

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
総合研究報告書

神経核内封入体病(NIID)の臨床疫学調査および疾患概念確立に関する研究

研究代表者 曾根 淳 愛知医科大学 加齢医科学研究所 講師

研究要旨

NIIDが疑われる症例に対し、皮膚生検および遺伝子検査を行い、双方とも陽性である症例を、報告例が少ないとされる小児例を含み蓄積し臨床像を解析した。NIIDとの鑑別が問題となるFXTASの臨床像を検討し、診断基準作成にあたって、FXTASの診断基準を参考に検討を行ったうえで、NIID診断基準案を改訂し、学会承認を受けるため、日本神経学会に提出した。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

岩崎 靖 愛知医科大学 教授  
田中 章景 横浜市立大学 教授  
高島 博 鹿児島大学 教授  
水野 敏樹 京都府立医科大学 教授  
石井 一弘 筑波大学 准教授  
岡西 徹 鳥取大学医学部附属病院 准教授  
尾方 克久 国立病院機構東埼玉病院 副院長  
吉田 眞理 愛知医科大学 特命研究教授  
祖父江 元 愛知医科大学 学長

A. 研究目的

NIID患者を、頭部MRI DWI画像、皮膚生検さらにNOTCH2NL1遺伝子検査を組み合わせてることによって、臨床的、病理学的、および遺伝子解析により診断、蓄積し、臨床像を検討する。その上で、類似の臨床像を示す神経変性疾患、特にFXTAS(脆弱X随伴振戦/失調症候群)との鑑別について検討し、NIIDの診断基準および重症度分類の作成を目指す。

B. 研究方法

NIIDが疑われる症例に対し、皮膚生検およびNOTCH2NL1遺伝子検査を行い、双方とも陽性である症例を蓄積し臨床像を解析した。1例については剖検を施行し、詳細に病理所見を検討した。また、報告例の少ない小児期に発症したNIID症例についても検討した。  
これらの解析の結果、高頻度に認められる臨床症状および検査所見について、感度および特異度を検討した。実臨床の現場では、遺伝子検査を希望しない状況も想定されるため、皮膚生検所見のみでNIIDと診断した場合と、皮膚生検と遺伝子検査の双方で陽性であればNIIDと診断した場合

の両方で感度および特異度を検討した。

また、NIIDとの鑑別が問題となるFXTASに関しては、遺伝性運動失調のコホートにおいては、遺伝子検査では診断がつかない症例について、FMR1遺伝子のpremutationの有無についてスクリーニングを行いその頻度を検討した。さらに、NIIDの診断基準を策定するにあたって、先に指定難病として指定され、同様のGGCリピート配列の延長が原因となっているFXTASの診断基準策定を参考に、今後NIIDの診断基準策定に関して必要な課題について検討を行った。

これらの検討に加え、研究班の班員以外からも意見を取り入れた上で、NIIDの診断基準および重症度分類を改訂し、診断基準最終案を作成する。

(倫理面への配慮)

これらの研究に使用する試料および情報の使用については、愛知医科大学医学部倫理委員会で承認され、患者または代諾者に十分に説明し、文書で同意を得た。

C. 研究結果

NIIDが疑われる症例に対し、皮膚生検および遺伝子検査を行い、陽性である症例を蓄積し、その臨床像を解析した。臨床情報が詳細に検討可能であり、かつ皮膚生検と遺伝子検査の双方で陽性であった150例のNIID症例について検討した。初発症状としての忘れを初発に受診する例が、150例の中で94例と最も多く、頭部MRI 画像で白質脳症、DWI画像で皮髄境界に沿った異常高信号領域を100%の症例で認め、FAB低下例が83.1%と高頻度で認められた。筋力低下を主症状とする筋力低下群では、発症年齢が平均で27.5才と低い一方で病期の長い症例が

多く含まれていた。その他群としてまとめた群では、大半は発熱、頭痛、意識障害で発症する脳炎様症状が初発症状であった。これらの結果から、個々の症状、検査結果について、感度、特異度を検討した。さらに、NIIDの診断基準案の診断カテゴリーについても、感度特異度を検討した。これらの結果を元に、班会議を開催し検討することに加え、班員以外も交えた会議において、診断基準案の妥当性について議論し、検査項目および診断カテゴリー、重症度分類等に変更を加え、NIID診断基準の最終案を作成した。

#### D. 考察

多数例での検討の結果、これまでは、NIID患者は、筋力低下群と物忘れ群で、大多数を占めると考えられていたが、脳炎様症状が初発症状となる例が多数存在することが明らかとなったため、神経内科領域のみならず、救急医療の領域にも、疾患概念の啓蒙が必要と考えられた。

#### E. 結論

神経核内封入体病の診断基準および重症度分類を策定し、臨床の場面で運用するとともに、疾患概念を確立し広く啓蒙することが必要である。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) Sone J, Ueno S, Akagi A et al. NO TCH2NLC GGC repeat expansion causes retinal pathology with intranuclear inclusions throughout the retina and causes visual impairment. *Acta Neuropathol Commun.* 11(1):71, 2023.
- (2) Katayama T, Takahashi K, Yahara O et al. NOTCH2NLC mutation-positive neuronal intranuclear inclusion disease with retinal dystrophy: A case report and literature review. *Medicine.* 102(19):e33789, 2023.
- (3) Ando M, Higuchi Y, Yuan J et al. Clinical phenotypic diversity of NOTCH2NLC-related disease in the largest case series of inherited peripheral neuropathy in Japan.

*J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Online ahead of print. 2023.

- (4) Miyamoto Y, Okazaki T, Watanabe K et al. First detailed case report of a pediatric patient with neuronal intranuclear inclusion disease diagnosed by NOTCH2NLC genetic testing. *Brain Dev.* 45(1):70-76, 2023.
- (5) Sone J. Recent topics of neuronal intranuclear inclusion disease (NIID). *Neurology and Clinical Neuroscience.* <https://doi.org/10.1111/ncn3.12675>. Online ahead of print. 2022.
- (6) Kameyama S, Mizuguchi T, Doi H et al. Patients with biallelic GGC repeat expansions in NOTCH2NLC exhibiting a typical neuronal intranuclear inclusion disease phenotype. *Genomics.* 114(5):110469, 2022.
- (7) Kutsuna F, Tateishi Y, Yamashita K et al. Perfusion abnormality in neuronal intranuclear inclusion disease with stroke-like episode: A case report. *Cereb Circ Cogn Behav.* 3:100127, 2022.
- (8) Higuchi Y, Ando M, Yoshimura A et al. Prevalence of Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome in Patients with Cerebellar Ataxia in Japan. *Cerebellum.* 21:851-860, 2022.
- (9) Miyatake S, Koshimizu E, Fujita A et al. Rapid and comprehensive diagnostic method for repeat expansion diseases using nanopore sequencing. *NPJ Genom Med.* 7(1):62, 2022.
- (10) 上田凌大, 小泉崇, 水野敏樹ら. 急性発症の異常言動にて救急受診した神経核内封入体病の一例. *臨床神経学*62(5):369-372, 2022.
- (11) Boivin M, Deng J, Pfister V et al. Translation of GGC repeat expansions into a toxic polyglycine protein in NIID defines a novel class of human genetic disorders: The polyG diseases. *Neuron.* 109(11):1825-1835, 2021.
- (12) Toko M, Ohshita T, Kurashige T et al. FXTAS is difficult to differentiate from neuronal intranuclear inclusion disease through skin biopsy: a case report. *BMC Neurol.* 21(1):396, 2021.

<p>(13) Fukuda H, Yamaguchi D, Nyquist K et al. Father-to-offspring transmission of extremely long NOTCH2NLC repeat expansions with contractions: genetic and epigenetic profiling with long-read sequencing. <i>Clin Epigenetics</i>. 13(1):204, 2021.</p>	<p>(11) 曾根淳. 神経核内封入体病(NIID)の臨床病理像の解析および原因遺伝子同定. 第40回 日本認知症学会学術集会. 2021/11. 東京.</p> <p>(12) 山城 博也, 三橋 泉, 中馬越 清隆ら. 認知機能低下と縮瞳、皮髄境界の病変を認めた神経核内封入体病の1例. 第673回日本内科学会関東地方会. 2021年11月.東京.</p>						
<p>2. 学会発表</p>	<p>H. 知的財産権の出願・登録状況</p>						
<p>(1) 曾根淳. 白質脳症 臨床と基礎のupdate. 第63回 日本神経学会総会学術大会. 2022/5. 東京.</p> <p>(2) Fukuda H, Mizuguchi T, Yamaguchi D et al. Genetic origin of NOTCH2NLC GGC repeat expansion in four sporadic cases. 第63回日本神経学会総会学術大会. 2022/5. 東京.</p> <p>(3) 大谷 亮, 澁谷 和幹, 鈴木 陽一ら. 神経核内封入体病における末梢神経病変の電気生理学的特徴. 第63回 日本神経学会総会学術大会. 2022/5. 東京.</p> <p>(4) 曾根淳. 神経核内封入体病(Neuronal Intranuclear Inclusion Disease:NIID). 第63回 日本神経病理学会総会学術研究会. 2022/6. 京都.</p> <p>(5) 大谷 亮, 澁谷 和幹, 鈴木 陽一ら. 神経核内封入体病における末梢神経病変の電気生理学的特徴. 第52回臨床神経生理学会学術大会. 2022/11. 京都.</p> <p>(6) 井上 夏実, 和田 将史, 佐貫 史明ら. 神経核内封入体病に腎機能障害を合併した一例. 第52回日本腎臓学会西部学術大会. 2022/11.熊本.</p> <p>(7) 曾根淳. NIIDのNOTCH2NLC GGCリピート延長と臨床病理像. 第62回 日本神経学会総会学術大会. 2021/5. 京都.</p> <p>(8) 村山 明希, 菅谷 慶三, 曾根 淳ら. 神経核内封入体病における中脳・橋・脳梁萎縮とその臨床的意義. 第62回 日本神経学会総会学術大会. 2021/5. 京都.</p> <p>(9) 永石 彰子, 林 信孝, 松屋 合歓ら. 症状が変動・遷延しIVMPが有効であった神経核内封入体病の一例. 第232回日本神経学会九州地方会. 2021/6. Web.</p> <p>(10) 石原 佑次, 田村 拓也, 李 ふみこら. 進行性の視力障害が長期間にわたり先行した神経核内封入体病の1例. 第160回 日本神経学会東海・北陸地方会. 2021年6月. Web.</p>	<p>(予定を含む。)</p> <table border="0"> <tr> <td>1. 特許取得</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>2. 実用新案登録</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>3. その他</td> <td>なし</td> </tr> </table>	1. 特許取得	なし	2. 実用新案登録	なし	3. その他	なし
1. 特許取得	なし						
2. 実用新案登録	なし						
3. その他	なし						