

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経変性疾患領域の基盤的調査研究班（分担）研究報告書

ハンチントン病，遺伝性ジストニア，NBIA などに関する研究

報告者氏名 長谷川一子¹⁾

共同報告者氏名 ハンチントン病診療ガイドライン作業グループ，
ハンチントン病患者レジストリ策定グループ
日本神経学会ジストニア診療ガイドライン作業グループ
NBIA 診療ガイドライン策定グループ
大脳皮質基底核変性症および進行性核上性麻痺の診療ガイドライン作成グループ
神経有棘赤血球症診療ガイドライン策定グループ
遺伝子診断を巡る問題点に関する検討グループ
所属： 1) 国立病院機構相模原病院脳神経内科／神経難病研究室

研究要旨

ハンチントン病 HD 診療ガイドライン，進行性核上性麻痺診療ガイドライン策定に携わり昨年度に発行した．大脳皮質基底核変性症については令和 3 年度に発行できた．難病法における HD，神経有棘赤血球症，遺伝性ジストニアの難病診断書，診断基準の改定を行った，遺伝性ジストニアについては遺伝性ジストニアから脳内鉄沈着神経変性症 NBIA を分離し，神経フェリチン症を包含した形で NBIA 関連疾患として認定できるよう，関連機関に要望し，令和 4 年度に施行予定となった．

HD についてはグローバル臨床試験としての核酸治療：アンチセンスオリゴマー療法が開始された．残念ながら本臨床試験は失敗であった．この要因について検討すべく，日本神経学会で HD の遺伝子機能等について議論を行うこととした．

難病法での難病の診断基準には確定診断に遺伝子診断が必須とする傾向があり，遺伝性ジストニアでは遺伝子診断による確定診断が困難であった．これについては徳島大学脳神経内科のジストニアコンソーシアム，東京大学脳神経内科 NBIA パネルは研究を主たる目的とした遺伝子診断を継続し，通常の遺伝子診断は難波班とともに，臨床検査会社での検査を令和 4 年度中に実用可能とすべく作業中である．研究としての遺伝性ジストニアや NBIA の遺伝子同定などに関する研究との連携について調整中である．パーキンソン病，筋萎縮性側索硬化症については他の班員に協力するとともに，行政と連携した広報活動に努めた．

遺伝子診断を巡る問題としては新生児マス・スクリーニング，いわゆる出生前遺伝子診断，着床前遺伝子診断について議論し，それぞれについてコンセンサスを得ることができた．

脊髄性筋萎縮症 SMA は小児神経，脳神経内科双方が診療を行うが，診断指針，治療開始時期について協議を行った．発症前診断，発症前治療開始について論議があった．難病法は基本的に発症後を対象としているため幼児期～小児期 SMA 治療については小児神経学会に委ねた形での最終案とした．SMA 診療ガイドラインを巡り，COI 管理の問題が生じ，神経変性班としてのガイドライン統括委員会が発足し，今後のガイドラインについては統括的な管理を行うこととなった．

A.研究目的

作年度はハンチントン病 HD の診療ガイドラインと進行性核上性麻痺 PSP の診療ガイドラインの発行を行った。本年度は、大脳皮質基底核変性症 CBS の診療ガイドラインの発行を班長主導の下に行なうこととした。

令和 3 年度は難病法における診断指針、認定基準についての改定年であった。改定に基づき HD、神経有棘赤血球症 NAC、遺伝性ジストニア H-Dyst、パーキンソン病、脊髄性筋萎縮症 SMA の診断指針の改訂と日本神経学会による承認を得ることと、難病センターホームページの改訂を行うことなどを目的とした。

レジストリ研究としては、これらのうち、HD と NAC については班長主導のもと難病プラットフォームでのレジストリシステム構築などを目的とした。

H-Dyst については遺伝子診断システム構築に関して助言を行うこととした。

筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病およびその関連疾患については、地域医療との協調を旨とし、広報活動も行うこととした。

着床前診断を巡る様々な問題提起が、昨年度から継続してみられたため、グループとして遺伝子診断（発症前、新生児期、出生前、着床前診断）についての班および神経学会員としてのコンセンサスを得ることも目的とした。

B.研究方法

診療ガイドラインについては海外の現状と我が国の実情を考慮しながら、MINDS に則って作成する。いずれも稀少難病で有り、多数を対象とした臨床試験の論文がきわめて少なく、基本的には記述的なガイドラインとなる可能性は否めない。

難病の診断基準、申請書については、本年度は大改訂にあたった。時流に合わせて、また、他疾患の診断基準と統一化についても配慮して改訂を行った。本年度から診断基準は所属学会

の承認を得ることが必須となったため、HD、NSC、H-Dyst については日本神経学会運動障害部門の承認を得ることとした。

レジストリ構築は難病プラットフォームに班として参加をすることとなったため、班長から京都大学の倫理審査を受審すべく申請した。申請後、承認されてから難病プラットフォームと協議してレジストリを開始する。

HD については *HTT* に対する antisense oligonucleotide : ASO 療法が開始されているが、その動向が発表された。この臨床試験の結果につき分析を行った。

遺伝子診断を巡る諸問題については班長の許可の元、医療法学の専門家、精神神経科医師を含めた作業グループを構成し、様々な問題について議論し、コンセンサスを得ることとした。

SMA の診断基準を改定するに当たり、小児神経と脳神経内科の診断基準の整合性を図るようにとの伝達があり、協議を行った。

（倫理面への配慮）

文献検索が主体であるため、とくに倫理面で問題となることはない。難病プラットフォームに関しては京都大学倫理委員会に研究申請を行い、承認を得ることとした。その他必要に応じて松江医療センター、相模原病院倫理委員会に研究の申請を行い、承認を得た。

C.研究結果

1) ハンチントン病について：

a. HD 診療ガイドライン：「Huntington 病の診断、治療、療養の手引き」として、本研究班および神経治療学会の監修のもと令和 2 年度に発行した。発行後、令和 3 年度には難病センターからダウンロードできるように計らった。

b. HD 患者レジストリシステム：本研究班として難病プラットフォームに参加することとなった。これにより本研究班事務局より、難病プラットフォームの主幹施設である京都大学へ倫理申請を行うこととなった。HD、NAC について

はレジストリに必要な項目について検討した。

c. HD 難病診断指針，および診断基準，難病情報センターの数項目について改定作業を行った。

d. HD の ASO 療法の臨床試験：臨床試験の結果が明らかとされた。プラセボ群よりも実薬投与群の方が機能障害においてより重度化さらにこの重症かは投与量に依存性であった。すなわち，今回の臨床試験は失敗であった。本試験の予備結果では ASO 投与により全 huntingtin:htt 量が著減していたが，htt の発現低下には改善効果はなく，むしろ病態を悪化したこととなる。試験開始以前に変異 htt のみならず全 htt が減少することによる機能不全を危惧していたが，それが実証されてしまったことになった。すなわち ASO の標的部位が exon 1 出なかったことに関する問題，機能タンパク質である htt 全量の減少による脳機能不全と考えられ，今後の臨床試験の動向に関し，検討いく必要がある。

2) 神経有棘赤血球症について：

NAC 診断の手引きを中村班員と共同して最終年度を目指して作成することとなった。現在，項目などについて検討を開始した。また，難病法における NAC の診断指針，診断基準，難病情報センターの数項目について改訂作業を行った。

3) 遺伝性ジストニア（脳内鉄沈着神経変性症 NBIA を含む）について：

a. ジストニアレジストリシステムであるジストニアコンソーシアムの一員として梶班員，和泉班員に協力した。

b. 遺伝子診断システムについては研究としての遺伝子診断，検査としての遺伝子診断を分離し，研究としての遺伝子診断については和泉班員，戸田班員，その他協力者と研究を継続する事となった。検査としての遺伝子診断システムは難波班と協議を行い，検査会社主導の検査システムを構築中である。

c. 遺伝性ジストニアの難病法における診断指

針，診断基準，難病情報センターの数項目の改定作業を行った。

d. 疾患分類の問題を鑑み，NBIA を遺伝性ジストニアから分離し，神経フェリチン症を含めて疾患総称である NBIA として扱えるように意見書を提出した。この際，NBIA の日本語表記が求められ脳内鉄沈着神経変性症とすることとし，日本神経学会用語委員会の承認を得た。この分離は令和 4 年度に変更承認されることとなった。

e. NBIA 診療ガイドラインの策定については原稿が集まり，班長と神経治療学会の後援のもとに令和 4 年度発行を予定している。

f. NBIA 療養の手引き療養の手引きについては診療ガイドライン策定後に着手予定である。

g. NBIA の遺伝子診断システムの構築は戸田班員の尽力により，遺伝子パネルとして検査可能となった。

4) 大脳皮質基底核変性症，進行性核上性麻痺について：

a. PSP の診療ガイドラインについて班長の指導の下で完成し，令和 2 年度に発行した。CBS については令和 3 年度に発行した。療養手帳については必要に応じて改訂する。

b. レジストリシステムである JALPAC について症例の登録，生体試料の収集を行い，レジストリの拡充に協力した。

5) パーキンソン病について：

班員としてパーキンソン病の難病のパーキンソン病診断基準についての論議に参加した。また，パーキンソン病に対して相模原市保健所と連携し，地域に根ざした啓蒙活動を行うとともに，ヘルパー研修にも協力する。広報活動についてはコロナ蔓延により中断を余儀なくされた。

6) 筋萎縮性側索硬化症について：

筋萎縮性側索硬化症に対して相模原市保健所と連携し，地域に根ざした啓蒙活動を行うとともに，ヘルパー研修にも協力する。広報活動につ

いてはコロナ蔓延により中断を余儀なくされた。

7) 脊髄性筋萎縮症について：

SMA の診断基準を改定するに当たり、小児神経と脳神経内科の診断基準の整合性を図るようにとの伝達があり、協議を行った。小児神経の実発症者への治療の意向を含めた診断基準に、発症後を治療対象とする難病法との相違が見られた。最終的に成人型に関してのみ脳神経内科は関与すること、未発症者の診断、治療開始については慎重に行うこととの意見を述べるに留まった。また、SMA 診療ガイドラインの最終稿を拝読し、COI 管理の問題が見られた。神経治療学会とも班長を通して協議し、結果として診療ガイドラインの監修を回避した。ガイドラインの作成方法に様々な問題があることが明らかとなり、神経変性班としての統括ガイドライン医員会を制定し、ガイドラインのあり方を班として管理することとなった。

8) 遺伝子診断を巡る問題点に関する検討：

脊髄性筋萎縮症の診断基準を巡り小児神経学会および齋藤班員、班長と協議を行った。この協議を元に遺伝子診断を巡る様々な問題についてグループによる協議が必要と考え、班長の協力の下に法医学者、精神神経科医師、班員その他によるグループを作り、協議を開始した。グループ内で遺伝子診断のありかた、病因遺伝子の同定に伴う先制医療における遺伝子診断のあり方について論議を深めた。また時期を同じくして、日本産婦人科学会および小児神経学会における着床前診断、出生前診断についての論議に神経学会としての検討が必要と思われ、それぞれについて議論を行い、グループ内のみならず中島班の班員間および日本神経学会としてのコンセンサスを得る努力を行った。

D. 考察

ハンチントン病、神経有棘赤血球症、遺伝性ジストニア (NBIA) を主たる研究項目として、

研究協力者として進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症について研究活動を行った。

難病法完全施行の状況に於いて、各疾患における療養手帳の改定、ハンチントン病診療ガイドライン、遺伝性ジストニアの診療ガイドラインの策定、神経有棘赤血球の診療ガイドライン策定への関与をするとともに、難病法におけるハンチントン病、神経有棘赤血球症、遺伝性ジストニアの診断指針、難病個人票の作成、難病センターホームページの改訂作業を行った。これらの疾患は今後も研究の進歩により診断指針が改定されていくことが想定される。

今後の臨床研究に向けてハンチントン病、遺伝性ジストニア (NBIA 含む) はグローバル化が予想され、海外との連携を深め、各疾患でのレジストリ研究を充実する必要がある。ハンチントン病の臨床試験の不首尾は今後の遺伝子治療に与える影響も少なくないため、専門家によるブレインストームが必要と思われた。

疾患枠を超えた活動である着床前遺伝子検査、神経変性班ガイドライン統括医員会などの活動があるが、初期の目標に沿って成果が出てきていると思われる。

E. 結論

各疾患の療養手帳、ガイドライン策定に寄与することができた。策定途上にあるガイドラインについては今後完成を目指す。

F. 健康危険情報：特になし

G. 研究発表：別紙参照

H. 知的所有権の取得状況（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