

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、パーキンソニズムなど多彩な神経症状も呈することから、2013 年に多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy: MSP) と称する疾患概念が提唱された (Kim HJ. et al., Nature 2013)。しかし MSP の疾患概念は国際的なコンセンサスに至っておらず、診断基準も策

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

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

B. 研究方法

1) 全国疫学調査による MSP 患者の実態把握

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

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

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

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

2) 「MSP 診療の手引き」の作成

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

3) MSP 診療提供体制の構築と病態研究の基盤整備

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

(倫理面への配慮)

研究分担・協力施設において、倫理申請を行い適切な審議を受ける。

C. 研究結果

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

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

【一次調査項目】

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

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

 記入上の注意

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

【二次調査項目】

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

診断分類 1. definite MSP 2. probable MSP 3. possible MSP (*診断基準参照) 4. その他（ ）
 推定発症年月（西暦）年 月（ ）歳
 診断年月（西暦）年 月（ ）歳
 受療状況 1. 主に入院 2. 主に通院 3. 入院と通院 → 最終受診日：（西暦）年 月 日 4. 転院（転院先 ） 5. 死亡（西暦）年 月 日
 剖検の有無： a. なし b. あり c. 不明、直接死因：（ ） 6. その他
 血縁家族または同居人からの発症 1. なし 2. あり（以下に回答）
 続柄： 症状： 遺伝子解析：
 a. 父（ ） a. なし b. あり
 b. 母（ ） a. なし b. あり
 c. 兄（ ） a. なし b. あり
 d. 弟（ ） a. なし b. あり
 e. 姉（ ） a. なし b. あり
 f. 妹（ ） a. なし b. あり
 g. 子（ ） a. なし b. あり
 h. その他（続柄： 症状： ） a. なし b. あり
 （続柄： 症状： ） a. なし b. あり
 （続柄： 症状： ） a. なし b. あり
 （続柄： 症状： ） a. なし b. あり

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

臨床症候

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

初発年齢: () 歳

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

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

初発年齢: () 歳

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

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

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

初発年齢: () 歳

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

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

初発年齢: () 歳

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

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

初発年齢: () 歳

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

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

初発年齢: () 歳

初発症状・部位: ()

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

初発年齢: () 歳

初発症状・部位: ()

検査所見

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

萎縮部位: ① 前頭葉 ② 側頭葉 ③ その他 ()

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

萎縮部位: ① 前頭葉 ② 側頭葉 ③ その他 ()

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

血流低下部位: ① 前頭葉 ② 側頭葉 ③ その他 ()

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

進行性脱神経: ① 脳神経領域 ② 頸髄領域 ③ 胸髄領域 ④ 腰仙髄領域

慢性脱神経: ① 脳神経領域 ② 頸髄領域 ③ 胸髄領域 ④ 腰仙髄領域

筋原性変化: ① 脳神経領域 ② 頸髄領域 ③ 胸髄領域 ④ 腰仙髄領域

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

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

生検部位: ① 三角筋 ② 上腕二頭筋 ③ 大腿四頭筋 ④ その他 (筋)

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

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

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

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

所見: ① 骨肥厚 ② 骨変形 ③ 骨吸収像 ④ 骨硬化像

部位: ① 頭蓋骨 ② 脊椎 ③ 骨盤 ④ 大腿骨 ⑤ 脛骨 ⑥ その他

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

部位: ① 頭蓋骨 ② 脊椎 ③ 骨盤 ④ 大腿骨 ⑤ 脛骨 ⑥ その他

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

所見: ① 骨吸収像 ② 骨新生像

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

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

部位: ① 右被殻 ② 右尾状核 ③ 左被殻 ④ 左尾状核

所見: 右SBR ()、左SBR ()

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

所見: 初期H/M比 ()、後期H/M比 ()、洗出し率 ()

遺伝子検査

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

治療

1. 前頭側頭型認知症 a. なし b. あり (以下に回答) c. 不明

治療法: ①薬物療法 () ②非薬物療法 ()
③その他 ()

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

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

3. 封入体ミオパチー a. なし b. あり (以下に回答) c. 不明

治療法: ①薬物療法 () ②非薬物療法 ()
③その他 ()

4. 骨パジェット病 a. なし b. あり (以下を選

択) c. 不明

治療法: ①ビスホスホネート系製剤 () ②その他 ()

5. パーキンソン病 a. なし b. あり (以下に回答) c. 不明

治療法:

① L-DOPA 治療効果: a. なし b. あり

② ドパミン受容体作動薬 治療効果: a. なし b. あり

③ その他 () 治療効果: a. なし b. あり

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

治療法: ()

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

治療法: ()

転帰

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

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

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

山下らは、変異MATR3によるMSP5型が主要な蛋

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

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

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

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

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

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

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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

2. 学会発表

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

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし