

神経変性疾患領域の基盤的調査研究

研究代表者 中島健二

(独立行政法人国立病院機構松江医療センター 名誉院長)

**研究要旨**

神経変性疾患領域の1)球脊髄性筋萎縮症、2)筋萎縮性側索硬化症、3)脊髄性筋萎縮症、4)原発性側索硬化症、5)進行性核上性麻痺、6)Parkinson病、7)大脳皮質基底核変性症、8)Huntington病、9)神経有棘赤血球症、10)Charcot-Marie-Tooth病、11)特発性基底核石灰化症、12)脊髄空洞症、13)脊髄膜瘤、14)遺伝性ジストニア、15)脳内鉄沈着神経変性症、16)Perry病、17)前頭側頭葉変性症、18)紀伊筋萎縮性側索硬化症/Parkinson認知症複合、19)家族性本態性振戦(重症)の19疾患を対象とし、実態・疫学調査や、レジストリ研究を行い、診断基準や重症度分類の作成・改訂、診療ガイドラインの改訂・作成について検討した。

**研究分担者：**

氏名 青木 正志  
 所属・職 国立大学法人東北大学大学院医学系研究科・教授  
 氏名 桑原 聡  
 所属・職 国立大学法人千葉大学大学院医学研究院・教授  
 氏名 祖父江 元  
 所属・職 愛知医科大学・学長  
 氏名 高橋 良輔  
 所属・職 国立大学法人京都大学大学院医学研究科・教授  
 氏名 辻 省次  
 所属・職 国際医療福祉大学医学部・教授  
 氏名 戸田 達史  
 所属・職 国立大学法人東京大学医学部附属病院脳神経内科・教授  
 氏名 長谷川 一子  
 所属・職 独立行政法人国立病院機構相模原病院神経内科/神経難病研究室・部長/室長  
 氏名 饗場 郁子  
 所属・職 独立行政法人国立病院機構東名古屋病院臨床研究部・臨床研究部長  
 氏名 池内 健  
 所属・職 国立大学法人新潟大学脳研究所・教授  
 氏名 和泉 唯信

所属・職 国立大学法人徳島大学大学院医歯薬学研究部・教授  
 氏名 小野寺 理  
 所属・職 国立大学法人新潟大学脳研究所・教授  
 氏名 梶 龍児  
 所属・職 国立大学法人徳島大学大学院医歯薬学研究部・特命教授  
 氏名 磯部 紀子  
 所属・職 国立大学法人九州大学大学院医学研究院・教授  
 氏名 小久保 康昌  
 所属・職 国立大学法人三重大学大学院地域イノベーション学研究所・招へい教授  
 氏名 小島原 典子  
 所属・職 公立大学法人静岡社会健康医学大学院大学・教授  
 氏名 齋藤 加代子  
 所属・職 東京女子医科大学医学部・特任教授  
 氏名 下畑 享良  
 所属・職 国立大学法人東海国立大学機構岐阜大学大学院医学系研究科・教授  
 氏名 高橋 祐二  
 所属・職 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院・特命副院長・脳神経内科診療部長

氏名	武田 篤
所属・職	独立行政法人国立病院機構仙台西多賀病院・院長
氏名	坪井 義夫
所属・職	福岡大学医学部・教授
氏名	中島 孝
所属・職	独立行政法人国立病院機構新潟病院・院長
氏名	中村 雅之
所属・職	国立大学法人鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系・教授
氏名	能登 祐一
所属・職	京都府公立大学法人京都府立医科大学大学院医学研究科・講師
氏名	野中 雄一郎
所属・職	慈恵大学東京慈恵会医科大学医学部・講師
氏名	埜中 正博
所属・職	関西医科大学医学部・診療教授
氏名	服部 信孝
所属・職	順天堂大学大学院医学研究科・教授
氏名	花島 律子
所属・職	国立大学法人鳥取大学医学部・教授
氏名	保住 功
所属・職	岐阜薬科大学薬学部・特命教授
氏名	望月 秀樹
所属・職	国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科・教授
氏名	森田 光哉
所属・職	自治医科大学医学部・教授
氏名	矢部 一郎
所属・職	国立大学法人北海道大学大学院医学研究科・教授
氏名	古和 久典
所属・職	独立行政法人国立病院機構松江医療センター・副院長
氏名	柿田 明美
所属・職	国立大学法人新潟大学脳研究所・教授
氏名	斎藤 祐子
所属・職	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター・老年病理学研究チーム・研究部長
氏名	岩崎 靖
所属・職	愛知医科大学加齢医科学研究所・教授
氏名	勝野 雅央
所属・職	国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学大学院医学系研究科・教授
氏名	齋藤 伸治
所属・職	公立大学法人名古屋市立大学大学院医学研究科・教授
氏名	村松 一洋
所属・職	自治医科大学医学部・准教授

## A. 研究目的

神経変性疾患領域の、1) 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)、2) 筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、3) 脊髄性筋萎縮症 (SMA)、4) 原発性側索硬化症 (PLS)、5) 進行性核上性麻痺 (PSP)、6) Parkinson病 (PD)、7) 大脳皮質基底核変性症 (CBD)、8) Huntington病 (HD)、9) 神経有棘赤血球症 (NA)、10) Charcot-Marie-Tooth病 (CMT)、11) 特発性基底核石灰化症 (IBGC)、12) 脊髄空洞症、13) 脊髄髄膜瘤、14) 遺伝性ジストニア、15) 脳内鉄沈着神経変性症 (NBIA)、16) Perry病、17) 前頭側頭葉変性症 (FTLD)、18) 紀伊筋萎縮性側索硬化症/Parkinson認知症複合 (紀伊ALS/PDC)、19) 家族性本態性振戦 (重症) (ET) を対象として政策研究を進めた。これらの疾患について、疫学調査による実態把握、患者レジストリの構築、患者情報・生体試料の収集、診断基準・重症度分類の改訂について検討し、診療ガイドライン (GL) ・診療マニュアルの作成・改訂により難病医療の均てん化や療養の改善を図り、治験などの研究体制整備に向けての検討なども含めて、我が国における診療の質の向上や体制整備、厚生行政施策にも貢献することを目的として、研究を進めた。なお、本年度は3年計画の3年目であり、3年間の研究取りまとめなども念頭に研究を行った。

## B. 研究方法

- 1) 診断基準や重症度分類について、国際的に使用されている基準・分類を参考にすると共に、我が国の知見も加え、我が国における神経変性疾患医療に適した基準・分類の作成に向けて検討した。
- 2) 当研究班が担当する指定難病17疾患について、臨床調査個人票の改訂、難病情報センターホームページ指定難病情報の定期更新に協力し、問い合わせに回答すると共に、検討を加えて対応した。
- 3) 患者レジストリを構築し(資料8)、個人情報管理を厳重に行いながら、患者・疫学調査・自然歴調査を進めると共に、生体試料・ゲノムの収集も進めた。
- 4) 神経変性疾患診断における臨床評価法や報告されている生化学的・神経画像的・遺伝子検査などの有用性を検討した。
- 5) 神経変性疾患は、臨床診断と病理診断が解離す

る例が少なくない。そこで、両者の比較検討による臨床診断基準についても検討した。

6) 遺伝子診断の体制、神経難病診療支援体制・療養支援体制や神経病理診断体制、リハビリテーションについても検討した。

7) 遺伝子検査、リハビリテーションなど、神経変性疾患に共通する話題に関する共同研究に向けて横断的研究グループの構築も進めた。

8) 研究班としての共同研究を進めるため、対象疾患を4グループに分けて共同研究案を検討する体制を構築して検討を進めた。

9) 診療GLの作成・改訂について、関連学会やAMEDなどにおける関連研究班と連携して検討した(資料9)。

10) 「神経変性班ガイドライン等統括委員会」の設立

MINDSによる作成法と希少疾患である指定難病の診療特性や急速な治療法開発の進歩など、指定難病の診療GL作成においてはいくつかの課題が生じている。例えば、希少性疾患あるために、対応する研究者・医療者も限定され、新薬の開発に関与した研究者がそのまま薬剤使用や診療に関するガイドライン作成に関与することが求められることも少なくない。このため、神経変性疾患横断的な議論や対応や全体的な視野での議論などと共に、個別的な対応においても倫理的配慮のある意見交換・確認などが求められる。そこで、研究班内に「神経変性班ガイドライン等統括委員会」を設け、個別案件についても全体的な視野に立っての検討ができる体制とした。このようにして、COI管理、COI管理に連続した事項としてのガイドライン担当項目、ガイドライン統括委員会などのあり方などについて、全体的な視野に立って、共通的な判断も考慮し、神経変性班としてガイドライン等についての統括的検討を行う委員会を設置した。例えば、個別の大学における倫理審査において、「該当研究班の判断や意見を仰ぐべき」といった審査結果が示され、神経変性班に問い合わせが来たこともあり、それらにも本委員会により対応した。

なお、令和4年度には、神経変性班において、本

態性振戦についてガイドライン策定の議案が提出され、同委員会で検討を行って対応した。

11) 患者・家族の啓発・理解向上・支援に向けて、療養の手引き、ケアマニュアルの作成とその普及を進めた。

12) 研究班の令和4年度研究について、12月に班会議を開催(資料1)して報告を受けて議論した。また、研究実施にあたり、関連研究の話題について、7月にワークショップとして意見交換を行った(資料2)。これらの研究班活動については、研究班ホームページ(Hp)に記載して周知を図った(資料3)。

(倫理面への配慮)

研究実施に際しては研究対象者への人権に配慮し、関連する指針を遵守し、本「神経変性疾患領域の基盤的調査研究」全体に関して独立行政法人国立病院機構松江医療センター倫理委員会により承認を得、個別的研究について、必要に応じて各施設で関連する指針を遵守して審査を受け、研究を実施した。

## C. 研究結果

本年度の研究結果を示す。なお、本稿で示しているそれぞれの分担研究の詳細については、担当している各班員の分担研究報告を参照されたい。

### 1. 指定難病の臨床調査個人票の改訂、難病情報センターホームページ指定難病情報の定期更新

令和4年度には担当指定難病の臨床調査個人票の改訂、難病情報センターホームページ指定難病情報の定期更新に協力した。神経変性疾患領域の基盤的調査研究班(以下、神経変性班)が担当する19疾患のうち17疾患(SBMA、ALS、3)SMA、4)PLS、5)PSP、6)PD、7)CBD、8)HD、9)NA、10)CMT、11)IBGC、12)脊髄空洞症、13)脊髄髄膜瘤、14)遺伝性ジストニア、15)NBIA、16)Perry病、17)FTLD)が指定難病として指定されており、これらの17疾患の指定難病について、臨床調査個人票の改訂、難病情報センターホームページ指定難病情報の定期更新に対応した。

### 2. 「潜在性二分脊椎症」の指定難病指定に関する協議について

「潜在性二分脊椎症」の指定難病指定要望に関して意見が求められ、これまでの経緯や現状などを含めて回答した。

### 3. 遺伝性ジストニアと脳内鉄沈着症の取り扱い

これまで指定難病の「120. 遺伝性ジストニア」においては、「DYTシリーズ」と「NBIAシリーズ」が含まれていた。「DYTシリーズ」は、遺伝子の異常によりジストニア症状を含む様々な症状を来す疾患群である。一方、「NBIAシリーズ」は金属代謝に関連する疾患群であり、「神経フェリチン症」も含んでいた。一方、「121神経フェリチン症」として示されていたところから、「神経フェリチン症」は重複した位置づけとなり、「神経変性班」は、以前よりこの問題点を指摘し、その改善を要望してきた。

「120. 遺伝性ジストニア」は「DYTシリーズ」のみとし、「神経フェリチン症」を含む「NBIAシリーズ」を「121 脳内鉄沈着神経変性症 (NBIA)」としてしめすことを提案してきた。このようにすることにより、疾患の重複をなくし、疾患の位置づけを明確にできるものと考えられる。

現在、難病対策課と上記の修正方向で協議を進めている。

### 4. 「沖縄型神経原性筋萎縮症」診断基準案に関する筋ジストロフィー班との協議

「沖縄型神経原性筋萎縮症」の診断基準案が、「筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究」班（以下、筋ジストロフィー班）から日本神経学会に示され、本症が神経変性疾患との類似性・共通性を示すところから、当神経変性班でも検討することとなり、意見を求められた。そこで、当研究班員の意見をまとめて回答した。その後、本疾患について「筋ジストロフィー班」と「神経変性班」とで協議・意見交換を、今後も継続して実施する予定になった。

## 5. 各疾患に関する研究結果

### 1) 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)

#### A) 指定難病としての対応協力

臨床調査個人票の改訂、難病情報センターホームページ指定難病情報の定期更新に協力した。

#### B) リュープロレリン酢酸塩使用SBMA例の臨床情報収集

以前から進めているリュープロレリン酢酸塩使用SBMA例の臨床情報収集を、継続して進めた。

#### C) SBMA女性保因者における病態の検討

女性保因者においては、① SBMA前駆症状としての有痛性筋痙攣・上肢振戦を経験している割合が高く、② 頸部屈筋群筋力低下、③ MUNE (Motor Unit Number Estimation) で有意に下位運動ニューロン単位数が減少しており、SBMA女性保因者には軽度な神経原性変化に基づく臨床症状があると推定された。

#### D) SBMAの複合的評価指標であるSBMA functional composite (SBMFC) の作成

球・上肢・体幹・下肢および呼吸などは、それぞれ舌圧、握力、呼吸機能検査ピークフロー、4.6m歩行時間、努力肺活量に代表され、これら5項目を健常男性から算出したZスコアを用いて標準化し、SBMAの複合的評価指標であるSBMAFC (SBMA functional composite) を作成した。SBMAFCは、SBMA FRSやALS FRS-Rと相関関係があり、構成する各評価指標とも良好な相関関係を認めた。発症早期SBMA患者において、SBMAFCの弁別能が優れており、SBMAの臨床試験におけるアウトカム指標となる可能性が示された。

#### E) SBMAにおける寒冷暴露

SBMA患者の88.0%は寒冷麻痺を自覚しており、筋力低下を自覚する前から生じる前ぶれ症状の一つであることが明らかとなった。

#### F) メキシレチン塩酸塩治療に関する検討

寒冷下の筋力低下の原因として報告されているNa電流異常に着目し、「球脊髄性筋萎縮症患者に対するメキシレチン塩酸塩経口摂取の有効性及び安全性を検討する多施設共同ランダム化二重盲検クロスオーバー比較試験 (MEXPRESS試験)」において、メキシレチン塩酸塩投与時に10秒テスト（上肢の運動機能）や舌圧が改善した。重篤な有害事象は認められなかった。

### 2) 筋萎縮性側索硬化症 (ALS)

#### A) 指定難病としての対応協力

臨床調査個人票の改訂、難病情報センターホームページ指定難病情報の定期更新に協力した。

#### B) 診断に関する検討

a) 上位運動ニューロン障害評価法（論文発表2）としての閾値追跡法経頭蓋磁気刺激検査（TT-TMS）と、下位運動ニューロン障害評価法としての筋超音波検査による線維束性収縮検出を用い、ALSの超早期診断と発症早期により確実な診断が行える可能性が確認された（論文発表1）。

b) ALSにおける筋超音波検査で検出される線維束性収縮の検出を目的として、ALS患者100例、対象疾患患者100例を後方視的に解析し、筋超音波検査を用いることによりALSの診断がより早くなることが期待された。

#### C) レジストリ（JaCALS）研究（資料8）

我が国の41施設が参加して多施設共同ALS患者レジストリJaCALSの構築、運用を行った。JaCALSにおいて、2,235例の患者登録を行った。SNPアレイ1500例、全エクソーム解析1100例、全ゲノム解析500例のゲノム解析データを取得している。ゲノム統計、生物統計、数理解析の高度な専門的実績を有する研究者と臨床、ゲノム、細胞の専門性を持つ研究者による統合した解析を実施できる体制を構築した。ALS患者iPS細胞について100例以上のパネルを構築し、運動ニューロンへの分化誘導を行った。運動ニューロンの培養条件を最適化し、神経突起長、神経突起の染色強度などで再現性良く孤発性ALSの表現型を検出し、治療薬のスクリーニング、検証を行う体系を構築した。

#### D) 遺伝子診断に関する検討

a) JaCALSで蓄積した孤発性ALS発症に関連する可能性のある遺伝子検索・ゲノム解析を進め、孤発性ALSの発症・進行を関与する因子を明らかにし、孤発性ALSの病態解析や治療薬スクリーニングに向けて検討を進めた。

b) 家族性ALS全161家系について、運動ニューロン疾患関連遺伝子の解析を実施した結果、全家系の48.4%（78家系）において原因遺伝子変異を同定した。本結果は、欧米人における遺伝子解

析結果とは異なることが示され、家族性ALSの遺伝学的背景に差があることが示された。

#### E) ALSにおける認知機能障害の簡便な把握法

Gorno-Tempiniらの原発性進行性失語症(PPA)の診断基準に沿って、PC画面上に設問を表示して質問を合成音声で読み上げて実施した。ALS例では、自発言語・書字・読字(熟字訓)の項目で低下を示した。多項ロジスティック回帰分析を行うと、正答率は対照 89.7%、ALS 78.6%であった。

#### F) 神経病理学的解析

孤発性ALS患者の筋組織の病理学的特徴を検討した。孤発性ALS剖検10例では全例で、筋内神経束にpTDP-43凝集を認めたが、非ALS剖検12例では認めなかった。ALS診断前に筋生検症例のうち対象となった114例では、33例がpTDP-43陽性の筋内神経束を認め、その全例が最終的にALSと診断されたが、pTDP-43陰性であった38例にALS例はいなかった。筋生検所見はALSの早期診断に有用である可能性があり、診断困難例では積極的に活用する意味があると考えられた。

#### G) 診断までの期間の調査

入院し診断確定した265例を対象に、初発症状・初診科・初診までの期間や診断確定までの期間を調査し、整形外科・一般内科を初診した例で、脳神経内科初診例に比して初診から診断までの期間が長い傾向にあった。一方、脳神経内科でも確定診断に約半年を要していた。発症早期の様々な治験が導入される現在において、脳神経内科の診断までの期間の短縮を図る必要があることが指摘された。

#### H) 治療に関する検討

##### a) 大量メチルコバラミン筋注

発症1年未満のALS患者を対象に、高用量メチルコバラミンE0302の筋萎縮性側索硬化症に対する多施設共同（全国25施設）、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験を、観察期・治療期・継続投与期の3期で構成して実施した。早期ALS患者に対する高用量メチルコバラミンの有効性・安全性が確認された（論文発表3）。

##### b) 新しい抗酸化薬EPI-589

孤発性ALS患者を対象としたEPI-589による非盲検・単群の医師主導早期第2相試験 (EPIC-ALS) を行った (論文発表4)。

国内3施設 (徳島大学病院・愛知医科大学病院・大阪大学病院) で、2021年9月より患者の組み入れを開始し、2022年5月までに目標の10症例を組み入れ、全症例が治験を終了し、解析中である。

#### I) ALS診療ガイドライン作成 (資料9)

日本神経学会と連携し、国内外におけるALS診療・臨床研究のエビデンスを精査し、Minds診療ガイドライン作成マニュアルに準拠して原稿を作成し、日本神経治療学会統括ガイドライン委員会の外部評価、パブリックコメント、日本医療機能評価機構による公開前評価を受け、初校完成に至った。2023年の出版が見込まれている。

### 3) 脊髄性筋萎縮症 (SMA)

#### A) 指定難病としての協力

遺伝子診断の進歩や治療薬の登場など、最近の医学の進歩を踏まえて改訂された新しい診断基準を踏まえて、臨床調査個人票の改訂、難病情報センターホームページ指定難病情報の定期更新に協力して対応した。

#### B) 臨床実態の評価と解析

2021年に保険収載された低分子薬リスジプラム27例に関する運動機能では投与前と比し、改善を認めた。

SMAの治療薬の有効性評価、診療アルゴリズム作成の基礎的データとし、自然史、臨床実態を把握するためにSMA患者の疫学調査を実施した (論文発表5)。

#### C) 患者レジストリ (資料8)

2022年3月にて294例の登録を得た。男性158 (54%)、女性136 (46%)、I型122 (42%)、II型114 (39%)、III型43 (15%)、IV型10 (3%)、未発症3 (1%) であった。年齢別では2-5歳の登録者が80と最も多かった。遺伝学的検査は281例 (96%) で実施されていた。

難病プラットフォームへの移行について、送付236人中89例 (38%) において文書で同意が得られ、未

回答147例 (62%) で、不同意はなかった。

#### D) バイオマーカーの開発

イメージングフローサイトメトリ (IFC) によるSMN蛋白解析を、同胞がI型にてSMAと診断された患児の臍帯血のSMN蛋白解析を行い、出生時にSMN蛋白量が高い例の存在、出生後にSMN蛋白が減少することを示し、I型の発症時期との関係が示唆された。

E) 「脊髄性筋萎縮症 (SMA) 診療の手引き」を作成し、公開した (資料4, 9)。

### 4) 原発性側索硬化症 (PLS)

#### A) 指定難病としての対応協力

臨床調査個人票の改訂、難病情報センターホームページ指定難病情報の定期更新に協力した。

#### B) 2020年に発表された新診断基準の妥当性

PLS新診断基準 (Turner et al. JNNP 2020) はより早期にPLSの診断をし、進行抑制や治療薬の開発へ利用できるよう提唱されたもので、ALS上位運動ニューロン障害優位例や遺伝性痙性対麻痺例 “upper motor neuron syndrome” のエントリーと、その後の再分類という工程を行うことで研究進展が期待できる。

#### C) 臨床調査個人票の改訂に向けての検討

昨年度本班会議で実施した臨床調査個人票のデータ解析を通じて明らかとなった問題を踏まえ、今後、研究に利用しやすくなることも考慮した改訂の必要性が示された。

### 5) 進行性核上性麻痺 (PSP)

#### A) 指定難病としての協力・対応

臨床調査個人票の改訂、難病情報センターホームページ指定難病情報の定期更新に協力した。

#### B) レジストリ (JALPAC) 研究 (資料8)

AMED「進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症を対象とした多施設共同前向きコホート研究により質の高い診療エビデンスの構築」(2021年~2023年) などの実用化研究班 (研究代表者: 池内健) と連携し、全国45施設から患者レジストリ JALPAC (Japanese Longitudinal Biomarker Study of PSP and CBD: JALPAC) 研究を進めた。初回登録が本年度で400例を超え、複数回登録の経過登録は750例を超えた。

臨床亜型について、国際的基準と登録診断の合致率は低く、かつ複数の亜型が重複する例が多かった。PSPRSとBarthel indexは強い相関を示し、経年的な解析では、病初期に急激な進行みられた。生体試料収集率は、ゲノムDNA (85%)、血漿：97%、血清：98%、リンパ芽球セルライン：83%、脳脊髄液70%であり、高い収集率が得られた。

#### C) 特定医療費受給者票解析

特定医療費受給者数からみたPSPの患者動向は、2015年 (PSP:8,895人) から2020年 (PSP:12,776人) にかけて増加傾向にあった。特に高齢者層 (75歳以降) での患者数の増加が認められた。

#### D) 治療に関する検討

短期集中リハビリテーションによる改善効果を認め、反復実施の有用性が示唆された。今後、対象症例数を増やして検討を進める予定である。

#### E) 診療ガイドライン (資料9)

令和2年8月に日本神経治療学会と連携して診療ガイドラインを発行しており、その周知を図った。

### 6) Parkinson病 (PD)

#### A) 指定難病としての協力・対応

臨床調査個人票の改訂、難病情報センターホームページ指定難病情報の定期更新に協力した。

#### B) 診断基準、ガイドラインの策定に向けての検討

PDにおいては、研究目的別、施設別にレジストリが立ち上げられている。それらのレジストリを活用した臨床的解析研究も進行中である。

#### a) J-PPMI

レム期睡眠行動異常症 (RBD) の前向きコホートであるJ-PPMI研究では、7年間で109例中24例が研究中止、18例がシヌクレイノパチー (PD 11例、Lewy小体型認知症 (DLB) 6例、多系統萎縮症1例) を発症し、引き続き67例のRBDコホートの前方視的研究を継続した。

#### b) 非運動症状の出現時期、RBDについての検討

非運動症状には病初期に頻度が増すもの・進行とともに頻度が増すもの・二峰性のピークを示すものが存在した。二峰性のピークを示したRBDについて、出現時期によって臨床像に変化が生

じるかを比較したが明確な差は指摘できなかった。RBDを認めた場合には他の非運動症状を複数認めた。

#### c) ウェアラブルデバイスの開発

東京と石川県で、双方向性3次元遠隔診療システムを構築した。8名の患者が参加し、2名で双方向性通信に成功した。参加者の満足度はおおむね高く、認容性が高いことが示された (論文発表6)。

#### d) PD関連疾患レジストリの設立と臨床的解析 (資料8)

PD関連疾患レジストリにおいて7年間で約980余例 (2023年2月時) の臨床データを蓄積した。同レジストリを用いて、74例の機能的MRI画像を解析し、右側坐核-腹内側前頭前野間のネットワークの機能的変化がPDにおける衝動制御障害と関連することを明らかにした (論文発表7)。また、本レジストリを活用してPDの運動障害に関連する運動野の機能変化を明らかにした。

#### C) 病理学的検討による臨床への取り組み

Lewy小体病 (LBD) 診断において<sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチグラフィが診断指標となり得ることを病理学的に明らかにした (論文発表8)。

#### D) PDにおける認知症に対するdonepezilの有効性を確認した (論文発表9)

#### E) 療養の手引きの改訂

「パーキンソン病の療養の手引き (改訂版)」を平成28年度に発行した。その後、新たな治療薬も登場し、レボドパ・カルビドパ経腸療法、MRIガイド下集束超音波治療 (FUS: Focused ultrasound) なども使用可能となって、PD診療も大きく変貌しようとしている。このような状況から、改訂作業を行い、追補版 (資料5,9) として研究班Hpに公開した (資料3: <http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/>)。

#### F) 一般への啓発活動

行政とも連携し、コロナ感染状況の中、一般への研修会・講演会活動を進めた。

### 7) 大脳皮質基底核変性症 (CBD)

#### A) 指定難病としての協力・対応

臨床調査個人票の改訂、難病情報センターホーム

ページ指定難病情報の定期更新に協力した。

#### B) J-VAC研究

大脳皮質基底核症候群 (corticobasal syndrome : CBS) におけるArmstrong基準の感度、4R-tauopathyの診断基準の感度は高く、より特異度の高い診断基準の作成が求められている。

Japanese validation study of cortico- basal degeneration 研究 (J-VAC study) に登録され、遺伝子・生化学・病理学的にCBDと診断された32例、および、最終臨床診断がCBS/CBDであったCBD mimics 32例において生前の臨床所見を検討し、臨床診断基準を提案した (資料6)。

本CBD臨床診断基準 (案) の感度はpossible 74%、probable 48%、特異度は possible 41%、probable 95%であった。

#### C) レジストリ (JALPAC) 研究 (資料8)

CBDはPSPと同じタウオパチーであり、JALPAC研究においてレジストリ研究も進めている。CBS群、RSとCBS臨床診断基準を満たすPSP/CBS群において病初期の急速な進行・増悪が顕著であり、運動症状のみならず認知機能も予後予測因子として示された。

#### D) 特定医療費受給者数からみたCBDの患者動向

2015年 (CBD: 3, 952人) から2020年 (CBD: 4, 517人) にかけて増加傾向にあった。特に高齢者層 (75歳以降) での患者数の増加が認められた。

#### E) 神経病理学的検討

CBDにおいて検討され、神経細胞脱落と神経細胞TDP-43の蓄積が有意に相関し、神経変性とTDP-43病理との関連を明らかにした (論文発表10、11)。

#### F) 診断の手引きの作成

研究班Hp (<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/>) に掲載した「大脳皮質基底核変性症 (CBD) の診療の手引き」 ([http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/pdf/files/716880CBD\\_20220328.pdf](http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/pdf/files/716880CBD_20220328.pdf)) の普及・宣伝を勧めた (資料9)。

### 8) Huntington病 (HD)

#### A) 指定難病としての対応

指定難病臨床調査個人票の改訂、難病情報センターHpの定期更新に協力して実施した。

#### B) レジストリ (資料8)

本研究班として参加する難病プラットフォームに進める予定で、京都大学への倫理申請を行い、レジストリを開始した。

#### C) 診療GL (資料9)

令和2年7月に発行した「Huntington病の診断、治療、療養の手引き」を、研究班Hpに掲載して、普及に努めた ([https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsnt/37/1/37\\_61/\\_article/-char/ja](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsnt/37/1/37_61/_article/-char/ja))。

### 9) 神経有棘赤血球症 (NA)

#### A) 指定難病としての対応

指定難病臨床調査個人票の改訂、難病情報センターHpの定期更新に協力して実施した。

#### B) 診断基準の改訂に向けて、自然歴の検討

これまでに分子診断が確定した39例の日本人有棘赤血球舞踏病患者と10例の日本人McLeod症候群患者の担当医に神経有棘赤血球症に対する追跡調査個人票を送付し、23例の有棘赤血球舞踏病患者、6例のMcLeod症候群患者の調査票を回収した。それらのうち、18例の有棘赤血球舞踏病患者と6例のMcLeod症候群患者に対する追跡調査個人票の集計を行った。4例の有棘赤血球舞踏病患者の死亡例があった。

上記解析を進め、わが国における自然歴を明らかにする。

#### C) 診療の手引きの作成への検討

診療の手引きの作成について検討を開始し、当研究班Hpに掲載してある手引き (<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/yuukyokusekkekyuu.pdf>) の改訂に向けて検討を開始した。

### 10) Charcot-Marie-Tooth病 (CMT)

#### A) 指定難病としての協力・対応

臨床調査個人票の改訂、難病情報センターホームページ指定難病情報の定期更新に協力した。

B) 患者レジストリCMTPR研究を進めてCMT患者の疫学的情報を明らかにした (資料8)。

C) 家庭用電気刺激 (EMS) 運動機器の有用性に関する検討

CMT患者において、EMSの臨床試験を開始した。

## 11) 特発性基底核石灰化症 (IBGC)

### A) 指定難病としての協力・対応

臨床調査個人票の改訂、難病情報センターホームページ指定難病情報の定期更新に協力した。

### B) 遺伝子解析

エビデンス創出のため、PDGFB変異患者の語りに基づく質的研究を行った。患者の診察、また、家族例、いとこ婚など特殊な症例で、研究目的に遺伝子解析を行った。

### C) レジストリ研究 (資料8)

IBGCの難病プラットフォームへの登録を整備して登録可能となり、今後、登録作業を進める。

### D) 診療の手引きの作成

「脳内石灰化症診療の手引き2021」を基盤として、特発性基底核石灰化症に特化して、療養・ケアに重点を置いた「特発性基底核石灰化症の診療・療養の手引き」を作成した (資料7, 9)。

E) 治療への応用も含めた研究成果も得られ、報告した (論文発表12)

## 12) 脊髄空洞症

### A) 指定難病としての協力・対応

臨床調査個人票の改訂、難病情報センターホームページ指定難病情報の定期更新に協力した。

### B) レセプトデータによる移行期医療の検討

遺伝性ジストニア、CMT、SMAにおいて移行期にさしかかる患者が受診している診療科やその診療内容について調査し、本庄を含めた疾患毎の移行期医療の現状を検討した。疾患毎に、成人科への移行を阻害する要因が異なる可能性があることが指摘できた。

## 13) 脊髄髄膜瘤

### A) 指定難病としての協力・対応

臨床調査個人票の改訂、難病情報センターホームページ指定難病情報の定期更新に協力した。

### B) 小児成人期移行医療の検討

脊髄髄膜瘤患者を診療している可能性がある全国の脳神経外科医療機関にアンケートを送付し、令和3年度中に出生した脊髄髄膜瘤患者数や18歳以上の

脊髄髄膜瘤患者数、指定難病申請の有無を調べた。

アンケート回収率は送付した395施設中209施設で52.9% (初回調査: 52%) であった。申請に関する認知度は「知っている」が59.3% (初回調査: 18.8%)、

「知っているが制度がよくわからない」・「知らない」が35.8% (初回調査: 79.4%) であった。申請上の問題点を指摘した施設は89施設あり、多くが電子申請の必要性、調査内容の簡略化、毎年更新の不要さであった。脊髄髄膜瘤患者の指定難病申請に関する認知度が向上していることが明らかになった。

### C) レセプトデータの解析

556名の脊髄髄膜瘤患者における手術回数、水頭症に対する脳脊髄液Shunt術・ドレナージ術などについて解析した (論文発表13、14)。

### D) 遺伝子解析

遺伝子解析は30名を超える脊髄髄膜瘤患者の全ゲノム解析を終え、候補遺伝子の機能解析を実施した。現在、さらに30名の脊髄髄膜瘤患者、ならびに類縁疾患である脊髄脂肪腫患者80名の解析を行っている。

### E) 診療ガイドラインの作成 (資料9)

スコープ、クリニカルクエスション、文献検索を終えた。システマチックレビューのまとめに移行し、推奨を作成している。

## 14) 遺伝性ジストニア

### A) 指定難病としての対応

指定難病臨床調査個人票の改訂、難病情報センターHpの定期更新に協力して実施した。

### B) 指定難病診断基準に関する検討

指定難病におけるNBIAとの構成疾患の調整を行った。これまで指定難病の「120. 遺伝性ジストニア」においては、「DYTシリーズ」と「NBIAシリーズ」を含んでいたが、後者は指定難病番号121に移行し、「DYTシリーズ」のみとするよう、検討を進めている。

### C) 臨床的解析

ジストニアの白質微細構造を反映するMRI拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging: DTI) に基づくジストニア白質微細構造ネットワークを検討し、本手法がジストニア診断に寄与する可能性が推定された。

#### D) レジストリ (資料8)

ジストニアコンソーシアム研究において、すでに1,700例を超える症例を収集した。不随意運動症例のコンサルテーションや症候学的評価を行い、遺伝要因が疑われた場合には、ジストニア遺伝子解析・全エクソーム解析を行った。

#### E) 診療GL (資料9)

平成30年に発行しており、その普及を進めた。

#### F) 移行期医療

遺伝性ジストニアについて小児専門医にアンケート調査を行い、DYT5ジストニアについては大きな問題がみられない実情が把握できた。地域的な課題もあると推察もされ、引き続き検討していく必要性も指摘された。

### 15) 脳内鉄沈着神経変性症 (NBIA)

#### A) 指定難病としての対応

指定難病臨床調査個人票の改訂、難病情報センターHpの定期更新に協力して実施した。

#### B) 指定難病における疾患構成に関する検討

指定難病において、金属代謝に関連するNBIAは、遺伝子の異常によりジストニア症状を含む様々な症状を来す疾患である「DYT シリーズ」に属する群と共に「120 遺伝性ジストニア」に含まれていた。このNBIAの中に「NBIA 3」として「神経フェリチン症」が含まれていた。このため、「神経フェリチン症」は「120 遺伝性ジストニア」の中の1疾患として、あるいは、「121 神経フェリチン症」として、指定難病の中で重複していた。そこで、「120 遺伝性ジストニア」はDYTシリーズのみとし、NBIAシリーズはここから分離して「121」に移動して「121 脳内鉄沈着神経変性症 (NBIA)」として記載することを提案し、整理・検討を進めている。

#### C) 遺伝子解析に関する検討

簡易エクソームを用いた遺伝子解析などを含めたNBIAの遺伝子診断システムを検討した。

#### D) 診療GLの検討 (資料9)

NBIA診療GLの策定について、作成作業を進めている。なお、診療GL策定後に、患者介護者向けの「NBIA療養の手引き」の作成を行う予定である。

E) NBIA、特にオートファジー機能不全により発症するSEBDA/BPAN、Vici症候群の検討

- a) 本年度より新たに2名の小児科医の参加を得て、連携して本研究を進めた。脳神経内科医と小児科医が連携してこれらの疾患の研究を進めた。班会議において、小児科医と脳神経内科医がface to faceにて意見交換を進めた。
- b) 確定診断には遺伝子検査が必要であるが、保険収載されていないため、未診断例も多く存在すると考えられている。
- c) これらの検討に基づき、Vici症候群診断基準を作成し、この診断基準を用いて実施した全国疫学調査の結果を、現在解析中である。
- d) 疾患レジストリを構築し、登録を開始した。
- e) レジストリ周知、疾患啓発、遺伝子診断受託などを目的とした、患者医療従事者向けサイトを公開、およびリーフレットを作製した。
- f) 医療従事者、一般向け啓発サイトを公開し (<https://www.jichi.ac.jp/autophagy/>)、適宜、新着情報をアップデートした。配布用リーフレットを作製して、関係機関に送付した。
- g) 遺伝学的解析を実施した日本人7家系9名について臨床的、遺伝学的結果を検討した。
- h) 治療法開発に向けて、検討を進める

### 16) Perry病

#### A) 指定難病としての協力・対応

臨床調査個人票の改訂、難病情報センターホームページ指定難病情報の定期更新に協力した。

#### B) 指定難病Perry病診断基準の検討

2018年に国際診断基準が作成され発症例の報告が増加していたが、現在、国際診断基準の改定に向けて検討が進められている。

#### C) 今後の検討予定

上記の国際診断基準改訂後、早期診断・予後予測バイオマーカーの検討、重症度分類の検討、診療ガイドライン作成に向けての検討を予定する。

### 17) 前頭側頭葉変性症 (FTLD)

#### A) 指定難病としての対応

指定難病臨床調査個人票の改訂、難病情報センターHpの定期更新に協力して実施した。

#### B) レジストリ研究：FTLD-J研究（資料8）

脳神経内科施設と精神科施設合同のレジストリFTLD-Jの登録を継続して進め、212例の登録が行われた。年2回の症例検討会を実施している。

### 18) 紀伊ALS/Parkinson認知症複合（紀伊ALS/PDC）

A) レジストリ研究、診療情報・生体試料収集を進めた。既登録症例の追跡調査に加えて3例の新規患者について登録を行った。生体試料の収集（JALPA C）について3例の新規登録を行った（資料8）。血液バイオマーカー解析、腸内細菌解析、proteomics解析、prion活性解析、脳内蓄積蛋白質cryo電顕解析、患者由来iPS細胞の解析を進めている。定期的に現地を訪問し、患者の臨床情報、生体試料の収集を行った。

B) 自然史として、症例毎の経過にばらつきが大きいことが明らかになった。

C) Apo E遺伝子多型とtauおよびA $\beta$ 病理との関係を明らかにし、ApoE2 アレルがtau病理を促進することが示された（論文発表15）。

### 19) 家族性本態性振戦（重症）（ET）

既に選定した診療GL作成メンバーでCQを分担し、推奨文・回答文の原案を作成した。メールで意見交換すると共に、作成関係者によるWeb検討会議を実施してGL改訂案を作成した。GRADEシステムに該当するCQの推奨度について投票形式による意見交換を進めた。投票結果を踏まえて推奨文や解説を修正し、近く、完成予定である（資料9）。

### 6. 神経変性疾患全体としての横断的検討

A) 遺伝子診断実施体制整備を検討した。アカデミアの研究室で網羅的ゲノムシーケンス解析の結果を診療に提供するために、衛生検査所の登録を行い、次世代シーケンサーを用いたゲノムシーケンス解析・インフォマティクスパイプラインの全体を内製で整備し、内部・外部精度管理システムを整備した。神経疾患のクリニカルシーケンスシステム構築にお

ける情報提供を行った。

B) ALS、SBMA、SMA、CMTなどの神経変性疾患のリハビリテーションにおけるサイバニクス（HAL）治療は神経可塑性を促し、HALを脱いだ後に歩行改善が得られる。HAL 医療用下肢タイプに関して2023年3月2日までに合計症例登録数が191例（変性班の該当疾患は48例）に達している。

C) 難病医療ネットワーク事業並びに難病診療連携コーディネーター（難病Co）の実態を明らかにするために、アンケート調査を施行した。常勤の割合や正職員の割合が増加しており、業務環境としては改善傾向にあることが示唆された。しかし、勤続月数の平均が49.5か月と、2017年調査時の52.5か月からほとんど変化がなく、業務環境の改善が必ずしも勤続期間の延長にはつながっていなかった。難病Coのサポート体制に関しては、スーパーバイザーがいると回答した割合が52%（2017年は61%）、メンタルサポーターがいると回答した割合が63%（2017年は71%）と低下していた。勤続1年以下の難病Coに限ると、スーパーバイザーがいると回答した割合が31%（2017年は70%）、メンタルサポーターがいると回答した割合が54%（2017年は67%）とさらに低下が顕著であり、難病Coの孤立化が懸念された。

D) ブレインバンクの構築・拡充を進めた。開頭剖検の生前同意システムによる剖検について、大阪大学脳神経内科ではPDは11例（令和4年末時点）において半脳凍結を行った。

#### E) 神経病理学的解析

純粋自律神経不全症は、孤発性・成人発症・緩徐進行性自律神経系変性疾患で、剖検は稀であるが、今回、本研究班会議において、報告された。黒質所見が軽く、線条体Lewy小体病理は相対的に軽度、青斑核の神経細胞脱落が高度で、食道Auerbach神経叢・交感神経節病変が強かった。DLBで指摘されている海馬CA2神経突起・神経細胞体Lewy関連病理の出現を認め、進行期のDLBへの進展が推察された。

Globular glial tauopathies (GGT) は新しい4リピートタウオパチーの疾患概念で、多彩な臨床病理像が報告されている。GGTの臨床病理学的特徴を抽出することを目的に、病理学的にGGTと診断された8例

を解析した。8例の臨床診断はPSP, AD, SCD, ALS-D, CBS, FTD, PLSなどであり、大脳皮質の病変分布は中心前回を含む前頭葉病変を88%, 皮質脊髄路変性を75%, 皮質病変の左右差を75%、側頭葉に強い変性を25%に認めた。GGTでは高率に中心前回と錐体路変性を伴うことが確認され、臨床的に、ALS・PLS・CBSなどとの鑑別が重要になると考えられた。

#### F) 共同研究グループ活動<sup>o</sup>

本研究班では共同研究組織の育成にも協力してきており、JaCALS、JALPACなどのレジストリ研究で実績をあげてきた。さらに、AMEDなどの研究班との連携や共同研究の提案などを進めるため、担当19疾患を4グループに分け、意見交換や情報交換をしながら共同研究を検討していく体制を整えた。PDではいくつかの共同研究が進んでおり、小児成人期移行医療に関する検討では、共同でレセプトデータを入手し、解析を進めた。

G) 小児成人期移行医療に関する検討：SMA、遺伝性ジストニア、CMT、脊髄空洞症、脊髄髄膜瘤などの小児成人期移行医療に関して、JMDCよりレセプトデータを入手して検討した。すでに、論文印刷中の成果も出ている。

#### H) 遺伝子診断を巡る問題点に関する検討

前年度から遺伝子診断のありかた、着床前遺伝子診断、病因遺伝子の同定に伴う治療における遺伝子診断のあり方について論議を進めてきた。また、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・新生児スクリーニングなどの論議にも参加して検討を行い、これらに関する意見について、関連学会である日本神経学会に提出した。このような流れにて、今後、本作業は日本神経学会のワーキンググループに引き継がれて対応されることになり、本研究班による関連学会への提言により学会に対応してもらうことになった。

### 7. 研究ワークショップ、班会議

令和4年12月2日（金）-3日（土）に、JA共済ビルカンファレンスホールにおいて班会議を開催した（資料1）

令和4年7月8日（金）に、Web会議により班会議を

開催した（資料2）

### 8. 研究班ホームページ（Hp）

（資料3. <http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/>）

研究班Hpにより、本研究班に関する活動や神経変性疾患の周知・広報活動として進めた。これまでに作成してきた「診療ガイドライン」・「診療の手引き」の掲載や案内、PSP・PD・CBD・HD・FTLD・紀伊ALS/PDCに関する患者・介護者向けの「療養の手引き」・「ケアマニュアル」を掲載して普及を図った。

### 9. 指定難病の診断基準・重症度の見直し・修正に向けての検討、指定難病としての協力・対応

指定難病の各種疾患に関する診断基準・重症度についての見直し・修正について、引き続き検討を行った。

令和4年度には、本研究班が対応している指定難病17疾患について、臨床調査個人票の改訂、難病情報センターホームページ指定難病情報の定期更新に協力して意見を提出した。

### D. 考察

難治性疾患克服研究事業が、平成26年度に大きく変わった。本研究班は「神経変性疾患領域」の政策研究を担当し、関連する実用化研究班などの研究班や関連学会と連携し、診断基準・診療GLの作成・改訂・普及、疫学・レジストリ研究、患者調査などを行った。令和4年度に行った本研究班の政策研究について、本研究報告書でも示したように、概ね計画を達成できた。

### E. 結論

令和4年度には、関連学会である日本神経学会や日本神経治療学会、関連する実用化研究班などと連携して我が国における神経変性疾患全体、並びに担当各疾患に関する政策研究について検討を進めた。

診断基準や重症度の次の改訂に向けて患者データ収集を継続し、より適切な診断基準の作成に向けての検討を行った。

診療ガイドラインについては、未作成疾患につい

ては作成作業を進め、すでに作成して発行した疾患については普及に努めると共に、改定に向けての取り組みも行った(資料9)。患者・家族・一般向けのマニュアル・手引きを、研究班Hpに掲載して普及に努めた(資料9)。

神経変性疾患各疾患に関するレジストリ研究も進めた(資料8)。

令和4年度には、本研究班が対応している指定難病17疾患について、臨床調査個人票の改訂、難病情報センターホームページ指定難病情報の定期更新に協力して意見を提出した。

また、遺伝子診断に関わる着床前診断などの課題については、本研究班から関連学会に意見を提出して対応を依頼し、関連学会との連携による対応を進めた。

研究班Hp(資料3)により、本研究班の活動についての周知を図り、研究成果の情報公開を進めた。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Suzuki YI, et al. Relationship between motor cortical and peripheral axonal hyperexcitability in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, (in press).

2) Fukushima K, et al. Early diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis based on fasciculations in muscle ultrasonography: A machine learning approach. *Clinical Neurophysiology*, 140: 136-144, 2022.

3) Oki R., et al. Efficacy and Safety of Ultrahigh-Dose Methylcobalamin in Early-Stage Amyotrophic Lateral Sclerosis. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 79:575-583, 2022.

4) Haji S, et al. An Exploratory Trial of EPI-589 in Amyotrophic Lateral Sclerosis (EPIC-ALS): Protocol for a Multicenter, Open-

Labeled, 24-Week, Single-Group Study. *JMIR Res Protoc.* 12: e42032, 2023.

5) Ito et al. Epidemiological investigation of spinal muscular atrophy in Japan. *Brain Dev*, 44: 2-16, 2022.

6) Ogawa M, et al. Current Status of Telemedicine for Parkinson's Disease in Japan: A Single-Center Cross-Sectional Questionnaire Survey. *J Mov Disord.* 15: 58-61, 2022.

7) Kimura I, et al. Neural correlates of impulsive compulsive behaviors in Parkinson's disease: A Japanese retrospective study. *NeuroImage: Clin.* 2022.

8) Matsubara T, et al. Autopsy Validation of the Diagnostic Accuracy of <sup>123</sup>I-Metaiodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy for Lewy Body Disease. *Neurology*, 19: 2022.

9) Baba T. et al. Effect of donepezil for dementia prevention in Parkinson's disease with severe hyposmia (The DASH-PD study): A randomized long-term placebo-controlled trial. *eClinicalMedicine*, 14:51, 2022.

10) Sainouchi M, et al. Brain TDP-43 pathology in corticobasal degeneration: topographical correlation with neuronal loss. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 48(3):e12786, 2022.

11) Yoshida M, Akagi A, Miyahara H, Riku Y, Ando T, Ikeda T, Yabata H, Moriyoshi H, Koizumi R, Iwasaki Y. Macroscopic diagnostic clue for parkinsonism. *Neuropathology*, 42: 394-419, 2022.

12) Inden, M. et al. Role of phosphate transporter PiT-2 in the pathogenesis of primary brain calcification. *Biochem Biophys Res Commun*, 640: 21-25, 2022.

13) Nonaka M et al. Number of surgeries performed during the lifetime of patients with myelomeningocele. *J Neurosurg Pediatr*, 1-9, 2022.

- 14) Nonaka M et al. Current status and challenges of neurosurgical procedures for patients with myelomeningocele in real-world Japan. Childs Nerv Syst, 2022.
- 15) Sasaki R, et al. APOE alleles with tau and A pathology in patients with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex in Kii peninsula. Neurology, 99: e2437-e2442, 2022.

## 2. 資料

- 1) 令和4年度班会議（令和4年12月2日-3日）班会議プログラム
- 2) 令和4年度ワークショップ（令和4年7月3日）ワークショップ プログラム
- 3) 研究班ホームページ（Hp）  
(<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/>)
- 4) 脊髄性筋萎縮症（SMA）診療の手引き（2022年10月31日発行）
- 5) パーキンソン病の療養の手引き（2016年改訂版の追補版：2023年2月発行）
- 6) 大脳皮質基底核変性症（CBD）の臨床診断基準（案）
- 7) 特発性基底核石灰化症の診療・療養の手引き2023
- 8) レジストリ、コホート研究の進捗状況
- 9) 診療ガイドライン、マニュアル、手引きの作成状況

## H. 知的所有権の取得状況1.

### 1. 特許取得

1) 出願番号：2021-040682（東京女子医科大学番号：TW0347、シスメックス株式会社番号：PTM-16816）  
出願年月日：2021年3月12日  
権特許出願人：学校法人東京女子医科大学、シスメックス株式会社  
発明人：齋藤加代子、大月典子、前川貴則

2) 出願番号：特願平09-041604

発明の名称：筋萎縮性側索硬化症治療剤

出願日（優先日）：平成9年2月10日（特許権残存期間：日本ではなし；米国では10ヶ月）

審査請求：権利化済み

出願人（特許権者）：梶 龍児（徳島大学に譲渡）、  
エーザイ・アール・アンド・ディー・マネージメント（株）

発明者：梶龍児

出願国：日本

成立国：日本、米国

3) 出願番号：国際PCT/JP2022/44719

名称：「鉄蓄積性神経変性疾患の治療のための組換えアデノ随伴ウイルスベクター」

出願日：2022年12月5日出願

村松一洋、月田貴和子、村松慎一、山形崇倫  
自治医科大学

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし