

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 (Neuronal Intranuclear Inclusion disease :NIID) の  
疾患概念確立および診断基準作成に関する研究

研究代表者 曾根 淳 国立病院機構鈴鹿病院 脳神経内科医長

研究要旨

神経核内封入体病(Neuronal Intranuclear Inclusion disease :NIID)は、臨床診断が困難で報告症例数が極端に少なく、臨床像は不明であった。2011年に皮膚生検が診断に有効と判明し、症例数が増加していたが、2019年にNOTCH2NL C遺伝子のGGCリピートの延長がNIIDの原因であることが明らかとなった。NIID患者を、頭部MRI DWI、皮膚生検さらに遺伝子検査を組み合わせることで、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、臨床像を検討することで、NIIDの診断基準および重症度分類の作成を目指す。

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

吉田眞理・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  
久留聡・国立病院機構鈴鹿病院 院長  
尾方克久・国立病院機構東埼玉病院  
臨床研究部長  
祖父江 元・愛知医科大学 理事長

A. 研究目的

神経核内封入体病患者を、頭部MRI DWI、皮膚生検さらに遺伝子検査を組み合わせることで、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、臨床像を検討することで、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が疑われる患者に対し、皮膚生検を施行、NIIDを病理学的に診断する。さらにDNAを抽出し、NOTCH2NL C遺伝子のGGCリピート延長の有無を検討し、遺伝学的に診断する。双方の結果を踏まえ、臨床症状との関係を検討し、NIIDの病態を明らかにするとともに、NIIDの診断基準および重症度分類を作成する。全国の神経内科専門医在籍施設にアンケートを行い、NIID患者の診断、診療の現状を把握する。

(倫理面への配慮)

患者および剖検検体からの組織の採取、あるいは、患者DNAを用いた遺伝子解析

については、インフォームド・コンセントを患者本人、および家族より文書にて得ている。本研究は、国立病院機構鈴鹿病院倫理委員会および国立病院機構中央倫理審査委員会の承認を得ている。また、DNA採取に伴って、遺伝カウンセリングが必要となった場合には、遺伝カウンセリングを行う体制を取っている。

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。さらに、全国の神経内科専門医が在籍する施設にNIIDの臨床の場での現状を調査するアンケートを集計し検討した。803施設に依頼し、351施設より回答を得た。2020年1月の時点で、NIIDと診断されている症例は合計337例であり、NIIDが疑われ、診断のために検査等が必要である症例は、471例であった。さらに、臨床情報が詳細に検討可能な206例のNIID症例について検討した結果、NIIDの診断基準案を作成し、第2回班会議において議論した。班会議後も継続的に検討を重ねながら、現在、日本神経学会の学会承認を受ける手続きを進めている。

D. 考察

今回のアンケートで、NIIDもしくはNIIDと鑑別が必要とされる患者が少なくとも500例弱存在することが明らかとなり、これらの患者に対して、適切な、診断

および医療体制の整備が必要であると  
考えられる。

#### 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  
ことが求められている。

F. 健康危険情報  
なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Sone J, Mitsuhashi S, Fujita A et al. Long-read sequencing identifies GGC repeat expansions in NOTCH2NLC associated with neuronal intranuclear inclusion disease. *Nature Genetics* 51(8):1215-1221.2019.
- 2) Okubo M, Doi H, Fukai R et al. GGC repeat expansion of NOTCH2NLC in adult patients with leukoencephalopathy. *Annals of Neurology* 86(6):962-968.2019.
- 3) 曾根淳、吉田眞理、田中章景ら。神経核内封入体病(NIID)の病態解明および原因遺伝子同定。大和証券ヘルス財団研究業績集 43号 Page89-94(2020.03)。
- 4) Tamura A, Fujino Y, Sone J, Shiga K.Temporal Changes in Brain Magnetic Resonance Imaging Findings over 16 Years in a Patient with Neuronal Intranuclear Inclusion Disease: A Case Report. *Intern Med.* Online ahead of print;6371-20,2021.
- 5) Okamura S, Takahashi M, Abe K, Inaba A, Sone J, Orimo S. A case of neuronal intranuclear inclusion disease with recurrent vomiting and without apparent DWI abnormality for the first seven years. *Helion*,6(8);e04675,2020.
- 6) 曾根 淳。神経核内封入体病(neuronal intranuclear inclusion disease;NIID)(総説)。臨床神経学60(10); 653-662, 2020.
- 7) Doi H, Okubo M, Fukai R, Fujita A, Mitsuhashi S, Takahashi K, Kunii M, Tada M, Fukuda H, Mizuguchi T, Miyatake S, Miyake N, Sone J, Sobue G, Takeuchi H, Matsumoto N, Tanaka F. Reply to "GGC Repeat Expansion of NOTCH2NLC is Rare in European Leukoencephalopathy". *Ann Neurol* 88(3);642-643,2020.
- 8) Ogasawara M, Iida A, Kumutpongpanich T, Ozaki A, Oya Y, Konishi H, Nakamura A, Abe R, Takai H, Hanajima R, Doi H, Tanaka F, Nakamura H, Nonaka I, Wang Z, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I. CGG expansion in NOTCH2NLC is associated with oculopharyngodistal myopathy with neurological manifestations. *Acta Neuropathol Commun.*8(1);204,2020.

##### 2. 学会発表

- 1) Sone J, Mitsuhashi S, Fujita A et al. GGC repeat expansion in NOTCH2NLC is the cause of neuronal intranuclear inclusion disease. American Society of Human Genetic 69th Annual Meeting (ASHG 2019). 2019/10/17, Houston, USA.
- 2) Sone J, Mitsuhashi S, Fujita A et al. GGC repeat expansion in NOTCH2NLC is the cause of both sporadic and familial neuronal intranuclear inclusion disease. The 24th World Congress of Neurology (WCN2019). 2019/10/30 Dubai, UAE.
- 3) 曾根淳。神経核内封入体病(Neuronal Intranuclear Inclusion Disease:NIID)の臨床と病理。第60回 日本神経病理学会総会学術研究会。2019/7/16 名古屋。
- 4) 曾根淳、三橋里美、藤田京志ら。Neuronal intranuclear inclusion disease(神経核内封入体病)の原因遺伝子同定。第38回日本認知症学会学術集会。2019/11/7 東京。
- 5) 曾根淳、三橋里美、藤田京志ら。NOTCH2NLC遺伝子のGGC繰り返し配列の延長は神経核内封入体病(NIID)の原因である。日本人類遺伝学会第64回大会。2019/11/9 長崎
- 6) Sone J, Mitsuhashi S, Fujita A et al. Long-read Sequencing Identifies GGC Repeat Expansions in NOTCH2NLC as the Cause of Neuronal Intranuclear Inclusion Disease. American Association of Neurology Annual Meeting 2020 (AAN 2020). 2020/4/17, Tronto, Ca.
- 7) 曾根淳。シンポジウム38。神経核内封入体病(Neuronal intranuclear inclusion disease:NIID)の原因遺伝子発見。第61回日本神経学会学術大会。2020年 9月
- 曾根淳。ホットトピックス14。神経核内封入体病(NIID)の画像と病理。第61回日本神経学会学術大会。2020年 9月

#### 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