

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、分類、診断基準や重症度分類の作成・改訂、診療ガイドラインなどの改訂・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 龍兒
 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基盤的調査研究班」(以下、「神経変性班」)では、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。

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(資料4)。
- 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(Hp)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6)、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。また、診断に関する倫理的課題などについても検討し、関連学会などに意見を連絡した。

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) 診療ガイドライン (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1, 2)。

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GL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GL担当項目、GL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GL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。

11) 神経変性疾患における移行期医療についても検討した。同時に、小児科との連携も考慮した研究体制にて研究を進めた。

12) 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 (資料3)。

13) 研究班の令和4年度研究について、12月に班会議を開催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。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7)。

(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

研究結果を下記に示す。なお、それぞれの分担研究者による分担研究の詳細については、各班員の分担研究報告を参照されたい。

1. 指定難病の疾患名変更、診断基準・重症度分類の修正、疾患分類の変更に関する検討と意見提出

令和3年度には指定難病の診断基準・重症度分類についての見直しを含めた検討がされた。神経変性班が担当する19疾患のうち17疾患 (SBMA、ALS、SMA、PLS、PSP、PD、CBD、HD、NA、CMT、IBGC、脊髄空洞症、脊髄髄膜瘤、遺伝性ジストニア、NBIA、Perry病、FTLD) が指定難病として指定されており、これまでの研究班における議論や意見交換を基に検討した。必要に応じて関連学会の承認を得て検討を進めた (資料4)。

疾患名 (脳内鉄沈着神経変性症: NBIA、Perry病) の検討、各指定難病が対象とする構成疾病の変更 (遺伝性ジストニアとNBIA)、各疾患の診断基準・重症度分類について確認・検討を行い、研究の進歩に伴って大きな変更を要す疾病、若干の字句や表現の修正、あるいは、変更しない場合も含めて、意見を厚生労働省難病対策課に提出した。修正に関しては、関連学会である日本神経学会や日本小児科学会・日

本小児神経学会の学会承認を得た。

1) 疾患名の変更：NBIA、Perry病

国際学会の動きや日本語訳などを考慮し、日本語疾患名について見直しを検討し、NBIA・Perry病の指定難病疾患名を変更し、意見を難病対策課に提出した。これまで、NBIA：neurodegeneration with brain iron accumulationの明確な日本語病名が明確でなかった。そこで、関係者と協議し、NBIA：「脳内鉄沈着神経変性症」、Perry病を用いることとして意見を提出し（資料4）、さらに、遺伝性ジストニアとNBIAについて、下記のごとく、対象とする指定難病構成疾患の変更を要望した（資料4）。

2) 指定難病の診断基準・重症度の修正

令和3年度に、指定難病の診断基準や重症度について見直しが検討され、意見を求められた。担当する神経変性疾患領域の指定難病17疾患の診断基準や重症度分類を検討し、必要に応じて修正して関連学会の学会承認を得、修正について難病対策課に意見を提出した。また、寄せられている意見・要望などについても、対応を検討した。結果として、SMA、HD、NA、CMT、IBGC、遺伝性ジストニア、NBIA、Perry病について修正した。これらの指定難病疾患の修正された診断基準・重症度は、現在、指定難病制度において使用されており、難病情報センターHpに掲載されている（資料4）。

なお、これらの修正により、現在の基準などによる認定とで、認定患者数にただちに大きな差が生じるとは考えにくいとの予測について、研究班内で検討して意見確認を行った。

3) 疾患分類の変更：遺伝性ジストニアと脳内鉄沈着症

指定難病「120. 遺伝性ジストニア」は、「DYTシリーズ」と「NBIAシリーズ」を含んでいた。「DYTシリーズ」は、遺伝子の異常によりジストニア症状を含めた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」としても示されていた。このため、「神経フェリチン症」は「120」と「121」において重複した位置づけとなっており、「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。

これらの議論から、「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）」として示すことを提案した。このような修正により、疾患の所属に関する重複をなくし、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。

2. 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おける協力

令和4年度には、担当17指定難病の臨床調査個人票の改訂、難病情報センターHp指定難病情報の定期更新に協力した。

3. 「潜在性二分脊椎症」の指定難病指定に関して

「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、これまでの経緯や状況などを回答した。

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連携協議

「沖縄型神経原性筋萎縮症」の診断基準修正案が、「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関連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・意見交換を行い、今後も継続して意見交換を実施していく予定になった。

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

現行のSBMAの診断基準・重症度を確認した。それに基づき、臨床調査個人票の改訂、難病情報セン

ターHp指定難病情報の定期更新に協力した（資料4）。

B) リュープロレリン酢酸塩使用SBMA例の臨床情報収集

酢酸塩使用SBMA例の臨床情報収集を、継続した。

C) SBMA女性保因者における病態の検討

女性保因者は、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減少がみられ、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・呼吸は、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と相関関係や各評価指標と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、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

「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 (M EXPRESS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、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

現行のALS診断基準・重症度を確認した。それらに基づき、臨床調査個人票の改訂、難病情報センターHp指定難病情報の定期更新に協力した。

B) ALSの診断基準・早期診断に関する検討

a) 診断基準に関する検討

国際的に報告され、2020年に新たに提唱されたALS診断基準 (Gold Coast診断基準) と、これまでに提唱されたALS診断基準 (改定E1 Escorial診断基準、Awaji診断基準) を比較し、Gold Coast診断基準は感度が変わらない一方、特異度が向上する可能性を確認した。

b) 上位運動ニューロン障害評価法としての閾値追跡法経頭蓋磁気刺激検査と、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ることにより、ALSの超早期診断・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, 2)。

c) 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た。

C) レジストリ (JaCALS) 研究 (資料6)

41施設が参加する多施設共同ALS患者レジストリ JaCALSにて、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得た。ゲノム・生物・数理的統計解析の研究者と臨床・ゲノムの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た。運動ニューロンの培養条件を最適化し、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 (論文発表3)。

b) 家族性ALS 161家系について、運動ニューロン疾患関連遺伝子を解析し、48.4% (78家系) に原因遺伝子変異を同定した。欧米人における遺伝子解析結果とは異なっており、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

ALSにおける認知機能障害の簡便な把握法としてALS-FTD-Questionnaire (ALS-FTD-Q)、Edinburgh cognitive and behavioral ALS screen (ECAS)の有用性を報告してきた(論文発表4)。それを踏まえて言語の簡易スクリーニング検査を完成させ、PC上での施行を可能とした(論文発表5)。

F) 神経病理学的解析

顕著な左右差を示す2症例を対象に、上位・下位運動ニューロンの病変の進展様式について解析し、臨床徴候に対応した病変の左右差が上位・下位運動ニューロンに認められ、対応したpTDP-43の蓄積が認められた(論文発表6)。

孤発性ALS剖検10例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診断前筋生検114例において33例がpTDP-43陽性筋内神経束を認め、全例が最終的にALSと診断された。pTDP-43陰性であった38例にALS例はなかった。筋生検所見はALSの早期診断に有用で、診断困難例で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

入院診断確定した265例を対象に診断確定までの期間を調査し、整形外科・一般内科初診例で脳神経内科初診例に比して初診—診断期間が長かった。脳神経内科でも確定診断に約半年を要した。発症早期の様々な治験が導入される現在、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) 病状説明・安楽死などに関するアンケート調査

病状説明時間は約45分が適切と考えられ、心理ケア・社会福祉やセカンドオピニオン等の支援的な話しが不安感を少なくし、安楽死に関して患者・家族の6割以上が法制度化を希望した(論文発表7)。

I) 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ALS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8)。

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9)。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た。

J) ALS診療ガイドライン作成(資料1)

日本神経学会と連携し、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、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、令和3年度に診断基準を改訂した(資料4)。それらを踏まえて、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た。

B) バイオマーカーの開発、臨床実態の評価と解析
イメージングフローサイトメトリ(IFC)によるSMNスポット解析法は、SMN2コピー数およびSMAタイピングと相関しており、SMAの重症度を反映するバイオマーカーとしての有用性を検証した。

2021年に保険収載された低分子薬リスジプラム27例で、投与前と比して運動機能改善を認めた。2023年4月に投与開始後1年ことになり、最終集計を行って論文投稿する予定である。

SMA治療薬有効性評価、自然史・臨床実態を把握し、診療アルゴリズム作成の基礎的データとするためにSMA患者の疫学調査を行った(論文発表10)。

C) 患者レジストリ(資料6)

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。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) 「脊髄性筋萎縮症(SMA)診療の手引き」を作成

し、公開した（資料1, 2-a）。

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

新PLS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診断基準であると評価した。

C) 臨床調査個人票の改訂に向けての検討

本班会議で実施してきた臨床調査個人票の解析では、一般に実施困難な検査法や回答に偏りが出ざるを得ない項目もあり、実際に即した診断法や記載項目、研究利用も考慮した改訂の必要性を指摘した。

PLSの重症度を評価する PLS Functional Rating Scale (PLSFRS)や有痛性筋痙攣を評価するColumbia Muscle Cramp Scale (CMCS)の妥当性を検討する共同研究が実施されており、これらをPLSの臨床調査個人票の改訂に反映させることも検討中である。

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6）

AMED実用化研究「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）と連携し、全国45施設による患者レジストリJALPAC: Japanese Longitudinal Biomarker Study of PSP and CBD 研究を進めた。初回登録例が400例を超え、複数回登録の経過登録は750例を超えた。臨床亜型に関する国際的基準と登録診断の合致率は低く、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、高い収集率が得られている。

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。

E) 診療ガイドライン（資料1、2-b）

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、ガイドライン策定に向けての臨床的検討（資料1）

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、臨床的解析研究が進行中である。

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を発症し（PD 11例、Lewy小体型認知症6例、多系統萎縮症1例）、引き続き67例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明確な変化は指摘できなかった。

c) ウェアラブルデバイスの開発

東京都一石川県間で、双方向性3次元遠隔診療システムを構築し、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11)。

d) PD関連疾患レジストリの設立と臨床的解析

PD関連疾患レジストリにおいて7年間で980例(2023年2月時)の臨床データを蓄積した。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や、PD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¹²³I-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12)。

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13)。

E) 療養の手引きの改訂(資料1,3)

「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、その後も、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た。このような状況から、追補版として研究班Hpに公開した(資料5: <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(資料5)

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、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5: 感度はpos-

sible 74%、probable 48%、特異度は possible 41%、probable 95%)。

C) レジストリ(JALPAC)研究(資料6)

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。病初期の急速な進行・増悪がみられ、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(3,952人)から2020年(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、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14)。

F) 診断の手引きの作成(資料1、2-c)

研究班Hp(資料7: <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)の普及・宣伝を進めた。

8) Huntington病(HD)

A) 指定難病としての対応

指定難病診断基準の改訂(資料4)、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6)

本研究班として進める難病プラットフォームに参加して倫理申請を行い、レジストリを開始した。

C) 診療GL(資料1、2-d)

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(資料7)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)。

9) 神経有棘赤血球症(NA)

A) 指定難病としての対応

指定難病診断基準の改訂(資料4)、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

分子診断が確定した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。本解析を進め、わが国における自然歴を明らかにする予定である。

C) 診療の手引きの作成への検討（資料1）

診療の手引きの作成について検討を開始し、当研究班Hp（資料7）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

診断基準の検討（資料4）、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研究を進めて疫学的特徴を明らかにした（資料6）。

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

診断基準の検討（資料4）、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

家族例やいとこ婚など、特殊な症例で遺伝子解析を行った。

C) レジストリ研究（資料6）

本研究班難病プラットフォームにおける登録を整備し、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1, 2-e）。

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15）。

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、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を指摘した。

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%）であり、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。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。

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、論文報告した（論文発表16、17）。

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1）

スコープ、クリニカルクエスチョン、文献検索を

終えた。システム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

指定難病診断基準の検討(資料4)、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6)

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1)

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。

G) 本症の診療ガイドラインについては、日本神経学会の「ジストニア診療ガイドライン2018」に記載されており、その検討・普及に協力した。

15) 脳内鉄沈着神経変性症(NBIA)

A) 指定難病としての対応

指定難病診断名・診断基準の改訂(資料4)、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、「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1)

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、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にて意見交換を行って検討を進めた。

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、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。

c) 疾患レジストリを構築し、登録を開始した(資料6)。

d) 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した(<https://www.jichi.ac.jp/autophagy/>)。

- f) 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。
- g) 今後、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

指定難病診断名の検討(資料4)、診断基準の検討(資料4)、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) レジストリ研究も進めた(資料6)。

D) 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GL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

脳神経内科と精神科合同のレジストリ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(資料6)。

C) 本症の診療ガイドラインは、日本神経学会が中心になって認知症関連6学会により作成した「認知症疾患診療ガイドライン2017」の中に記載されており、その普及活動に協力した。

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(JALPAC)について3例の新規登録を行った。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(資料6)。

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Aβ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18)。

19) 家族性本態性振戦(重症)(ET)

推奨文・回答文の原案を作成した(資料1)。メールで意見交換すると共に、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の推奨度に関する意見交換について投票形式により進め、その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。

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について、アカデミアの研究室における網羅的ゲノムシーケンス解析結果を診療に提供するために、登録を行って、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全体を整備した。内部・外部の精度管理システムを整え、神経疾患の臨床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治療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)について検討を行った。

C) 難病医療ネットワーク事業や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った。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つながっていなかった。サポート体制に関して、スーパーバイザーがいる割合が52%(2017年は61%)、メンタルサポーターがいる割合が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・拡充を検討した。

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。今回、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であった。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。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、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

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、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) JMDCよりレセプトデータを入手し、小児成人期移行医療に関して検討し、論文発表を行った (論文発表16、17)。

H) 遺伝性神経・筋疾患の発症前診断の現状を把握することを目的に、全国遺伝子医療部門連絡会議維持機関会員施設である129施設を対象に質問紙調査を実施した。87施設より回答があり、約6割の施設が発症前診断の実施までの手順を定めていた。現状の発症前診断体制への課題および体制構築において必

要な要因も検討した。今後本邦における発症前診断に関する標準的な手順書の作成が必要と考えられた。

I) 神経変性疾患領域では遺伝子診断を用いる疾患も多く、倫理的配慮も求められる。そこで、研究班内に「遺伝子検査に関わる諸問題を考える会」を設けて、意見交換を行った。日本産婦人科学会・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ついても検討を行い、関連学会である日本神経学会に意見を提出した。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った。

7. 当研究班の班会議、ワークショップ

1) 班会議

令和2年度班会議 (令和2年12月11日-12日) : Web会議により開催

令和3年度班会議 (令和3年12月3日-4日) : Web会議により開催

令和4年度班会議 (令和4年12月2日-3日) : 班会議 : JA共済ビル カンファレンスホールにおいて開催

2) ワークショップ

令和2年度ワークショップ : 新型コロナウイルス感染のため、中止

令和3年度ワークショップ (令和3年7月9日) プログラム : Webにて開催

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 : Webにて開催

8. 研究班ホームページ (Hp)

: 資料6 (<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。関連学会と協力して作成してきた「診療ガイドライン」・「診療の手引き」の掲載や案内、当研究班で作成したPS P・PD・CBD・HD・FTLD・紀伊ALS/PDCに関する患者・介護者・一般向けの「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・修正について検討した。本研究班が対応している指定難病17疾患に関して、令和3年度に、診断基準・重症度についての意見を提出し、令和4年度には、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

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、診断基準や診療GLの作成・改訂、周知・普及、疫学・レジストリ研究、患者調査などを行った。令和2～4年度に行った本研究班の政策研究について、概ね計画を達成できた。

E. 結論

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・重症度分類・疾患分類、疾患名など、担当疾患について検討した。また、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や重症度分類の作成に向けて検討を行った。

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a, b）。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b）。

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e）。

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6）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) Tohnai G, et al. 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.
- 4) Watanabe Y, et al. Cognitive and behavioral status in Japanese ALS patients: a multicenter study. *J Neurol*, 267: 1321-1330, 2020.
- 5) Watanabe Y, et al. The Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) for Japanese ALS and FTD patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 22: 66-72, 2021.
- 6) Sainouchi M, et al. Hemiplegic type ALS: clinicopathological features of two autopsied patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 92: 1014-1016, 2021.
- 7) Hirayama T, et al. Communicating the diagnosis: a survey of patients with amyotrophic lateral sclerosis and their families in Japan. *Acta Neurol Belg*, 122: 471-

- 478, 2021.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Ito et al. Epidemiological investigation of spinal muscular atrophy in Japan. *Brain Dev,* 44: 2-16, 2022.
- 11) 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.
- 12) Matsubara T, et al. Autopsy Validation of the Diagnostic Accuracy of ¹²³I-Metaiodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy for Lewy Body Disease. *Neurology,* 19: 2022.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) Nonaka M et al. Number of surgeries performed during the lifetime of patients with myelomeningocele. *J Neurosurg Pediatr,* 1-9, 2022.
- 17) Nonaka M et al. Current status and challenges of neurosurgical procedures for patients with myelomeningocele in real-world Japan. *Childs Nerv Syst,* 2022.
- 18) 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) 診療ガイドライン (GL)、マニュアル、手引きの作成状況
- 2) 各疾患の診療ガイドライン (GL)・手引き・マニュアル
- a) 脊髄性筋萎縮症 (SMA) 診療の手引き (令和4年 (2022年) 10月31日発行)
- b) 進行性核上性麻痺 (PSP) 診療ガイドライン 2020作成委員会: 進行性核上性麻痺 (PSP) 診療ガイドライン2020. *神経治療学,* 37(3): 435-493, 2020.
- c) 大脳皮質基底核症候群 (CBD) 診療マニュアル2022作成委員会: 大脳皮質基底核症候群 (PSP) 診療マニュアル2022. (http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/pdf/files/716880CBD_20220328.pdf)
- d) Huntington 病の診断, 治療, 療養の手引きガイドライン作成委員会: Huntington 病の診断, 治療, 療養の手引き. *神経治療学,* 37(1): 61-104, 2020.
- e-1) 脳内石灰化症: 診療の手引き2021
- e-2) 特発性基底核石灰化症の診療・療養の手引き2023
- 3) パーキンソン病の療養の手引き (2016年改訂版の追補版: 令和5年 (2023年) 2月発行)
- 4) 指定難病診断基準・重症度について修正後に学会承認を受けて意見を提出して検討した神経変性疾患 (令和3年度: 2021年度)
- 5) 大脳皮質基底核変性症 (CBD) の臨床診断基準 (案): 令和4年度 (2022年度) 報告

- 6) レジストリ、コホート研究の進捗状況
- 7) 研究班Hp (<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/>)
- 8) 班会議プログラム
- 令和2年度班会議
 - 令和3年度班会議
 - 令和4年度班会議
- 9) ワークショッププログラム
- 令和3年度ワークショッププログラム
 - 令和4年度ワークショッププログラム
- 10) 令和3年度ワークショップ講演報告書
- 曾根淳：神経変性疾患に関連する疾患の話題：核内封入体病
 - 森田光哉：PLS診療の話題と課題
 - 難波栄二：我が国における遺伝子診断検査の現状と課題
 - 勝野雅央、佐橋健太郎：多施設共同レジストリによる脊髄性筋萎縮症成人例の長期フォローアップ研究（jREACT-SMA）
 - 矢部一郎：成人期発症遺伝性神経・筋疾患における未発症遺伝子診断の現状と今後の課題
 - 齋藤有紀子：遺伝子診断検査における倫理的・法的配慮—日本における出生前・着床前検査の議論の歴史からみえること
 - 長谷川一子：対象疾患の拡大を目前とした着床前診断（PGT-M）に於いて脳神経内科医が求められる対応とその課題

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：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

3) 特許番号：特願2021-1007575

進行性核上性麻痺の臨床診断マーカーとしてのChromogranin B

出願年月日：2021/06/29

知的財産の内容：バイオマーカー、

権利者：鳥取大学

4) 特許願、特願2020-205320

双方向性3次元オンライン診療システム

出願年月日：2020年12月10日

発明者：順天堂大学：大山彦光、服部信孝、関本智子、日本マイクロソフト株式会社：千葉慎二

5) 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 龍兒（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：梶龍兒

出願国：日本

成立国：日本、米国

H. 知的所有権の取得状況

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

2. 実用新案登録 なし.

3. その他 なし