

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¹、池田謙輔¹、割田 仁¹、鈴木直輝¹、高橋俊明²、城田松之³、
舟山 亮³、中山啓子³、新堀哲也⁴、青木洋子⁴

¹ 東北大学病院脳神経内科、² 国立病院機構仙台西多賀病院脳神経内科、

³ 東北大学大学院医学系研究科細胞増殖制御分野、⁴ 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: ¹⁸F-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 α -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