

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<sup>1)</sup>

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, 進行性核上性麻痺:PSP, 大脳皮質基底核変性症:CBS, 脊髄性筋萎縮症:SMA, 遺伝性ジストニア（神経鉄沈着変性症:NBIA を含む）の診療ガイドライン策定に携わり発行した。同時に、HD, 神経有棘赤血球舞踏病: NAC, 遺伝性ジストニア（NBIA 含む）については厚生労働省難病個票，診断基準の作成，難病ホームページの改定を行った。遺伝性ジストニアについては遺伝性ジストニアから 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，書類については令和 5 年 3 月に提出，令和 6 年度に施行予定となった。パーキンソン病 PD の療養の手引き 2016 追補版につき，高橋班員に協力し，発行した。

個別では 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った。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「かずさ」での検査が実施できるようになった。筋萎縮性側索硬化症:ALS, PSP, CBD についてはレジストリに協力するとともに，行政と連携した広報活動に努めた。

横断研究では遺伝子診断を巡る問題としては着床前遺伝子診断 PGT-M について議論し，班研究から日本神経学会としての活動に移行した。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。移行医療については 2021～2022 に当班で研究を行ったが，日本神経学会の移行医療検討会へ研究の軸足を移すこととなった。

A.研究目的

1. 診療ガイドライン発行：ハンチントン病:HD, 進行性核上性麻痺:PSP, 大脳皮質基底核変性症:CBS, 脊髄性筋萎縮症:NBIA を含む）の診療ガイドラインの発行を行う。
2. 難病診断基準，難病個票の改訂，および難

病情報センターに関する活動：

ハンチントン病:HD, 神経有棘赤血球舞蹈病:NAC, 遺伝性ジストニア（神経鉄沈着変性症:NBIA を含む）の難病診断に関する診断基準の改訂, 難病個票の改訂作業に携わると共に, 難病情報センターの情報を更新する.

### 3. 広報活動：

筋萎縮性側索硬化症:ALS, パーキンソン病:PD, PSP, CBS などパーキンソン関連疾患について行政と共に広報活動を行う. PD については療養の手引きの追補版を発行する.

### 4. 横断研究：

着床前遺伝子診断:PGT-M, 移行医療については現状に関する調査を行うと共に日本神経学会のあり方委員会と調整しながら実行する. また, 当班の関与する疾患について各医員の COI について, 神経変性班としてのガイドライン統括医員長としての活動を開始する.

### 5. 個別研究：

HD について研究の現状を把握すると共に, 我が国の HD 友の会との関係を密接にして, 国際共同治験への参画などを模索する. レジストリについては難病プラットフォームに参加する異なり, 班として京都大学の倫理審査を受審する. 研究承認後レジストリを開始する.

## B.研究方法

### 1. 診療ガイドライン発行：

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.

2. 難病診断基準, 難病個票の改訂, および難病情報センターに関する活動：

厚生労働省からの依頼に基づき難病診断基準の改訂, 難病個票の改訂を行う. これに付随して難病情報センターの疾患情報を更新する.

なお, 難病の診断基準, 申請書の改訂については, 他疾患の診断基準と統一化についても配慮して行う. また, 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, 遺伝性ジストニア (NBIA 含む) については日本神経学会運動障害部門の承認を得る.

### 3. 広報活動：

ALS, PD およびその関連疾患である PSP, CBS については, 保健所を含む地域医療との協調を旨とし, 広報活動を継続して行う.

### 4. 横断研究：

については日本産婦人科学会, 小児神経学会との意見調整に関与する. 移行医療については現状に関する調査を行うと共に日本神経学会のあり方委員会と調整する. また, 当班の関与する疾患について各医員の COI について, 依頼があった場合には神経変性班としてのガイドライン統括医員長としての活動を開始する.

### 5. その他：

個別研究として HD について療養の手引きの改定, 診療ガイドラインの改定について模索する. 国際的な HD 研究の進捗の状況を基に, 国際共同治験への参画を模索する. 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.

(倫理面への配慮)

ガイドラインについては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. その他の活動については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. 診療ガイドライン発行：

HD, PSP, CBS, 遺伝性ジストニアについて診療ガイドラインを班長と共同して発行した。SMA については委員の COI の問題が生じ、ガイドラインではなく診療の手引きとして発行した。

2. 難病診断基準, 難病個票の改訂, および難病情報センターに関する活動:

厚生労働省からの依頼に基づき HD, NAC, 遺伝性ジストニア(NBIA 含む)の難病診断基準の改訂, 難病個票の改訂に携わった。改訂を前に日本神経学会運動障害部門の承認, 日本神経学会理事会の承認を受けた。難病の診断基準改定に伴い, 難病個票の改訂に関与し, これらの改訂に付随して難病情報センターの疾患情報の更新を行った。

なお, 遺伝性ジストニアから NBIA を分離し神経フェリチン症と統一して NBIA とすることを要望していたが, 令和5年になり, 実現のための作業が開始され, 書類を作成し, 提出した。令和6年度には実行となる見込みである。これにより臨床現場での混乱, 小児難病からの移行が速やかとなることが期待される。

また, 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, 協議を行い, 青年期から成人発症の SMA と出生時あるいは胎児時に発症する超早期発症型との差別化を図った。

3. 広報活動:

ALS, PD およびその関連疾患である PSP, CBS については, 保健所を含む地域医療との協調を旨とし, 広報活動を継続して行った。コロナ禍により中断しており, 久しぶりに講演会を開催することができ, 好評であった。

4. 横断研究:

PGT-M に関し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, コンセンサスを得ながら実行した。さらに, 日本産婦人科学会, 小児神経学会との意見調整を行っ

た。当初 PGT-M の対象疾患から「成人期に達する前に生命の危険・・・」という文言を省くという様な日本産婦人科学会の結論であったが, 作業グループから日本神経学会に意見書を提出し, 日本神経学会として文言を省くのは現場の混乱を招くこと, 治療に関する研究は進捗しつつあることなどを提言し, PGT-M としては疾患の特殊性, 患者の個別性に合わせた意見書 A を学会として作成することとなった。このため, 作業部会は日本神経学会のワーキンググループに移行することとなり, 班会議としての活動は終了となった。

移行医療については現状に関する調査を行ったが, 疾患により現状は様々であることが調査から明らかとなった。基本は多臓器疾患であるか, 神経系のみの病態か, 神経である場合には知的機能を合併するか否かにより対応する診療科の多寡が異なり, 対応する診療科が多いほど対応が困難となりやすいことが明らかとなった。移行医療についても日本神経学会移行医療委員会との共同作業となり, 本班会議とは分離することとなった。

ガイドライン作成に関しては, 当班の関与する疾患について各医員の COI のあり方について問題となった。これにより, 班長から当班会議におけるガイドライン統括委員会が作られ, 依頼があった場合には神経変性班としてのガイドライン統括医員長としての活動を開始した。

5. その他:

1) HD 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。また, 令和5年になってから, 神経変性班事務局への質問などが相次ぎ, HD について療養の手引きの改定, 診療ガイドラインの改定の時期と思われた。よって, 次期班長の下での作業を開始

すること、神経治療学会との協議をおこなうこととした。

b. HD 患者レジストリシステム：HD の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、研究班事務局から京都大学の倫理審査を受審した。令和4年暮れに承認され、現在、難病プラットフォームおよび松江医療センターの担当者と協議中であり、方策を決定後レジストリを開始することとした。

c. HD の治療については *HTT* に対する antisense oligonucleotide：ASO 療法が開始されたが、残念な結果となった。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 の発現低下には病状の改善効果はなく、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。

現時点では定位脳手術による small molecule 注入療法が開始されているが、at risk 者の意見を聞くといきなり頭に注入はしたくないという意見が大勢を占めたので、この臨床試験については経過報告に注視することに留めた。今後も国際的な HD 研究の進捗の状況を鑑みながら、情報収集と情報発信を行い、国際共同治験への参画を模索していく必要がある。

## 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主導で検査会社「かずさ」による検査システムが構築中できた。

c. 難病法対象疾患としての遺伝性ジストニアと NBIA について：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ていたが、NHK の放送を契機に変更に関して進捗がみられた。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。令和5年になり書類の整備が終了し、令和5年度にこの変更が承認される見込みとなった。

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6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。また、新班員となった村松委員の NBIA グループへの参入もあり、充実してきたと思われる。

## 4) PSP, CBS 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) PD 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した。広報活動についてはコロナ蔓延下で令和4年度に再開した。また、高橋班員に協力して「パーキンソン病の療養の手引き 2016」の追補版を発行した。

6) ALS 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下で令和4年度に再開した。

7) SMA 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。ブ

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

HD, NAC, 遺伝性ジストニア (NBIA を含む) 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、HD 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、PSP 診療ガイドライン、CBS 臨床ガイドラインの策定に関与した。これと同時に、難病法における HD, NAC, 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。遺伝性ジストニアについては NBIA グループへの参入もありを分離し、神経フェリチン症と合体させ NBIA として難病法指定疾患とすることについて作業を開始することができた。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、分離、統合が行われることが想定される。

今後の臨床研究に向けて HD, 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。HD 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