y, Nakayama K, Fujii T, Warita H, Okano H, Aoki M: Reduced PHOX2B stability causes axonal growth impairment in motor neurons with *TARDBP* mutations. *Stem Cell Reports* 16(6): 1527-1541, 2021.
- 37) Akaishi T, Takahashi T, Misu T, Kaneko K, Takai Y, Nishiyama S, Ogawa R, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, Fujihara K, Nakashima I: Difference in the Source of Anti-AQP4-IgG and Anti-MOG-IgG Antibodies in CSF in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurology* 97(1): e1-e12, 2021.
- 38) Nogami M, Ishikawa M, Doi A, Sano O, Sone T, Akiyama T, Aoki M, Nakanishi A, Ogi K, Yano M, Okano H: Identification of hub molecules of FUS-ALS by Bayesian gene regulatory network analysis of iPSC model: iBRN. *Neurobiol Dis* 155: 105364, 2021.
- 39) Kikuchi A, Yoneda M, Hasegawa T, Matsunaga A, Ikawa M, Nakamura T, Ezura M, Baba T, Sugeno N, Ishiyama S, Nakamoto Y, Takeda A, Aoki M: High prevalence of serum anti-NH2-terminal of  $\alpha$ -enolase antibodies in patients with multiple system atrophy and corticobasal syndrome. *J Neurol* 268(11): 4291-4295, 2021.
- 40) 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* 66(10): 965-972, 2021.
- 41) Takai Y, Misu T, Suzuki H, Takahashi T, Okada H, Tanaka S, Okita K, Sasou S, Watanabe M, Namatame C, Matsumoto Y, Ono H, Kaneko K, Nishiyama S, Kuroda H, Nakashima I, Lassmann H, Fujihara K, Itoyama Y, Aoki M: Staging of astrocytopathy and complement activation in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Brain* 144(8): 2401-2415, 2021.
- 42) Akaishi T, Himori N, Takeshita T, Fujihara K, Misu T, Takahashi T, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, Nakazawa T, Nakashima I: Optic neuritis after ocular trauma in anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum

- disorder. *Brain Behav* 11(5): e02083, 2021.
- 43) Takai Y, Kuroda H, Misu T, Akaishi T, Nakashima I, Takahashi T, Nishiyama S, Fujihara K, Aoki M: Optimal management of neuromyelitis optica spectrum disorder with aquaporin-4 antibody by oral prednisolone maintenance therapy. *Mult Scler Relat Disord* 49: 102750, 2021.
- 44) Akaishi T, Takahashi T, Fujihara K, Misu T, Fujimori J, Takai Y, Nishiyama S, Abe M, Ishii T, Aoki M, Nakashima I: Impact of comorbid Sjögren syndrome in anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol* 268(5): 1938-1944, 2021.
- 45) 望月秀樹, 青木正志, 池中建介, 井上治久, 岩坪威, 宇川義一, 岡澤均, 小野賢二郎, 小野寺理, 北川一夫, 齊藤祐子, 下畑享良, 高橋良輔, 戸田達史, 中原仁, 松本理器, 水澤英洋, 三井純, 村山繁雄, 勝野雅央, 青木吉嗣, 石浦浩之, 和泉唯信, 小池春樹, 島田斉, 高橋祐二, 徳田隆彦, 中嶋秀人, 波田野琢, 三澤園子, 渡辺宏久, 水澤英洋, 阿部康二, 宇川義一, 梶龍兒, 亀井聡, 神田隆, 吉良潤一, 楠進, 鈴木則宏, 祖父江元, 高橋良輔, 辻省次, 中島健二, 西澤正豊, 服部信孝, 福山秀直, 峰松一夫, 村山繁雄, 望月秀樹, 山田正仁, 日本神経学会将来構想委員会. 脳神経疾患克服に向けた研究推進の提言 2020、総論. *臨床神経学* 61(11): 709-721, 2021.
- 46) 青木正志, 西山亜由美. 【神経疾患を克服する-わが国の戦略(1)】 研究手法の最新の話 遺伝子・ゲノム医療. *Clinical Neuroscience* 39(9): 1103-1108, 2021.
- 47) 青木正志, 井泉瑠美子, 鈴木直輝. 遠位型ミオパチーのシアル酸治療. *BIO Clinica* 36(9): 838-842, 2021.
- 48) 割田仁, 池田謙輔, 青木正志. 【多系統蛋白質症に関する最近の進歩】 RNP 顆粒生成・分解からみた多系統蛋白質症. *脳神経内科* 95(1): 112-120, 2021.
- 49) 青木正志. Digest シリーズ ALS 創薬の現状 (Vol.1) 「ALS 創薬の現状」連載によせて. *Medical Science Digest* 47(8): 397-399, 2021.

## 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 月 5 日, 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 月 18~20 日, 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 月 31 日~9 月 2 日, 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. 同上.
- 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. 同上.
- 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. 同上.
- 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

エルリン異常症 209 家系の臨床遺伝学的特徴. 同上.

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. 同上.

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. 同上.

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. 同上.

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. 同上.

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. 同上.

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. 同上.

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. 同上.

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 月 27 日, 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 月 28 日~30 日, 2020.

17) Suzuki N, Kawada J, Akiyama T, Mitsuzawa S, Kato M, Warita H, Fujii T, Eggen K, Okano H, Aoki M: Motor nerve organoid is useful tool to analyze axonal degeneration of ALS. 第 62 回日本神経学会学術大会 (62st Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology), 京都・web, 5 月 20 日, 2021 年.

18) Mitsuzawa S, Suzuki N, Akiyama T, Ishikawa M, Sone T, Kawada J, Funayama R, Mitsuhashi H, Nishiyama A, Ikeda K, Shijo T, Nakamura N, Ono Y, Ono R, Izumi R, Ohno A, Nakagawa T, Nakayama K, Warita H, Okano H, Aoki M: Axonal growth impairment in iPS-derived motor neurons with TARDBP mutations. 同上.

19) Mitsuzawa S, Suzuki N, Akiyama T, Ishikawa M, Sone T, Kawada J, Mitsuhashi H, Morimoto S, Ikeda K, Shijo T, Ohno A, Nakamura N, Ono H, Ono R, Nishiyama A, Izumi R, Kato M, Warita H, Okano H, Aoki M: Reduced PHOX2B stability causes axonal growth impairment in motor neurons with TARDBP mutations. PACTALS 2021, Nagoya, 17-18 September, 2021.

20) Mitsuzawa S, Suzuki N, Akiyama T, Ishikawa M, Sone T, Kawada J, Mitsuhashi H, Morimoto S, Ikeda K, Shijo T, Ohno A, Nakamura N, Ono H, Ono R, Nishiyama A, Izumi R, Kaneda S, Ikeuchi Y, Nakayama K, Fujii T, Warita H, Okano H,

Aoki M: Reduced PHOX2B stability causes axonal growth impairment in motor neurons with ALS-linked *TARDBP* mutations. ISSCR 2021 Tokyo (Tokyo), 27–29 October, 2021.

21) Mitsuzawa S, Suzuki N, Akiyama T, Ishikawa M, Sone T, Kawada J, Funayama R, Shirota M, Mitsuhashi H, Morimoto S, Ikeda K, Shijo T, Ohno A, Nakamura N, Ono H, Ono R, Nishiyama A, Izumi R, Kaneda S, Ikeuchi Y, Nakayama K, Fujii T, Kato M, Warita H, Okano H, Aoki M: Axonal growth impairment in motor neurons with *TARDBP* mutations were mediated by PHOX2B downregulation. 32th

international symposium on ALS/MND, web, 7–10 December, 2021.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

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  
(総合) 研究報告書

## VCP 遺伝子変異陽性 MSP 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<sup>1</sup>、村上あゆ香<sup>1</sup>、中村亮一<sup>1</sup>

<sup>1</sup>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。

並行して MSP 原因遺伝子 (VCP, hnRNPA2B1, hnRNPA1, SQSTM1, MATR3, TIA1, OPTN1) の変異

を有し運動ニューロン疾患と診断された全国調査例および既報告例について調査し、その臨床的特徴をまとめた。さらに、パーキンソニズムについても運動ニューロン疾患と同様に調査した。

(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

#### 1. VCP 遺伝子変異陽性 5 家系の検討

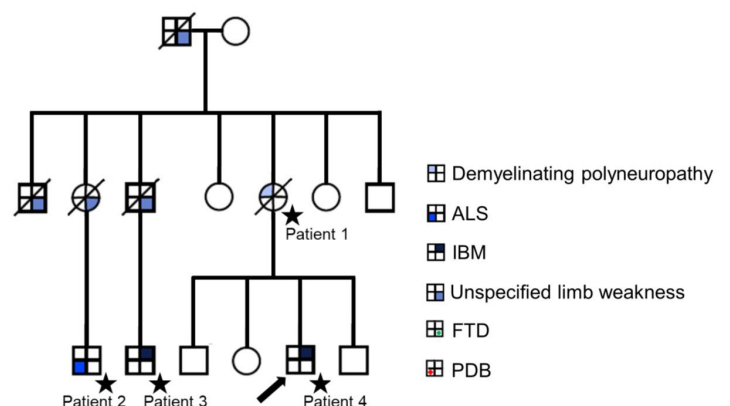


図 1; 家系 1 の家系図

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病を併せていた。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。

## 2. VCP遺伝子変異陽性5家系

VCP遺伝子変異が家族性ALSの1~2%を占めると報告されている。MSP1での報告では上位運動ニューロン症候と下位運動ニューロン症候を共に認める症例が多く、臨床症状のみで孤発性ALSと鑑別することは困難である。

IBMPFDと診断された8家系17例の検討では上位運動ニューロン症候が明らかなのは3例（18%）であったものの、11例（65%）では何らかの運動ニューロン症候が確認されたと報告されており、電気生理学的検査で下位運動ニューロン障害が確認されることは少なくない。一方でこの報告では、急速な経過をたどった2例ではいずれも発症早期に運動ニューロン障害が確認されていたことから、発症早期の運動ニューロン障害が急速な経過と関連している可能性についても言及されている。

MSPのうちパーキンソニズムの出現が報告されているのは現在のところMSP1のみである。MSP1ではParkinson病（Parkinson disease：PD）の頻度は4%と報告されている。VCP遺伝子変異をもつPDは典型的な臨床症候を呈し、内服治療によく反応するとされている。孤発性PDコホートにおける検索では病原性を持つVCP遺伝子変異は確認されておらず、VCP遺伝子変異はPDの原因遺伝子としては一般的ではない。

## 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ことが明らかとなった。

MSP における運動ニューロン疾患およびパーキンソンニズムについては、いずれも孤発性の疾患と臨床症状で鑑別することは困難であると報告されている。運動ニューロン症状やパーキンソンニズムを呈した症例では、MSP に関連する家族歴や合併症状を注意深く聴取し、MSP が疑われる場合には遺伝子検査が必要と考えられる。

## 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。

MSP における運動ニューロン障害及びパーキンソンニズムは臨床症状のみでは孤発性との鑑別が困難であり、孤発性の症例でも家族歴や MSP の合併症状の確認をすることが重要である。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Riku Y, Iwasaki Y, Ishigaki S, Akagi A, Hasegawa M, Nishioka K, Li Y, Riku M, Ikeuchi T, Fujioka Y, Miyahara H, Sone J, Hattori N, Yoshida M, Katsuno M, Sobue G. Motor neuron TDP-43 proteinopathy in progressive

supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Brain*. 2022 Epub ahead of print. doi: 10.1093/brain/awac091.

- 2) Ikenaka K, Maeda Y, Hotta Y, Nagano S, Yamada S, Ito D, Torii R, Kakuda K, Tatebe H, Atsuta N, Aguirre C, Kimura Y, Baba K, Tokuda T, Katsuno M, Kimura K, Sobue G, Mochizuki H. Serum asymmetric dimethylarginine level correlates with the progression and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol.* 29(5): 1410-1416, 2022.
- 3) Tohnai G, Nakamura R, Atsuta N, Nakatochi M, Hayashi N, Ito D, Watanabe H, 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, Ishihara T, Kawata A, Yokota T, Hasegawa K, Nagano I, Yabe I, Tanaka F, Kuru S, Hattori N, Nakashima K, Kaji R, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Mutation screening of the DNAJC7 gene in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging.* S0197-4580(21)00358-4, 2021.
- 4) Hashizume A, Katsuno M. Novel concept to evaluate efficacy of therapeutics for ALS based on patient preference. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022 Epub ahead of print. doi: 10.1136/jnnp-2021-328433.
- 5) Riku Y, Yoshida M, Tamura T, Kamijo M, Yasui K, Kameyama T, Katsuno M, Sobue G, Iwasaki Y. Unexpected postmortem diagnoses in cases of clinically diagnosed amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology.* 41(6): 457-467, 2021.
- 6) Ogura A, Kawabata K, Watanabe H, Choy SW, Bagarinao E, Kato T, Imai K, Masuda M, Ohdake R, Hara K, Nakamura R, Atsuta N, Nakamura T, Katsuno M, Sobue G. Fiber-specific white matter analysis reflects upper motor neuron impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol.* 29(2): 432-440, 2022.
- 7) Aizawa H, Kato H, Oba K, Kawahara T, Okubo Y, Saito T, Naito M, Urushitani M, Tamaoka A,

- Nakamagoe K, Ishii K, Kanda T, Katsuno M, Atsuta N, Maeda Y, Nagai M, Nishiyama K, Ishiura H, Toda T, Kawata A, Abe K, Yabe I, Takahashi-Iwata I, Sasaki H, Warita H, Aoki M, Sobue G, Mizusawa H, Matsuyama Y, Haga T, Kwak S. Randomized phase 2 study of perampanel for sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 269(2): 885-896, 2022.
- 8) Riku Y, Seilhean D, Duyckaerts C, Boluda S, Iguchi Y, Ishigaki S, Iwasaki Y, Yoshida M, Sobue G, Katsuno M. Pathway from TDP-43-Related Pathology to Neuronal Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Lobar Degeneration. *Int J Mol Sci*. 22(8): 3843, 2021.
- 9) Masuda M, Watanabe H, Ogura A, Ohdake R, Kato T, Kawabata K, Hara K, Nakamura R, Atsuta N, Epifanio B, Katsuno M, Sobue G. Clinicoradiological features in amyotrophic lateral sclerosis patients with olfactory dysfunction. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 22(3-4): 260-266, 2021.
- 10) 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*. 92(10): 1072-1079, 2021.
- 11) 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 Bimagrumb in Sporadic Inclusion Body Myositis: Long-term Extension of RESILIENT. *Neurology*. 96: e1595-e1607, 2021.
- 12) 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*. 42(8): 3327-3335, 2021.
- 13) 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.
- 14) 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: 909, 2020.
- 15) 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: 2115-2126, 2020.
- 16) 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: 526, 2020.
- 17) 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.
- 18) 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: 2398-2405, 2020.
- 19) 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: 2524-2532, 2020.
- 20) 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: 370-377, 2020.
2. 学会発表
- 村上 あゆ香, 数田 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.
- 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  
(総合) 研究報告書

## MSP における筋萎縮性側索硬化症・前頭側頭型認知症の臨床的特徴の 分析と「MSP 診療の手引き」の作成

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<sup>1)</sup>、西野 一三<sup>2)</sup>、大矢 寧<sup>1)</sup>、木村 円<sup>1)</sup>

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。一方、MSP における前頭側頭型認知症の疫学、頻度、発症年齢、臨床的特徴、病型別内訳、遺伝子型表現型連関について文献レビューを行った。これらの分析に基づき、MSP における前頭側頭型認知症の診断のポイントを抽出して「MSP 診療の手引き」の作成に資する内容をとりまとめた。

### A. 研究目的

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

多系統蛋白質症における前頭側頭型認知症 (FTD) の臨床的特徴を明らかにして、「MSP 診療の手引き」の作成に資する診断のポイントを抽出する。

### 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。

MSP における FTD の疫学、頻度、発症年齢、臨床的特徴、病型別内訳、遺伝子型表現型連関について文献レビューを行った。

(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。

MSP における FTD に関しては、文献的レビューにより以下の診断のポイントが明らかになった。

①封入体筋炎あるいは骨 Paget 病の経過中に FTD を呈してきた場合、あるいは中年以降に発症する FTD の患者において封入体筋炎あるいは骨 Paget 病の家族歴があった場合、MSP を疑い遺伝子検査を行う。

②MSP における FTD の臨床的特徴としては、行動障害型 FTD (bvFTD) を呈することが多い。遂行機能障害、言語流暢性障害、無関心、脱抑制が典型的な症状である。意味型原発性進行性失語 (svPPA) を呈する場合もある。

③遺伝子検査を行う際には、VCPの解析を優先的に行い、陰性だった場合には他の遺伝子 (*HNRNP2A1*, *HNRNPA1*, *SQSTM1*, *MATR3*)の解析を行う。

#### 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。

MSP における FTD の臨床的特徴を抽出した。FTD は他の症状より遅れて出現する傾向があることから、疫学情報に関しては MSP のどの病期における分析なのかが重要である。当初 FTD を呈していない症例に関しても、経過中に行動障害型 FTD の症状が出現してくる可能性に留意する必要があると考えられる。

#### 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。

MSP における FTD の臨床的特徴を明らかにして、「MSP 診療の手引き」の作成に資する MSP 診

断のポイントが明らかになった。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

高橋祐二. 多系統蛋白質症の臨床診断基準. 脳神経内科 95(1) :121-128, 2021.

##### 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  
(総合) 研究報告書

## 骨パジェット病患者でリセドロネート治療の安全性と治療効果の評価と 文献レビューにからみた多系統蛋白質症・骨パジェット病診療の留意点

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 (PDB) 患者でのリセドロネート高用量連日投与治療の良好な安全性と効果を確認し、その効果はビスフォスフォネートナীব例で良好であることが明らかとなった。また多系統蛋白質症 (MSP) 患者にみられる PDB は若年性であり、PDB に筋力低下症状が先行する例と筋力低下に PDB が先行する例いずれもあることに留意した診療が大切であることが文献レビューにより見出された。

### A. 研究目的

本邦で希少疾患の PDB は診断ガイドラインが策定されているが、希少頻度ために一般診療の中では未診断のまま見過ごされることも少なくない。またその薬物治療経験のある医師は非常に少なく、治療薬の安全性と効果に関する情報の普及は大切である。一方、封入体筋炎など筋力低下をきたす多系統蛋白質症 (MSP) という疾患の一病状として PDB がみられることが知られてきている。そこで

- ① PDB 患者でのリセドロネート高用量連日投与開始後の安全性と治療効果の評価する。
- ② MSP 診療中での PSB 未診断を回避し PDB の効率的な診断につながる留意点を見出す。

### B. 研究方法

- ① PDB 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的特徴を見出す。
- ② 論文レビューで行う。

(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

リセドロネート高用量連日投与開始された骨パジェット病患者 182 名に 42 名に副作用が確認されたが入院を要する重篤なものはなかった。ALP 初期値が正常上限以上の 159 例でみたリセド

ロネート 17.5 mg 連日 56 日間投与の 1 クール目での血清 ALP 正常化率は 71.1% であった。正常化に至らない統計学的有意な要因は、先行するビスフォスフォネート投与であった。

MSP にみられる PDB の特徴を 8 家系 17 例の報告から、MSP での PDB は 30 代の若年発症が多いという特徴を持つ。また筋力低下が先行する例、PDB が先行する例のいずれもみられる。

### D. 考察

PDB の薬物療法は初期治療にリセドロネート高用量連日投与が効果的である。また筋力低下が先行する例、PDB が先行する例のいずれもあることへの留意が MSP あるいは PDB 診療時に重要である。

### E. 結論

MSP の一病状として PDB がみられることが知られてきている中で、MSP, PDB の診断効率と治療効率上昇につながる情報を得た。

### 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

2. 実用新案登録

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

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, Matsuhashi 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					
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	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	548-552	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
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	66(10)	965-972	2021
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
Tawara N, Nakane S, Kudo N, Kosaka T, Takamatsu K, Wada K, Kobayashi A, Yamashita S, Funagura N, Inoue T, Ando Y	Binasal hemianopia caused by bilateral optic perineuritis due to sarcoidosis.	eNeurologicalSci	24	100354	2021
Masuda M, Watanabe H, Ogura A, Ohdake R, Kato T, Kawabata K, Hara K, Nakamura R, Atsuta N, Epifanio B, Katsuno M, Sobue G	Clinicoradiological features in amyotrophic lateral sclerosis patients with olfactory dysfunction.	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener	22	260-266	2021
Amato AA, Hanna MG, Machado PM, Badrising UA, Chinoy H, Benveniste	Efficacy and Safety of Bimagrumab in Sporadic Inclusion Body Myositis: Long-term Extension of	Neurology	96(12)	e1595-e1607	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
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.	RESILIENT.				
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
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,	Genetic and functional analysis of KIF5A variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis.	Neurobiol Aging.	97	147.e11-147.e17	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
Okamoto K, Mizoguchi K, Hattori N, Nakashima K, Kaji R, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS)					
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	42(8)	3327-3335	2021
Riku Y, Seilhean D, Duyckaerts C, Boluda S, Iguchi Y, Ishigaki S, Iwasaki Y, Yoshida M, Sobue G, Katsuno M	Pathway from TDP-43-Related Pathology to Neuronal Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Lobar Degeneration.	Int J Mol Sci	22	3843	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	92(10)	1072-1079	2021
Yamashita S	Recent Progress in Oculopharyngeal Muscular Dystrophy.	J Clin Med	10(7)	1375	2021
Kumai Y, Miyamoto T, Matsubara K, Satoh C, Yamashita S, Orita Y	Swallowing dysfunction in myasthenia gravis patients examined with high-resolution manometry.	Auris Nasus Larynx	48	1135-1139	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
Riku Y, Yoshida M, Tamura T, Kamijo M, Yasui K, Kameyama T, Katsuno M, Sobue G, Iwasaki Y	Unexpected postmortem diagnoses in cases of clinically diagnosed amyotrophic lateral sclerosis.	Neuropathology	41	457-467	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
青木 正志, 井泉 瑠美子, 鈴木 直輝	【筋疾患診療の進歩】遠位型ミオパチーのシアル酸治療	BIO Clinica	35(9)	16-20	2021
割田 仁, 池田 謙輔, 青木 正志	【多系統蛋白質症に関する最近の進歩】RNP 顆粒生成・分解からみた多系統蛋白質症	脳神経内科	95(1)	112-120	2021
山下 賢	遺伝子変異から見た多系統蛋白質症.	脳神経内科	95	104-111	2021
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	多系統蛋白質症における前頭側頭型認知症.	Dementia Japan	35	295-303	2021
高橋 祐二	多系統蛋白質症の臨床診断基準	脳神経内科	95(1)	121-128	2021
Ogura A, Kawabata K, Watanabe H, Choy SW, Bagarinao E, Kato T, Imai K, Masuda M, Ohdake R, Hara K, Nakamura R, Atsuta N, Nakamura T, Katsuno M, Sobue G	Fiber-specific white matter analysis reflects upper motor neuron impairment in amyotrophic lateral sclerosis.	Eur J Neurol	29	432-440	2022
Riku Y, Iwasaki Y, Ishigaki S, Akagi A, Hasegawa M, Nishioka K, Li Y, Riku M, Ikeuchi T, Fujioka Y, Miyahara H, Sone J, Hattori N, Yoshida M, Katsuno M, Sobue G	Motor neuron TDP-43 proteinopathy in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration.	Brain		Online ahead of print.	2022
Tohnai G, Nakamura R, Atsuta N, Nakatochi M, Hayashi N, Ito D, Watanabe H, 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, Ishihara T, Kawata A, Yokota T, Hasegawa K, Nagano I, Yabe I, Tanaka F, Kuru S, Hattori N, Nakashima K, Kaji R, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research	Mutation screening of the DNAJC7 gene in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis.	Neurobiol Aging	113	131-136	2022

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
(JaCALS)					
Hashizume A, Katsuno M	Novel concept to evaluate efficacy of therapeutics for ALS based on patient preference.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	93	457	2022
Aizawa H, Kato H, Oba K, Kawahara T, Okubo Y, Saito T, Naito M, Urushitani M, Tamaoka A, Nakamagoe K, Ishii K, Kanda T, Katsuno M, Atsuta N, Maeda Y, Nagai M, Nishiyama K, Ishiura H, Toda T, Kawata A, Abe K, Yabe I, Takahashi-Iwata I, Sasaki H, Warita H, Aoki M, Sobue G, Mizusawa H, Matsuyama Y, Haga T, Kwak S	Randomized phase 2 study of perampanel for sporadic amyotrophic lateral sclerosis.	J Neurol	269	885-896	2022
Ikenaka K, Maeda Y, Hotta Y, Nagano S, Yamada S, Ito D, Torii R, Kakuda K, Tatebe H, Atsuta N, Aguirre C, Kimura Y, Baba K, Tokuda T, Katsuno M, Kimura K, Sobue G, Mochizuki H	Serum asymmetric dimethylarginine level correlates with the progression and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis	Eur J Neurol	29	1410-1416	2022

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
割田 仁, 青木 正志	筋萎縮性側索硬化症 (ALS), 運動ニューロン疾患	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	205-208
山下 賢	筋炎・ミオパチー 封 入体筋炎	下畑 享良	脳神経内科診断ハンドブック	中外医学社	東京	2022	481-488