

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

神経核内封入体病(NIID)の臨床疫学調査および疾患概念確立 (21FC1002)

令和3年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 曾根 淳

令和4 (2022) 年 5月

研究報告書目次

目 次

I. 総括研究報告	
神経核内封入体病(NIID)の臨床疫学調査および疾患概念確立に関する研究	---- 1
曾根 淳	
資料) 神経核内封入体病診断基準案：2021年度版	
II. 分担研究報告	
1. 本邦の小脳失調症患者における	
脆弱X随伴振戦/失調症候群(FXTAS)の臨床疫学	----- 8
高嶋 博	
2. 脆弱X関連振戦/失調症候群(FXTAS)について	
— NIIDの指定難病組み入れに向けての対策 —	----- 10
石井 一弘	
3. 学童期の嘔吐発作・歩行障害より発症したNIIDの19才女性例	----- 14
岡西 徹	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 15
IV. 厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告	

神経核内封入体病 (NIID) の臨床疫学調査および疾患概念確立に関する研究

曾根 淳

研究要旨

NIID が疑われる症例に対し、皮膚生検および遺伝子検査を行い、双方とも陽性である症例を蓄積しその臨床像を解析した。また、報告例の少ない小児期に発症した NIID 症例についてもその臨床像を検討した。NIID との鑑別が問題となる FXTAS の臨床像を検討するとともに、NIID の診断基準作成にあたって、FXTAS の診断基準を参考に検討を行なった。

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

岩崎 靖	愛知医科大学 教授
田中 章景	横浜市立大学 教授
高嶋 博	鹿児島大学 教授
水野 敏樹	京都府立医科大学 教授
石井 一弘	筑波大学 准教授
岡西 徹	鳥取大学 准教授
尾方 克久	国立病院機構東埼玉病院 副院長
吉田 眞理	愛知医科大学 特命研究教授
祖父江 元	愛知医科大学 学長

細に病理所見を検討した。また、報告例の少ない小児期に発症したNIID症例についてもその臨床像を検討した。さらに、これらの解析の結果、高頻度に認められる臨床症状および検査所見について、感度および特異度を検討した。実臨床の現場では、遺伝カウンセリングの結果、遺伝子検査を希望しない状況もあるため、皮膚生検所見のみ陽性であればNIIDと診断した場合と、皮膚生検と遺伝子検査の双方で陽性であればNIIDと診断した場合の両方で検討を行なった。

また、NIIDとの鑑別が問題となるFXTASに関しては、遺伝性運動失調のコホートにおいて、遺伝子検査では診断がついていない症例について、FMR1遺伝子のpremutationの有無についてスクリーニングを行いその頻度を検討した。さらに、NIIDの診断基準を策定するにあたって、先に指定難病として指定され、同様のGGCリピート配列の延長が原因となっているFXTASの診断基準策定を参考に、今後NIIDの診断基準策定に関して必要な課題について検討を行なった。

また、NIIDとの鑑別が問題となるFXTASに関しては、遺伝性運動失調のコホートにおいて、遺伝子検査では診断がついていない症例について、FMR1遺伝子のpremutationの有無についてスクリーニン

A. 研究目的

神経核内封入体病 (Neuronal intranuclear inclusion disease:NIID)患者を、頭部MRI DWI画像、皮膚生検さらにNOTCH2NLC遺伝子検査を組み合わせることによって、臨床的、病理学的、および遺伝子解析により確実に診断、蓄積したうえで、臨床像を検討する。その上で、類似の臨床像を示す神経変性疾患、特にFXTAS(脆弱X随伴振戦/失調症候群)との鑑別について検討した上で、NIIDの診断基準および重症度分類の作成を目指す。

B. 研究方法

NIIDが疑われる症例に対し、皮膚生検および遺伝子検査を行い、双方とも陽性である症例を蓄積し臨床像を解析した。1例については剖検を施行し、詳

グを行いその頻度を検討した。さらに、NIIDの診断基準を策定するにあたって、先に指定難病として指定され、同様のGGCリピート配列の延長が原因となっているFXTASの診断基準策定を参考に、今後NIIDの診断基準策定に関して必要な課題について検討を行なった。

(倫理面への配慮)

これらの研究に使用する試料および情報の使用については、愛知医科大学医学部倫理委員会で承認され、患者または代諾者に十分に説明し、文書で同意を得ている。

C. 研究結果

今年度に新たに診断した症例に加え、これまでのNIIDコホートに蓄積されていた症例を加え、病理所見および遺伝子検査の双方で診断された合計150例のNIID症例について臨床像を解析した。初発症状としてももの忘れを初発に受診する例が94例と大半を占めた。このもの忘れ群では、もの忘れを全例で認めたほか、縮瞳を50.8%、膀胱機能障害を45.5%といった自律神経障害に伴う症状を高頻度に認めた。また失調を47.2%、筋力低下も33.3%に認めた。検査所見では、頭部MRI DWI異常高信号、白質脳症に加えてSPECT低灌流、脳室拡大、運動神経伝送速度遅延を高頻度に認めた。筋力低下を主症状とする筋力低下群には、発症年齢が平均で27.5才と低いかわりに、病期の長い症例が多く含まれていた。筋力低下に加え、感覚障害が83.3%と高頻度に認められ、縮瞳が66.7%、膀胱機能障害が58.3%、嘔吐発作が46.2%と自律神経障害に伴う症状を高頻度に認めた。ついで物忘れが23.1%に認められた。初発症状が物忘れでもなく、筋力低下でもない症例を集めたその他群では、脳炎様症状が最も高頻度に認められ55.5%、意識障害を52.4%、失調および物忘れが48.8%、縮瞳を43.8%、膀胱機能障害を40.5%に認める結果となった。検査結果では、運動神

経伝導速度遅延を100%認めたほか、頭部MRI DWI異常高信号およびT2白質脳症を97.6%、脳血流SPECT低灌流を77.8%に認めた。150例全例での検討では、物忘れを78.7%、縮瞳を49.5%、膀胱機能障害を43%、失調を42.5%、筋力低下を38.8%、意識障害を33.6%に認めた。検査結果では、頭部MRI DWI異常高信号を97.8%、T2白質脳症を97.1%、運動神経伝導速度遅延を94.2%、FAB低下を78.7%に認めた。また、髄液タンパクの上昇を63.5%に認めた。

NIID小児例の検討では、10歳から嘔吐発作、縮瞳、低血圧などといった自律神経障害にともなった症状が出現し、前景に立っていたが、その後、急性脳炎様の症状を発症、その後四肢の筋力低下が徐々に進行するといった経過であった。また、食道アカラシアも発症した。このような症状を呈する小児例についてはNIIDを鑑別として上げる必要があると考えられ、今後さらに検討が必要である。

また、NIIDとの鑑別が重要となるFXTASに関しては、遺伝性運動失調のコホート995例の解析の結果、3例でFMR1遺伝子のGGCリピート配列の延長を認めた。このうち2例では、頭部MRIにおいて拡散強調像(DWI)にて皮髄境界の高信号を呈し、NIIDと類似する所見が認められた。また、頭部MRIでのMCP signがFXTAS診断基準の大項目の1つで特徴的所見であるとされているものの、実際には、多系統萎縮症、NIID、橋梗塞、橋出血、Wilson病、chronic acquired hepatocerebral degeneration, 橋外髄鞘崩壊(extrapontine myelinolysis)などの代謝性疾患や脱髄疾患でも見られることがあるため、鑑別が重要であると考えられた。さらに、実際のFXTAS症例を参考に、FXTASの診断基準との整合性を検討し、NIID診断基準作成について、必要な視点を検討した。

これらの結果について検討した上で、2022年1月IDの診断基準案を作成した。現在、日本神経学会と

の間で、学会承認に向けた最終的なすり合わせを行
なっている。

D. 考察

皮膚生検で陽性かつNOTCH2NLCのGGCリピート延長
を認めたNIID症例の検討では、物忘れ、自律神経障
害、失調、筋力低下、意識障害を高頻度に認め、検査
結果では、頭部MRI DWI異常高信号、T2白質脳症、運
動神経伝導速度遅延、髄液タンパクの上昇を高頻度
に認めたことから、これらの症状、および検査結果を
組み合わせ、感度、特異度などを考慮するとともに、
遺伝子検査の重みづけなどを、FXTASの診断基準を参
考にしながら、NIIDの診断基準を検討する必要がある
と考えられた。

今回、NOTCH2NLCのGGCリピート延長を認めた小児
発症例が報告された。食道アカラシアといった、今ま
でNIIDではあまり報告がなかった症候が明らかとな
った事で、今後食道アカラシアについてもNIIDが原
因となってくることを念頭に鑑別しあげなければなら
なくなるとおもわれた。今後、症例報告、学会発表
などを通じて、小児科領域の先生方にもNIIDの疾患
概念について啓蒙し、症例を蓄積することが必要で
あると考えられた。

E. 結論

今回作成したNIID機診断基準案について、その制
作過程等を含めて、日本神経学会に説明し、承認を
得る必要がある。また、NIID小児発症例については、
さらなる疾患概念の啓蒙、症例の蓄積、検討が必要
であり、継続的な自然歴の検討が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kutsuna F, Tateishi Y, Yamashita K et al. Perfusion abnormality in neuronal intranuclear inclusion disease with stroke-like episode: A case report. *Cerebral Circulation* 2022;3,100127.
- 2) Fukuda H, Yamaguchi D, Nyquist K et al. Father-to-offspring transmission of extremely long NOTCH2NLC repeat expansions with contractions: genetic and epigenetic profiling with long-read sequencing. *Clinical Epigenetics* 2021; 13.
- 3) 小田亮介, 藤倉舞, 林貴士ら。物忘れ発症前からMRIの経時的変化が観察された神経核内封入体病の1例。臨床神経学 2021;(61) 727-732.
- 4) Kikumoto M, Nezu T, Shiga Y et al. Case of Neuronal Intranuclear Inclusion Disease With Dynamic Perfusion Changes Lacking Typical Signs on Diffusion-Weighted Imaging. *Neurology Genetics* 2021;(7),e601.
- 5) Boivin M, Deng J, Pfister V et al. Translation of GGC repeat expansions into a toxic polyglycine protein in NIID defines a novel class of human genetic disorders: The polyG diseases. *Neuron* 2021;(109), 1825~1835.e5.
- 6) 曾根淳. 神経核内封入体病. *Dementia Japan* 2022;(36) 134-141.
- 7) Toko M, Ohshita T, Kurashige T et al. FXTAS is difficult to differentiate from neuronal intranuclear inclusion disease through skin biopsy: a case report. *BMC Neurology* 2021;(21).
- 8) Higuchi Y, Ando M, Yoshimura A et al. Prevalence of Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome in Patients with Cerebellar Ataxia in Japan. *Cerebellum*

2. 学会発表

- 1) 曾根淳. シンポジウム16. NIIDのNOTCH2NLC GGCリピート延長と臨床病理像 第62回日本神経学会学術大会. 2021年 5月

2) 曾根淳.学会賞記念講演. 神経核内封入体病 (NII
D) の臨床病理像の解析および原因遺伝子同定 第40
回日本認知症学会学術大会. 2021年 10月

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

<NIID 診断基準案 2021 年版>

神経核内封入体病 Neuronal intranuclear Inclusion disease (NIID)の診断基準

A 症状

1. 筋力低下(四肢、顔面、眼筋、咽頭筋を含む)
2. 認知機能障害
3. 自律神経障害(嘔吐発作、神経因性膀胱、失神発作、縮瞳($\leq 2.0\text{mm}$)のいずれか1つ以上)
4. 運動失調
5. 急性から亜急性に出現する意識障害

B 検査所見

1. 頭部 MRI 画像で白質脳症を認め、かつ拡散強調画像にて皮髄境界に沿った異常高信号を認める
2. 末梢神経伝導検査で運動神経伝導速度(MCV)の低下
3. 髄液蛋白の上昇($>45\text{mg/dl}$)

C. 病理所見

1. 皮膚組織において、HE 染色でエオジン好性に染色され、ユビキチンもしくは p62 陽性に染色される核内封入体を、脂肪細胞、汗腺細胞、線維芽細胞の 3 種類すべての細胞種において認める。
2. 中枢神経組織の神経細胞およびグリア細胞の 2 種類の細胞種において、HE 染色でエオジン好性に染色され、ユビキチンもしくは p62 陽性に染色される核内封入体を認める。これらの核内封入体は、神経細胞、グリア細胞および一般臓器の細胞に広く分布するといった特徴的な分布を示す。
3. 皮膚以外の末梢臓器の神経組織あるいは非神経組織の細胞に、HE 染色でエオジン好性に染色され、ユビキチンもしくは p62 陽性に染色される核内封入体を認める。

D. 遺伝学的検査

NOTCH2NLC 遺伝子の変異(GGC 繰り返し配列の延長)を認める*¹

E. 鑑別診断

脆弱 X 随伴振戦/失調症候群 (FXTAS: fragile X-associated tremor/ataxia syndrome) を *FMR1* 遺伝子検査により除外できる

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち 3 項目以上+Bのうち 2 項目以上を満たし、C のうち 1 項目以上およびDを満たすもの

Probable: Aのうち 3 項目以上+Bのうち 2 項目以上+C を 1 項目以上みたし、病理所見が矛盾しないもの

Aのうち 1 項目以上+Bのうち 2 項目以上、および D を満たすもの

Aのうち 1 項目以上+Bのうち 2 項目以上+C のうち 1 項目以上および E をみたすもの*²

Possible: Aのうち 2 項目以上+Bのうち 1 項目以上を満たし、C のうち 1 項目以上を満たすもの

*¹ *NOTCH2NLC* 遺伝子の GGC リピート配列に対し Repeat Primed PCR 法にて、増幅、電気泳動し、漸減する鋸歯状のパターンを示すものを延長とする。

*² *NOTCH2NLC* 遺伝子の変異を検討できなかった症例について適用する。

<重症度分類案>

Modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、行動異常、意味性認知症のそれぞれの評価スケールを用いていずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale	参考にするべき点	
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

行動異常

0 : 社会的に適切な行動を行える。

- 1 : 態度、共感、行為の適切さに最低限だが明らかな変化。
- 2 : 行動、態度、共感、行為の適切さにおいて、軽度ではあるが明らかな変化。
- 3 : 対人関係や相互のやり取りに相当な影響を及ぼす中等度の行動変化。

4：対人相互関係が総て一方向性である高度の障害。

意味性認知症

0：正常発語、正常理解。

1：最低限だが明らかな喚語障害。通常会話では、理解は正常。

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

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

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

令和3年度班会議講演報
本邦の小脳失調症患者における
脆弱 X 随伴振戦／失調症候群(FXTAS)の臨床疫学

研究分担者 高嶋 博

氏名； 樋口雄二郎, 安藤匡宏, 吉村明子, 崎山佑介, 橋口昭大,
所属； 鹿児島大学大学院 脳神経内科・老年病学講座

要旨

脆弱 X 随伴振戦/失調症候群(FXTAS)は、晩期発症の小脳失調や振戦、パーキンソニズム、認知機能低下などの多彩な神経症状を呈する遺伝性神経疾患である。*FMR1* 遺伝子の 5'非翻訳領域にある CGG リピートが 55~200 回に伸張する前突然変異(premutation)が原因である。本研究では、原因未同定の小脳失調症患者 995 例中 3 例(0.3%, 男 2 名, 女 1 名)に *FMR1* premutation 同定し、FXTAS の臨床症状を明らかにし、本邦での FXTAS の有病率は他国と比べて低いことを明らかにした。原因未同定の小脳失調症患者では、男女を問わず FXTAS を鑑別する必要がある、NIID や MSA に類似した臨床像・MRI 所見を呈する症例については、その必要性を強調する。また、FXTAS と NIID は、経過、神経所見、MRI 所見、病理所見、病態メカニズムともに類似点が多く、両者の正確な鑑別には遺伝子検査が必要であると考えられた。

研究目的

当科では 2000 年以降、主に南九州地域（鹿児島、宮崎、大分、沖縄県）・愛媛県における遺伝性運動失調症疑い症例の包括的遺伝子解析を継続して実施しているが、脆弱 X 随伴振戦／失調症候群(FXTAS)については未解析であった。本邦における FXTAS は少数の症例報告があるのみで未だ実態は不明な点が多い。一方で、FXTAS は神経核内封入体病(NIID)と臨床的、遺伝学的、病理学的特徴が多く、類似しており、重要な鑑別疾患の一つである。そこで、本研究では本邦の小脳失調症患者における FXTAS の有病率を調査し、その臨床的特徴を明らかにし、NIID との鑑別点について議論する。

B. 研究方法

遺伝性運動失調症疑い症例1328例について、SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 17, 31, DRPLAおよびGSSの変異解析を行い、陽性例333例を除外した。陰性例995例を対象

に、FXTASの原因遺伝子Fragile X Mental Retardation 1 (*FMR1*) premutation (CGGリピート伸張異常: 55~200回) のスクリーニングをPCR・電気泳動法にて行い、陽性例についてはフラグメント解析にてリピート数を決定した。陽性例について神経所見、放射線学的解析を行った。

(倫理面への配慮)

これらの実験に使用するDNA検体の使用については、鹿児島大学のヒトゲノム使用研究に関する倫理委員会で承認され、使用目的（遺伝性神経疾患の遺伝子診断検査、研究目的での原因検索の施行および嚴重な保存）について患者または家族全員に十分に説明し、文書で遺伝子検査に関する同意書を得ている。

C. 研究結果

PCR・電気泳動法により995例中3例(0.3%)に*FMR1* premutationを有する症例を同定した(男2、女1)。

フラグメント解析によるCGGリピート数は93回、96回、66回であった。3例ともFXTAS診断基準の臨床大項目である企図振戦と小脳失調および画像大項目であるMRI上の中小脳脚病変(MCP sign)を認め、診断基準を満たしていた。また、男性2例の頭部MRIでは拡散強調像(DWI)にて皮髄境界の高信号を呈し、神経核内封入体病(NIID)と類似する所見を呈していた。女性患者の表現型は、発症初期では多系統萎縮症(MSA-C)に類似しており、大脳白質病変は目立たなかった。

D. 考察

FXTASは日本では症例報告が2例あるのみで、神経内科医の認知度が低く、実態も不明な点が多い。本研究では、大規模数の運動失調症患者におけるFMR1 premutationのスクリーニングを行い、FXTASの有病率を明らかにした(0.3%)。3例とも鹿児島県出身であることから、鹿児島県におけるFXTASの有病率は10万人あたり0.2人と推定され、他国で報告されている頻度と比べても非常に稀な疾患であることが分かった。

FXTASとNIIDは、遺伝学的、臨床的、病理学的に多くの点で類似しており、両者は鑑別を有する重要な疾患であるため考察する。遺伝学的には、両者はCGGもしくはGGCのリピート伸張であり、リピートを構成するヌクレオチドが共通している。臨床的にはFXTASは50歳以上の高齢発症で、振戦と失調の出現頻度が高いことが特徴で、NIIDは認知症が主症状の症例が多く、小児発症例がある点などで違いはあるが、認知機能障害やニューロパチー、錐体路障害、パーキンソニズム、自律神経障害など、多くの点で神経徴候が共通しており、神経所見だけで両者の鑑別は難しいと思われる。MRI所見では、FXTASで特徴的とされるMCP signやNIIDで特徴的とされる皮髄境界のDWI高信号は、頻度の差はあれ、両者とも出現しうる所見であり、画像的な鑑別

も難しいことがあり注意が必要である。また、病理学的にも中枢神経における神経核内封入体の分布、サイズ、形状、性状(免疫染色)ともに類似点が多いと言われている。ただし、皮膚生検については、原則FXTASでは核内封入体が確認されず、NIIDでは高頻度に核内封入体が確認されることから皮膚生検の所見の有無が両者の鑑別には有用と考えられる。しかし、2021年にFXTASの皮膚生検で核内封入体が観察された症例が報告されており、皮膚生検の所見の有無で両者を鑑別することは誤診のリスクがある。以上のことから、両者の確実な鑑別には、遺伝子検査が必要と考える。

E. 結論

本邦(主に南九州地域)の小脳失調症患者におけるFXTASの疫学・臨床症状を明らかにした(0.3%)。本邦でのFXTASの有病率は他国と比べて低いことが分かった。原因未同定の小脳失調症患者では、男女を問わずFXTASを鑑別する必要がある、特にNIIDやMSAと類似した臨床像・MRI所見を呈する症例については、その必要性を強調する。女性例のFXTASは、男性に比べ重症度が低く、特徴的なMRI所見(MCP signなど)を呈さないことがあり、見逃される可能性があるため注意を要する。FXTASとNIIDは、経過、神経所見、MRI所見、病理所見、病態メカニズムともに類似点が多く、両者の正確な鑑別には遺伝子検査が必須であると考えられた。

F. 文献

1) Higuchi Y, Ando M, Yoshimura A, Hakotani S, Koba Y, Sakiyama Y, Hiramatsu Y, Tashiro Y, Maki Y, Hashiguchi A, Yuan J, Okamoto Y, Matsuura E, Takashima H, et al. Prevalence of Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome in Patients with Cerebellar Ataxia in Japan. *Cerebellum*. 2021. doi 10.1007/s12311-021-01323-x

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

令和3年度班会議講演報

脆弱 X 関連振戦/失調症候群(FXTAS)について
— NIID の指定難病組み入れに向けての対策 —

研究分担者 石井 一弘

要旨

脆弱X関連振戦/失調症候群（FXTAS）は50歳以上から企図時振戦、失調性歩行を主症状として、様々な神経症候を示す疾患でfragile-X-mental retardation 1（FMR1）遺伝子に関連したCGGリピートが50-200回の前変異を起こすことで発症する。脳MRIでは中小脳脚病変（MCP sign）など特徴的な所見を示す。FXTASとの鑑別で重要な疾患は神経核内封入体病(NIID)であり、遺伝子診断が必須である。FXTASは既に指定難病の対象疾患であるが、今回、NIIDは、長期の療養の必要性が不十分であること、関係学会承認の客観的な診断基準等が確立していないことを理由に指定難病への組み入れが叶わなかった。NIIDの指定難病認定を目指して、今後取り組んでいくべき課題について、FXTASを参考に纏め、学会承認の診断基準を作成し、重症度、疾患の自然歴を解明するため実態調査を実施することが至急求められており、さらに遺伝子検査の汎用化、疾患の啓蒙活動、病態解明、治療法の開発を見据えての患者登録システムを構築する必要がある。

A.研究目的

脆弱X関連振戦/失調症候群(FXTAS)は2001年に Hagerman RJら(1) により報告された疾患で、50歳以上から企図時振戦、失調性歩行、認知機能障害、パーキンソン症状、末梢神経障害、自律神経障害など様々な神経症状を示す。脳MRIで両側中小脳脚の高信号病変や大脳白質の散在性高信号病変、大脳の広汎な萎縮が見られる。脆弱X症候群(FXS)の原因遺伝子として知られているfragile-X-mental retardation 1 (FMR1)遺伝子の5'非翻訳領域のCGGリピートが55-200回の前変異(premutation)を生じて、男性保有者の約40%、女性保有者の16-20%で神経症状を主として発症する。一方で、女性で前変異の保有者に早期閉経、精神症状を主とし、発症する場合を脆弱X関連早期卵巣不全(FXPOI)と呼び、これらFXTASとFXPOIを併せて脆弱X症候群関連疾患(FXD)と名付けられた。(2)

FXTASは鑑別疾患として、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、ハンチントン病、大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、歯状核赤核淡蒼球レイ体萎縮症などが挙げられるが、特に神経核内封入体病(NIID)との鑑別は、発症年齢、症状・症候、脳MRI所見などの臨床所見からは困難であり、遺伝子診断が必須である。FXTASは2015年7月から指定難病の対象疾患（指定難病 205）と認められたが、数年前から研究班において、有病率（患者数）などの基本統計データの収集、診断基準・診療ガイドラインの策定、患者登録（レジストリー）システムの構築、さらに臨床研究などで病態機序の解明、診断法の確立、治療薬の開発などの事前準備が行われていた。

今回、第40回厚生科学審議会疾病対策部会 指定難病検討委員会において、NIIDの指定難病の対象疾患とするには、①診断基準及び重症度分類について関係学会の承認を得ること、や ②「長期の療養を

必要とする」との要件を満たしていない、等の検討課題が示された。臨床的に酷似するNIIDが指定難病に認定されるために、解決されなければならない課題を、先に指定難病に認定されたFXTASにおいて、重要であった事項を提示し、NIIDの課題に照らして、課題解決に向けて必須なこと、重要なことを考察し、提言したい。

B. 研究方法

最初にFXTASの疾患概念、有病率、診断基準、3症例の症例検討、病理所見、鑑別すべき疾患文献的(特にNIIDとの症候的相違点)、想定されて病態と治療法の開発状況を発表した。次にNIIDの課題を示し、FXTASが指定難病に認定されるまでに準備した内容を報告した。その際に平成28年 難治性疾患実用化研究事業 進捗確認ヒアリングの時に使用した発表資料を使い説明した。さらに遺伝子検査の簡便化、汎用化のために商用検査会社との交渉、遺伝子検査の保険収載など発表し、臨床試験を想定した患者登録制度(レジストリー)の構築、指定難病組入後の調査についても言及した。

(倫理面への配慮)

症例発表に際して、個人情報には削除した。

C. 研究結果

脆弱X症候群関連疾患(FXD)は脆弱X関連振戦/失調症候群(FXTAS)と脆弱X関連早期卵巣不全(FXPOI)の2疾患概念からなり、*fmr-1*遺伝子のCGG伸長が50-200リピートの前変異で起こる。日本での有病率は欧米に比べると低いと考えられている。診断基準はJacquemont S (3)らの診断基準を基本とし一部改変(4)したものを日本語訳して使用した。これによると確定診断には臨床所見大項目の企図時振戦、または失調性歩行の1項目に画像所見大項目である中小脳脚病変(MCP sign)、脳幹の両側性白質、脳梁膨大部病変のいずれか1つ、または脳病理所見の神経細胞、グリア細

胞(オリゴデンドロサイトを除く)の核内封入体を証明することが必要で、遺伝子診断は必須条件である。

次に当科で経験した3症例を発表した。症例1はFXTAS 70歳台、男性で、企図時振戦、小脳失調、失調性歩行がみられ、脳MRIでMCP signがみられ、CGG伸長83リピートで孫の2男児が脆弱X症候群であった症例を発表し、(5) 病理所見として小脳Bergman gliaで多数に、プルキンエ細胞で少数に核内封入体を認めた。

症例2は80歳台、男性、軽度認知機能障害で当科紹介されてきた患者で、記銘力障害のみで脳MRIでMCP signは認めなかったが、CGG伸長 62リピートでありFXTAS疑いとした。症例3は50歳台、男性でも物忘れを主訴に来院した。軽度の小脳症状が見られ、脳MRIでMCP signが見られ、CGG伸長75リピートで 孫の男児がFXSであり、FXTASと診断した。

FXTASの女性に多い症状は片頭痛、慢性筋痛、線維筋痛症、自己免疫疾患、甲状腺疾患などであり、FXTAに伴う臨床症状の出現順や経過、いわゆる自然歴では、最初、企図振戦にて発症し、本態性振戦などと診断された2年後に失調症状、失調性歩行が出現し、この時点でFXTASと診断される。4年後に転倒傾向が見られ、次第に増悪し、9年後に歩行時に補助具を使用、さらに全介助になり、全経過約20年程度と考えられている。(6)

FXTASにおける脳MRI画像所見の出現頻度は、大脳萎縮が100%、小脳萎縮が95%、側脳室周囲の高信号が95%、脳梁膨大部の高信号が68%、中小脳脚の高信号(MCP sign)が64%、DATの線条体での取り込み低下が47%である。(7) このMRI所見の中でMCP signがFXTAS診断基準の大項目の1つで特徴的所見であるが、多系統萎縮症、NIID、橋梗塞、橋出血、Wilson病、chronic acquired hepatocerebral degeneration、橋外髄鞘崩壊(extrapontine my

elinolysis) などの代謝性疾患や脱髄疾患でも見られることがあり、前述したとおりNIIDとは症候で共通する点が多いので、鑑別が重要となる。

次に臨床症候でNIIDとFXTASとを臨床症候上の特徴を比較した。臨床症候ではNIIDに痙攣、認知機能障害、脳炎様症状が多い(8)が、FXTASでは小脳症状、振戦、パーキンソニズムの出現が多い傾向が見られた。(6,7) また、病的に両疾患は核内封入体が脳だけでなく全身の臓器に認められ、核内封入体の分布パターンから両疾患を鑑別することは難しいと思われた。

ノンコーディングリピート病であるFXTASの病態機序として、①RBP枯渇によるRNA毒性、②RAN翻訳によるFMRP-poly Gの細胞毒性、③内因性DNA損傷が想定されている。リピート病ではRNA配列内にグアニン4量体(G4)構造やループ構造など、これらの組合せによる高次構造を取ることが知られている。特にG4構造は隣接する2つのグアニンが水素結合し、4つのグアニン分子が正方形の平面配置を取ること(G4構造)が明らかにされ、さらにG4構造とループ構造の組合せでパラレル型、アンチパラレル型、ハイブリッド型などの多彩な高次構造を取り得ることが判った。これまでの研究により、グアニンリッチ配列の伸長によるリピート病においてG4構造の異常形成が神経疾患発症に関与する事が報告されており(9)、このG4構造による高次構造を防ぐ低分子化合物などが治療薬として、期待されている。(10)

D. 考察

指定難病検討委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断され、残念ながら指定難病に組み入れられなかった。指定難病の要件として(難病の患者に対する医療等に関する法律 第1章第1条、難病の患者に対する医療等に関する法律施行規則

附則 第1章第1条第2条から) ①発病の機構が明らかでない、②治療方法が確立していない、③長期の療養を必要とする、④患者数が人口の0.1%程度に達しない、⑤客観的な診断基準等が確立している、とされている。今回の指摘は③長期の療養の必要性が不十分であること、⑤客観的な診断基準等が確立していないこと(当該疾患の診断基準及び重症度分類について、関係学会の承認が必要)である。

脆弱X症候群関連疾患(FXD)の指定難病認定前後に求められていた事項は 研究班において、有病率(患者数)などの基本統計データの収集(患者実態調査)、診断基準・診療ガイドラインの策定、

将来に治療薬の治験実施に向けた患者登録(レジストリー)システムの構築、病態機序の解明、診断法の確立、治療薬の開発であった。

FXDs と NIID の疾患状況の相違点も見過ごせない重要な視点である。FXSは約80年前(11)に臨床記載され、FXTASは約20年前(1)に発見された疾患であり、比較的歴史ある疾患のため、疾患に対する知見が豊富であった。FXDs(成人)は同一遺伝子の変異であるFXS(小児)があり、小児学会主導で指定難病への準備が進んでいた。さらに疫学調査も難波先生を中心に20-30年前から行われおり、これらの疾患状況が有利に働いていたと思われる。また、診断基準に関しても海外で既に策定されており、改訂やValidationも行われ、本邦でそのまま適用し易かったこと、fmr-1 遺伝子CGG伸長検出について様々な遺伝子診断法が検討され、最良の検査キット(FragilEase TM)が開発されていたこと、商用ベースで検査が実施でき、しかも保険収載されていることも有利な点であった。

以上の点を踏まえて、NIIDが指定難病認定を受けられる条件として、①日本神経学会で承認された診断基準を作成する、②重症度、疾患の自然歴などを解明するためのNIID患者実態調査を実施する、が必須

条件であろう。更に必須ではないが、重要な事項は①NIIDの全国実態調査を実施して、正確な患者数を把握する、②商用検査会社に遺伝子検査委託を依頼、さらに保険収載を向けて活動する、③患者登録システム（レジストリー）を構築する、④学会、講演会などで発表を通じて疾患の啓蒙活動を行う、ことが重要であろう。

E. 結論

NIIDの指定難病の要件を満たすために、日本神経学会で承認を受けた診断基準を作成し、重症度、疾患の自然歴などを解明するためのNIID患者実態調査を実施することが、喫緊の課題であり、さらに中・長期的には遺伝子検査が容易に実施でき、啓蒙活動を通じて、疾患が広く認知されること、そして、病態解明、治療法の開発を見据えての患者登録システムを構築する必要がある。

F. 文献

1. Hagerman RJ et al.. Intention tremor, parkinsonism, and generalized brain atrophy in male carriers of fragile X. *Neurology*. 2001;57 (1):127–130.
2. C.C.E. Lieb-Lundell et al. Three Faces of Fragile X. *Physical Therapy* 2016; 96: 11.
3. Jacquemont S et al. Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical, and neuroimaging correlates. *Am J Hum Genet*. 2003 Apr;72(4):869-78.
4. Jacquemont S et al. The challenges of clinical trials in fragile X syndrome. *Psychopharmacology*. 2014; 231:1237–1250.
5. Ishii K et al. A Japanese case of fragile-X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Intern Med*. 2010;49(12):1205-8.

6. Cabal-Herrera AM et al. Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS): Pathophysiology and Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2020 ;21(12):4391.

7. Apartis E et al. FXTAS: new insights and the need for revised diagnostic criteria. *Neurology*. 2012;79(18):1898-907.

8. 曾根淳, 祖父江元. 神経核内封入体病: 総論. *神経内科*. 2016; 85(6): 585-593.

9. 塩田倫史. DNA・RNA高次構造体「グアニン四重鎖」とリピート病. *実験医学* vol.38, no.13, 2171-2178.

10. Asamitsu S et al. CGG repeat RNA G-quadruplexes interact with FMRpolyG to cause neuronal dysfunction in fragile X-related tremor/ataxia syndrome. *Sci Adv*. 2021; 13;7(3): eabd94.

11. JP Martin, J Bell, A pedigree of mental defect showing sex-linkage. *Journal of neurology and psychiatry*, 1943

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

令和3年度班会議講演報

演題名；学童期の嘔吐発作・歩行障害より発症した NIID の 19 才女性例

研究分担者 岡西 徹

要旨

10 才よりふらつき、嘔吐あり、縮瞳、脳画像異常、低血圧などもあり、一次は自己免疫性自律神経節障害を疑って、ステロイドパルス量違法を定期で行っていた。13 才で急性脳症になった。徐々に運動能力がさがり 19 才現在は座位まで。食道アカラシアもあり。NOTCH2NLC の解析にて繰り返し配列の延長が見つかった（18 才）ため NIID の確定診断。

A. 研究目的

小児期発症の NIID 症例の提示

B. 研究方法

症例報告

（倫理面への配慮）

鳥取大学の倫理委員会の方針に準拠

C. 研究結果

上記症例の提示をした。最終的に神経核内封入体病 (NIID) の臨床疫学調査および疾患概念確立に関する研究研究班の症例に含まれる見込み。

D. 考察

自律神経障害を長らく考えていたが、縮瞳や脳画像異常は NIID に特異的な印象であり、この場合は NIID も積極的に考慮すべきであった。

E. 結論

小児期発症の 19 才の NIID を報告。

F. 文献 なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
曾根 淳	神経核内封入体病の診断の進歩	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	9-13
曾根 淳	神経核内封入体病、眼咽頭遠位型ミオパチーと類縁疾患	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	538-543

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
Kutsuna F, Tateishi Y, Yamashita K, Kanamoto T, Hirayama T, Shima T, Nagaoka A, Yoshimura S, Miyazaki T, Sone J, Izumo T, Tsujino A	Perfusion abnormality in neuronal intranuclear inclusion disease with stroke-like episode: A case report	Cerebral Circulation - Cognition and Behavior	3	100127	2022
Fukuda H, Yamaguchi D, Nyquist K, Yabuki Y, Miyatake S, Uchiyama Y, Hamanaka K, Saidani K, Koshimizu E, Tsuchida N, Fujita A, Mitsuhashi S, Ohbo K, Satake Y, Sone J, Doi H, Morihara K, Okamoto T, Takahashi Y, Wenger A M., Shioda N, Tanaka F, Matsumoto N, Mizuguchi T	Father-to-offspring transmission of extremely long NOTCH2NL C repeat expansions with contractions: genetic and epigenetic profiling with long-read sequencing	Clinical Epigenetics	13		2021
小田亮介, 藤倉舞, 林貴士, 松谷学, 曾根淳, 下濱俊	物忘れ発症前からMRIの経時的変化が観察された神経核内封入体病の1例	臨床神経学	61	727~732	2021
Kikumoto M, Nezu T, Shiga Y, Motoda A, Toko M, Kurashige T, Ueno H, Takahashi T, Morino H, Sone J, Iwasaki Y, Sobue G, Maruyama H	Case of Neuronal Intranuclear Inclusion Disease With Dynamic Perfusion Changes Lacking Typical Signs on Diffusion-Weighted Imaging	Neurology Genetics	7	e601	2021
Boivin M, Deng J, Pfister V, Grandgirard E, Oulad-Abdelghani M, Morlet B, Ruffenach F, Negroni L, Koebel P, Jacob H, Riet F, Dijkstra A A, McFadden K, Clayton W A., Hong D, Miyahara H, Iwasaki Y, Sone J, Wang Z, Charlet-Berguerand N	Translation of GGC repeat expansions into a toxic polyglycine protein in NIID defines a novel class of human genetic disorders: The polyG diseases	Neuron	109	1825~1835.e5	2021

曾根 淳	神経核内封入体病	Dementia ja pan	36	134-141	2022
Toko M, Ohshita T, Kurashige T, Morino H, Kume , Yamashita H, Sobue G, Iwasaki Y, Sone J, Kawakami H, Maruyama H	FXTAS is difficult to differentiate from neuronal intranuclear inclusion disease through skin biopsy: a case report	BMC Neurology	21		2021
Higuchi Y, Ando M, Yoshimura A, Hakotani S, Koba Y, Sakai Y, Hiramatsu Y, Tashiro Y, Maki Y, Hashiguchi A, Yamanaka J, Okamoto Y, Matsuura E, Takashima H	Prevalence of Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome in Patients with Cerebellar Ataxia in Japan.	Cerebellum.			2021

国立保健医療科学院長 殿

機関名 愛知医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 祖父江 元 _____

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業2. 研究課題名 神経核内封入体病(NIID)の臨床疫学調査および疾患概念確立3. 研究者名 (所属部署・職名) 加齢医科学研究所・講師(氏名・フリガナ) 曾根 淳・ソネ ジュン

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 愛知医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 祖父江 元

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経核内封入体病(NIID)の臨床疫学調査および疾患概念確立

3. 研究者名 (所属部署・職名) 加齢医科学研究所・教授

(氏名・フリガナ) 岩崎 靖・イワサキ ヤスシ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 横浜市立大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 相原 道子

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経核内封入体病(NIID)の臨床疫学調査および疾患概念確立

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・教授

(氏名・フリガナ) 田中 章景・タナカ フミアキ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人鹿児島大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 佐野 輝

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経核内封入体病(NIID)の臨床疫学調査および疾患概念確立
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医歯学総合研究科・教授
(氏名・フリガナ) 高嶋 博・タカシマ ヒロシ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都府公立大学法人
京都府立医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 竹中 洋

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経核内封入体病(NIID)の臨床疫学調査および疾患概念確立

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・教授

(氏名・フリガナ) 水野 敏樹・ミズノ トシキ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人筑波大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 永田 恭介

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経核内封入体病(NIID)の臨床疫学調査および疾患概念確立

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学医療系・准教授

(氏名・フリガナ) 石井 一弘・イシイ カズヒロ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 鳥取大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 中島 廣光

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経核内封入体病(NIID)の臨床疫学調査および疾患概念確立

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院・准教授

(氏名・フリガナ) 岡西 徹・オカニシ トオル

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和 4年 4月 25日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立病院機構東埼玉病院

所属研究機関長 職 名 院 長

氏 名 太田 康男

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経核内封入体病(NIID)の臨床疫学調査および疾患概念確立

3. 研究者名 (所属部署・職名) 副院長

(氏名・フリガナ) 尾方 克久・オガタ カツヒサ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 愛知医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 祖父江 元

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経核内封入体病(NIID)の臨床疫学調査および疾患概念確立

3. 研究者名 (所属部署・職名) 加齢医科学研究所・特命研究教授

(氏名・フリガナ) 吉田 眞理・ヨシダ マリ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 愛知医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 祖父江 元 _____

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業2. 研究課題名 神経核内封入体病(NIID)の臨床疫学調査および疾患概念確立

3. 研究者名 (所属部署・職名) 学長

(氏名・フリガナ) 祖父江 元・ソブエ ゲン

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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