

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
令和3年度～令和4年度 総合研究報告書

研究代表者 曾根 淳

令和5(2023)年 5月

総合研究報告書目次

目 次

I. 総合研究報告		
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		
曾根 淳	-----	1
(資料) NIID診断基準案	-----	4
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	7

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

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

研究代表者 曾根 淳 愛知医科大学 加齢医科学研究所 講師

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、報告例が少ないとされる小児例を含み蓄積し臨床像を解析した。NIIDとの鑑別が問題となるFXTASの臨床像を検討し、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ったうえで、NIID診断基準案を改訂し、学会承認を受けるため、日本神経学会に提出した。

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
高島 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 鳥取大学医学部附属病院 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

A. 研究目的

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てることによって、臨床的、病理学的、および遺伝子解析により診断、蓄積し、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、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NOTCH2NLC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症例についても検討した。
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、遺伝子検査を希望しない状況も想定されるため、皮膚生検所見のみで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

の両方で感度および特異度を検討した。

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は、遺伝子検査では診断がつかない症例について、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った。

これらの検討に加え、研究班の班員以外からも意見を取り入れた上で、NIIDの診断基準および重症度分類を改訂し、診断基準最終案を作成する。

(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、文書で同意を得た。

C. 研究結果

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、陽性である症例を蓄積し、その臨床像を解析した。臨床情報が詳細に検討可能であり、かつ皮膚生検と遺伝子検査の双方で陽性であった150例のNIID症例について検討した。初発症状としてもの忘れを初発に受診する例が、150例の中で94例と最も多く、頭部MRI 画像で白質脳症、DWI画像で皮髄境界に沿った異常高信号領域を100%の症例で認め、FAB低下例が83.1%と高頻度で認められた。筋力低下を主症状とする筋力低下群では、発症年齢が平均で27.5才と低い一方で病期の長い症例が

多く含まれていた。その他群としてまとめた群では、大半は発熱、頭痛、意識障害で発症する脳炎様症状が初発症状であった。これらの結果から、個々の症状、検査結果について、感度、特異度を検討した。さらに、NIIDの診断基準案の診断カテゴリーについても、感度特異度を検討した。これらの結果を元に、班会議を開催し検討することに加え、班員以外も交えた会議において、診断基準案の妥当性について議論し、検査項目および診断カテゴリー、重症度分類等に変更を加え、NIID診断基準の最終案を作成した。

D. 考察

多数例での検討の結果、これまでは、NIID患者は、筋力低下群と物忘れ群で、大多数を占めると考えられていたが、脳炎様症状が初発症状となる例が多数存在することが明らかとなったため、神経内科領域のみならず、救急医療の領域にも、疾患概念の啓蒙が必要と考えられた。

E. 結論

神経核内封入体病の診断基準および重症度分類を策定し、臨床の場面で運用するとともに、疾患概念を確立し広く啓蒙することが必要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Sone J, Ueno S, Akagi A et al. NO TCH2NLC GGC repeat expansion causes retinal pathology with intranuclear inclusions throughout the retina and causes visual impairment. *Acta Neuropathol Commun.* 11(1):71, 2023.
- (2) Katayama T, Takahashi K, Yahara O et al. NOTCH2NLC mutation-positive neuronal intranuclear inclusion disease with retinal dystrophy: A case report and literature review. *Medicine.* 102(19):e33789, 2023.
- (3) Ando M, Higuchi Y, Yuan J et al. Clinical phenotypic diversity of NOTCH2NLC-related disease in the largest case series of inherited peripheral neuropathy in Japan.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. Online ahead of print. 2023.

- (4) Miyamoto Y, Okazaki T, Watanabe K et al. First detailed case report of a pediatric patient with neuronal intranuclear inclusion disease diagnosed by NOTCH2NLC genetic testing. *Brain Dev.* 45(1):70-76, 2023.
- (5) Sone J. Recent topics of neuronal intranuclear inclusion disease (NIID). *Neurology and Clinical Neuroscience.* <https://doi.org/10.1111/ncn3.12675>. Online ahead of print. 2022.
- (6) Kameyama S, Mizuguchi T, Doi H et al. Patients with biallelic GGC repeat expansions in NOTCH2NLC exhibiting a typical neuronal intranuclear inclusion disease phenotype. *Genomics.* 114(5):110469, 2022.
- (7) Kutsuna F, Tateishi Y, Yamashita K et al. Perfusion abnormality in neuronal intranuclear inclusion disease with stroke-like episode: A case report. *Cereb Circ Cogn Behav.* 3:100127, 2022.
- (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.* 21:851-860, 2022.
- (9) Miyatake S, Koshimizu E, Fujita A et al. Rapid and comprehensive diagnostic method for repeat expansion diseases using nanopore sequencing. *NPJ Genom Med.* 7(1):62, 2022.
- (10) 上田凌大, 小泉崇, 水野敏樹ら. 急性発症の異常言動にて救急受診した神経核内封入体病の一例. *臨床神経学*62(5):369-372, 2022.
- (11) 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.* 109(11):1825-1835, 2021.
- (12) 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 Neurol.* 21(1):396, 2021.

<p>(13) 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. <i>Clin Epigenetics</i>. 13(1):204, 2021.</p> <p>2. 学会発表</p> <p>(1) 曾根淳. 白質脳症 臨床と基礎のupdate. 第63回 日本神経学会総会学術大会. 2022/5. 東京.</p> <p>(2) Fukuda H, Mizuguchi T, Yamaguchi D et al. Genetic origin of NOTCH2NLC GGC repeat expansion in four sporadic cases. 第63回日本神経学会総会学術大会. 2022/5. 東京.</p> <p>(3) 大谷 亮, 澁谷 和幹, 鈴木 陽一ら. 神経核内封入体病における末梢神経病変の電気生理学的特徴. 第63回 日本神経学会総会学術大会. 2022/5. 東京.</p> <p>(4) 曾根淳. 神経核内封入体病(Neuronal Intranuclear Inclusion Disease:NIID). 第63回 日本神経病理学会総会学術研究会. 2022/6. 京都.</p> <p>(5) 大谷 亮, 澁谷 和幹, 鈴木 陽一ら. 神経核内封入体病における末梢神経病変の電気生理学的特徴. 第52回臨床神経生理学会学術大会. 2022/11. 京都.</p> <p>(6) 井上 夏実, 和田 将史, 佐貫 史明ら. 神経核内封入体病に腎機能障害を合併した一例. 第52回日本腎臓学会西部学術大会. 2022/11.熊本.</p> <p>(7) 曾根淳. NIIDのNOTCH2NLC GGCリピート延長と臨床病理像. 第62回 日本神経学会総会学術大会. 2021/5. 京都.</p> <p>(8) 村山 明希, 菅谷 慶三, 曾根 淳ら. 神経核内封入体病における中脳・橋・脳梁萎縮とその臨床的意義. 第62回 日本神経学会総会学術大会. 2021/5. 京都.</p> <p>(9) 永石 彰子, 林 信孝, 松屋 合歓ら. 症状が変動・遷延しIVMPが有効であった神経核内封入体病の一例. 第232回日本神経学会九州地方会. 2021/6. Web.</p> <p>(10) 石原 佑次, 田村 拓也, 李 ふみこら. 進行性の視力障害が長期間にわたり先行した神経核内封入体病の1例. 第160回 日本神経学会東海・北陸地方会. 2021年6月. Web.</p>	<p>(11) 曾根淳. 神経核内封入体病(NIID)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集会. 2021/11. 東京.</p> <p>(12) 山城 博也, 三橋 泉, 中馬越 清隆ら. 認知機能低下と縮瞳、皮髄境界の病変を認めた神経核内封入体病の1例. 第673回日本内科学会関東地方会. 2021年11月.東京.</p> <p>H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)</p> <table border="0"> <tr> <td>1. 特許取得</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>2. 実用新案登録</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>3. その他</td> <td>なし</td> </tr> </table>	1. 特許取得	なし	2. 実用新案登録	なし	3. その他	なし
1. 特許取得	なし						
2. 実用新案登録	なし						
3. その他	なし						

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

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

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(神経因性膀胱、縮瞳($\leq 2.0\text{mm}$)、反復性嘔吐発作、反復性失神発作のいずれか1つ以上)
4. 小脳性あるいは／および感覚性運動失調
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*1

C. 病理所見*2

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において、あるいは末梢臓器の神経組織あるいは皮膚以外の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*3

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1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+Cのうち1項目以上およびEをみたすもの*2

Aのうち3項目以上+Bのうち1項目以上を満たし、Dを満たすもの

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

Aのうち2項目以上+Bのうち1項目以上を満たし、Dを満たすもの

*1 MCVについては、正中神経 50.2 m/s, 尺骨神経 48.8m/s, 脛骨神経 39.9 m/s 以下が MCV 低下の指標である。

*2 神経核内封入体病では、核内封入体は、中枢および末梢神経細胞、グリア細胞および皮膚、腎臓などの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とされている。

*3 *NOTCH2NLC* 遺伝子のリピート配列については、CGG と表記する場合もある。

<重症度分類>

Modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養の評価スケール、障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」精神障害の評価スケール、能力障害の評価スケール、のいずれかが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・栄養の評価スケール

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。

精神症状

- 1: 症状がまったくないか、あるいはいくつかの軽い症状が認められるが日常生活の中ではほとんど目立たない程度である。
- 2: 精神症状は認められるが、安定化している。意思の伝達や現実検討も可能であり、院内の保護的環境ではリハビリ活動等に参加し、身辺も自立している。通常の対人関係は保っている。
- 3: 精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達や現実検討にいくつかの欠陥がみられるが、概ね安定しつつあるか、または固定化されている。逸脱行動は認められない。または軽度から中等度の残遺症状がある。対人関係で困難を感じることもある。
- 4: 精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達が判断に欠陥がある。行動は幻覚や妄想に相当影響されているが逸脱行動は認められない。あるいは中等度から重度の残遺症状(欠陥状態、無関心、無為、自閉など)、慢性の幻覚妄想などの精神症状が遷延している。または中等度のうつ状態、そう状態を含む。
- 5: 精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達に粗大な欠陥(ひどい減裂や無言症)がある。時に逸脱行動が見られることがある。または最低限の身辺の清潔維持が時に不可能であり、常に注意や見守りを必要とする。または重度のうつ状態、そう状態を含む。
- 6: 活発な精神症状、人格水準の著しい低下、重度の認知症などにより著しい逸脱行動(自殺企図、暴力行為など)が認められ、または最低限の身辺の清潔維持が持続的に不可能であり、常時厳重な注意や見守りを要する。または重大な自傷他害行為が予測され、厳重かつ持続的な注意を要する。しばしば隔離なども必要となる。

能力障害

- 1:精神障害あるいは知的障害を認めない、あるいは精神障害あるいは知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。
- 2:精神障害あるいは知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。
- 3:精神障害あるいは知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。
- 4:精神障害あるいは知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。
- 5:精神障害あるいは知的障害を認め、身の回りのことはほとんどでき

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	Clinical Topics 神経筋疾患 神 経核内封入体病	鈴木則宏 荒木信夫 宇川義一 桑原聡 塩川芳昭	Annual Review w 神経2022巻	中外医学 社	東京	2022	269-277
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
曾根淳	白質脳症をきたす 神経変性疾患と末 梢神経障害	神田隆	末梢神経障害	医学書院	東京	2022	465-469

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
Sone J, Ueno S, Akagi A et al.	NOTCH2NLC GGC repeat expansion causes retinal pathology with intranuclear inclusions throughout the retina and causes visual impairment.	Acta Neuropathol Commun	11(1)	71	2023
Katayama T, Takahashi K, Yahara O et al.	NOTCH2NLC mutation-positive neuronal intranuclear inclusion disease with retinal dystrophy: A case report and literature review.	Medicine (Baltimore)	102(19)	e33789	2023
Sone J	Recent topics of neuronal intranuclear inclusion disease (NIID)	Neurology and Clinical Neuroscience	https://doi.org/10.1111/ncn3.12675	Online ahead of print	2022
Kameyama S, Mizuguchi T, Doi H et al.	Patients with biallelic GGC repeat expansions in NOTCH2NLC exhibiting a typical neuronal intranuclear inclusion disease phenotype	Genomics	114(5)	110469	2022
Kutsuna F, Tateishi Y, Yamashita K	Perfusion abnormality in neuronal intranuclear inclusion disease with stroke-like episode: A case report	Cereb Circ Cogn Behav	3	100127	2022
Boivin M, Deng J, Pfister V et al.	Translation of GGC repeat expansions into a toxic polypeptide protein in NIID defines a novel class of human genetic disorders: The polyG diseases	Neuron	109(11)	1825-1835	2021

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 Neurol	21(1)	396	2021
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	Clin Epigenetic	13(1)	204	2021
Ando M, Higuchi Y, Yuan J et al.	Clinical phenotypic diversity of NOTCH2NLC-related disease in the largest case series of inherited peripheral neuropathy in Japan	J Neurol Neurosurg Psychiatry	jnnp-2022-330769	Online ahead of print	2023
Higuchi Y, Ando M, Yoshimura A et al.	Prevalence of Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome in Patients with Cerebellar Ataxia in Japan	Cerebellum	21	851-860	2022
上田凌大, 小泉崇, 水野敏樹 ら	急性発症の異常言動にて救急受診した神経核内封入体病の一例	臨床神経学	62巻5号	369-372	2022
Miyatake S, Koshimizu E, Fujita A et al.	Rapid and comprehensive diagnostic method for repeat expansion diseases using nanopore sequencing.	NPJ Genom Med	7(1)	62	2022
Miyamoto Y, Okazaki T, Watanabe K et al.	First detailed case report of a pediatric patient with neuronal intranuclear inclusion disease diagnosed by NOTCH2NLC genetic testing	Brain Dev	45(1)	70-76	2023
曾根淳	【日本発の神経疾患-発見の歴史からのメッセージ】遺伝性疾患 NIID 原因究明の歴史	Clinical Neuroscience	41巻1号	74-76	2023
曾根淳	【神経核内封入体病・白質脳症】神経核内封入体病	脳神経内科	97巻1号	55-62	2022
曾根淳	神経核内封入体病	Dementia Japan	36巻1号	134-141	2022
曾根淳	【神経難病の今～疫学・成因・治療の研究最前線～】神経核内封入体病	Pharma Medica	39巻3号	55-61	2021