

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 分担研究報告書

ALS の新規原因遺伝子 *SPTLC2* の同定と脂質代謝異常

研究代表者： 戸田達史
研究協力者：代田悠一郎、成瀬紘也
東京大学大学院医学系研究科

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、運動ニューロンの選択的細胞死により運動機能が失われ、3-5 年で死に至る代表的な神経難病である。我々は 40 歳未満で発症する若年発症の ALS の複数家系に着目し、網羅的ゲノム解析情報を駆使して ALS の病態解明を進めた。その結果、ALS および FTD の原因遺伝子として、脂質代謝に重要な *SPTLC2* 遺伝子を初めて同定した。脂質分析により、同遺伝子の変異を有する患者血漿におけるスフィンゴ脂質の合成亢進を示した。特定の脂質代謝異常を是正することにより ALS の治療が可能になることが期待される。

A. 研究目的

ALS は進行性の運動ニューロン変性をきたす神経変性疾患である。一般に ALS の 5-10% は家族性とされるが、原因遺伝子変異の同定は当科の家族性 ALS の約 6 割、孤発性 ALS の約 4% の症例にとどまる。本研究では、40 歳未満で発症し多彩な臨床症状を呈する若年発症 ALS の原因遺伝子を同定し、同遺伝子変異を有する ALS と脂質代謝異常との関連を解明することを目的とした。

B. 研究方法

若年発症 ALS 患者を含む 2 家系を対象に、エクソーム解析を含む網羅的ゲノム解析および親子トリオ解析を実施した。タンパク質構造解析とスフィンゴ脂質の脂質分析により、同定した変異の機能的影響を評価した。さらに若年発症 ALS 患者 62 名、40 歳以上で発症した ALS 患者 440 名、健常対照者 1163 名で変異の頻度を検討した。

(倫理面への配慮)

DNA 抽出と遺伝学的解析に際して全研究参

加者から文書で同意を得た。本研究は東京大学大学院医学系研究科ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会における承認を受けている (G1396)。

C. 研究結果 および D. 考察

若年発症 ALS 患者において、スフィンゴ脂質生合成の初発・律速酵素であるセリンパルミトイルトランスフェラーゼ (SPT) のサブユニットをコードする *SPTLC2* 遺伝子の新規ヘテロ接合性点変異 (p.Met68Arg, p.Ala71Val) を同定した。これらの変異は SPT 活性を制御する ORMDL3 に隣接する膜関連領域に位置し、若年発症 ALS に関連する *SPTLC1* 変異と局在が類似することから、SPT-ORMDL3 相互作用の障害による SPT 活性亢進が示唆された。変異を有する ALS 患者血漿の脂質分析では、セラミドやスフィンガニンなどの有意な増加を認め、スフィンゴ脂質の過剰産生が確認された。またこれらの患者は前頭側頭型認知症 (FTD) を合併し

ており、脂質代謝異常が ALS のみならず FTD の病態にも関与する可能性が示された。

E. 結論

若年発症 ALS および FTD の原因として脂質代謝に重要な *SPTLC2* 遺伝子変異を同定した。本研究により ALS の病態へのスフィンゴ脂質代謝異常の関与が明らかになり、特定の脂質代謝異常を是正することが ALS の治療標的となる可能性がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表 (2022/4/1～2025/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Naruse H, Ishiura H, Esaki K, Mitsui J, Satake W, Greimel P, Shingai N, Machino Y, Kokubo Y, Hamaguchi H, Oda T, Ikkaku T, Yokota I, Takahashi Y, Suzuki Y, Matsukawa T, Goto J, Koh K, Takiyama Y, Morishita S, Yoshikawa T, Tsuji S, Toda T.

SPTLC2 variants are associated with early-onset ALS and FTD due to aberrant sphingolipid synthesis.

Ann Clin Transl Neurol. 2024 Apr;11(4):946-957.

- 2) Okubo S, Naruse H, Ishiura H, Sudo A, Esaki K, Mitsui J, Matsukawa T, Satake W, Greimel P, Shingai N, Oya Y, Yoshikawa T, Tsuji S, Toda T.

Genetic and functional analyses of SPTLC1 in juvenile amyotrophic lateral sclerosis.

J Neurol. 2024 Dec 12;272(1):36.

2. 学会発表

- 1) Naruse H, Ishiura H, Esaki K, Mitsui J,

Satake W, Machino Y, Kokubo Y, Hamaguchi H, Yoshikawa T, Tsuji S, Toda T.

SPTLC2 variants are associated with early-onset ALS and FTD due to aberrant sphingolipid synthesis

第 65 回日本神経学会学術大会 /AOCN2024. 学会シンポジウム. 2024 年 5 月 30 日.

- 2) Okubo S, Naruse H, Sudo A, Ishiura H, Mitsui J, Matsukawa T, Satake W, Oya Y, Tsuji S, Toda T.

Identification of a novel pathogenic SPTLC1 variant associated with juvenile amyotrophic lateral sclerosis born to an asymptomatic father with a mosaicism.

American Society of Human Genetics (ASHG) 2023 Annual Meeting, Washington, DC, USA, November 1–5, 2023.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (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

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 分担研究報告書

本邦の家族性 ALS の臨床像と遺伝学的背景

研究分担者： 青木正志

研究協力者： 西山亜由美，鈴木直輝，割田 仁，池田謙輔
東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis: ALS）は 60～70 代に多く発症し、進行性の系統的運動ニューロン変性をきたす、難治性神経疾患の代表である。国内 ALS 患者は 1 万人を超え年々増加しているが根本的治療法は未確立で、その調査研究は厚生労働行政においてもきわめて重要である。ALS 全体の 5～10%を占める家族性 ALS は地域差・人種差が知られ、本邦における頻度、臨床像、遺伝学的背景を明らかにする必要がある。本研究ではこれまで集積した 168 家系に加え、国内多施設共同・治験即応型家族性 ALS レジストリ「Japan Familial ALS Trial-ready registry : J-FAST」の運用により家族性 ALS の臨床情報と生体試料を継続的に収集し、新規 17 家系を見出した。これら自験 185 家系を対象に臨床像と網羅的な遺伝子解析をおこなった結果、その 47%において遺伝学的背景を明らかにした。将来的な治療開発に向けて家族例のレジストリ登録を継続し、新たな治験対象候補例を確保し、正確な治療効果判定のために各例の自然経過を収集する。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は運動ニューロンが選択的変性・脱落をきたす成人発症の神経変性疾患であり、その 5～10%は家族性に発症する（家族性 ALS）。現在まで 30 以上の家族性 ALS 関連遺伝子が同定されているが、本邦における頻度、臨床像、遺伝学的背景は十分解明されていない。本研究では日本人家族性 ALS の遺伝学的背景を解明し、その頻度と臨床像を明らかにする

B. 研究方法

これまで集積した日本人家族性 ALS 家系に日本医療研究開発機構の支援を得て運用している遺伝子標的治療の臨床応用に向けた「治験即応型家族性 ALS レジストリ (Japan Familial ALS Trial-ready registry: J-FAST)」か

ら新たな 17 家系を加えた全 185 家系を対象とした。そのうち 111 家系においては全 35 遺伝子を解析、26 家系においては全 63 遺伝子を対象としたターゲットリシーケンス解析を実施しており、新規家系を含む全 97 家系にエクソーム解析をおこなった。Sanger シーケンスで変異部位の塩基配列を確認し、臨床型と遺伝子型を比較解析した。なお、欧米で頻度の高い *C9ORF72* リピート異常伸長の有無は repeat-primed PCR 法で解析した。各例の自然歴について electronic data capture (EDC) システムへ登録を行い、遺伝型および詳細な臨床情報のデータ収集を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会にて承認済みであり、ヘルシンキ宣言、

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(旧指針)に従って実施された。

C. 研究結果

本研究において 30.6%に同定した *SOD1* バリエントを有する家族性 ALS 家系に焦点を当て、その遺伝型および表現型を再検証、知見をアップデートし論文報告を行った (Nishiyama A, *et al.* Neurol Genet. 2024)。臨床像は平均発症年齢 48.9 歳で孤発例に比べやや若年、下肢発症、罹病期間は平均 64.7 ヶ月であった。その臨床的特徴は同定した 26 種類の *SOD1* バリエントにより多様であり、同一の家系内でも異なる表現型を呈することがあった。最多は p.His47Arg (H46R)、次に p.Leu127Ser (L126S)、ついで p.Asn87Ser (N86S) であり、これらで 38.8%を占めた。p.His47Arg (H46R) は下位運動ニューロン障害主体、下肢発症、長期経過といった均一な表現型であった。一方、p.Leu127Ser (L126S) は、ホモ接合性では急速進行、ヘテロ接合性は比較的長期経過、不完全浸透を示した。さらに、4 種類のバリエントは急速進行を呈することを見出した。

J-FAST においては、新規の家族性 ALS 17 家系に対して遺伝子解析を行い、このうち 33.3%に病的バリエント (4 家系に *SOD1*、2 家系に *FUS* の既知バリエント) を同定した。*FUS* バリエントを有する ALS は若年、球症状、上肢頸部発症で進行が速いという特徴がみられた。一方、同じ *FUS* であっても 50~60 代で発症、長期経過を有するバリエントもみられた。さらに、*FUS* バリエントを迅速に解析し診断したことで、*FUS*-ALS に対する核酸医薬をもちいた治験 (FUSION 試験) の被験者登録に貢献することができた。より詳細な臨床情報を得るため、EDC システムを用いて経時的にデータ収集を行う。

D. 考察

本邦における家族性 ALS の遺伝学的背景を 47%で明らかにした。それは欧米人と明確に異なり、*SOD1* バリエントが最多、ついで *FUS*、*TARDBP* と続き、残る既知バリエントはいずれも少数と、新規 17 家系を加えても昨年度までと同様である。さらに日本人で頻度の高い *SOD1* バリエントを明らかにし、人種差を見出した。引き続き、継続したデータ集積、大規模データベースとの比較、機能的解析による病原性解明を進め、未同定例 (53%) の新規原因遺伝子検索が必要である。

上記の解析結果により、本邦ではおよそ 4 割程度が核酸医薬による治療の対象となり得るが、このうち 3 割を占める *SOD1* 例はおよそ 25%が長期経過、10%弱が急速進行を呈すると想定されることから、治療効果判定には正確な自然歴の把握が必須である。このため J-FAST を運用し、新たな試料の収集と正確な自然歴を把握する意義が大きい。本邦における家族性 ALS の遺伝学的背景と遺伝子型-表現型関連を解明することが、ALS 診療と将来的な遺伝子治療、治験に有用である。

E. 結論

本研究調査により、日本人家族性 ALS の臨床症状 (表現型) と遺伝学的背景の解明がさらに進んだ。J-FAST の継続的運用により、主として核酸医薬を用いた治療および治験の対象となる日本人家族性 ALS 症例を迅速に遺伝子診断できることが明らかになった。より多くの日本人家族性 ALS を収集し、その多様性を解明することで、ALS 診療と将来的な治療適応の判断、新たな治療開発にもつながると期待される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表 (2024/4/1~2025/3/31 発表)

1. 論文発表

Matsuo K, Nagamatsu J, Nagata K, Umeda R, Shiota T, Morimoto S, Suzuki N, Aoki M, Okano H, Nakamori M, Nishihara H. Establishment of a novel amyotrophic lateral sclerosis patient (TARDBP N345K/+)-derived brain microvascular endothelial cell model reveals defective Wnt/ β -catenin signaling: investigating diffusion barrier dysfunction and immune cell interaction. *Front Cell Dev Biol.* 2024 Aug 15;12:1357204. doi: 10.3389/fcell.2024.1357204.

Nishiyama A, Niihori T, Suzuki N, Izumi R, Akiyama T, Kato M, Funayama R, Nakayama K, Warita H, Aoki Y, Aoki M. Updated Genetic Analysis of Japanese Familial ALS Patients Carrying *SOD1* Variants Revealed Phenotypic Differences for Common Variants. *Neurol Genet.* 2024 Oct 31;10(6):e200196. doi: 10.1212/NXG.0000000000200196.

Okada K, Ito D, Morimoto S, Kato C, Oguma Y, Warita H, Suzuki N, Aoki M, Kuramoto J, Kobayashi R, Shinozaki M, Ikawa M, Nakahara J, Takahashi S, Nishimoto Y, Shibata S, Okano H. Multiple lines of evidence for disruption of nuclear lamina and nucleoporins in FUS amyotrophic lateral sclerosis. *Brain.* 2024 Nov 4;147(11):3933-3948. doi: 10.1093/brain/awae224.

Setsu S, Morimoto S, Nakamura S, Ozawa F, Utami KH, Nishiyama A, Suzuki N, Aoki M, Takeshita Y, Tomari Y, Okano H. Swift induction of human spinal lower motor neurons and robust ALS cell screening via single-cell imaging. *Stem Cell Reports.* 2025 Jan 14;20(1):102377. doi: 10.1016/j.stemcr.2024.11.007.

Ishihara T, Koyama A, Atsuta N, Tada M, Toyoda S, Kashiwagi K, Hirokawa S, Hatano Y, Yokoseki A, Nakamura R, Tohnai G, Izumi Y, Kaji R, Morita M, Tamura A, Kano O, Aoki M, Kuwabara S, Kakita A, Sobue G, Onodera O. SMN2 gene copy number affects the incidence and prognosis of motor neuron disease in Japan. *BMC Med Genom.* 2024;17:263. doi: 10.1186/s12920-024-02026-y

Sakurai K, Tokumaru A, Yoshida M, Saito Y, Wakabayashi K, Komori T, Hasegawa M, Ikeuchi T, Hayashi Y, Shimohata T, Murayama S, Iwasaki Y, Uchihara T, Sakai M, Yabe I, Tanikawa S, Takigawa H, Adachi T, Hanajima R, Fujimura H, Hayashi K, Sugaya K, Hasegawa K, Sano T, Takao M, Yokota O, Miki T, Kobayashi M, Arai N, Ohkubo T, Yokota T, Mori K, Ito M, Ishida C, Idezuka J, Toyoshima Y, Kanazawa M, Aoki M, Hasegawa T, Watanabe H, Hashizume A, Niwa H, Yasui K, Ito K, Washimi Y, Kubota A, Toda T, Nakashima K, Aiba I, J-VAC study group. Conventional magnetic resonance imaging key features for distinguishing pathologically confirmed corticobasal degeneration from its mimics: a retrospective analysis of the J-VAC study. *Neuroradiology.* 2024;66(11):1917-1929. doi: 10.1007/s00234-024-03432-w.

柴田有花, 張香理, 中村勝哉, 山田晋一郎, 松島理明, 西郷和真, 石浦浩之, 関島良樹, 丸山博文, 池内健, 長谷川一子, 青木正志, 勝野雅央, 戸田達史, 矢部一郎, 日本神経学会遺伝医療に関する課題対策委員会. 本邦における成人発症の遺伝性神経・筋疾患の発症前検査に関する手引きとその作成経緯. *臨床神経.* 2025 ; 65 : 101-107. doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-002049.

2. 学会発表

大野 堯之, 鈴木 直輝, 七野 悠一, 五十棲 規嘉, 齋藤 早紀, 原田 龍平, 中村 尚子, 光澤 志緒, 四條 友望, 池田 謙輔, 割田 仁, 森 英一朗, 岩崎 信太郎, 青木 正志. Proximity labeling reveals the interactome of mutant FUS under stress recovery. 第 65 回 日本神経学会学術大会 2024 年 5 月 29 日～6 月 1 日 (東京)

渡辺靖章, 鈴木直輝, 中川直, 青木正志, 中山啓子. ALS-associated RNA-binding proteins and REST converge on UNC13A transcription. 第 65 回 日本神経学会学術大会 2024 年 5 月 29 日～6 月 1 日 (東京)

四條友望, 鈴木直輝, 割田仁, 池田謙輔, 加藤昌昭, 青木正志. 筋萎縮性側索硬化症患者における胃瘻造設後予後不良因子の検討. 第 65 回 日本神経学会学術大会 2024 年 5 月 29 日～6 月 1 日 (東京)

青木正志. 遺伝子治療時代への対応 (家族性 ALS レジストリ J-FAST). 第 42 回日本神経治療学会学術集会 2024 年 11 月 7 日～9 日 (千葉)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(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

末梢運動神経および運動野興奮性増大が筋萎縮性側索硬化症生命予後に与える影響

研究分担者： 桑原 聡

千葉大学脳神経内科

研究要旨

ALS 患者 60 名を対象に、経頭蓋磁気刺激検査および末梢神経軸索興奮性検査を実施し、生命予後との関係を解析した。ALS では、健常者と比べて中枢および末梢運動神経興奮性が増大しており、興奮性が増大している患者の方が検査から死亡あるいは気管切開までの期間が有意に短かった。多変量解析でも同様の関係があり、中枢と末梢では、末梢興奮性の方がより生存期間と密接な関係があった。神経興奮性増大は、運動神経細胞死に深く関わっている可能性がある。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の運動神経細胞死の原因の一つとして、運動神経興奮性増大による興奮毒性が考えられている。

これまで経頭蓋磁気刺激検査や末梢神経軸索興奮性検査（NET）といった電気生理学的検査検査を用いた研究では、ALS 患者の中枢および末梢運動神経において興奮性増大が報告されており、ALS 病態との関連が推察されている。また、中枢運動神経興奮性と ALS 生命予後、末梢運動神経興奮性と ALS 生命予後とを検討した研究では、いずれも興奮性が増大している患者の方が生命予後不良との報告がなされている。

一方、同一 ALS 患者において中枢および末梢運動神経興奮性を測定し、生命予後との関係を検討した報告はない。

B. 研究方法

当院を受診した ALS 患者連続 103 例を対象に、閾値追跡法経頭蓋磁気刺激検査（TT-TMS）と NET を実施した。これらのデータを、健常者 25 名のデータと比較検討した。

また同時に ALS 患者の、年齢、性別、発症部位、罹病期間、肺活量（%VC）、ALS 機能評価スケール（ALSFRS-R）を評価した。これらの因子と、検査から死亡あるいは気管切開までの期間とを関係を、単変量および多変量解析にて検討した。患者を 2 群に分ける際のカットオフ値としては、患者データの平均値を用いた。

（倫理面への配慮）

本研究は当院倫理委員会の承認を得て行われた。また個人情報保護に関しても細心の留意を払った。

C. 研究結果

103 名の ALS 患者のうち、高度な筋萎縮があり TT-TMS や NET 施行が困難であった患者や、ALS の家族歴のある患者等を除き、60 名が解析対象となった。患者背景としては、男性 63%、球発症 27%、平均罹病期間 17 か月、平均 ALSFRS-R39、平均%VC78%であった。

TT-TMS では健常者と比較して、ALS 患者で cortical silent period の減少 ($p < 0.01$) や averaged short-interval intracortical inhibition (SICI) (ISI:1-7ms) の減少 ($p < 0.05$) が認められた。NET では健常者と比較して、ALS 患者で strength-duration time constant (SDTC) の延長 ($p < 0.05$) や depolarizing threshold electrotonus 10-20ms ($p < 0.01$) や 90-100ms ($p < 0.0001$) の増大、recovery cycle における superexcitability ($p < 0.01$) や late subexcitability ($p < 0.01$) の増大が認められた。

生存期間への影響について単変量解析では、男性、高齢発症、球発症患者で生存期間が短い傾向が認められ、肺活量低値患者は優位に生存期間が短かった ($HR = 2.9, p < 0.05$)。電気生理学的検査については、averaged SICI (ISI:1-7ms) の減少 ($HR = 2.5, p < 0.05$) や SDTC の延長 ($HR = 12.6, p < 0.0001$) が有意に生存時間短縮と関係していた。

生存期間への影響について多変量解析では、正中神経における複合筋活動電位の低下 ($HR = 3.0, p < 0.05$) や averaged SICI (ISI:1-7ms) の減少 ($HR = 5.3, p < 0.01$) や SDTC の延長 ($HR = 20.0, p < 0.0001$) が有意に生存時間短縮と関係していた。

D. 考察

ALS 患者では、運動野皮質内抑制の減少や、末梢運動神経で興奮性電流である Na 電流の増大、抑制性電流である K 電流の減少といった、中枢および末梢運動神経興奮性増大の所見が認められた。更に、運動野皮質内抑制減少や末梢運動神経興奮性増大は生命予後短縮と有意に関係しており、中枢に比べて末梢運動神経興奮性がより生命予後と関係していた。

これまでの研究で、ALS における運動野

皮質内抑制減少の病態基盤として、GABA 抑制性ニューロンの機能低下や変性が考えられている。またこれまでの研究や本研究で認められた運動野興奮性増大と生命予後短縮の関係は、興奮毒性や運動ニューロン死との関係を推察させる。抑制性ニューロン機能低下は運動神経興奮性増大へと繋がり、神経変性を加速させ、最終的に生命予後短縮に繋がる可能性が考えられる。

末梢運動神経興奮性増大に関しても、これまでの研究で本研究と同様の興奮性増大や生命予後短縮との関係が報告されている。やはり末梢運動神経においても、末梢運動神経興奮性増大は神経変性を加速させ、最終的に生命予後短縮に繋がる可能性が考えられる。

今回の研究では、中枢に比べて末梢運動神経興奮性がより生命予後と関係していた。中枢運動神経変性を主体とする原発性側索硬化症の生命予後が比較的良好であるのに対し、末梢運動神経変性を首座とする進行性筋萎縮症が ALS と同様の生命予後であることと、今回の結果は関連するのかもしれない。生命予後という観点で考えると、末梢運動神経病変の方がより関与が大きい可能性が考えられる。

近年、ALS 治療薬としていくつかの薬剤が臨床応用されてきている。今回の研究結果は、神経興奮性という観点からの ALS 治療薬開発を想起させるものであり、今後そのような視点から新薬開発が期待される。

E. 結論

ALS 患者では中枢および末梢運動神経興奮性が増大しており、生命予後短縮と有意に関係している。中枢に比べると、末梢運動神経興奮性がより生命予後と関係している。

F. 健康危険情報

なし

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表 (2022/4/1～2025/3/31 発表)

1. 論文発表

Nakano Y, Hirano S, Tamura M, Koizumi Y, Kitayama Y, Izumi M, Suzuki M, Yamagishi K, Suzuki Y, Ikeda S, Arase A, Yamamoto T, Yamanaka Y, Sugiyama A, Shibuya K, Horikoshi T, Uno T, Eidelberg D, Kuwabara S. Clinical and brain functional correlates of instrumental rigidity measurement in Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2025 Mar 7;15(1):8056.

Kuroiwa R, Shibuya K, Nara T, Sakamoto K, Higuchi Y, Murata A, Kuwabara S. Optimizing Physical Assessment in Intrathecal Baclofen Screening Trials for High-Performing Patients With Spastic Paraparesis. *Neuromodulation*. 2025 Jan 7:S1094-7159(24)01267-4.

Tamura M, Hirano S, Kitayama Y, Morooka M, Suichi T, Shibuya K, Higuchi Y, Kuwabara S. Thalamic deep brain stimulation for postural tremor caused by hyperthermia-induced cerebellar dysfunction: A case report. *eNeurologicalSci*. 2024 Nov 17;37:100536.

Eki A, Sugiyama A, Shibuya K, Nakagawa Y, Ishige T, Suichi T, Otani R, Kuwabara S. Split hand and minipolymyoclonus in spinocerebellar ataxia type 3: a case report. *BMC Neurol*. 2024 Nov 9;24(1):434.

Ishihara T, Koyama A, Atsuta N, Tada M, Toyoda S, Kashiwagi K, Hirokawa S, Hatano Y, Yokoseki A, Nakamura R, Tohnai G, Izumi Y, Kaji R, Morita M, Tamura A, Kano O, Aoki M, Kuwabara S, Kakita A, Sobue G, Onodera O. SMN2 gene copy number affects the incidence and prognosis of motor neuron diseases in Japan. *BMC Med Genomics*. 2024 Nov 6;17(1):263.

Nishiyama M, Koreki A, Iose S, Takeda T, Ishikawa A, Kokubun S, Saito Y, Ito K, Arai K, Takahashi N, Motoda Y, Kuwabara S, Honda K. Factors associated with psychological distress in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A retrospective medical records study. *J Psychosom Res*. 2024 Dec;187:111915.

Dharmadasa T, Pavey N, Tu S, Menon P, Huynh W, Mahoney CJ, Timmins HC, Higashihara M, van den Bos M, Shibuya K, Kuwabara S, Grosskreutz J, Kiernan MC, Vucic S. Novel approaches to assessing upper motor neuron dysfunction in motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis: IFCN handbook chapter. *Clin Neurophysiol*. 2024 Jul;163:68-89.

Higashihara M, Pavey N, Menon P, van den Bos M, Shibuya K, Kuwabara S, Kiernan MC, Koinuma M, Vucic S. Reduction in short interval intracortical inhibition from the early stage reflects the pathophysiology in amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis study. *Eur J Neurol*. 2024 Jul;31(7):e16281.

Otani R, Shibuya K, Suzuki YI, Suichi T, Morooka M, Aotsuka Y, Ogushi M, Kuwabara S. Effects of motor cortical and peripheral axonal hyperexcitability on survival in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2024 Jul 15;95(8):730-736.

2. 学会発表

Shigeki Hirano. Cross sectional dopamine transporter imaging and myocardial sympathetic scintigraphy study in patients with dementia with Lewy bodies. The Alzheimer's Association International Conference2024. Philadelphia USA.

田村光至, 平野成樹, 焼山正嗣, 山岸航

介, 小泉湧芽, 和泉未知子, 北山仁久, 桑原聡. パーキンソン病患者のすくみ足における認知・心理的特徴. 第 65 回日本神経学会学術大会(第 19 回アジア・オセアニア神経学会議(AOC N2024)合同開催) . 東京.

なし

大櫛萌子, 澁谷和幹, 諸岡茉里恵, 大谷亮, 水地智基, 青墳裕弥, 三澤園子, 桑原聡. 原発性側索硬化症における末梢軸索興奮性変化および運動野機能変化. 第 65 回日本神経学会学術大会(第 19 回アジア・オセアニア神経学会議(AOC N2024)合同開催) . 東京.

吉武美紀, 三澤園子, 澁谷和幹, 祖父江元, 長島健悟, 荻野美恵子, 桑原聡. 筋萎縮性側索硬化症の病名告知の実態と医療格差: アジア・オセアニアにおける国際調査. 第 65 回日本神経学会学術大会(第 19 回アジア・オセアニア神経学会議(AOC N2024)合同開催) . 東京.

大櫛萌子, 澁谷和幹, 諸岡茉里恵, 水地智基, 三澤園子, 桑原 聡. 原発性側索硬化症 (PLS) における末梢神経および皮質運動野の評価. 第 54 回日本臨床神経生理学会学術大会. 札幌.

仲野義和. レボドパ投与による脳代謝血流変化の MRI 評価. 第 42 回日本神経治療学会学術集会. 千葉.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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 分担研究報告書

SOD1-G94S 変異を有する ALS 患者の臨床病理遺伝学的解析

研究分担者：祖父江 元
愛知医科大学

共同研究者 中村 亮一¹，陸 雄一^{2,3}，中枳 昌弘⁴，熱田 直樹¹，藤内 玄規⁵，漆谷 真⁶，岩崎 靖²，吉田 眞理²，勝野 雅央³

1. 愛知医科大学神経内科、2. 愛知医科大学加齢医科学研究所、3. 名古屋大学神経内科学、
4. 名古屋大学実社会情報健康医療学、5. 愛知医科大学 ALS 治療研究開発部門
6. 滋賀医科大学脳神経内科

研究要旨

SOD1 遺伝子変異は日本における家族性 ALS の主な原因であり、特に p.Gly94Ser (G94S) 変異は日本人に高頻度に認められる。SOD1-G94S 変異 ALS 患者を対象に、臨床経過、ADL 低下、生存期間を解析し、同一変異における表現型の共通性と多様性を明らかにした。また、SNP アレイによるハプロタイプ解析から、SOD1 遺伝子周囲に 692kb の共通ハプロタイプを同定し、創始者効果の存在が示唆された。さらに剖検例 7 例の検討では、病変が腰髄から脳幹・小脳・大脳皮質へと上行性に進展することが確認された。これらの結果より、SOD1-G94S 変異 ALS は緩徐進行型で共通の病態像を呈する一方で、発症年齢などにばらつきがあり、表現促進現象や他の遺伝的修飾因子の関与が考えられた。

A. 研究目的

SOD1 遺伝子変異は日本の家族性 ALS の原因として最も多く、特に p.Gly94Ser 変異は日本人において高頻度に認められる。JaCALS に登録された SOD1-Gly94Ser 変異を有する ALS 患者を中心に多数例の臨床的特徴、病理像、および遺伝学的背景を解析し、同一変異における表現型の共通性と多様性、ならびに genetic modifier や創始者効果の関与について明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

SOD1-G94S 変異を有する ALS 患者 46 例（家族性 13 家系 37 例、孤発例 9 例）を対象に、臨床経過・ADL 低下指標・生存期間を解

析した。一部症例では SNP アレイによるハプロタイプ解析を行い、創始者効果を検討した。また剖検例 7 例の脳脊髄病理を詳細に検討した。

(倫理面への配慮)

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に従い、倫理審査承認と参加施設の長による実施許可を得て、参加者の文書によるインフォームドコンセントを取得して実施した。

C. 研究結果

発症は 93.3%が下肢であり、進行は緩徐で、生存期間の中央値は 9.0 年(95%CI: 6.5-11.5)

であった。発症年齢は 29-75 歳とばらつきが大きく、rs113161727 (*ADAM29-GPM6A* 間の SNP) との関連が示された ($p=0.043$)。 *SOD1* 遺伝子周辺に 692kb の共通ハプロタイプを有し、創始者効果が示唆された。剖検例では、罹病期間に応じて病変が腰髄から脳幹・小脳・大脳皮質へと上行性に拡大することが確認された。

D. 考察

SOD1-G94S 変異 ALS は、臨床経過や生存期間に共通性がある一方で、発症年齢や進行速度には多様性が認められ、表現促進現象や genetic modifier の関与が示唆された。共通ハプロタイプの存在から、日本人におけるこの変異の起源には創始者効果がある可能性が高い。

E. 結論

SOD1-G94S 変異 ALS は比較的緩徐進行で、病変進展様式や病理所見に一定の特徴がある。一方で発症年齢の多様性や家系内不完全浸透の存在から、*SOD1* 変異以外の修飾因子の関与が示唆される。これらの知見は、将来的な病態解明や個別化医療の基盤となる可能性がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表 (2022/4/1～2025/3/31 発表)

1. 論文発表

Terao SI, Nosaki Y, Murao A, Torii R, Ogawa N, Miura N, Sasaki Y, **Sobue G**.

Onset of age, site and respiratory symptoms are strongly associated with respiratory decline in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a long-term longitudinal study

BMJ Neurol Open. 2024 Dec 18;6(2):e000829.

Ishihara T, Koyama A, Atsuta N, Tada M, Toyoda

S, Kashiwagi K, Hirokawa S, Hatano Y, Yokoseki A, Nakamura R, Tohnai G, Izumi Y, Kaji R, Morita M, Tamura A, Kano O, Aoki M, Kuwabara S, Kakita A, **Sobue G**, Onodera O.

SMN2 gene copy number affects the incidence and prognosis of motor neuron diseases in Japan
BMC Med Genomics. 2024 Nov 6;17(1):263.

Ikeda A, Meng H, Taniguchi D, Mio M, Funayama M, Nishioka K, Yoshida M, Li Y, Yoshino H, Inoshita T, Shiba-Fukushima K, Okubo Y, Sakurai T, Amo T, Aiba I, Saito Y, Saito Y, Murayama S, Atsuta N, Nakamura R, Tohnai G, Izumi Y, Morita M, Tamura A, Kano O, Oda M, Kuwabara S, Yamashita T, Sone J, Kaji R, **Sobue G**, Imai Y, Hattori N.

CHCHD2 P14L, found in amyotrophic lateral sclerosis, exhibits cytoplasmic mislocalization and alters Ca²⁺ homeostasis

PNAS Nexus. 2024 Jul 30;3(8):pgae319.

Hamatani T, Atsuta N, Sano F, Nakamura R, Hayashi Y, **Sobue G**.

ALSFRS-R decline rate prior to baseline is not useful for stratifying subsequent progression of functional decline

Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2024 May;25(3-4):388-399.

2. 学会発表

Clinical and genetic characteristics of ALS patients with SOD1 mutation in Japan.

Ryoichi Nakamura, Masahiro Nakatochi, Genki Tohnai, Naoki Atsuta, Daisuke Ito, Masahisa Katsuno, Yuishin Izumi, Takehisa Hirayama, Osamu Kano, Nobutaka Hattori, Rina Hashimoto, Ikuko Aiba, Kazumoto Shibuya, Satoshi Kuwabara, Naoki Suzuki, Masashi Aoki, Masaya Oda, Mitsuya Morita, Manabu

Doyu, Gen Sobue, Japanese Consortium for
Amyotrophic Lateral Sclerosis research

日本人類遺伝学会第 69 回大会（2024 年 10
月）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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 分担研究報告書

パーキンソン病の治療選択についての患者意識調査

研究分担者： 高橋良輔
京都大学・学術研究展開センター

共同研究者： 渡部美佳¹，島淳²，寺田祐太³，中西悦郎³，
山門穂高³，澤本伸克¹

¹ 京都大学医学研究科人間健康科学系専攻，
² 京都大学医学研究科附属脳機能総合研究センター
³ 京都大学医学研究科臨床神経学

研究要旨

パーキンソン病の長期経過時には、脳深部刺激療法（Deep brain stimulation: DBS）やレボドパ・カルビドパ経腸用液療法（Levodopa-carbidopa continuous infusion gel therapy: LCIG 療法）など侵襲性のあるデバイス補助療法が選択肢となる。また近年では、胎児由来中脳組織や iPS 細胞を用いた移植治療の治験が実施され、社会的関心を集めている。こうした侵襲的治療の実施にあたっては、適切な情報提供を行った上での、患者自身の選択が重要になる。本研究では、情報を提供する上での前提となる、パーキンソン病患者の治療に対する意識や理解度を明らかにすることを目的とした意識調査を実施した。対象とした 99 名の患者のうち、20 名がデバイス補助療法を実施済み、78 名が未実施で、1 名が未回答であった。デバイス補助療法・未実施の参加者では、細胞移植治療の希望が最も多く、79 人中 68 人(86.1%)が「積極的に検討」「検討」「消極的だが検討」を選択した。DBS は 44 人(55.7%)、LCIG は 35 人(44.3%)が選択を希望した。参加者の性別や年齢、教育年数などで層別化しても、治療の選択希望は同様であった。侵襲性のある治療の中で、細胞移植治療を検討したいと考える患者の割合が高く、期待が大きいことが窺えた。今後、臨床応用された際には、患者の細胞移植治療への期待が高いことを踏まえた上で、適切な情報提供と説明を行う必要がある。

A. 研究目的

パーキンソン病の運動症候に対する治療は、不足するドパミンを補充する薬物療法が中心である。しかし、経過が長期にわたると、ドパミン補充療法の効果が持続しなくなり、

症候のコントロールが困難になることがある。こうした長期経過時には、脳深部刺激療法（Deep brain stimulation: DBS）やレボドパ・カルビドパ経腸用液（Levodopa-carbidopa continuous infusion gel therapy: LCIG）療法な

ど、侵襲性のあるデバイス補助療法が選択肢となる。また近年では、胎児由来中脳組織や iPS 細胞を用いた細胞移植治療の治験が実施され、社会的関心を集めている。こうした侵襲的治療の実施にあたっては、医療者による適応評価のみならず、適切な情報提供を行い、患者自身が利点・欠点を十分に理解した上で選択することが重要になる。本研究では、情報を提供する上での前提となる、パーキンソン病患者の治療に対する意識や理解度を明らかにすることを目的とした意識調査を実施した。

B. 研究方法

99 名のパーキンソン病患者を対象とした。20 名が DBS や LCIG 療法などデバイス補助療法を実施済み、78 名が未実施で、1 名は未回答であった。先行研究を参考に、複数の専門家と作成した質問紙を用いて評価を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会の承認を得た上で実施した。

C. 研究結果

デバイス補助療法を実施済みと回答しなかった参加者 79 人中では、細胞移植治療の希望が最も多く、68 人(86.1%)が「積極的に検討」「検討」「消極的だが検討」を選択した。DBS は 44 人(55.7%)、LCIG は 35 人(44.3%)が選択を希望した。参加者の性別や年齢、教育年数などで層別化しても、治療の選択希望は同様で、70 歳代でパーキンソン病と診断された参加者のみ DBS と LCIG の選択希望が同率であった。デバイス補助療法を避けた

い理由としては、侵襲性や利便性への懸念が挙げられた。DBS を選択しない理由には「デバイスの埋め込み」や「脳神経外科手術」が挙げられ、LCIG では「デバイスの持ち運びの不便さ」や「腹部手術」が挙げられた。細胞移植治療を避ける最も多い理由は「治療についての知見蓄積が不十分」であった。

D. 考察

侵襲性のある治療の中で、細胞移植治療を検討したいと考える患者の割合が高く、期待が大きいことが窺えた。質問紙で得られた結果の解析を、さらに進めていく予定である。

E. 結論

今後、臨床応用された際には、患者の細胞移植治療への期待が高いことを踏まえた上で、適切な情報提供と説明を行う必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表 (2022/4/1～2025/3/31 発表)

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (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

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 分担研究報告書

網羅的ゲノム配列解析を用いた遺伝性神経筋変性疾患の診断における 検索対象遺伝子の積極的な拡大の意義に関する検討

研究分担者： 辻 省次
国際医療福祉大学 ゲノム医学研究所

研究要旨

網羅的ゲノム配列解析を用いた遺伝性神経筋変性疾患の診断において、特に遺伝子特異的な臨床所見のない症例では、積極的な検索対象遺伝子の拡大が必要である。また、初回の解析で病源性変異を認めない場合には、検索対象遺伝子に限定せず、一般集団頻度の低い変異について網羅的に確認することが有用な場合がある。

A. 研究目的

網羅的ゲノム配列解析を用いた遺伝性神経筋変性疾患の診断では、診断率向上のために様々な工夫が必要である。具体的には、通常の解析パイプラインでは検出困難な変異（コピー数変異、リピート数変異、エクソン外の変異等）の確認や、鑑別疾患の再検討および検索対象遺伝子の拡大などを検討する必要がある。今回、検索対象遺伝子を積極的に拡大することにより、診断確定に至った遺伝性神経筋変性疾患の 2 例を経験したので、報告する。

B. 研究方法

成田病院遺伝子診断センターを受診し、ゲノム医学研究所でエクソーム解析を実施した、遺伝性神経筋変性疾患の 2 例について検討を行った。

(倫理面への配慮)

所属機関の倫理審査委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

1 例目はてんかん発作、四肢ミオクロヌスを伴う症例であり、主治医グループから、Unverricht-Lundborg 病疑いとこのことで *CSTB* リピート伸長の検査依頼があったが、精神発達遅滞、小脳症状の合併があり、進行性ミオクロヌステんかんの原因遺伝子のみならず、類似の症状を呈しうる幅広い遺伝子の検索が必要と判断した。エクソーム解析で対応困難なリピート病を除いた、52 遺伝子をリストアップし、病源性変異を検索したところ、*DHDDS* 上のヘテロ接合性の病源性変異を同定した。

2 例目は、知的障害および白内障を伴う家族性筋疾患例であり、同胞にのみ網膜色素変性症の合併あり。筋ジストロフィーおよび遺伝性ミオパチーの原因遺伝子を幅広く検索し、140 遺伝子について評価を行ったが病源性変異は検出されなかった。さらに、全ゲノム解析を追加した上で、GATK-gCNV、MANTA、MELT を併用した CNV 検出も行

ったが、病原性変異は認められず。検索対象遺伝子を定めずに、一般集団頻度の低い変異を全遺伝子に渡って網羅的に確認したところ、網膜色素変性症の原因遺伝子である *RDH11* の複合ヘテロ接合性変異を見出し、文献検索でミオパチー合併例の報告があることを確認、診断に至った。

D. 考察

2 症例ともに複数の症状の合併がある一方、特定の遺伝子に変異があることを示唆する特徴的な臨床所見がないことから、検索対象遺伝子の絞り込みが困難であり、特定の疾患名やキーワードにとらわれない、積極的な検索対象遺伝子の拡大が必要であった。

さらに 2 例目については、検索対象遺伝子を絞り込まずに、一般集団頻度の低い変異を全遺伝子にわたり網羅的に抽出した上で、各変異について詳細に情報を確認することで初めて病原性変異の同定に至っており、診断率向上のための新たなアプローチの一つとして、有用であると考えられた。

E. 結論

網羅的ゲノム配列解析を用いた遺伝性神経筋変性疾患の診断において、特に遺伝子特異的な臨床所見のない症例では、積極的な検索対象遺伝子の拡大が必要である。また、初回の解析で病原性変異を認めない場合には、検索対象遺伝子に限定せず、一般集団頻度の低い変異について網羅的に確認することが有用な場合がある。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表 (2022/4/1～2025/3/31 発表)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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 分担研究報告書

ハンチントン病，遺伝性ジストニア，脳内鉄沈着神経変性症：NBIA などに関する研究

研究分担者： 長谷川一子

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
「ハンチントン病と生きる」改訂作業グループ
その他多数

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 の着床前遺伝子診断：PGT-M に関与する項目の訂正・追補を行った。ガイドラインの立場は PGT-M に関して公平・中立であることを旨とするため，表現に留意して策定した。指定難病に関しては令和 6 年度に，遺伝性ジストニアから NBIA を抽出し，神経フェリチン症と統一して NBIA することができた。これにより，遺伝性ジストニア，NBIA，神経フェリチン症についての指定難病登録病名上での混乱，および，移行医療としての対応病名の混乱を是正することができた。HD，神経有棘赤血球舞蹈病:NAC，遺伝性ジストニア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。

継続研究中の案件としては HD については「HD と生きる」の改定に関して議論し，R7 年を目処とした改訂作業を行っている。筋萎縮性側索硬化症:ALS，パーキンソン病，進行性核上性麻痺：PSP,大脳皮質基底核変性症：CBS，遺伝性ジストニアについてはガイドライン，療養手帳に関する改訂は本年度ではなかった。ALS, PSP, CBS，遺伝性ジストニア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。

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: SMA，遺伝性ジストニア，脳内鉄沈着神経変性症: NBIA の診療ガイドラインの改定，療養手帳の改定の可否を検討する。

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：

HD，神経有棘赤血球舞蹈病: NAC，遺伝性ジストニア，NBIA 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改定を検討する。

4. 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。

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。本班会議で取り扱う疾患は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、基本的には総論的なガイドラインとなる可能性は否めない。

本年度は関係者からのご意見を踏まえ、HD 診療ガイドラインの一部改訂について検討した。その結果、現ガイドラインの着床前診断に関する記載の訂正、追補が必要と思われたため、作業を行うこととなり、委員、評価委員を選出し、それぞれ COI について神経治療学会の承認後に改訂作業を開始した。

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. 個別研究：

個別研究として国際的な 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。HD について療養の手引きの改定について検討する。レジストリ構築については難病プラットフォームと協議中である。

(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。HD ガイドラインについては発行学会である神経治療学会に申請し、承認を得た後、改訂作業を開始する。その他の活動については必要に応じて相模原病院倫理委員会などに研究の申請を行い、承認を得る。

C. 研究結果

1. 診療ガイドライン発行：

HD 診療ガイドラインについては日本産婦人科学会の PGT-M に関する骨子の提出があったことなど諸般の状況を鑑み、改定をすることが決定した。検討の結果 PGT-M に関連した部位のみの訂正、追補を行うこととなった。非常にナイーブな問題であること、様々な難病の中でもガイドラインとして PGT-M に触れるのは初であるため、中立性・公平性を維持するために表現に留意して策定した。患者会とも密接に検討を行い、患者会の承認のもと、日本神経学会ガイドライン委員会へ提出した。その後、HD ガイドライン評価委員会での検討→差し戻し→訂正→日本神経学会 HD ガイドライン評価委員会での承認→日本神経治療学会統括ガイドラインの検討→承認→公開→日本神経治療学会理事会の承認となり、HD ガイドライン訂正・追補版は発行待ちの状況にある。

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）、神経フェリチン症の難病診断基準の改訂、難病個票の改訂に携わった。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。

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 年に実現のための作業が開始され、令和 6 年度には指定病名の変更が認められた。これにより指定難病登録時の病名の混乱、および、移行医療での対応病名の混乱を是正することができた。

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. その他：

1) HD について

昨年報告した如く、HD の治療法として開発されたに *HTT* に対する antisense oligonucleotide : ASO 療法は残念な結果となった。全 huntingtin:htt 量が著減していたが、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、それが実証されたこととなった。その後、治療の標的部位を exon 1 とした定位脳手術による small molecule 注入療法などが開始された。at risk 者の意見聴取を元に、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。現時点では経過良好と報告されており、exon 1 に標的を絞ったことが良好な結果と結びつく可能性も示唆され、結果に期待をしている。現在 2 つの臨床試験の打診を受けており、期待している。

2) NAC について：

NAC については中村班員と共同して診断基準の改訂と、診療の手引きなどを策定す

ることを検討した。文献数が非常に少ないため、ナラティブにならざるを得ないが最終年度を目指して作成することとなった。

3) 遺伝性ジストニア, NBIA 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班長、和泉班員、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できた。今後は「かずさ」データの二次利用について検討する必要がある。

c. NBIA の指定病名化については前述した。

e. NBIA 診療ガイドラインの策定については再考の必要を感じ、班長、村松班員と神経治療学会の後援のもとに作成を予定している。

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。

D. 考察

HD, NAC, 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 PSP, CBS, パーキンソン病:PD, ALS について研究活動を行った。また、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。NBIA につ

いては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 は極めて稀少な疾患であるためグローバル化をめざし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。

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, 療養手帳については今後完成を目指す。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2022/4/1~2025/3/31 発表)

1. 論文発表

1. 長谷川一子;Huntington 病:診断と治療の新しい展開. 脳神経内科 101:558-569.2024.

2. 学会発表

1. 上月直樹、寺尾安生、徳重真一、内堀歩、富樫尚彦、長谷川一子、廣岡光輝、松本正博、Md AI Mehedi Hasan、慎重弼、小林俊輔、市川弥生子;(ポスター)パーキンソン病における局所振動刺激とキューイングの歩行への影響;第 65 回日本神経学会学術大会;2024.5.29;東京
2. 川浪文、宮下真信、宮城雄一、富樫尚彦、近藤祐子、館野琴菜、市川つわ、村山繁雄、柳下三郎、長谷川一子;(ポスター)パーキンソン関連疾患の剖検例における、MIBG 心筋シンチのバイオマーカーとしての検討;65 回日本神経学会学術大会;2024.5.30;

東京

3. 寺田さとみ、市川弥生子、富樫尚彦、高橋佑二、徳重真一、内堀歩、松田俊一、濱田雅、長谷川一子、辻省次、宇川義一、寺尾安生;(ポスター);リーチング時の眼の役割:小脳変性患者と健常者の比較より;第 65 回日本神経学会学術大会;2024.5.30;東京
4. 館野琴菜、川浪文、富樫尚彦、宮下真信、近藤裕子、宮城雄一、長谷川一子;(ポスター);当院における若年性 ICASO 症例の遺伝子背景についての検討;第 65 回日本神経学会学術大会;2024.6.1;東京
5. 宮下真信、佐川美土里、公文彩、館野琴菜、宮城雄一、富樫尚彦、川浪文、長谷川一子;(ポスター);パーキンソン病の認知機能の維持に対するレム睡眠の意義に関する検討;第 65 回日本神経学会学術大会;2024.6.1;東京
6. 宮城雄一、館野琴菜、宮下真信、近藤裕子、富樫尚彦、川浪文、長谷川一子;(ポスター);レボドパ持続皮下注射療法の自験例の検討;第 65 回日本神経学会学術大会;2024.6.1;東京
7. 富樫尚彦、館野琴菜、宮城雄一、宮下真信、近藤裕子、川浪文、長谷川一子;(ポスター);HAL を用いた Parkinson 病患者の歩行・平衡機能と脳血流評価;第 65 回日本神経学会学術大会;2024.6.1;東京
8. 鈴木英文、江川斉宏、今村恵子、近藤孝之、月田香代子、永橋文子、江浪貴子、長谷川一子、丸山博文、澤田秀幸、大江田知子、兒玉光生、内山剛、高橋良輔、井上治久;(ポスター);Establishment of a synucleinopathy iPSC cohort for disease modeling and drug discovery;

第 65 回日本神経学会学術大会 ;
2024.5.29;東京

9. 公文彩、佐川美土里、猿渡めぐみ、川嶋乃里子、長谷川一子; (セッション); パーキンソン病患者における主観的認知機能低下について; 第 65 回日本神経学会学術大会; 2024.6.1; 東京

10. 佐川美土里、公文彩、猿渡めぐみ、長谷川一子; パーキンソン病患者における展望記憶に関する検討; 第 65 回日本神経学会学術大会; 2024.6.1; 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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 分担研究報告書

進行性核上性麻痺における音声障害の特徴～パーキンソン病との比較検討～

研究分担者： 饗場郁子 国立病院機構東名古屋病院脳神経内科
研究協力者 橋本里奈 国立病院機構東名古屋病院脳神経内科
伊藤陽子 国立病院機構東名古屋病院耳鼻咽喉科
坪井丈治，小林孝輔 国立病院機構東名古屋病院リハビリテーション部
田中康博 愛知学院大学健康科学部健康科学科
西尾直樹，曾根三千彦 名古屋大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科
坪井崇，勝野雅央 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

研究要旨

進行性核上性麻痺における音声障害について，パーキンソン病と比較検討した．進行性核上性麻痺では高次脳機能障害や呼吸障害とともに自覚的・他覚的な音声障害を認めており，喉頭内視鏡では仮声帯過内転が特徴的であることが示された．

A. 研究目的

進行性核上性麻痺における音声障害について，パーキンソン病と比較検討することでその特徴を明らかにする．

B. 研究方法

東名古屋病院に入院中の進行性核上性麻痺（以下 PSP）およびパーキンソン病（以下 PD）を対象とし，臨床背景，高次脳機能評価，呼吸機能検査，カフピークフロー，喉頭内視鏡，各種音声機能検査を行い，音声障害との関連性について前方視的に検討した．

（倫理面への配慮）

本研究は，世界医師会による「ヘルシンキ宣言（ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則）」（2013年10月），および2021年6月30日施行の「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守しており，東名古屋病院倫理委員会にて令和3年3月8日，審査承認された．

C. 研究結果

同意を得られた PSP 30 例（年齢 74.4 ± 7.3 歳，男性 18 例，女性 12 例）および PD

19 例（年齢 74.1 ± 8.9 歳，男性 10 例，女性 9 例）について検討を行った．罹病期間はそれぞれ 5.1 ± 2.9 年，6.9 ± 4.3 年であった（ $p=0.238$ ）．肺活量およびカフピークフロー，最長呼気持続時間は PSP で低下していた（ $p=0.0134$ ， <0.0001 ， 0.0161 ）．MMSE，HDS-R，MoCA-J，FAB などの高次脳機能評価でも PSP は PD よりも有意に低下していた（ $p=0.0365$ ， 0.0056 ， 0.0073 ， 0.0003 ）．声の自覚症状の頻度は両群の間に差がなかったが，声の自覚症状の評価スケールである Voice handicap index は PSP で有意に上昇しており，発話明瞭度や発話自然度は PSP で悪かった（ $p=0.0008$ ， 0.005 ， 0.0079 ）．最大声量は PSP にて低下を認め，最長発声持続時間も PSP の方が短かった（ $p=0.0021$ ， 0.0409 ）．嗄声の聴覚評価である GRBAS は 2 群間で有意差を認めなかった．喉頭ファイバーでは仮声帯過内転を PSP で有意に多く認めた（ $p=0.0034$ ）．

D. 考察

PSPとPDでは罹病期間が同程度であった場合、PSPにおいて呼吸機能障害や高次脳機能障害とともに、自覚的にも他覚的にも音声障害をより強く認めており、疾患の重要な臨床徴候であると考えられるとともに鑑別診断に有用である可能性が示唆された。

E. 結論

PSPはPDと比較して声に不自由を感じ、声量や発声持続時間などの低下を生じており、仮声帯過内転が多いという特徴が抽出された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2022/4/1～2025/3/31 発表)

1. 論文発表

Takeharu Tsuboi, Yasuhiro Tanaka, Kosuke Kobayasi, Rina Hashimoto, Yoko Ito, Naoki Nishio, Takashi Tsuboi, Michihiko Sone, Masahisa Katsuno, Ikuko Aiba. Re-Emergent Vocal Tremor in a Patient with Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2025 Mar 20 ;doi: 10.1002/mdc3.70043.

Naomi Matsuda, Yasuyuki Takamatsu, Makoto Sawada, Ikuko Aiba. Performance of a Two-Week Rehabilitation Improves Motor Function in Inpatients with Progressive Supranuclear Palsy: A Pre-Post Study. *Brain Sci*. 2025 Jan; 17.15(1):88, doi: 10.3390/brainsci15010088.

Yoya Ono, Hiroshi Takigawa, Akira Takekoshi, Nobuaki Yoshikura, Ikuko Aiba, Ritsuko Hanajima, Hisanori Kowa, Masato Kanazawa, Takahiko Tokuda, Aya Midori Tokumaru, Mitsuya Morita, Kazuko Hasegawa, Kenji Nakashima, Takeshi Ikeuchi, Akio Kimura, Takayoshi Shimohata ; JALPAC Study Group.

Frequency of anti-IgLON5 disease in patients with a typical clinical presentation of progressive supranuclear palsy/corticobasal syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2025 Jan 15; doi: 10.1016/j.parkreldis.2025.107289.

Takeharu Tsuboi, Hiroshi Tatsumi, Kosuke Kobayasi, Rina Hashimoto, Ikuko Aiba. Cognitive impairment in PSP compared with PD: assessment by clinical subtype and longitudinal change. *BMJ Neurol Open* 2025 Jan 9; 7(1):e000946. doi: 10.1136/bmjno-2024-000946.

Masahiro Wakita, Hiroaki Yaguchi, Mika Otuski, Satoshi Tanikawa, Yasuo Miki, Ikuko Aiba, Mari Yoshida, Taichi Nomura, Hisashi Uwatoko, Yasunori Mito, Kazuyoshi Sinpo, Takeshi Ikeuchi, Shinya Tanaka, Koichi Wakabayashi, Ichiro Yabe. Pathological study of progressive supranuclear palsy the cases with mutations in Bassoon. *Neuropathology* 2024 Oct 31; doi: 10.1111/neup.13009.

Hiroshi Takigawa, Ritsuko Hanajima, Ikuko Aiba, Takayoshi Shimohata, Takahiko Tokuda, Mitsuya Morita, Osamu Onodera, Shigeo Murayama, Kazuko Hasegawa, Aya M. Tokumaru, Hisanori Kowa, Masato Kanazawa, Tameto Naoi, Kenji Nakashima, Takeshi Ikeuchi, JALPAC study group. Japanese longitudinal biomarker study in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: Clinical features of the first registered patients and short-term follow-up analysis. *Clin Park Relat Disord*. 2024 Oct 26; doi: 10.1016/j.prdoa.2024.100279.

Keita Sakurai, Aya M Tokumaru, Mari Yoshida, Yuko Saito, Koichi Wakabayashi, Takashi Komori , Masato Hasegawa, Takeshi Ikeuchi, Yuichi Hayashi, Takayoshi Shimohata, Shigeo Murayama, Yasushi Iwasaki, Toshiki Uchihara, Motoko Sakai, Ichiro Yabe, Satoshi Tanikawa, Hiroshi

Takigawa, Tadashi Adachi, Ritsuko Hanajima, Harutoshi Fujimura, Kentaro Hayashi, Keizo Sugaya, Kazuko Hasegawa, Terunori Sano, Masaki Takao, Osamu Yokota, Tomoko Miki, Michio Kobayashi, Nobutaka Arai, Takuya Ohkubo, Takanori Yokota, Keiko Mori, Masumi Ito, Chiho Ishida, Jiro Idezuka, Yasuko Toyoshima, Masato Kanazawa, Masashi Aoki, Takafumi Hasegawa, Hirohisa Watanabe, Atsushi Hashizume, Hisayoshi Niwa, Keizo Yasui, Keita Ito, Yukihiro Washimi, Akatsuki Kubota, Tatsushi Toda, Kenji Nakashima, Ikuko Aiba ; J-VAC study group. Conventional magnetic resonance imaging key features for distinguishing pathologically confirmed corticobasal degeneration from its mimics: a retrospective analysis of the J-VAC study. *Neuroradiology* 2024 Jul 22; 66(11):1917-1929 doi: 10.1007/s00234-024-03432-w.

2. 学会発表

饗場郁子, iNPH と進行性核上性麻痺の関連～病理学的検討～. 日本正常圧水頭症学会第 26 回学術集会 2025 東京

松田直美, 高松泰行, 饗場郁子. 進行性核上性麻痺患者の転倒頻度に関連する運動機能. 日本転倒予防学会第 11 回学術集会 2024 佐賀

Sakurai K, Tokumaru AM, Yoshida M, Saito Y, Wakabayashi K, Komori T, Hasegawa M, Ikeuchi T, Hayashi Y, Shimohata T, Murayama S, Iwasaki Y, Sakai M, Fujimura H, Hayashi K, Sugaya K, Sano T, Takao M, Mori K, Ito M, Nakashima K, Aiba I, J-VAC study group. Utility of conventional magnetic resonance imaging features for distinguishing pathologically confirmed corticobasal degeneration from its mimics: a retrospective analysis of the J-VAC study. *neuro2024 The PSP and CBD international*

Research Symposium 2024 Canada

坪井丈治, 田中康博, 小林孝輔, 橋本里奈, 伊藤陽子, 西尾直樹, 坪井崇, 曾根三千彦, 勝野雅央, 饗場郁子. 音声にて re-emergent tremor を呈したパーキンソン病の 1 例. 第 78 回国立病院総合医学会 2024 大阪

Ikuko Aiba. A Patient with Clinical Presentation of Richardson's Syndrome but Pathologically Confirmed Secondary Hydrocephalus without Neurodegenerative Disease. *Hydrocephalus* 2024 Nagoya

饗場郁子, 林 祐一, 下畑享良, 吉田眞理, 齊藤祐子, 若林孝一, 小森隆司, 長谷川成人, 池内 健, 徳丸阿耶, 櫻井圭太, 中島健二, J-VAC 研究グループ.

Clinical sign and course predicting background pathology in corticobasal syndrome. *AOCN2024* 東京

橋本里奈, 伊藤陽子, 坪井丈治, 小林孝輔, 田中康博, 西尾直樹, 曾根三千彦, 坪井崇, 勝野雅央, 饗場郁子. 神経変性疾患における音声障害の臨床的検討. *AOCN2024* 東京

片山泰司, 奥田 聡, 犬飼 晃, 饗場郁子, 齋藤由扶子, 橋本里奈, 横川ゆき, 見城昌邦, 佐藤美咲, 村尾厚徳. 気道狭窄を合併したパーキンソン病 6 例の臨床的検討 *AOCN2024* 東京

Ikuko Aiba. Supporting programs to prevent falls and fractures in elderly PD patients. *AOCN2024* 東京

池田 彩, 舩山 学, 吉田眞理, 李 元哲, 吉野浩代, 井下 強, 柴-福嶋 佳保里, 孟紅蕊, 天羽 拓, 饗場郁子, 齋藤由扶子, 熱田直樹, 中村亮一, 藤内玄規, 曾根

淳，齊藤祐子，村山繁雄，和泉唯信，梶
龍兒，森田光哉，田村麻子，西岡健弥，
今居 譲，祖父江 元，服部 信孝.

Characterization of CHCHD2 variants linked
to amyotrophic lateral sclerosis and
Parkinson's disease AOCN2024 東京

伊藤陽子，西尾直樹，橋本里奈，坪井
崇，小林孝輔，坪井丈治，田中康博，勝
野雅央，饗場郁子，曾根三千彦. 当院に
おける神経変性疾患患者の喉頭所見. 第
125 回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総
会・学術講演会 2024 大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

神経変性タウオパチーにおける脳脊髄液バイオマーカー解析

研究分担者： 池内 健
新潟大学脳研究所

研究要旨

進行性核上性麻痺（PSP）と大脳皮質基底核変性症（CBD）を代表とする神経変性タウオパチーに対するバイオマーカーは未確立である。2024 年アルツハイマー病（AD）協会から背景病理を反映するバイオマーカーに基づいた AD の診断基準が発表された（Jack *et al.* *Alzheimer Dement* 2024）。本研究では、神経変性タウオパチーを含む神経疾患の CSF バイオマーカーの横断的解析を行った。AD 連続体では A β 42/40・42/38 は同じ精度で A β 病理を識別したが、神経変性タウオパチーでは両者の不一致例が少なからず存在し、A β 42/40 と 42/38 はアミロイド β 病理とは独立した分子病態を反映していると思われた。

A. 研究目的

進行性核上性麻痺（PSP: progressive supranuclear palsy）と大脳皮質基底核変性症（CBD: corticobasal degeneration）を代表とする神経変性タウオパチーに対するバイオマーカーは未確立である。2024 年アルツハイマー病（AD: Alzheimer's disease）協会から背景病理を反映するバイオマーカーに基づいた AD の診断基準が発表された（Jack *et al.* *Alzheimer Dement* 2024）。本研究では、神経変性タウオパチーを含む神経疾患の CSF バイオマーカーの臨床的有用性を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

診断目的で CSF バイオマーカーを当研究室において測定した臨床サンプル（PSP 34 例、CBD 38 例、AD 282 例、VCI 26 例、FTLD 50 例、iNPH 101 例、DLB 38 例）を対象とした。脳脊髄液中アミロイド β （A β ）38, 40, 42, リン酸化タウ（pTau181）、総タウ（T-tau）、神経フィラメント軽鎖（NfL）を定量測定した。

（倫理面への配慮）

「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、新潟大学の倫理委員会に申請・承認を受けた上で研究を実施した。

C. 研究結果

AD 連続体において CSF A β 42/40 および 42/38 ともアミロイド PET 陽性/陰性を精度高く識別した（A β 42/40 AUC=0.94, A β 42/38 AUC=0.94）。A β 42/40 および 42/38 の一致率は 95.5%と高く、4.5%に不一致が認められた。PSP/CBS を含む non-AD 群における CSF A β 42/40 と 42/38 一致率は 83.2%であり、16.5%が不一致を示した。特に、PSP と iNPH (idiopathic normal pressure hydrocephalus)において不一致を示す割合が高かった（PSP 27%, iNPH 22%）。CSF A β 42/40 と 42/38 の不一致例では pTau181 の上昇は認めず、NfL は両者陽性を示す群と同程度上昇していた。A β 40 と A β 38 は神経変性タウオパチーを含む non-AD 群で有意に低下していた。PSP と AD の鑑別においては A β 42/38（AUC=0.74）、A β 38（AUC=0.73）、A β 40（AUC=0.73）、A β 42/38（AUC=0.70）が比較的高い精度を示したが、A β 42（AUC=0.55）の精度は低かった。

D. 考察

CSF A β 42/38 と A β 42/40 の陽性・陰性が不一致となる頻度は、PSP 27%、CBD 10%、iNPH 22%であった。CSF A β 42/40 単独陽性群では、pTau181 の上昇を伴わなかったことから、CSF A β 42/38 低下を伴わない CSF A β 42/40 低

下は AD 病態を反映していない可能性がある。従って、神経変性タウオパチーにおいては、AD 病態を把握するためには CSF A β 42/38 測定の有用性が高いことが示唆された。

CSF A β 42 レベルは、PSP 群では AD 群と同程度まで低下しており、A β 40 と A β 38 も他の疾患群と比べて有意に低下していたことから、PSP ではすべての A β 分子種が低下していることが示唆された。剖検で確認された PSP では髄液中の A β 42 が AD の病態とは独立して減少していることが示されている。A β は神経活動に依存して産生・分泌されることが知られているため、PSP の CSF 中のすべての A β 種の減少は、神経活動の低下に起因している可能性がある。これらを総合すると、A β 42 および A β 40 とともに CSF A β 38 減少を評価することは、神経変性タウオパチーにおける AD 病理の有無の評価に役立つ可能性がある。

E. 結論

AD 連続体では A β 42/40・42/38 は同じ精度で A β 病理を識別したが、神経変性タウオパチーでは両者の不一致例が少なからず存在し、A β 42/40・42/38 は A β 病理とは独立した分子病態を反映していると思われる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表 (2022/4/1～2025/3/31 発表)

1. 論文発表

1. Yokota O, Miki T, Ishizu H, Haraguchi T, Kishimoto Y, Takenoshita S, Hara N, Miyashita A, Ikeuchi T, Terada S, Yamada N: Four-repeat tauopathies and late-onset psychiatric disorders: etiological relevance or incidental findings? *Neuropathology* 43:51-71, 2023
2. Yokota O, Miki T, Nakashima-Yasuda H, Ishizu H, Haraguchi T, Ikeda C, Hasegawa

M, Miyashita A, Ikeuchi T, Takenoshita S, Terada S, Takaki M. LATE neuropathologic change in cases with low to moderate Braak stage is associated with amygdala granular fuzzy astrocytes and argyophilic grain disease. *Acta Neuropathologica Communications* 11:148, 2023

3. 池内 健. 進行性核上性麻痺, 大脳皮質基底核変性症. 脳神経疾患最新の治療 2024-2026, p180-183 (分担執筆). 2023 年 11 月 25 日発刊. 南江堂
4. 金澤雅人、春日健作、島田 斉、池内 健、小野寺理. 進行性核上性麻痺の新規治療法開発. どのように臨床試験を成功させるか. 神経治療学雑誌. 40:259-265, 2023
5. Inoue K, Sugase S, Naka T, Ikeuchi T, Murayama S, Fujimura H. An autopsy case of presenile diffuse argyrophilic grain disease (AGD) with three-year course of motor and cognitive impairment. *Neuropathology* 44:200-207, 2024/ doi: 10.1111/neup.12949
6. Sano T, Mizutani M, Hara N, Miyashita A, Ikeuchi T, Hasegawa M, Takahashi Y, Takao M. Long-standing preservation of levodopa response in progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurological Science* 466:123203, 2024 / doi: 10.1016/j.jns.2024.123203
7. Yokota O, Miki T, Nakashima-Yasuda H, Ishizu H, Haraguchi T, Ikeda C, Sudo K, Hasegawa M, Miyashita A, Ikeuchi T, Takenoshita S, Terada S, Takai M. Pure argyrophilic grain disease revisited: independent effects on limbic, neocortical, and striato-pallido-nigral degeneration and the development of dementia in a series of with a low to moderate Braak stage. *Acta Neuropathologica Communications* 12:121, 2024 / doi: 10.1186/s40478-024-01828-6
8. Wakita M, Yaguchi H, Tankawa S, Miki Y, Uwatoko H, Nagai A, Mito Y, Otsuki M,

Ikeuchi T, Tanaka S, Wakabayashi K, Yabe I. Pathological study of progressive supranuclear palsy cases with mutations in *Bassoon*. *Neuropathology* (in press) / doi: 10.1111/neup.13009

9. Akiyama N, Kanazawa M, Kasuga K, Hatakeyama M, Ikeuchi T, Onodera O. Utility of cerebrospinal fluid transferrin receptor per ferritin ratio in progressive supranuclear palsy. *Movement Disorder Clinical Practice* (in press) / doi: 10.1002/mdc3.14313

2. 学会発表

1. 矢口裕章, 脇田雅大, 大槻美佳, 谷川 聖, 三木康生, 工藤彰彦, 長井 梓, 上床 尚, 水戸泰紀, 吉崎嘉一, 原 太一, 池内 健, 田中 伸哉, 若林孝一, 矢部一郎. Pathological study of PSP-like syndrome cases with mutation in BSN and BSN knock-in mice. 2023 年 6 月 1 日 (木). ポスター発表. 幕張メッセ (千葉市)
2. Ishiguro T, Kasuga K, Tokutake T, Tsukie T, Konno T, Onodera O, Ikeuchi T. AT(N) Classification and Clinical Characterization by CSF Biomarkers in Patients with Corticobasal Syndrome. Alzheimer Association International Conference. July 16, 2023, RAI Convention Center, Amsterdam, Netherland
3. 石黒敬信, 春日健作, 渡邊 緑, 木下悠紀子, 月江珠緒, 小野寺理, 池内 健. 進行性核上性麻痺の脳脊髄液バイオマーカーによる AT (N) 分類と臨床像. 第 42 回日本認知症学会学術集会. ポスター発表. 2023 年 11 月 24 日. 奈良県コンベンションセンター (奈良市)
4. 河上 緒, 野中 隆, 原 範和, 宮下哲典, 亀谷富由樹, 鴻江真維, 佐藤祐太, 田平万莉奈, 長谷川舞衣, 月江珠緒, 櫻井圭太, 池田研二, 木村 朴, 永倉暁人, 新里和弘, 大島健一, 池内 健, 長谷川成人. 新規 L344F 変異を有する Pick disease の多面的病態解析. ポス

ター発表. 2023 年 11 月 24 日. 奈良県コンベンションセンター (奈良市)

5. 石黒敬信, 春日健作, 渡邊 緑, 木下悠紀子, 月江珠緒, 小野寺理, 池内 健. 進行性核上性麻痺における脳脊髄液 AT(N)バイオマーカーと臨床像. ポスター発表. 第 65 回日本神経学会学術集会. 5 月 30 日 (木). 東京国際フォーラム. 東京都
6. 小澤美里, 齋藤理恵, 池内 健, 田中 晋, 丸山志織, 小出玲爾, 藤本 茂, 柿田 明美. Clinicopathologic correlates of pure apraxia of speech in an autopsied patient with PSP. ポスター発表. 第 65 回日本神経学会学術集会. 5 月 29 日 (水). 東京国際フォーラム. 東京都
7. Ishiguro T, Kasuga K, Tsukie T, Onodera O, Ikeuchi T. Clinical characteristics of progressive supranuclear palsy subtypes defined by AT(N) CSF biomarkers, July 31, 2024, Philadelphia Convention Center, Philadelphia, USA
8. 石黒 敬信, 春日 健作, 月江 珠緒, 小野寺 理, 池内 健. 進行性核上性麻痺及び大脳皮質基底核症候群における AT(N)脳脊髄液バイオマーカー. ポスター発表. 第 43 回日本認知症学会学術集会. 2024 年 11 月 21 日. ビッグパレット福島 (郡山市)

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

該当なし

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

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 分担研究報告書

ALS に対する治療薬の臨床評価ガイドラインの作成

研究分担者： 和泉唯信

徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis: ALS）の承認薬の治療効果はいまだ十分とは言えず、さらなる治療薬の開発が求められ、国内外で多くの治験が実施されている。治験の実施にあたって、本邦では ALS の臨床評価に関するガイドラインは存在しない。そのため、プラットフォーム試験への対応、バイオマーカーの活用などについて、本邦としての指針が示されておらず、新しい臨床評価の体系を十分に評価・活用できていない状況である。そこで、ALS 治療薬の臨床開発における今日的課題を整理し、考え方をまとめ、ガイドラインとして公表する取り組みを開始した。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis: ALS）治験の実施にあたって、本邦では臨床評価に関するガイドラインは存在しない。その結果、実施される国際共同第Ⅲ相試験が少なく、他国で承認されている薬剤が未承認になる状況になっている。本研究は、AMED の委託により令和 6-8 年度、欧州医薬品庁、米国食品医薬品局など海外のものに対応する ALS 治療薬の臨床評価ガイドラインを、日本語版に加えて英語版で作成する。

B. 研究方法

2024 年 6 月キックオフミーティングを開催し、研究開発代表者・分担者が参画する ALS 治験推進プロジェクトチーム（ALS Clinical Trial Project Team: ACT-PT）を発足した。PMDA、日本神経学会、日本神経治療学会 創薬推進委員会を通じて日本神経治療学会および製薬団体、患者団体等との連携を開始した。ガイドラインの項目・担当案を策定した。また、改訂 ALS 機能評価尺度（ALSFRS-R）の評価・運用に関する諸課題をふまえ、国際調和を経て日本語版ガイダンスの作成と検証を行う方針とした。

(倫理面への配慮)

本研究は徳島大学病院生命科学・医学系研究倫理審査委員会の承認を得て実施する。

C. 研究結果

ガイドラインは臨床評価方法、臨床試験に関する項目から成ることとした。＜臨床評価方法＞の項目案は、臨床試験デザイン、選択基準および除外基準の設定、治験実施医療機関、有効性評価、安全性評価・有害事象、併用薬および併用療法の設定、被験者背景の記録、小児・遺伝性 ALS を対象とした臨床試験、とした。＜臨床試験＞の項目案は、臨床薬理試験、探索的試験、検証的試験、長期投与試験、製造販売後調査等、とした。11 月班会議を行い、各項目をグループで検討し 2 月に 1 回程度の web 会議で発表、議論し作成を進めることとした。ALSFRS-R 国際調和については 6 月 web 会議を経て 12 月カナダで対面会議を行った。また、PPI を実践するために 2025 年 2 月 2 日に市民公開講座を実施した。

D. 考察

薬物承認の審査の考え方が各国で異なる

ため、他国の方法を全面的には受け入れることは困難な可能性がある。また、治療薬の効果判定のバイオマーカーが求められ、ニューロフィラメント軽鎖が一部治験で採用されているが、確立したものでなく今後の研究が必要である。

E. 結論

ALS に対する治療薬の臨床評価ガイドラインの作成を開始した。本ガイドラインを国内外に公表することによって、国内のドラッグ・ロスが改善し、国内および国際的な ALS 医薬品開発の促進につながることを期待できる。

F. 健康危険情報

なし

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表 (2022/4/1～2025/3/31 発表)

1. 論文発表

和泉唯信, 藤田浩司. ALS 治療の現状と今後の展望. 難病と在宅ケア 30; 11-15, 2024

2. 学会発表

和泉唯信, 藤田浩司. ALS 臨床評価ガイドライン作成の目的と概要. 第 42 回日本神経治療学会学術集会, 2024 年 11 月, 千葉

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

ALS に対する頸椎手術の予後への影響

研究分担者： 小野寺 理
新潟大学脳研究所脳神経内科

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) は成人発症の致死的な神経変性疾患である。病態修飾薬の開発が進められており、より正確な早期診断の重要性が増している。ALS 患者は初期段階で頸椎症と誤診されることが多く、不適切な頸椎減圧術が行われる場合がある。本研究は ALS 診断前の頸椎減圧術が診断遅延、臨床経過、および生命予後に与える影響を定量的に明らかにすることを目的とした。ALS と診断された 278 例を対象とした後方視的コホート研究を実施した。278 例中 11 例（4%）が診断前に頸椎減圧術を受けていた。上肢発症例に限ると 124 例中 9 例（7.3%）が手術を受けていた。頸椎減圧術は ALS 診断確定を約 8 か月遅延させた（中央値 21.0 vs 12.9 か月; $p=0.0009$ ）。手術群では非手術群に比べ生存期間が有意に短縮（RMST 差 = -11.39 か月; 95% CI -19.33 ~ -3.44, $p=0.005$ ）した。MRI 検査で確認できた 5 例中 3 例（60%）で ALS に特徴的な「Bright tongue sign」が陽性であったにもかかわらず、術前の診断過程で考慮されていなかった。ALS 疑い例での頸椎減圧術は診断遅延と生命予後の悪化という二重の不利益をもたらす可能性が強く示唆される。これを避けるために神経内科医の早期関与による適切な評価が不可欠である。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は成人発症の代表的な運動神経変性疾患である。全身の上位下位運動神経の変性により、最終的には嚥下、呼吸障害を呈し、多くは 3-5 年で不幸な転機をたどる。現行治療薬の効果は限定的であり、症状進行を停止、改善させうる有用な治療法は確立されていない。一方で病態修飾薬の開発が進められており、より正確な早期診断の重要性が高まっている。ALS 患者は初期段階で頸椎症と誤診されることが多く、不適切な頸椎減圧術が行われる場合がある。ALS に対する不適切な頸椎減圧術は、不要な外科的侵襲を患者に与えるだけでなく、確定診断までの期間延長をもたらすとされて

いる。しかし、これまで ALS 診断前の頸椎減圧術が長期的な予後に及ぼす影響を統計的に検証した報告は限られていた。本研究は ALS 診断前の頸椎減圧術が診断遅延、臨床経過、および生命予後に与える影響を定量的に明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

2000 年から 2020 年に当科および当院関連 4 病院に入院し、El Escorial 診断基準に従って診断確定した ALS 連続症例を対象に、後方視的検索を行った。収集データとして、臨床症状と経過（初発症状、病型、発症部位、進行速度）、神経学的所見、画像所見、電気生理学的検査所見、神経症状発現から診断ま

での期間、手術から診断までの期間、術前の脳神経内科医の診察有無、術前の神経所見、手術方法の詳細、周術期の神経合併症等をレビューした。

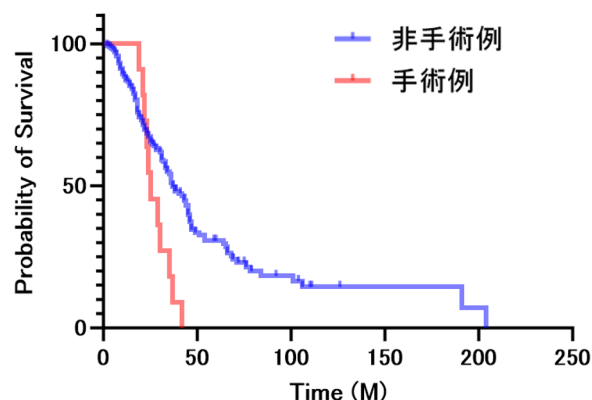
生存期間の比較には、比例ハザード性が成立しなくても適応可能な restricted mean survival time (RMST) 分析を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は新潟大学医学部倫理委員会の承認を得て行った (2019-0444)。

C. 研究結果

ALS 症例 278 例中、頸椎減圧術を受けた患者は 11 名であった。手術時の平均年齢は 71 歳 (範囲: 56~80 歳) であった。術前主訴は 9 例で上肢の障害、2 例で歩行障害であった。11 例中 10 例が上肢筋力低下を呈し、全例が減圧術後に ALS と診断された。上肢筋力低下を認めた 10 例で、初発から ALS 診断までの期間は平均 21.0 カ月であり、非手術例の 12.9 カ月と比較して、約 8 カ月の遅延があった (MHUT $p=0.0009$)。さらに非手術例 (全病型) と手術例の予後比較では、中央値 (37 週、25 週) であり、RMST 解析で有意に生存期間が短縮した (図)。ただし、後方視的研究の性質上、手術群と非手術群の間に未測定 of 交絡因子の存在を否定できない。



さらに手術例のうち MRI 所見が確認できた 5 例中 3 例で Bright tongue 所見が陽性であ

った。同所見は舌の脂肪変性を反映する MRI T1 強調画像での高信号所見を意味し、ALS に特徴的な所見とされている。

D. 考察

本研究の RMST 解析結果は、頸椎減圧術を受けた ALS 患者の生存期間が非手術群と比較して短いことを示している。ただし、本研究の後方視的な性質から、手術そのものが直接的に予後を悪化させると断定することはできず、さらなる前向き研究が必要である。その理由として、手術群のサンプル数が少ないため ($n=11$)、多変量解析による潜在的交絡因子の十分な調整ができなかった点が挙げられる。小規模ゆえに、ALS の進行速度、重症度、併存疾患などの交絡因子をすべて統制できず、これらが結果に影響している可能性は否定できない。さらに、手術を実施した頸椎症合併 ALS の予後が不良であることは示されたが、これが手術そのものの直接的な影響であるのか、あるいは手術群が何らかの潜在的要因によって元々予後不良であったのかを後方視的研究では断定できない。頸椎症合併例かつ非手術例を対象とした解析や、可能であれば前向きコホート研究も検討していく必要がある。

画像所見としては、ALS では脳 MRI での Bright tongue sign が特徴的である。本研究では確認できた 5 例中 3 例 (60%) でこの所見が陽性であったにもかかわらず、術前の意思決定プロセスで考慮されていなかった。また、頸椎 MRI で明らかな脊髄圧迫所見がないにもかかわらず上下肢の筋力低下が進行する場合は ALS を念頭に置く必要がある。注意すべきは、ALS 患者では偶発的に頸椎の変性所見を合併する頻度が高く、画像上の頸椎症所見が必ずしも症状の原因とは限らない点である。

E. 結論

5. 結論

本研究は、ALS 診断前の頸椎減圧術が診断遅延と関連し、生命予後との関連性が示唆されることを明らかにした。ALS 疑い例に対する頸椎減圧術は極めて慎重に考慮すべきである。整形外科医・脳神経外科医は診療の早期段階で神経内科医と連携し、ALS の鑑別を行うことが患者の予後改善に不可欠である。多診療科共同アプローチにより、誤診と不適切な手術を減少させ、ALS 患者の適切な治療開始時期を早めることで、生命予後と QOL 向上に貢献できると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表 (2022/4/1～2025/3/31 発表)

1. 論文発表

1 . Ishihara T. Onodera O et al. SMN2 gene copy number affects the incidence and prognosis of motor neuron diseases in Japan BMC Med Genomics.2024 Nov 6;17(1):263.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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 分担研究報告書

日本人ジストニアコホートの遺伝的・臨床的特徴

研究分担者： 梶 龍児

国立大学法人徳島大学大学院医歯薬学研究部 特命教授

研究要旨

申請者らは 2013 年に遺伝性ジストニアの実情把握と臨床・遺伝学的研究基盤構築を目的とし Japan Dystonia Consortium を立ち上げ、現在までに 1700 以上のサンプル・臨床情報を集積している。今回 741 例でエクソーム解析を行い、10.5%で pathogenic あるいは likely pathogenic バリエントを同定した。また、得られたデータを基に、遺伝学的検査（推奨）のための簡便なスコアリングシステムを開発した。

A. 研究目的

本邦におけるジストニアの遺伝的・臨床的特徴を明らかにする。

B. 研究方法

Japan Dystonia Consortium で集積したサンプルのうち、741 人でエクソームシーケンスを行った。37 のジストニア関連遺伝子のバリエントを抽出し、臨床症状と合わせて解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は徳島大学病院生命科学・医学系研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

741 人中 78 人 (10.5%) で pathogenic あるいは likely pathogenic (P/LP) バリエントを認めた。また、家族歴陽性の 170 人中 23 人 (13.5%) で P/LP バリエントを認めた。P/LP バリエントの検出率は、発症年齢 20 歳未満、全身性ジストニア、複合性ジストニアにおいて有意に高く、局所性ジストニア、分節性ジストニア、孤立性ジストニアで有意に低かつ

た。計 17 の遺伝子にバリエントを認め、*SGCE*、*TOR1A*、*KMT2B*、*GCH1*、*ADCY5* の頻度が高かった。発症年齢 20 歳未満、全身性ジストニア、複合性ジストニアをそれぞれ 1 点とするスコアリングシステムを用いた場合、2 点以上でのバリエント検出率は 25% 以上、一方 0 点では 1%であった。

D. 考察

741 例の解析（ジストニア原因遺伝子 37 個を解析）では責任バリエント検出率はわずか 10.5%であり、さらに、本来の意味で遺伝性ジストニアである家族歴陽性例の責任バリエント検出率も 13.5%に留まった。このデータは、(1)現時点の枠組みでは捉えきれない潜在的な「遺伝性ジストニア」症例が多く存在すること、そして、(2)現行の遺伝学的解析の感度を改善させる必要があることを強く示唆する。今回開発した簡便なスコアリングシステムは、より効果的な遺伝性ジストニアの診断に寄与すると考える

E. 結論

解析をさらに進め、本邦におけるジストニアの遺伝学的・臨床的特徴を明らかにし、ジストニアに関する医療水準の向上を目指す。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表 (2022/4/1～2025/3/31 発表)

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

橘このか、宮本 亮介、森野豊之、福本竜也、松本真一、目崎高広、小泉英貴、村瀬永子、向井洋平、星野恭子、浅沼光太郎、坂本崇、梶龍兒、和泉唯信. Genetic and clinical features in a cohort of Japanese patients with dystonia. 日本人類遺伝学会第 69 回大会. 2024 年 11 月. 札幌.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(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

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 分担研究報告書

福岡県における医療従事者の福岡県難病ネットワーク利用実態調査

研究分担者： 磯部紀子（九州大学医学研究院神経内科学分野・教授）

研究協力者： 松瀬大（九州大学病院脳神経内科）

原田幸子（福岡県難病医療連絡協議会）

江千里（九州大学医学研究院神経内科学）

研究要旨

難病法施行後の難病医療ネットワーク事業ならびに難病診療連携コーディネーター（Co）の実態や今後の課題を明確にするために、福岡県難病ネットワークに令和 5 年度に相談履歴のある医療従事者を対象にアンケート調査を実施した。調査の結果、現状相談疾患分野は神経筋疾患が大半であること、所属先が大学病院あるいは保健所、職種が医師の回答者はすでに難病ネットワークへの相談体制が日常化している傾向にあること、相談内容として医療福祉制度や在宅医療などに関する内容が多いことなどが確認された。これらの調査結果をもとに、ネットワーク事業のより幅広い有用な活用に向けて検討する。

A. 研究目的

2015 年に難病法が制定され、難病診療連携コーディネーター（以下、難病 Co）の配置も進められてきている。当科で継続的に施行している難病 Co 当事者、利用職種従事者、都道府県担当者を対象とした調査により、難病 Co、ネットワーク事業の現状と近年の変化について、昨年度までに報告している。その中で、難病 Co への相談経験のある医療従事者は、多岐にわたる対応を依頼し、多くが相談に満足しているものの、調査対象の中では認知度、相談経験が低くとどまり、利用者の偏りが示唆された。今回は福岡県の難病ネットワーク利用者への調査を行うことで、今後のネットワークのよりよい活用の普及、システムの改善について検証する。

B. 研究方法

福岡県難病ネットワークに令和 5 年度に相談履歴のある医療従事者（n=124）を対象

にアンケート調査を実施した。回答は、web 入力での回答方式とした。内容としては、難病ネットワーク事業、難病 Co に対する認知経緯、相談疾患、相談内容、相談経緯、満足度、効果などに関する調査を行った。

C. 研究結果

回答者の属性は一般病院 28%、大学病院 13%と合わせて病院が 41%と多く、在宅看護事業所（25%）、保健所（12%）、訪問看護ステーション（12%）などが含まれた（図 1）。回答者の職種は社会福祉士が最多で、ケアマネジャー、看護師が続いた。地域としては福岡市 31%、福岡市以外の福岡地区が 22%と、福岡地区が過半数であった（図 1）。相談疾患分野は神経・筋疾患が 91%と大半を占め、なかでも ALS（筋萎縮性側索硬化症）が最多であり、MSA（多系統萎縮症）、SCD（脊髄小脳変性症）、PD（パーキンソン病）などが続いた（図 2）。福岡県難病ネットワーク

(難病 Co) を知ったきっかけとしては難病相談支援センターHP が最多で、複数回答で 51%を占め、その他直接の紹介 (18%)、難病ネットワーク研修会 (13%) といった回答が多かった (図 3)。地区によっては難病ネットワーク主催研修会で知ったという割合が高かった。所属先では大学病院に所属する回答者の大半、職種では医師の大半が、直接の紹介で福岡県難病ネットワーク、あるいは難病 Co を知ったと回答していた (図 3)。相談回数としては、複数回の回答経験者が 75%にのぼり、24%は 6 回以上相談していた。相談回数が多い群 (6 回以上相談経験あり) の中では、保健所、大学院の所属者、職種では医師や保健師の割合が多く、これらの背景を持つ群については、難病ネットワーク (Co) に日常的に相談する状況にあることが示唆された (図 4)。相談内容 (複数回答) としては、医療・福祉の制度についてが最多 (48%) で、在宅医療について (40%)、コミュニケーション支援について (36%)、レスパイト入院先について (36%) などが続いた (図 5)。難病ネットワーク (Co) に接触する前に相談した相手の職種としては、医療ソーシャルワーカーが最多で (25%)、続いて看護師 (23%)、ケアマネジャー (22%) という結果となった (図 6)。相談してよかったかとの問いに関しては、91%が良かったと回答しており、また相談したいかという問いについても 96%が相談したいと回答していた (図 7)。

D. 考察

難病ネットワーク (Co) は、特に大学病院、保健所などの施設、医師、保健師などの職種に多く利用されていた。これらの属性の回答者は、知るきっかけなども職場などでの直接の紹介が多く、すでに難病ネットワーク (Co) と連携する形が出来上がっている状態と考

えられた。全体として、医療福祉制度などの情報を求めている利用者が多く、医療従事者であっても複雑となったさまざまな医療福祉制度について、多くの方がより詳しく知りたいと思っており、その手段の一つとして難病ネットワーク (Co) を活用している状況があると考えられた。難病ネットワーク (Co) をどのようにして知ったかという問いについては、難病相談支援センターの HP が最多であり、HP が事業や Co の周知に有用な役割を果たしているという点では望ましいが、一方で HP はその性質上、能動的に情報を取得する対象にのみ届くものであり、そうでない対象にも情報が届くようにする工夫が必要であると思われた。難病ネットワーク主催研修会での情報周知も有用と思われるが、地域によっては研修会での情報周知が不十分であり、対策を検討すべきと思われた。難病ネットワーク (Co) 接触する前に相談した相手の職種として多い医療ソーシャルワーカーなどの職種との連携も重要と思われた。

E. 結論

福岡県における難病ネットワーク (Co) 利用状況についての調査を行った。地域によって抱える事情は異なるが、他都道府県にも共通する状況、改善点があるのではないかと考えられた。難病ネットワーク側の人的・質的充実と、よりよい活用の普及は並行して進めていくべき問題である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2022/4/1～2025/3/31 発表)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

松瀬大、原田幸子、江千里、磯部紀子. 難病
診療連携コーディネーターに関する全国調
査. 第12回日本難病医療ネットワーク学会
2024年11月 弘前

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図1

回答者の属性

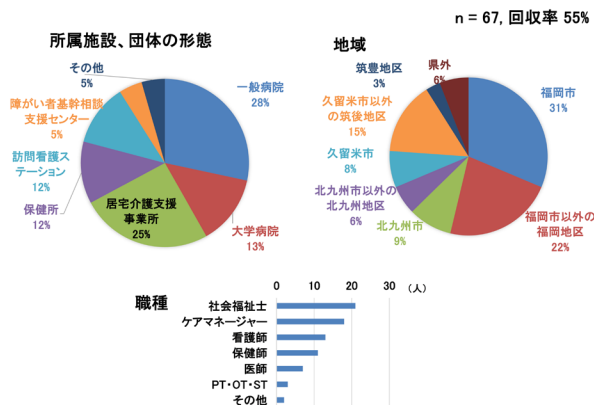


図2

相談疾患

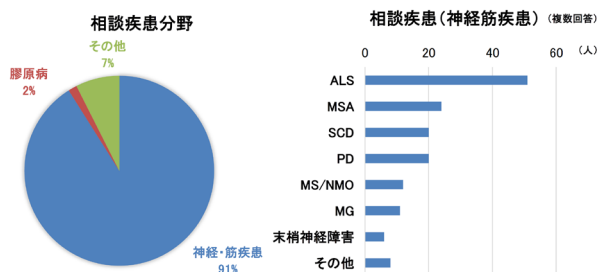


図3

福岡県難病NW(難病Co)を知ったきっかけ

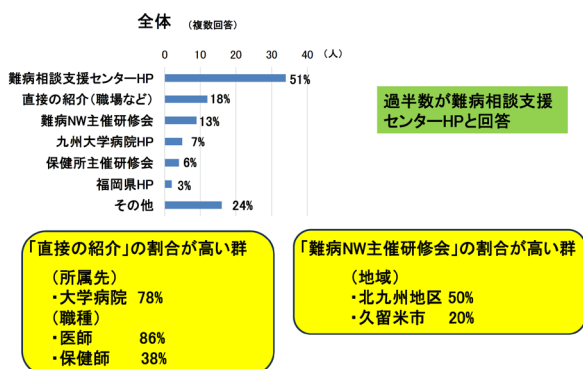


図4

相談回数

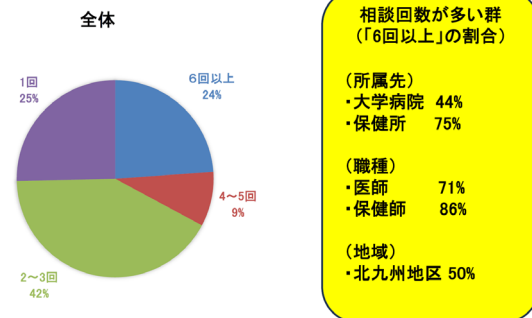


図5

相談内容

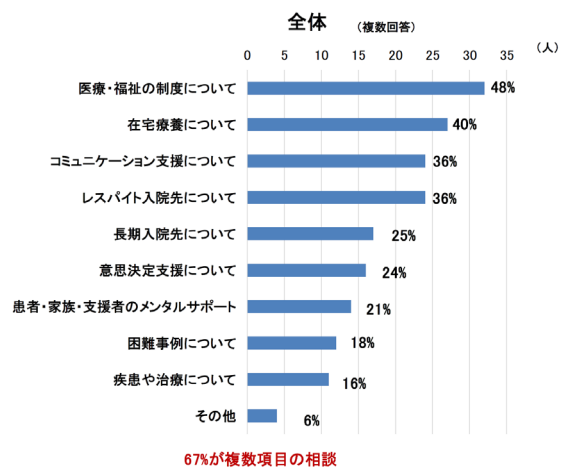


図6

難病NW(Co)への接触前に行った他職種への相談

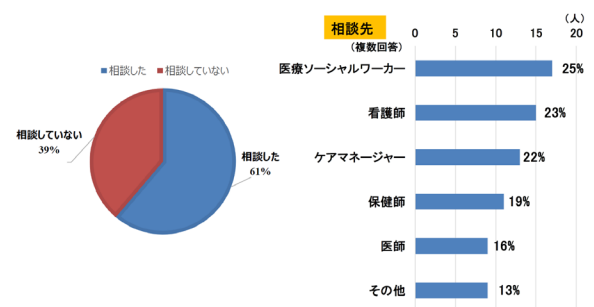
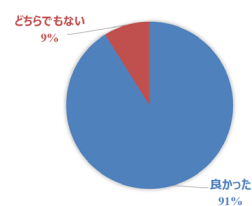


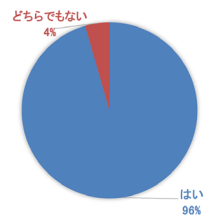
図7

相談満足度

相談した結果よかったか？



また相談したいか



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 分担研究報告書

ALS/PDC の臨床像に関する検討

① 紀伊 ALS と類似疾患との異同について

研究分担者： 小久保康昌

三重大学大学院地域イノベーション学研究科

研究協力者 森本 悟¹、広川佳史²、吉田真理³

1. 慶應義塾大学再生医療リサーチセンター、2. 三重大学医学部腫瘍病理学講座、3. 愛知医科大学加齢医科学研究所

研究要旨

〔目的〕 紀伊 ALS と類似疾患との臨床的な違いの有無について検討し、紀伊 ALS の臨床診断について考察する。

〔方法〕 病理学的に紀伊 ALS と診断した 10 例の臨床像について再検討した。

〔結果及び考察〕

紀伊 ALS: 男女比 3:7、平均発症年齢 66.2 歳(57-78 歳)、平均罹病期間 5.6 年(9 ヶ月-13 年 4 ヶ月)、平均死亡年齢 71.7 歳(63-81 歳)。ALS/PDC の家族歴を 6 例に認めた。初発症状は、下位運動ニューロン症状 5 例、球麻痺 2 例、認知症、cramp、全身倦怠感各 1 例。臨床経過は、球麻痺を伴ったもの 8 例、上位運動ニューロン徴候 6 例、下位運動ニューロン徴候 10 例、認知症を伴ったもの 3 例、パーキンソン症状を伴ったものはなかった。死因は、8 例が呼吸筋麻痺で肺炎と窒息が各 1 例であった。神経画像で、前頭葉と側頭葉に中等度以上の萎縮あるいは脳血流低下を認めたのは 6 例であった。SPECT を施行した 4 例全例で前頭葉および/もしくは側頭葉の血流低下を認めたが、内 2 例では認知症を認めなかった。病理学的には、tau 病理は軽度から高度と症例により大差があった。

〔結論〕

神経画像所見は家族歴や認知症のない紀伊 ALS の診断に寄与する可能性がある。

A. 研究目的

ALS/PDC の臨床像について、紀伊 ALS と Classical ALS および認知症を伴う ALS との臨床的な違いの有無について検討し、紀伊 ALS の臨床診断について考察する。

図 1 ALS/PDC の 3 大多発地である、紀伊半島、グアム島および西ニューギニアパプア



B. 研究方法

2024 年度 指定難病申請では、「診断に関し客観的な指標による一定の基準が定まっている」との要件を満たしていないと判断することが妥当」とされ承認は見送られた。そこで、病理学的に紀伊 ALS と診断した 10 例の臨床像について再検討し、Classical ALS や認知症を伴う ALS などの類似疾患から鑑別するための特徴を明らかにすることを目標に解析を行った。検討項目は、男女比、発症年齢、罹病期間、死亡年齢、初発症状、臨床経過、死因。神経画像や神経病理像との関連についても検討した。

図 2 <三大症状の複合>

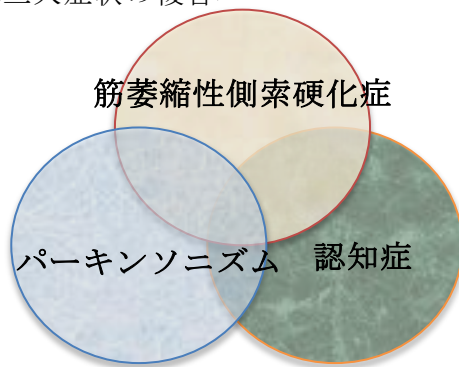


図 3 2014 年策定 診断基準
地域性+家族歴が診断の主体

紀伊 ALS/PDC 診断基準

- 紀伊半島南部の和歌山県から三重県にまたがる、牟婁郡とその周辺地域(具体的には、和歌山県田辺市から三重県松阪市を結んだライン以南)の居住者、あるいは居住歴のあるもの。
 - 病型としては、
 - ALS type: 古典的 ALS の臨床像を呈する。
 - PDC type: 進行性のパーキンソニズム (L-dopa 反応不良) および認知症 (早期から意欲低下が目立つ)、のいずれかあるいは、複合症状を示す。
 - ALS/PDC type: a. と b. の合併。
 - ALS/PDC の家族歴がある。(家族歴は、ALS のみの場合、PDC のみの場合あるいは両者の場合を問わない)
 - 神経病理学的には、
 - 古典的な ALS 病理 + 大脳皮質、脳幹に加齢性変化を超えて広く出現する神経原線維変化。
 - 黒質変性、基底核変性+大脳皮質、脳幹に加齢性変化を超えて広く出現する多数の神経原線維変化。
 - a+b.
- Possible
(1+ 2a)、(1+2b)のいずれかを満たす
- Probable
(1+2c)、 (1+2a+3)、 (1+2b+3)のいずれかを満たす
- Definite
(Possible or Probable) かつ (4のa、b、cのいずれかに該当)

この診断基準では、紀伊 ALS は、多発地の ALS というだけで、臨床像の特徴が不明確であった。

(倫理面への配慮)

本研究の基盤となっている臨床研究は、三重大学医学部附属病院倫理委員会で承認を得ている。

C. 研究結果

紀伊 ALS: 男女比 3:7、平均発症年齢 66.2 歳(57-78 歳)、平均罹病期間 5.6 年(9 ヶ月-13 年 4 ヶ月)、平均死亡年齢 71.7 歳(63-81 歳)。ALS/PDC の家族歴を 6 例に認めた。初発症状は、下位運動ニューロン症状 5 例、球麻痺 2 例、認知症、cramp、全身倦怠感各 1 例。臨床経過は、球麻痺を伴ったもの 8 例、上位運動ニューロン徴候 6 例、下位運動ニューロン徴候 10 例、認知症を伴ったもの 3 例、パーキンソン症状を伴ったものはなかった。死因は、8 例が呼吸筋麻痺で肺炎と窒息が各 1 例であった。神経画像で、前頭葉と側頭葉に中等度以上の萎縮あるいは脳血流低下を認めたのは 6 例であった。SPECT を施行した 4 例全例で前頭葉および/もしくは側頭葉の血流低下を認めたが、内 2 例では認知症を認めなかった。病理学的には、tau 病理は軽度から高度と症例により大差があった。

図 4 紀伊 ALS 病理診断 10 例の臨床像
4 例で家族歴および認知症がなく Classical ALS との異同が問題であった。

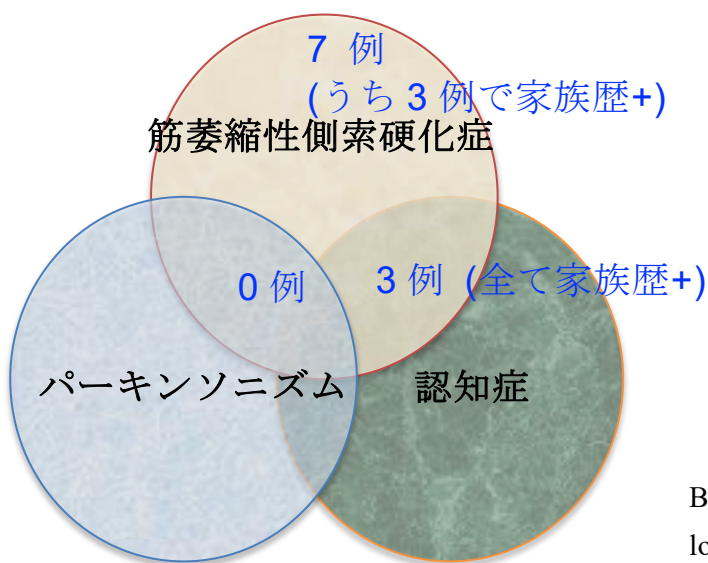
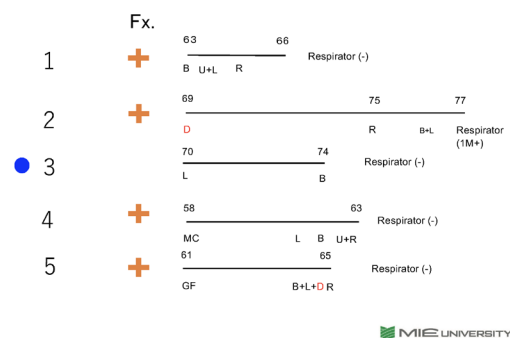
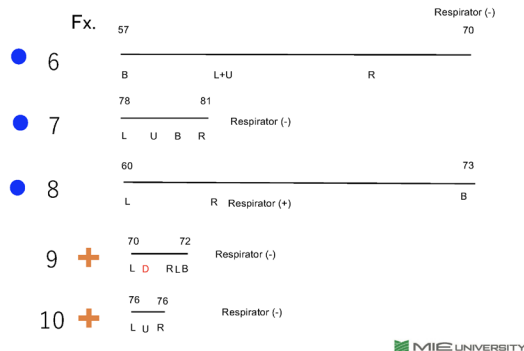


図5 10例の臨床経過

II 紀伊ALS 病理診断10例の臨床像

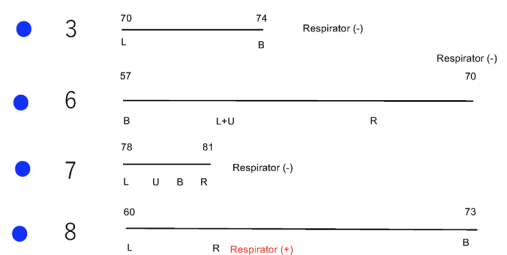


II 紀伊ALS 病理診断10例の臨床像



II 紀伊ALS 病理診断10例の臨床像

家族歴のない4例



MIE UNIVERSITY

B: bulbar symptoms, U: upper motor neuron, L: lower motor neuron, R: respiratory symptoms, D: dementia, MC: muscle cramp, GF: general fatigue

図6 家族歴のない4例の神経放射線および神経病理像

II 紀伊ALS 病理診断10例の臨床像

家族歴のない4例

	Dementia	MRI	SPECT	病理
3	-	軽度前頭葉萎縮	未施行	軽度前頭葉萎縮
6	-	萎縮なし	前頭葉側頭葉低下	萎縮なし
7	-	萎縮なし	未施行	萎縮なし
8	-	軽度前頭葉萎縮	未施行	軽度前頭葉萎縮

剖検10例中

SPECTを施行した4例全例で前頭葉および/もしくは側頭葉に血流低下
内2例では認知症を認めず1例は家族歴もなし

MIE UNIVERSITY

D. 考察

紀伊 ALS を臨床的にどのように診断するか、という課題について、Classical ALS, ALS with Dementia との差異について検討した。家族歴は、10例中6例に認めた。認知症は特徴的だが10例中3例のみに認めた。パーキンソニズムの合併はなかった。家族歴および認知症のない4例をどのように診断するかについて神経放射線学的検討を行った結果、前頭葉または側頭葉の萎縮もしくは脳血流シンチが診断マーカーとなりう

る可能性が示唆された。今後、MRI および脳血流シンチのデータを収集、解析し、診断マーカーの確立を目指す。

図 7 紀伊 ALS 診断アルゴリズム案

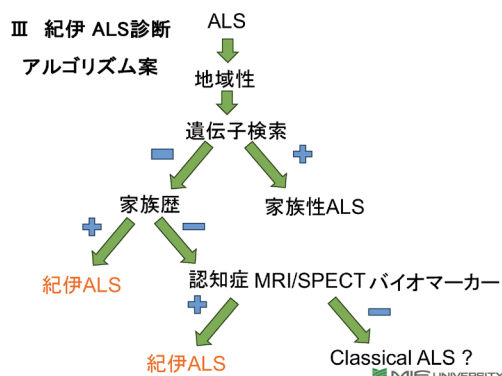


図 4. 紀伊 ALS/PDC 研究班

http://kii-als-pdc-project.com/research_project.html

E. 結論

10 例中 6 例で ALS/PDC の家族歴があり、家族歴は紀伊 ALS の有力な診断根拠となる。家族歴のない 4 例はいずれも認知症がなく、内 1 例で前頭葉と側頭葉に中等度以上の萎縮あるいは脳血流低下を認めた。残りの 3 例は、脳萎縮はなしもしくは軽度で Classical ALS との鑑別は困難であったが、いずれも SPECT は行っていなかった。神経画像所見は家族歴や認知症のない紀伊 ALS の診断に寄与する可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2022/4/1～2025/3/31 発表)

1. 論文発表

1. Nicolas Leventoux, Satoru Morimoto, Mitsuru Ishikawa, Shiho Nakamura, Fumiko Ozawa, Reona Kobayashi, Hirotaka Watanabe, Sopak Supaku, Satoshi Okamoto, Zhi Zhou, Hiroya Kobayashi, Chris Kato, Yoshifumi Hirokawa, Shinsuke Shibata, Masaki Takao, Fumito Endo, Koji Yamanaka, Yasumasa Kokubo, Hideyuki Okano. Aberrant CHCHD2-Associated Mitochondriopathy in Kii ALS/PDC Astrocytes. Acta Neuropathologica.2024;147(1):84

2. Hiroya Naruse, Hiroyuki Ishiura, Kayoko Esaki, Jun Mitsui, Wataru Satake, Peter Greimel, Nanoka Shingai, Yuka Machino, Yasumasa Kokubo, Hirotoshi Hamaguchi, Tetsuya Oda, Tomoko Ikkaku, Ichiro Yokota, Yuji Takahashi, Yuta Suzuki, Takashi Matsukawa, Jun Goto, Kishin Koh, Yoshihisa Takiyama, Shinichi Morishita, Takeo Yoshikawa, Shoji Tsuji, Tatsushi Toda. SPTLC2 variants cause early-onset amyotrophic lateral sclerosis due to aberrant sphingolipid synthesis.2024;11(4) 946-957

2. 学会発表

1. Satoru Morimoto, Nicolas Leventoux, Mitsuru Ishikawa, Shiho Nakamura, Fumiko Ozawa, Reona Kobayashi, Hirotaka Watanabe, Sopak Supaku, Satoshi Okamoto, Zhi Zhou, Hiroya Kobayashi, Chris Kato, Yoshifumi Hirokawa, Ikuko Aiba, Shinichi Takahashi, Shinsuke Shibata, Masaki Takao, Fumito Endo, Koji Yamanaka, Yasumasa Kokubo, Hideyuki Okano. CHCHD2-related mitochondrial abnormalities in astrocytes of Kii ALS/PDC patients. 第 43 回日本認知症学会学術集

会,2024

2. 森本 悟,Nicolas Leventoux,石川 充,中村 志穂,小澤 史子,小林 玲央奈,渡部 博貴,Sopak Supakul,岡本 理志,Zhi Zhou1,加藤 玖里純,広川 佳史,饗場 郁子,高橋 慎一,芝田 晋介,高尾 昌樹,遠藤 史人,山中 宏二,小久保 康昌,岡野 栄之. 紀伊 ALS/PDC 患者アストロサイトにおける CHCHD2 関連ミトコンドリア異常. 第 42 回日本神経治療学会,2024

3.Yasumasa Kokubo, Chao Qi, Bert M. Verheijen, Yang Shi, Stephan Tetter, Alexey G. Murzin Asa Nakahara, Satoru Morimoto, Marc Vermulst, Eleonora Aronica, Yoshihumi Hirokawa, Kiyomitsu Oyanagi, Akiyoshi Kakita, Benjamin Ryskeldi-Falcon, Mari Yoshida, Masato Hasegawa, Sjors H.W. Scheres, Michel Goedert. Tau filaments with the chronic traumatic encephalopathy fold in Guam and Kii ALS/PDC. 第 65 回日本神経学会総会学術研究会,2024

4. 江藤瑞,中川十夢,後藤大基,世古口知丈,山添尚久,井田諭,小久保康昌. 筋萎縮性側索硬化症との鑑別が問題となった Triple A 症候群疑い. 第 255 回日本内科学会東海地方会,2025

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（総括・**分担**）研究報告書

希少疾患の診療ガイドラインの質評価に関する研究

研究分担者 小島原典子 公立大学法人 静岡社会健康医学大学院大学

研究要旨

希少疾患であっても科学的根拠に基づく診療ガイドラインとして、作成組織の構造、参画するメンバーの利益相反管理など透明性の確保、作成過程の厳密化などが求められている。国際標準の The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation（GRADE アプローチ）を採用する。本稿では、エビデンスの少ない領域におけるガイドラインの質の評価とその対応について報告する。

A. 研究目的

一般に、診療ガイドライン草案が作成されると、作成学会内のピアレビューとして内容の評価し、ガイドライン作成の専門家による外部評価として質の評価が行われる。方法論の質の評価として代表的な The Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation II（AGREEII 評価）が世界標準であるが、Clinical Practice Guidelines that We can trust の基準についてエビデンスの乏しい領域の質評価の適用可能性について検討する。

B. 研究方法

AGREE II は 6 領域 23 項目と全体評価 2 項目で構成され、2-4 人が 1-7 点で評価する。Clinical Practice Guidelines that We can trust の 8 つの基準について対応する項目について検討する。

（倫理面への配慮）

該当せず。

C. 研究結果

表 1 に AGREE II と、Clinical Practice Guidelines that We can trust の 8 つの基準の比較を示す。

D. 考察

AGREEII 評価はガイドラインの目的（領域 1. 対象と目的）、普及や公開後の活動（領域 5. 適用可能性）も評価に含まれていた。一方、IOM の基準は、ガイドライン作成の透明性と利益相反管理に重点が置かれ、2.3 投資の売却において「GDG のメンバーは、自分自身または家族が所有する金融投資を売却し、CPG の推奨事項によって影響を受ける可能性がある団体のマーケティング活動や諮問委員会に参加しないようにすべきである。」と記載されている。これは、英国 NICE でも取り入れられている利益相反に対する対応であり、今後日本でも検討されるべき課題である。

E. 結論

両基準とも、ガイドライン作成の透明性と利益相反管理について強調されていた。エビデンスの乏しい領域ではメタナリシスが行えないことも多く、AGREEII の領域 3 作成の厳密さ等の項目で高い評価を得られない可能性もある。AGREE II の項目のうち、Clinical Practice Guidelines that We can trust の 8 つの基準で強調されている項目に比重を置いて評価することも可能と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Table 1 エビデンスの乏しい領域のガイドラインの質評価: Clinical Practice Guidelines that We can trust⁸つの基準¹⁾と AGREEII²⁾の比較

Clinical Practice Guidelines that We can trust ⁸ つの基準 ¹⁾		AGREEII ²⁾	
		領域 1. 対象と目的	1. ガイドライン全体の目的が具体的に記載されている。 2. ガイドラインが取り扱う健康上の問題が具体的に記載されている。 3. ガイドラインの適用が想定される対象集団(患者、一般市民など)が具体的に記載されている。
1) 透明性の確立	1.1 診療ガイドラインが作成され、資金が提供されるプロセスは、詳細に明示され、一般に公開されるべきである。	領域 6. 編集の独立性	22. 資金提供者の見解が、ガイドラインの内容に影響していない。
2) 利益相反(COI)の管理	2.1 ガイドライン作成グループ(GDG)の選出に先立ち、メンバー候補者は、GDGの招集者に対して書面で開示することにより、開発グループの活動に関連して利益相反が生じる可能性のあるすべての利害関係および活動を申告すべきである。 2.2 GDG 内での COI の開示: 2.3 投資の売却 2.4 除外事項・ ・可能な限り、GDG メンバーは COI を持ってはならない等。	領域 6. 編集の独立性	23. ガイドライン作成グループメンバーの利益相反が記録され、適切な対応がなされている。
3) ガイドライン作成グループの構成	3.1 GDG は、多分野にわたるバランスのとれた構成とし、さまざまな方法論の専門家および臨床医、ならびに CPG の影響を受けると予想される集団を含めるべきである。 3.2 患者および一般市民の参加は、GDG に現在または過去の患者、患者擁護者、患者／消費者団体代表者を含める(少なくとも臨床	領域 2. 利害関係者の参加	4. ガイドライン作成グループには、関係する全ての専門家グループの代表者が加わっている。 5. 対象集団(患者、一般市民など)の価値観や希望が調べられた。 6. 対象となるガイドラインの利用者が明確に定義されている。

	的疑問(CQ)の形成時および CPG 草案のレビュー時に)ことで促進されるべきである。 3.3 患者および消費者代表の有効な参加を促すための戦略(エビデンス評価のトレーニングを含む)は、GDGによって採用されるべきである。		
4) 診療ガイドライン – システマティックレビューとの交わり	4.1 診療ガイドライン作成者は、比較有効性研究のシステマティックレビューに関する基準委員会が定めた基準を満たすシステマティックレビューを使用すべきである。	領域 3 . 作成の厳密さ	7. エビデンスを検索するために系統的な方法が用いられている。 8. エビデンスの選択基準が明確に記載されている。 9. エビデンス総体の強さと限界が明確に記載されている。
5) 推奨の根拠の確立と推奨の強さの評価	5.1 各推奨について、以下の事項を提示すべきである。 ・ 潜在的な益と害の明確な記述 ・ 関連する入手可能なエビデンスの質、推奨作成における価値観、意見、理論、臨床経験の役割の説明等。	領域 4 . 提示の明確さ	10. 推奨を作成する方法が明確に記載されている。 11. 推奨の作成にあたって、健康上の益、副作用、リスクが考慮されている。 12. 推奨とそれを支持するエビデンスとの対応関係が明確である。
6) 推奨の明確化	6.1 推奨は、推奨される行動が何であるか、またどのような状況下で実行されるべきかを明確に記した標準化された形式で明確にすべきである。 6.2 強い推奨は、推奨への準拠が評価できるような表現にすべきである。	領域 4 . 提示の明確さ	15. 推奨が具体的であり、曖昧でない。 16. 患者の状態や健康上の問題に応じて、異なる選択肢が明確に示されている。 17. 重要な推奨が容易に見つけられる。
7) 外部評価	7.1 外部評価者は、科学的および臨床的専門家、組織(例:医療、専門学会)、機関(例:連邦政府)、患者、および一般市民の代表者など、関連する利害関係者の全領域から構成されるべきである。 7.2 個人および／または組織から提出された外部評価の著者は、その保護が評価者によって放棄され		13. ガイドラインの公表に先立って、専門家による外部評価がなされている。

	ていない限り、その著者は秘密にされるべきである。 7.3 GDG はすべての外部レビューアークのコメントを考慮し、レビューアークのコメントに対応してCPGを修正または修正しないことの根拠を文書で記録しておくべきである。 7.4 外部評価段階またはその直後（すなわち最終草案前）の CPG の草案は、一般の人々からコメントを得るために公開すべきである。		
8)改訂	8.1 CPG の発行日、関連する系統的証拠のレビューの日付、および今後の CPG 見直しの提案日は、CPG に文書化されるべきである。 8.2 CPG 発行後、定期的に文献を監視し、関連する可能性のある新たな証拠の出現を特定し、CPG の継続的な妥当性を評価すべきである。 8.3 新たな証拠が臨床的に重要な推奨事項の修正の必要性を示唆している場合、CPG は更新されるべきである。	領域 3. 作成の厳密さ 領域 5. 適用可能性	14. ガイドラインの改訂手続きが示されている。 18. ガイドラインの適用にあたっての促進要因と阻害要因が記載されている。 19. どのように推奨を適用するかについての助言・ツールを提供している。 20. 推奨の適用に対する、潜在的な資源の影響が考慮されている。 21. ガイドラインにモニタリングや監査のための基準が示されている。
		ガイドラインの全体評価	・ガイドライン全体の質の評価 ・ガイドラインの臨床への使用を推奨するか

出典 1) Clinical Practice Guidelines We Can Trust Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines Robin Graham, Michelle Mancher, Dianne Miller Wolman, Sheldon Greenfield, Earl Steinberg , editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011 より改変。

2) Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L, for the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. CMAJ 2010;182:E839-842. より改変。

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 分担研究報告書

脊髄性筋萎縮症の疫学・患者登録およびバイオマーカーの開発研究

研究分担者：齋藤加代子
東京女子医科大学ゲノム診療科

研究要旨

脊髄性筋萎縮症(SMA)の臨床実態、臨床情報を集積し、新生児スクリーニング検査(NBS)等を通じた早期発見・治療導入による発症と進行抑制のための知見を得ることを目的に疫学調査および患者登録を実施した。SMAの認知度上昇、各病型の治療開始が示された。DMT長期有効性・安全性の検証、実臨床の把握のため、難病プラットフォーム連携のアカデミア主体患者登録事業の推進が必要である。バイオマーカーとしてSMN蛋白質の出生後の発現推移を解析し、SMAは出生後のSMN蛋白質枯渇にて発症すると推測され、DMTの迅速な開始の根拠を明らかにした。

共同研究者：伊藤万由里、清水舞、大月典子、加藤環、横村守、松尾真理

A. 研究目的

疾患修飾治療薬(DMT)時代における脊髄性筋萎縮症(SMA)の臨床実態を明らかにすること、臨床情報を集積し、新生児スクリーニング検査(NBS)等を通じた早期発見・治療導入による発症と進行抑制のための知見を得ることを目的に疫学調査および患者登録を実施する。さらに、バイオマーカーとしてSMN蛋白質の出生後の発現推移を解析する。

B. 研究方法

①疫学調査：小児神経専門医、日本神経学会代議員、全国医療施設責任者宛、2021.1.1～2023.12.31の通院・入院患者に関し調査票記入を依頼・解析した。②患者登録：SMARTコンソーシアム臨床情報登録書に基づき解析した。③バイオマーカー開発：SMA新生児5例(SMN2:2コピー3例、3コピー2例)の臍帯血、末梢血、母親の末梢血のSMN蛋白質をImaging flow cytometry (IFC)により解析した。

(倫理面への配慮)

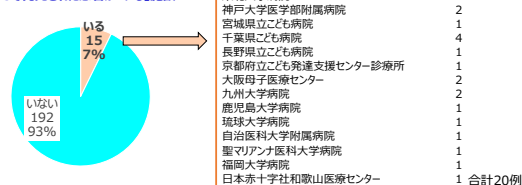
全ての対象者に本研究の趣旨と内容、データの利用に関する説明を行い、書面にて同意を

得た。本研究はヘルシンキ宣言に基づいて計画され、東京女子医科大学倫理委員会にて承認を得た(承認番号:4786、5639、2023-0113)。

C. 研究結果

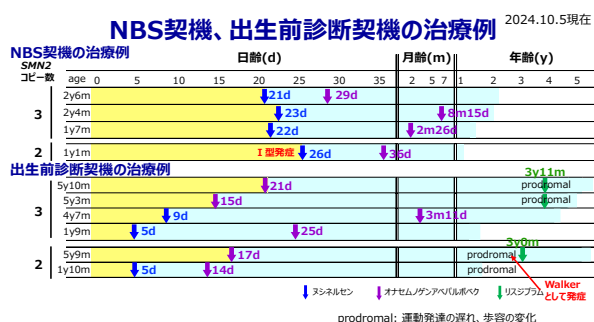
①疫学調査：2023年推計患者数は1,727人(95%CI:1,427-2,028)、有病率は人口10万人当たり1.39人(95%CI:1.15-1.63)。2018年調査より推計患者数が増加。発生率は出生1万人あたり1.30(95%CI:1.00-1.60)であった。報告患者数777人、臨床病型別人数と割合は、0型8人(1%)、I型205人(26%)、II型291人(38%)、III型219人(28%)、IV型33人(4%)、発症前21人(3%)であった。NBSにより発見されたSMAは20人で以下の医療施設から報告があった。

NBSで発見された患者が「いる」施設

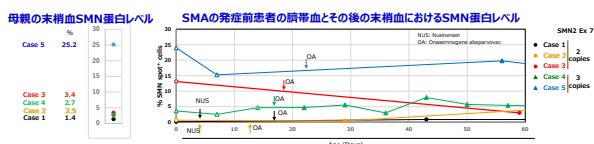


②患者登録：2022.9.1より開始、2024.10.5現在、登録数134例。5q-SMAは132例。NBS

契機 4 例、前児が SMA のため、出生前診断にて診断 6 例。Ⅰ型 59 例 (45%)、Ⅱ型 53 例 (10%)、Ⅲ型 11 例 (9%)、発症前 9 例 (6%) であった。SMN2 コピー数解析は 120 例で報告され、1 コピー 2 例、2 コピー 51 例、3 コピー 59 例、4 コピー 8 例であった。NBS 契機の例と出生前診断契機の例の DMT 投与の年齢を以下に示す。



DMT 初回投与日齢の中央値は NBS 契機例は 22.5 日、出生前診断契機例は 12 日であった。③バイオマーカー開発: 下図のように SMA 児の臍帯血 SMN 解析値は 0.1%~24.0%、出生後 59 日までの末梢血 SMN 解析値は 0.4%~15.2%と DMT 投与でも低下傾向。母親の末梢血 SMN 解析値は 1.4%~25.2%、臍帯血と母親末梢血において相関性が認められた。



D. 考察

今回の疫学調査の結果は 2018 年に実施した調査結果より報告患者数が増加した。SMA の治療薬の開発により、脳神経内科・小児科の本症への関心が高まり、治療目的に遺伝学的検査による確定診断を行う例が増えたためと考えられる。Ⅲ型、Ⅳ型、発症前の例数と割合が増えている。

患者登録における NBS 契機例では治療薬投与開始中央値 22.5 日であった。特に SMN2 コピー数 2 においては、治療開始時に発症す

る例もあり、より早期治療開始への転換が望まれる。

バイオマーカー開発として、臍帯血における SMN 蛋白量解析値が高値を示す例においては、母親の SMN 蛋白解析値も高値を示し、胎児期は母体由来の SMN 蛋白により児は発症せず、出生後の SMN 蛋白レベルの急激な低下により発症することが示唆された。

E. 結論

①疫学調査: DMT による SMA の認知度上昇、各病型の治療開始が示唆された。②患者登録: NBS を通した診断・治療例の登録は重要である。DMT 長期有効性・安全性の検証、実臨床の把握のため、難病プラットフォーム連携のアカデミア主体患者登録事業の推進が必要である。③バイオマーカー開発: SMA は出生後の SMN 蛋白質枯渇にて発症すると推測され、DMT の迅速な開始の根拠を明らかにした。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2022/4/1~2025/3/31 発表)

1. 論文発表

- Kato T, Yokomura M, Osawa Y, Matsuo K, Kubo Y, Homma T, Saito K. Genomic analysis of the SMN1 gene region in patients with clinically diagnosed spinal muscular atrophy: a retrospective observational study. Orphanet J Rare Dis. 2025;20(1):55.
- Otsuki N, Kato T, Yokomura M, Urano M, Matsuo M, Kobayashi E, Haginoya K, Awano H, Takeshima Y, Saito T, Saito K. Analysis of SMN protein in umbilical cord blood and postnatal peripheral blood of neonates with SMA - a rationale for prompt treatment initiation to prevent SMA

development. Orphanet J Rare

Dis. 2025 ;20(1):91.

2. 学会発表

1. Real-World Revelations: How Risdiplam is Changing SMA Treatment in Japan. 2024 International Spinal Muscular Atrophy (SMA) Conference. Taiwan Pediatric Association, Taiwan Neurological Society, Taiwan Society of Pediatric Pulmonology and Critical Care Medicine. 2024.7.20. Taiwan
2. 脊髄性筋萎縮症（SMA）診断・治療の現状と今後の期待. 第 14 回 日本遺伝子診療学会：遺伝子診断・検査技術推進フォーラム 公開シンポジウム 2024 「ゲノム医療 実装と進展に向けて」.2024.12.5.東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

進行性核上性麻痺の患者に併存する神経疾患についての検討

研究分担者： 下畑 享良

岐阜大学大学院医学系研究科 脳神経内科学分野 教授

研究要旨

進行性核上性麻痺(PSP)患者の中で非典型的な臨床像を示し、異なる神経疾患の合併が示唆される例について検討することを目的とした。岐阜大学医学部附属病院で PSP と臨床診断され、Movement disorder society-PSP criteria を満たした 109 例を解析した結果、31 例(28%)で他の神経疾患の合併が示唆された。その内訳は特発性正常圧水頭症(iNPH)25 例、レビー小体型認知症 5 例、アルツハイマー型認知症 3 例、運動ニューロン疾患 2 例であった。iNPH 合併例では、シャント術後に歩行障害が改善する症例も認めた。PSP + iNPH でのシャント術の長期的な効果や、異なる神経疾患を合併する際の混合病理については今後の検証が必要である。

A. 研究目的

進行性核上性麻痺(PSP)の症候に加え、PSP としては非典型的な臨床像を有し、その他の神経疾患の合併が示唆された患者の頻度や種類、臨床像を明らかにする。

B. 研究方法

岐阜大学医学部附属病院で PSP と臨床診断され、Movement disorder society-PSP criteria を満たした 109 例を後方視的に分析した。この中で典型的な PSP とは異なる臨床像を有し、その他の神経疾患の合併が示唆された患者の臨床データを解析した。臨床データの取り扱いにあたっては、特定の個人を識別可能な情報の削除を行った。

C. 研究結果

PSP 109 例のうち、31 例 (28%) において、異なる神経疾患の合併が示唆された。内訳は特発性正常圧水頭症(iNPH) 25 例、レビー小体型認知症(DLB) 5 例、アルツハイマー型認知症(AD)3 例、運動ニューロン疾患(MND)2

例（うち DLB + iNPH 合併 1 例、AD + iNPH 合併 3 例）であった。iNPH 合併例ではシャント術後に歩行障害が改善する症例が存在した。DLB 合併例では幻視やレム睡眠行動障害、MIBG 心筋シンチの集積低下、脳血流シンチでの後頭葉の血流低下を認めた。AD 合併例では見当識障害や近時記憶障害が優位で、脳血流シンチでの頭頂葉の血流低下が目立った。MND 合併例では下位運動ニューロン障害を認め、上位運動ニューロン障害も合併する例では筋萎縮性側索硬化症と診断された。

D. 考察

約 3 割の PSP では、臨床的にその他神経疾患の合併が疑われた。その中でも特に PSP + iNPH が多く、シャント術が奏功する症例が存在した。本研究で認めた PSP に非特異的な臨床像は、PSP の混合病理を反映している可能性がある。

E. 結論

非典型的な臨床像を呈する PSP では、異なる神経疾患を合併する可能性を考慮する必要がある。PSP + iNPH に対するシャント術の長期的な効果や、異なる神経疾患を合併した際の混合病理については今後の検証が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表 (2022/4/1～2025/3/31 発表)

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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 分担研究報告書

パーキンソン病に関する J-PPMI 研究

研究分担者： 高橋 祐二
国立精神・神経医療研究センター・病院

研究要旨

パーキンソン病運動症状発症前 biomarker の特定に向けた RBD 前向きコホート研究 J-PPMI を継続した。RBD 患者 109 名の登録時データの分析では、全体は DAT 正常・MIBG 正常、DAT 正常・MIBG 低下、DAT 低下・MIBG 低下の 3 群に分類され、DAT 低下・MIBG 正常の例は認めなかった。その後 2025 年までの 11 年間で、PD 21 例、DLB 10 例、MSA 1 例、計 32 例の発症を認めた。PD/DLB の 31 例はすべて登録時 MIBG 低下例であった。DLB の 1 例は剖検を取得し、広汎な α シヌクレイン病理を確認した。中止例は 35 例で、引き続き 42 例の前方視的追跡を継続した。画像分析による疾患 Trajectory の解明を進め、当初 MIBG が正常であった症例も経時的な低下が明らかになり、PD/DLB 発症前病態の進展を反映しているものと考えられた。MIBG 正常例のうち 1 例は、経時的な低下傾向を認めず、その後 MSA を発症した。DAT-SPECT において発症者ではいずれも低下傾向を認めたが、発症時の SBR は症例によりばらつきがあった。このように、J-PPMI における臨床情報収集・臨床試料蓄積は順調に進捗した。

A. 研究目的

パーキンソン病の運動症状発症前の Biomarker を特定する。臨床症状評価・画像検査・心理検査のデータを前向きに収集する。臨床試料を蓄積して積極的に利活用する。経時的データの分析から疾患 Trajectory を解明する。

B. 研究方法

レム睡眠行動異常症(RBD)前向きコホート研究 J-PPMI(The Japan Parkinson's Progression Marker Initiative)を継続する。RBD コホート 109 例の前方視的研究を行う。MDS-UPDRS、嗅覚検査(OSIT-J)、認知機能検査(MOCA-J)、心理検査(GDS-15、STAI、QUIP)、睡眠評価(Epworth sleep scale、RBD-SQ)、自律神経評価(SCOPA-AUT、OH)、画像検査(rsf-MRI、DAT-SPECT、MIBG 心筋シンチ)を定

期的に施行する。臨床試料(血液・尿・髄液)を定期的に収集する。シヌクレイノパチー(パーキンソン病、レヴィ小体型認知症、多系統萎縮症)の発症をエンドポイントとする。

(倫理面への配慮)

J-PPMI の研究計画について倫理申請を行い、倫理委員会による承認を得た。

C. 研究結果

RBD 患者 109 名の登録時データの分析では、全体は DAT 正常・MIBG 正常、DAT 正常・MIBG 低下、DAT 低下・MIBG 低下の 3 群に分類され、DAT 低下・MIBG 正常の例は認めなかった。その後 2024 年までの 11 年間で、PD 21 例、DLB 10 例、MSA 1 例、計 32 例の発症を認めた。PD/DLB の 31 例はすべて登録時 MIBG 低下例であった。DLB の 1

例は剖検を取得し、広汎な α シヌクレイン病理を確認した。中止例は35例で、引き続き42例の前方視的追跡を継続した。画像分析による疾患 Trajectory の解明を進め、当初 MIBG が正常であった症例も経時的な低下が明らかになり、PD/DLB 発症前病態の進展を反映しているものと考えられた。MIBG 正常例のうち1例は、経時的な低下傾向を認めず、その後 MSA を発症した。DAT-SCAN の SBR 値も経時的低下を認めたが、発症時の SBR 値は症例により異なっていた。

D. 考察

画像バイオマーカーの経時的分析により、RBD からシヌクレイノパチーへの疾患 Trajectory を解明できる可能性がある。

E. 結論

J-PPMI における臨床情報収集・臨床試料蓄積は順調に進捗している。今後は臨床試料・情報の積極的な利活用を進めていく。

F. 健康危険情報

なし。
(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表 (2020/4/1～2023/3/31 発表)

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

なし。

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

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 分担研究報告書

パーキンソン病における症状の出現順序に関する検討

研究分担者： 武田 篤
国立病院機構仙台西多賀病院

研究要旨

パーキンソン病(PD)では多彩な運動症状・非運動症状を認める。便秘・嗅覚障害およびレム睡眠行動異常症といった非運動症状は運動症状の出現以前に認められることから前駆期症状とも呼ばれるが、実際には運動症状の出現後に認められることも少なくない。本研究ではいわゆる前駆期症状とされるものを含めて PD における様々な症状の出現順序に特定のパターンが存在するかを明らかにしようとしている。当院入院した PD 患者 79 名を対象に運動症状・非運動症状 38 項目の有無および出現時期に関するアンケート調査を実施。PD における様々な症状の出現時期のパターンをクラスター解析によって検討し、PD における運動症状・非運動症状の出現様式には 3 つのタイプがあり、発症年齢が運動症状・非運動症状の出現パターンに大きく影響することを明らかにした。

A. 研究目的

パーキンソン病(PD)では多彩な運動症状・非運動症状を認める。便秘・嗅覚障害およびレム睡眠行動異常症といった非運動症状は運動症状の出現以前に認められることから前駆期症状とも呼ばれるが、実際には運動症状の出現後に認められることも少なくない。本研究ではいわゆる前駆期症状とされるものを含めてPDにおける様々な症状の出現順序に特定のパターンが存在するかを明らかにしようとしている。

B. 研究方法

当院入院した PD 患者 79 名に対して運動症状・非運動症状 38 項目の有無および出現時期に関するアンケート調査を実施。各症状の出現時期を運動症状の発症時点を起点として、①運動発症前もしくは同時期(pre-motor phase)・②運動症状発症後(post-motor phase)のいずれかに分類し、PD における様々

な症状の出現時期のパターンをクラスター解析によって検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は倫理委員会の審査済みである。

C. 研究結果

クラスター解析の結果、運動症状・非運動症状の出現様式の異なる 3 つの群が見いだされた。クラスター1 は、PD の運動症状出現以前に睡眠障害が生じ認知機能低下や脳萎縮が目立つ高齢発症患者群であり、クラスター2 は運動症状に先行して便秘や嗅覚障害などの、いわゆる前駆期非運動症状が出現し、その後の非運動症状の出現が緩徐な若年発症群であった。クラスター3 は、前駆期には非運動症状は目立たないが、運動症状出現以降の短期間に、多彩な非運動症状が急速に

出現し認知機能低下を伴う高齢発症患者群であった。

D. 考察

非運動症状の出現様式は若年発症と高齢発症の患者群では大きく異なっており、これまで典型的とされてきたPDの臨床経過は一部の若年発症群にしか当てはまらないことが示唆された。また、非運動症状は国際的なPD診断基準にも含まれているものであるが、高齢発症PDにおいては診断時期には非運動症状が出現していないことも多く、これは誤診につながる可能性があるため注意する必要があると考えられた。さらに非運動症状の出現様式は、PDの病理変化を反映すると考えられるが高齢発症PDにおいては、多彩な非運動症状が急激に同時出現していることから、早期より病理変化が広範に進展しているものと考えられた。

E. 結論

PDにおける運動症状・非運動症状の出現時期は一様ではなく、高齢発症PDではいわゆる前駆期症状が運動症状の後に認められることも少なくない。

F. 健康危険情報

なし
(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表 (2022/4/1～2025/3/31 発表)

1. 論文発表

Tomoko Totsune, Toru Baba, Takafumi Hasegawa, Atsushi Takeda The Heart of the Matter: Cardiac Denervation Casts Doubt on the Brain-First Versus Body-First Hypothesis of Parkinson's Disease Mov Disord. 2025 Mar 18. doi: 10.1002/mds.30174.

2. 学会発表

杉村容子 パーキンソン病患者における非運動症状の出現時期と組み合わせに関する検討 第18回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 優秀賞(若手・臨床)

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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 分担研究報告書

Perry 病（Perry 症候群）の検討

研究分担者： 坪井 義夫
順天堂大学大学院医学研究科

研究要旨

2018 年の Perry 病（Perry 症候群）診断基準作成後の新たな症例集積により診断基準の妥当性をモニターすること及び、未発症者を含めた遺伝カウンセリングについても継続検討した。日本における Perry 病新規発症者が確認されて、遺伝学的検査に伴い遺伝カウンセリングも実施された。国際診断基準発表以降、海外からの報告も増えて、まだ診断されていない症例が多く存在することを示唆した。*DCTN1* 遺伝子変異による非典型的症候を呈する場合や病的遺伝子バリエーションかどうかを検討すべき報告もあり、今後の課題と考えられた。現在 Perry 病疾患概念の拡大と診断基準の改定が必要と考えられ、作業が続けられている。

A. 研究目的

Perry 病（Perry 症候群）はパーキンソニズム、うつ・アパシー、体重減少、中枢性呼吸障害（低換気）をきたす常染色体顕性（優性）遺伝性疾患で、1975 年にカナダの Perry により報告された。その後複数の臨床的に類似した家系が報告された。2009 年に共同研究グループにより *DCTN1* が原因遺伝子として同定され、同年に病理学的には中脳黒質を含んだ脳幹、基底核を中心に神経細胞内に TDP-43 蛋白凝集体がみられることが判明した。Perry 病関連の *DCTN1* 遺伝子変異は 12 種類、家系報告は世界で 30 を超え報告されているが、遺伝子変異が異なると臨床経過に影響を与えるほか、同一家系内でも時に表現型や経過が異なる場合がある。統一した診断基準の必要性があり、2018 年に我々を中心として国際診断基準作成し、その中核症状、補助となる検査と症候を明確にした。脳神経内科医のみならず広くこの疾患を啓蒙することで診断、治療のタイミングを逸しないようにすることが必要と考えられる。また疾患

の重症度の策定を行い、診断基準の改訂および診療ガイドラインの策定をめざす。

B. 研究方法

本邦における新規報告症例が数家系あり、従来の家系に加えて臨床症状、家系調査を継続する。現在世界で 12 種類の変異、30 を超える家系があり、genotype-phenotype correlation を解析中。

（倫理面への配慮）

研究実施時には、対象患者および患者家族に対して十分に説明を行い、理解を得た上で同意された患者にのみ本研究を実施する。本研究に対して同意を得る場合は人権保護の立場から慎重に検討する。

C. 研究結果

既報告、新規報告の国内の Perry 病家系の解析を行った。海外からの報告も多く、Perry 病症例の報告が追加され、非典型例も含まれ

ており、Perry 病の定義と *DCTN1* 遺伝子変異による他の表現型を区別する必要が考えられた。

D. 考察

新たな患者、家系報告の解析から、*DCTN1* 遺伝子変異による典型的な Perry 病と多様な臨床症状を呈する報告がみられた。*DCTN1* variants の評価を含めた国際診断基準の妥当性の評価およびその改定、Perry 病疾患概念の拡大が必要と考えられた。

E. 結論

国際共同研究を継続し、Perry 病国際会議を行い、Perry 病国際診断基準改定を目指す。

F. 健康危険情報

G. 研究発表 (2022/4/1～2025/3/31 発表)

1. 論文発表

Mishima T, Yuasa-Kawada J, Fujioka S,
Tsuboi Y. Perry Disease: Bench to Bedside
Circulation and a Team Approach.
Biomedicines. 2024 Jan 5;12(1):113.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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 分担研究報告書

神経変性疾患（SBMA, SMA, CMT, ALS など）における HAL 医療用下肢タイプによる
治療の長期データベース研究について

研究分担者： 中島孝

独立行政法人国立病院機構新潟病院院長

研究要旨

HAL の標準的長期使用法確立のための多施設共同観察研究・実態調査現在 7 医療施設が倫理審査後、データ入力をし、合計 200 症例をフォローアップしているが、当研究班に関係する疾患の症例数内訳は SMA13 例、SBMA28 例、ALS8 例、CMT6 例であり十分と言えない。今年度は自院で得られたデータは予備的な解析を同時に進めた。本年度は自施設の SBMA12 症例に対して長期データの解析を行い、外部対照との統計検定と MCID による評価をおこなった。SBMA では 5 年後においても 2 MWT のベースラインからの変化量は 4.33m 95%CI [-31.91, 40.58], であり、外部対照は-51m であり、外部対照との比較検定では+55.33m, $p=0.023$ の有意差があった。これは神経筋疾患の 2 MWT の MCID 10m をはるかに超える改善量と考えられた。今回、自施設データのみで長期の有効性データが得られたので、さらに多施設データもこの方法を適用できると考えられる。

A. 研究目的

HAL 医療用下肢タイプ(サイバーダイン社製)は医師主導治験 (NCY-3001,2013～2014 年)の神経筋 8 疾患(脊髄性筋萎縮症:SMA、球脊髄性筋萎縮症:SBMA、筋萎縮性側索硬化症:ALS、シャルコー・マリー・トゥース病:CMT、遠位型ミオパチー、先天性ミオパチー、封入体筋炎、筋ジストロフィー)に対する結果および医師主導治験 (NCY-2001,2014～2018 年) HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) および遺伝性痙性対麻痺の結果に基づき合計 10 疾患に医療機器承認・保険適用となっている。企業の使用成績調査 (2016～2020 年) は終了したが、HAL の医療アウトカム評価として、今後も長期使用および疾患修飾薬による複合療法などのアウトカムに関して継続調査が必要である。

B. 研究方法

HAL の標準的長期使用法確立のための多施設共同観察研究・実態調査 (NCY extended03) Multi-center observational study and present status survey for the establishment of the standard method for the long-term use of HAL (jRCT1092220433) として、上記 10 疾患を対象に難治性疾患政策研究事業の「筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究 (松村班)」「神経変性疾患領域における難病の医療水準の向上や患者の QOL 向上に資する研究 (戸田班)」「HAM ならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂 (山野班)」の中で EDC(eClinical Base, 医療イノベーション推進センターTRI 製) を組み registry として疾患名、HAL を用いた歩行運動療法の実施状

況、臨床アウトカム（2 分間歩行テスト、MMT, FIM または Barthel index, 日本語版 DRS, 血清 CK 値等）情報を経時的収集している。

(倫理面への配慮)

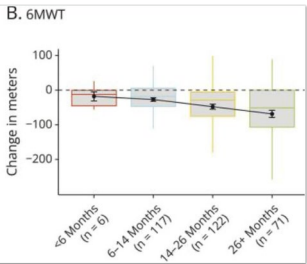
観察研究として課題名「HAL の標準的長期使用法確立のための多施設共同観察研究・実態調査 (jRCT1092220433)」として、研究計画が登録されている。本研究計画は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（(令和 5 年 3 月 27 日一部改正)文部科学省、厚生労働省、経済産省）を遵守している。国立病院機構新潟病院倫理委員会及びすべての実施施設の研究倫理委員会にて審査・承認されている。

C. 研究結果

以下を準備として統計解析をおこなった。2016 年 4 月～2024 年 10 月で当院の脳神経内科通院中で、球脊髄筋萎縮症（SBMA）の歩行障害に対して、HAL 医療用下肢タイプを使用して歩行運動療法をおこなった患者 19 名の内、1 年 2 クール以上（1 クールは原則 9 回）2 年以上の経過で使用した方の 12 名が登録され、経過データをまとめた。

ID	発症年齢 (歳)	CAG repeat 数	開始時年齢 (歳)	血清CK値	リユープロ レリン	HAL治療 期間
	33	52	58	351	+	2年
	70	+	72	976	+	3年
	46	+	73	192	+	3年
	48	+	41	648	+	3年
	33	+	51	1008	+	4年
	35	51	55	653	+	4年
	44	+	65	900	-	5年
	48	+	59	540	-	5年
	38	52	54	677	+	6年
	41	47	68	292	+	5年
	25	60	38	1230	+	8年
	36	56	51	991	-	7年

SBMA の歩行機能に関して、自然歴データ（natural history data）が公表されていて以下の外部対照とした。



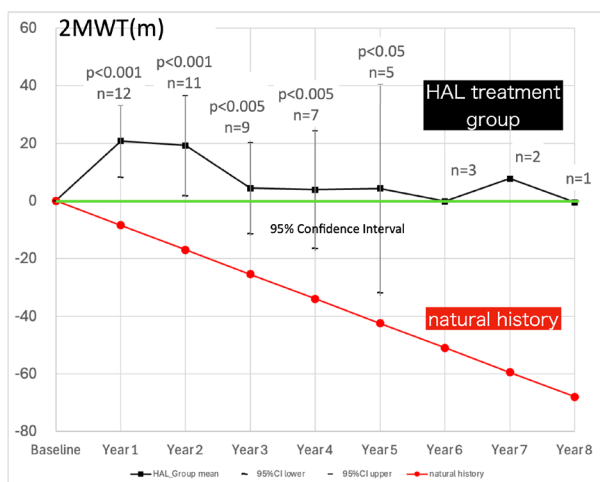
Huggett SB et al. Functional Outcome Measures to Optimize Drug Development in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy: Results From a Meta-Analysis of the Global SBMA Dataset. Neurology. 2024 Dec

24;103(12):e210088. PMID: 39591556;

この自然歴では SBMA の 6 分間歩行テストデータ（6 MWT）が使われている。6MWT では 1 年で、 $-25.4 \pm 49.0\text{m}$ （SRM=0.5）の歩行距離の変化（減少）だった。本研究は 6 分間歩行テストが可能な患者層よりさらに歩行機能が低下した層が対象となっており、2 分間歩行テストが主要評価項目である。6 分間歩行テストが可能な集団のデータでは 2 分間歩行テストデータと一定の相関があり、2MWT では 1 年で、 $-8.5 \pm 16.3\text{m}$ （SRM = 0.5）の歩行距離の変化（減少）2 年後には-17m、4 年後 -34m、5 年後 -51m となる

（注：先行研究で以下の換算式が提唱されている。6MWT m = 3.14 x 2MWTm - 54.5m(Reid L, et al. Going places: Does the two-minute walk test predict the six-minute walk test in lower extremity amputees? J Rehabil Med 2015;47(3):256-61.)および、6MWT m = 2.87 x 2MWTm +27m (Bohannon RW, et al. Comparison of walking performance over the first 2 minutes and the full 6 minutes of the Six-Minute Walk Test. BMC Res Notes. 2014 Apr 25;7:269. doi: 10.1186/1756-0500-7-269. PMID: 24767634)である。ベースラインとの比較を行う場合は、定数項が除去される。2 MWT の項の係数は両者のほぼ中間値として、 $\Delta 6\text{MWT}=3\text{X } \Delta 2\text{MWT}$ が変換式となる。）

以下は本研究の 12 例の 2MWT のベースライン（HAL を始める直前データ）からの変化量（黒）、自然歴データ（赤）を示す。



それぞれの時点でのデータを経過(年)、症例数 (n)、2 MWT の平均変化量、[95%CI 下限値, 上限値], 自然歴との t 検定による p 値の形式で記載すると、1 年後, n=12, 20.75, [8.23, 33.27], $p=0.0003$; 2 年後, n=11, 19.19, [1.75, 36.62], $p=0.0009$; 3 年後, n=9, 4.45, [-11.41, 20.31], $p=0.0024$; 4 年後, n=7, 3.90, [-16.52, 24.32], $p=0.0039$; 5 年後, n=5, 4.33, [-31.91, 40.58], $p=0.023$ であり、5 年間継続したデータであっても外部対照の自然歴と比べて有効性があった。本ケースシリーズでは 2 年以上続けた方での脱落例はない。また、6MWT の筋疾患での一般的 MCID (minimal clinically important difference) は 30m とされており (Dunaway Young S, Montes J, Kramer SS, Marra J, Salazar R, Cruz R, et al. Six-minute walk test is reliable and valid in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2016;54(5):836–42.)、2 MWT は換算式によれば 10m と言える。5 年後において外部対照の自然歴で -51m なので、外部対照との差は $51m + 4.33m$ で 55.33m であり、MCID 10m をはるかに超える有効性といえる。

D. 考察

本年度は自施設の SBMA12 症例に対して長期データの解析を行い、外部対照との比較検定と MCID による評価を行い、長期の有効性データが得られた。この方法を使い、多施

設も含め、他の疾患にも適用できると考えられる。

E. 結論

神経難病の治療目的に承認され臨床使用されている新医療機器の長期データおよび疾患修飾薬との複合療法に関する臨床アウトカムについて解析を進めることは今後の治療法確立に必要であり、診療ガイドライン作り等にも役立てることができる。

F. 健康危険情報

無し

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表 (2022/4/1～2025/3/31 発表)

1. 論文発表

1. Takashi Nakajima, Toshio Saito, Akihiro Hashiguchi, Taiki Nakabayashi, Kazuki Koder, Kota Utsumi, Takeshi Kanayama, Haruka Urabe, Satoru Kinoshita. Enhancing the effects of nusinersen with cybernic treatment using Hybrid Assistive Limb (HAL) in spinal muscular atrophy: a real-world case series and exploratory cohort analysis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (in press, accepted on March 19, 2025).

2. ルーシー・ジョンストン, ルディ・ダロス編, 大野裕 監訳, 坂戸美和子 監訳・訳, 中島孝ほか 訳, ケースフォーミュレーション-6 つの心理学派による事例の見立てと介入 金剛出版 20241220, ISBN9784772420839

3. 中島孝. 神経難病-緩和ケアとリハビリテーション. 総合リハ 35(2), 1279-1288, 2024, 医学書院 ISSN 0386-9822, 2024.12.10

DOI

<https://doi.org/10.11477/mf.1552203282>

4. 中島孝. 生体信号反応式運動機能改善装置 (サイバーダイン社製、HAL 医療用下肢タイプ) を使用した CMT 等神経筋難病へのニューロリハビリテーションの基

礎から実際. Peripheral Nerve 末梢神経 52(12),2024 (予定)

5.Takehisa Hirayama, Harumi Morioka, Tatsuki Sugisawa, Mari Shibukawa, Junya Ebina, Sayori Hanashiro, Junpei Nagasawa, Masaru Yanagihashi, Ikuko Okuni, Takashi Nakajima, oshitaka Murakami, Koji Yamanaka, Satoru Ebihara, Osamu Kano,A preliminary study on the effects of long-term robot suit exercise training on gait function and quality of life in patients with spinal and bulbar muscular atrophy, Journal of Clinical Neuroscience, 2024;128, 110778,ISSN0967-5868, <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2024.110778>.

6.中島孝. 遺伝学を対人支援カウンセリングに活かすためのナラティブ理論. 日本遺伝カウンセリング学会誌. 44:143-156,2024 (2024.4 発行)

2. 学会発表

1.中島孝. 装着型サイボーグ HAL による神経・筋疾患と痙性対麻痺に対する機能再生治療. 第 65 回日本神経学会学術大会 シンポジウム. 東京国際フォーラム. 2024 年 5 月 30 日. 口演

2.中島孝. HAL 医療用下肢タイプの臨床ーSBMA の皆さまへ. SBMA の会医療セミナー. 口演. WEB. 2024 年 7 月 7 日

3.中島孝. ロボットスーツ医療用下肢タイプの臨床と機能再生メカニズム-痙縮におけるリハビリテーション. 第 81 回日本リハビリテーション医学会関東地方会. 口演. 山梨県立図書館 1 F イベントスペース. 2024 年 9 月 8 日

4.中島孝. HAL 医療用下肢タイプの現状と今後の展開 ～神経筋難病、脳卒中、HAM など脊髄疾患を含めて～. 令和 6 年度鹿児島県リハビリテーション施設協議会研修会. 鹿児島県医師会館 4 階大ホール. 2024 年 11 月 3 日. 口演

5.中島孝. HAL に内在する働きー神経筋難病疾患における HAL 医療用下肢タイプの理論と臨床実践からー. 第 19 回 ALS 自立支援会議鎌ヶ谷 ALS 医療相談室設立 30 周年記念講演会. 鎌ヶ谷総合病院大会議室・小会議室 (9 階). 2024 年 11 月 3 日. 口演

6.中島孝. 神経筋難病における生体信号反応式運動機能改善装置の実用開発により明確となったニューロリハビリテーションの原理と実際. 第 16 回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会 口演. シェーンバッハ・サボー (砂防会館). 2025 年 2 月 15 日

7.中島孝.SMA におけるリハビリテーションと特定臨床研究について. SMA 治療薬 &HAL 勉強会,SMA 家族の会.国立精神・神経医療研究センター病院.2025 年 2 月 1 日. 口演

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む.)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

指針などへの反映は以下

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 分担研究報告書

神経有棘赤血球症に関する研究

研究分担者： 中村 雅之

国立大学法人鹿児島大学・学術研究院医歯学域医学系（精神機能病学分野）

研究要旨 神経有棘赤血球症とは神経症候と有棘赤血球症を併せ持つ病態に対して包括的に使用される用語であり、その中核群は有棘赤血球舞踏病と McLeod 症候群で占められる。両疾患ともに希少疾患であり、自然歴などは明らかにされていない。前年度に引き続き、有棘赤血球舞踏病の原因である *VPS13A* 遺伝子変異と McLeod 症候群の原因である *XK* 遺伝子変異についてコピー数変異解析を含めた包括的遺伝子変異解析を行い、併せて赤血球膜分画を用いた *VPS13A* 遺伝子産物である chorein と *XK* 遺伝子産物である *XK* タンパク質のウェスタンブロット解析による分子的診断を行った。依頼のあった 6 例について分子診断を行ったが、すべて陰性であった。これまでの調査票の結果と、検査値の結果から、HbA1c 値と発症年齢に有意な相関を認めた。McLeod 症候群の詳細な精神症状を解析するために、2 名以上の精神科専門医が 4 例の McLeod 症候群患者に直接診察を行なったところ、注意欠如多動症の傾向が新たに見出された。

A. 研究目的

神経有棘赤血球症とは神経症候と有棘赤血球症を併せ持つ病態に対して包括的に使用される用語であり、その中核群は有棘赤血球舞踏病と McLeod 症候群で占められる。両疾患ともに希少であり、有棘赤血球舞踏病の患者数は世界で 1000 症例程、McLeod 症候群は数百例程度と推定されている。有棘赤血球舞踏病については本邦から 100 症例以上の報告があり世界の中では日本人に比較的多い疾患とされている。前年度に引き続き、我々は有棘赤血球舞踏病の原因である *VPS13A* 遺伝子変異と McLeod 症候群の原因である *XK* 遺伝子変異についてコピー数変異解析を含めた包括的遺伝子変異解析を行い、併せて赤血球膜分画を用いた *VPS13A* 遺伝子産物である chorein と *XK* 遺伝子産物である *XK* 蛋白質のウ

ェスタンブロット解析による分子的診断と並行して、前年度に引き続き神経有棘赤血球症の臨床症状に関する調査票を用いて臨床症状を詳細に追跡し、検査値と症状の相関などを解析した。また、McLeod 症候群の詳細な精神症状について解析するために直接診察を行った。

B. 研究方法

神経有棘赤血球症と臨床診断された患者に対し、文書による説明と同意を得て血液を採取し、赤血球から赤血球膜分画、白血球から gDNA と RNA を抽出し、cDNA を合成した。また、赤血球膜分画タンパク質をウェスタンブロット法で解析し、免疫反応により chorein タンパク質と *XK* タンパク質を検定した。タンパク質が検出されない検体について、cDNA もしくは gDNA を用いて、サンガ

一法による配列解析によって、*VPS13A* 遺伝子と *XK* 遺伝子の全エクソン及び近傍領域について遺伝子変異解析を行った。

分子診断が確定した有棘赤血球舞踏病患者と McLeod 症候群患者に対して、発症時年齢、初発症状、初診時と現在の介護度、生活状況、神経学的症候、認知機能、精神症状などを記録する神経有棘赤血球症の臨床症状に関する調査票を各患者の担当医宛に送付した。

(倫理面への配慮)

本研究は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に従い、遺伝子解析については、鹿児島大学桜ヶ丘地区臨床研究倫理委員会での審査を経て研究を行う承認を得た上で行った(受付番号第 472 号)。神経有棘赤血球症の臨床症状に関する調査票を用いた自然史解析については、同様に鹿児島大学桜ヶ丘地区疫学研究等倫理委員会の承認を得て行なっている(整理番号 210109 疫)。

C. 研究結果

本年度は、6 例の分子解析を行ったが、いずれも分子的に神経有棘赤血球症の診断が否定された。

神経有棘赤血球症の臨床症状に関する調査票と、症例のサマリーから有棘赤血球舞踏病 45 例、McLeod 症候群 10 例について臨床症状を集計した。

確認することができた有棘赤血球舞踏病のプロファイルは、男女比 21:24、発症年齢 30 ± 8.9 歳 (18-44 歳)、有棘赤血球症は 100% (38/38 例)、尾状核頭部の萎縮 97.4% (38/39 例)、CK 上昇 92.3% (36/39 例)、四肢体幹の舞踏運動 90.2% (37/41)

精神症状 81.6% (31/38 例)、てんかん発作 51.2% (21/41 例)、自咬症 48.9% (22/45 例)であった。初発症状は、てんかん発作 28% (36 例)、口部ジスキネジア 22% (10 例)、歩行障害 13% (6 例)、精神症状 7% (3 例)であった。四肢体幹の不随意運動とてんかん、及び口腔不随意運動とてんかんの初発年齢について比較すると、有意にてんかんの発症が早期であった。

検査値と発症年齢の相関を比較したところ、不随意運動と HbA1c 値が有意に正の相関を認めた。

てんかんを初発症状とした有棘赤血球舞踏病患者 1 例について 25 歳時、29 歳時、33 歳時における頭部 MRI 解析を行ったところ、では、尾状核頭部の強い萎縮から始まり、29 歳時には尾状核頭部の萎縮に加え前頭葉の萎縮が出現し、33 時には両側小脳半球に萎縮が出現し、びまん性に大脳皮質に萎縮が拡がる所見であった。

10 例の McLeod 症候群について、発症年齢は 46 ± 8.5 歳 (30-66 歳)であった。初発症状の解析を行ったところ、不随意運動 50% (5 例)、筋力低下 30% (3 例)、精神症状 20% (2 例)であった。不随意運動の内訳は、舞踏運動 3 例、口腔ジストニア 1 例、口部ジスキネジア 1 例であった。

精神科専門医が 4 例の McLeod 症候群患者に対して診察を行ったところ、新たに 3 例で注意欠如多動症傾向とアパシー傾向を認めた。

検査値では、9 例で肝酵素上昇を認め、肝機能異常が示唆されたが 7 例の胆道系酵素は健常者よりも有意に低値を示しており、肝機能異常と胆道系酵素の乖離を認めた。

D. 考察

有棘赤血球舞踏病と McLeod 症候群の発

症年齢は、これまでの報告同様に有棘赤血球舞踏病の方が若年発症であった。

両疾患は発症時の症状が多彩であり、その病態の多様性が認められた。本研究において、有棘赤血球舞踏病ではてんかんを初発症状とする ChAc 症例では、四肢体幹の不随意運動を初発とする症例よりも発症年齢が有意に早い傾向がみられた。このことは、ChAc の中に、皮質機能異常が比較的早期に顕在化する表現型が存在する可能性を示唆している。25 歳、29 歳、33 歳時に頭部 MRI を施行した結果、25 歳時には尾状核頭部の強い萎縮を認め、29 歳時には前頭葉の皮質萎縮が加わり、33 歳時には両側小脳半球を含むびまん性的大脑皮質萎縮が観察された。この所見は、最初に尾状核頭部から変性し、その後皮質領域、さらには小脳皮質へと萎縮が進展するという時間的・空間的な神経変性の広がりを示している。若年機に皮質性の萎縮を認めず、すでにてんかん発作を生じていることから、構造的異常に先行する皮質の機能的障害、特に興奮性の制御異常が関与している可能性がある。

HbA1c と発症年齢の正の相関を認めた。細胞レベルの研究では、有棘赤血球舞踏病の責任遺伝子である *VPSI3A* 遺伝子をノックダウンすると、グルコースなしの培地では、コントロール細胞と比べて、細胞死が著しく亢進していた。HbA1c 低値と若年発症の関連と病態的な関連が示唆され、糖代謝の異常と神経細胞のエネルギー的脆弱性が、ChAc の発症年齢に影響を及ぼす可能性が示唆された。

精神科専門医 2 名による McLeod 症候群の診察によって新たに注意欠如多動傾向やアパシーの傾向が見出され、多彩な精神神経症状を有する McLeod 症候群においては、専門的な精神科的評価を行わなければ見逃さ

れる可能性のある重要な症状が存在する可能性がある。

E. 結論

神経有棘赤血症は、両疾患とも初発症状は多彩であり、経過においても不随意運動やてんかん、精神症状など多彩な臨床像を呈する。本研究では、有棘赤血球舞踏病において、てんかんを初発とする症例が四肢体幹の不随意運動を初発とする症例よりも有意に若年で発症していた。さらに、HbA1c 値と発症年齢の間に正の相関が認められ、糖代謝の脆弱性が若年発症に関与している可能性を示唆するとともに、構造的変化が乏しい段階でもてんかんなどの精神神経症状が出現する。

McLeod 症候群では、今回、精神科専門医による評価により、これまで指摘されていなかった注意欠如・多動傾向やアパシー傾向が新たに明らかとなった。これは、McLeod 症候群においても精神症状が見過ごされやすく、専門的な診察なしには把握されにくい症状が存在する可能性を示している。

これらの結果は、ChAc および McLeod 症候群のいずれにおいても、神経・精神両面からの統合的アプローチによる診療体制の確立が求められる。今後も分子診断により診断が確定した患者の詳細な自然歴を追い、遺伝子型との相関や、画像所見、臨床診断や症状に応じた対症療法などを探索し、診療ガイドラインの作成に応用したい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2022/4/1～2025/3/31 発表)

1. 論文発表

Arai K, Nishizawa Y, Sakimoto H, Nagata A, Sano A, Nakamura M: The role of chorein deficiency in late spermatogenesis. *Biomedicines*, 12: 240, 2024.

なし

3. その他

なし

Nishizawa Y, Sakimoto H, Nagata O, Sasaki N, Urata Y, Arai K, Hiwatashi H, Yokoyama I, Kishida S, Sano A, Nakamura M: Chorein deficiency promotes ferroptosis. *FEBS Open Bio.*, 15: 58–68, 2024

2. 学会発表

西澤芳明、齊之平一隆、浦田結嘉、新井薫、佐々木なつき、佐野輝、中村雅之: *VPS13A* ノックダウンによるフェロトキシスの促進 日本生物学的精神医学会 11月6–7日 2023年 沖縄

牧角 咲希、齊之平 一隆、田川 真一郎、崎元 仁志、浦田 結嘉、新井 薫、石塚 貴周、佐々木 なつき、福原 竜治、中村雅之: 異なる臨床症状を呈した有棘赤血球舞踏病の一卵性双生姉妹例に関する経過報告 日本精神神経学会学術総会 6月21日 2024年 札幌

吉村 基、倉沢 亮、進村光規、篠田紘司、園田啓太、齊之平 一隆、浦田結嘉、中村雅之、高瀬 敬一郎: CK 高値と不随意運動を示したが末梢血塗抹標本で有棘赤血球の増加を認めなかった McLeod 症候群の1例 日本神経学会九州地方会 2023年 9月23日 大分

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

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 分担研究報告書

神経変性疾患領域における基盤的調査研究

研究分担者：能登 祐一

京都府立医科大学大学院医学研究科 脳神経内科学 講師

研究要旨

Charcot-Marie-Tooth 病（CMT）の疫学調査、診療向上に関するエビデンス構築を目指して、CMT 患者レジストリの促進、管理、バイオマーカー探索、家庭用筋電気刺激（EMS）運動機器の有用性の検討を行う。

A. 研究目的

Charcot-Marie-Tooth 病（CMT）の疫学調査、診療向上に関するエビデンス構築を目指して、CMT 患者レジストリの促進、管理、バイオマーカー探索、家庭用筋電気刺激（EMS）運動機器の有用性の検討を行う。

B. 研究方法

CMT 患者のレジストリデータを用いて本邦における CMT 患者の疫学的情報を明らかにする。疾患進行の客観的なバイオマーカーを探索する。クロスオーバー法にて CMT 患者における EMS 機器の有用性を明らかにする。

(倫理面への配慮)

本研究は、医学倫理委員会、臨床研究倫理委員会の承認のもとで実施した。

C. 研究結果

今年度は、レジストリデータ解析により、日本の CMT 患者における疼痛の傾向を評価した。疼痛の有病率は 61% と高い結果とな

った。EMS 運動機器の有用性を明らかにする臨床試験は令和 4 年度に開始し現在進行中である。

D. 考察

現在の質問票では、神経障害性疼痛と侵害受容器性疼痛の鑑別は困難であるが、足・足関節や腓胝の疼痛の割合が多く、これらは足変形による侵害受容器性疼痛が主体と推測される。足部の疼痛予防、対応策の確立は、整形外科などと連携し、進めていくべき課題である。

E. 結論

本邦での CMT 患者の疼痛の傾向が明らかとなった。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表 (2024/4/1～2025/3/31 発表)

1. 論文発表

該当なし。

2. 学会発表

1. 第 35 回日本末梢神経学会学術大会
2024 年 9 月 シンポジウム 6 遺伝性ニューロパチー 能登祐一 本邦の Charcot-Marie-Tooth 病患者の臨床像解析と生理学的バイオマーカー探索の試み.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(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

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 分担研究報告書

脊髄髄膜瘤患者の移行期医療の実態調査

研究分担者： 埜中 正博
関西医科大学 脳神経外科

研究要旨

脊髄髄膜瘤患者の薬物処方実態を年齢別に分析し、加齢に伴う疼痛や生活習慣病管理の必要性を明らかにした。

A. 研究目的

本研究の目的は、特に成人期および中年以降における脊髄髄膜瘤(MMC) 患者の薬物処方の実態を、年齢群ごとに調査することでどのような医療上の問題に直面しているのかを解明することである。

B. 研究方法

日本医療データセンター (JMDC) データベースから提供された診療レセプトデータを用いて解析を行った。患者を 10 歳ごとの年齢群に分類し、鎮痛薬、抗けいれん薬、向精神薬、生活習慣病関連薬、尿失禁治療薬、下剤の処方状況を調査した。生活習慣病とは無関係の薬剤の使用状況を年齢群で比較するため、19 歳以下、20～39 歳、40 歳以上の 3 つの年齢群に再分類して分析を行った。

(倫理面への配慮)

JMDC データベースは匿名化されたデータベースであり、個人情報保護されている。さらには研究全体を関西医科大学倫理委員会にて審査、承認されている（関医 2021015）

C. 研究結果

患者 556 名のうち、鎮痛薬を定期的に処方されている割合は、19 歳以下で 2.8%、40 歳以上では 31.7%に増加しており、有意差が認められた ($p < 0.01$)。向精神薬の使用率も年齢

とともに有意に増加しており、19 歳以下では 6.3%、40 歳以上では 34.6%であった ($p < 0.01$)。MMC 患者では、生活習慣病治療薬の処方も、一般人口の対照群に比べて増加傾向が見られた。特に 30 代で高血圧治療薬を服用していた患者の割合は 4.9%で、対照群の 0.86%より有意に高かった ($p = 0.029$)。また、40 代では 22.9%の MMC 患者が高脂血症治療薬を処方されており、対照群の 3.9%よりも有意に高かった ($p < 0.01$)。

D. 考察

本研究では、二分脊椎 (MMC) 患者において、年齢とともに鎮痛薬や向精神薬の処方が増加し、慢性疼痛や心理的負担の増大が示唆された。また、生活習慣病関連薬の処方も若年層から高く、早期の内科的介入と継続的な医療支援の重要性が明らかとなった。

E. 結論

脊髄髄膜瘤患者の生活の質を向上させるためには、痛みの管理、心理的ケア、生活習慣病の治療に特に注意を払った、包括的かつ多職種による継続的な支援とフォローアップが極めて重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2022/4/1～2025/3/31 発表)

1. 論文発表

[Survey of medications for myelomeningocele patients over their lifetime in Japan.](#)

Isozaki H, **Nonaka M**, Komori Y, Ueno K, Iwamura H, Miyata M, Yamamura N, Li Y, Takeda J, Nonaka Y, Yabe I, Zaito M, Nakashima K, Asai A. Brain Dev. 2024 Jan;46(1):18-27

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(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

パーキンソン病患者の瞬目情報から運動症状スコアを推測する

研究分担者： 服部 信孝

順天堂大学 脳神経内科

研究要旨

本研究は、自発的瞬目が中枢ドパミンレベルを反映し、パーキンソン病（PD）の運動症状をリアルタイムに評価できる非侵襲的デジタルバイオマーカーとなる可能性に着目して行った。眼鏡型デバイスにより得られた瞬目情報を用い、MDS-UPDRS part III スコアやオン・オフ状態、ジスキネジアの有無を予測するモデルの構築と精度検証を目的とした多施設共同研究である。これまでに 66 例の PD 患者のデータを収集した。従来、瞬目回数のみに基づく評価では限界があったが、本研究では瞬目の多様な特徴量を活用して予測精度の向上を目指す。自発的瞬目は、PD の臨床状態を評価する新たな手段として今後の活用が期待される。

A. 研究目的

瞬目は、大脳基底核を介する神経回路で制御されている(1)。瞬目には随意的瞬目、自発的瞬目、反射的瞬目の 3 種類がある。本研究では覚醒時に不随意的に起こる瞬目、いわゆる「まばたき」である自発的瞬目が中枢ドパミンレベルを反映することに着目して、「眼鏡型デバイスで得た瞬目情報とパーキンソン病患者の運動症状がリアルタイムに相関するか」を明らかにする。

私たちはこれまでに、Wearing Off 現象を明瞭に認める進行期の PD 患者 20 人を対象として、PD 患者の自発性瞬目情報と L-ドパ血中濃度、MDS-UPDRS part III スコア、運動症状のオン・オフ状態の関連について非対照、非盲検、探索的に検討した（UMIN:000044246）。眼鏡型デバイスにより得られた自発性瞬目のデータから、持続時間、間隔、確信度などの特徴量を作成し、機械学習の技術を応用して、PD の運動症状スコア（MDS-UPDRS III スコア）、ジスキネジアの有無、オン/オフ状態を予測するモデルを作

成した。ジスキネジアやオン・オフの症状を推測するモデルの精度は高かったが、MDS-UPDRS III スコアの予測精度はまだ不十分で今度の症例蓄積が必要であった。自発的瞬目は、PD の臨床状態をリアルタイムで反映する貴重な非侵襲的デジタルバイオマーカーとして有用である可能性があり、更なる検証を要すると考えられた。

そのため、本研究では 100 例の PD 患者を対象として、瞬目情報から MDS-UPDRS part 3 のスコアを予測するモデルの構築を行う多施設共同研究を実施する。

B. 研究方法

4 施設で多施設共同研究を実施した。100 例のパーキンソン病患者を対象とした。

外来通院時、入院中の PD 患者を対象に、通常の治療薬を内服したままで、眼鏡型デバイスを装着して自発性瞬目情報を 15 分間記録した。認知機能低下やドライアイがある患者は除外した。自発性瞬目情報を記録した時点の MDS-UPDRS part 3 を

評価した。瞬目情報は瞬目持続時間、**confidence**などの各種パラメータを抽出して機械学習にかけて、3分間の瞬目データから同時点の臨床症状を推定するモデルを構築して、PD症状を予測できるかを検証した。

(倫理面への配慮)

当院の倫理委員会の承認を得て実施した(E22-0482, UMIN000051871)。書面で研究の説明を行い、書面で本人より研究参加の同意を得てから実施した。

C. 研究結果

現在までに当院で54例、多機関で12例、計66例のPD患者の同意を得て研究を実施している。

66例の内訳は女性33例、平均年齢65.5歳、平均罹病期間10.4年、H/Y 2.2であった。先行研究に比べて軽症の患者も組み入れられていた。

D. 考察

自発的瞬目は、ドパミン作動薬の投与で瞬目回数が増加し、ドパミン拮抗薬により瞬目回数が減少する(2)。PD患者では健常人に比べて瞬目回数が減少しているが、ドパミン補充療法で瞬目回数が正常化する。しかし、オフ状態での瞬目回数が減る患者と増える患者がいるなど、瞬目回数のみに着目する手法では症状予測に限界がある(3)。そこで、私たちは、瞬目に関連する包括的な特徴を利用して、機械学習でパーキンソン病症状を予測するモデルを構築した。本研究はこのモデルを検証するため、PDのさまざまな病期の患者を対象とした、より大規模な多施設共同研究を実施している。100例まで登録し、瞬目情報を解析する方針である。

E. 結論

自発性瞬目が運動症状の変動やジスキネジアを反映するデジタルバイオマーカーとして有用である可能性がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表 (2022/4/1～2025/3/31 発表)

1. 論文発表

投稿中

2. 学会発表

・第64回日本神経学会学術大会. 一般演題口演. Concurrent estimation of clinical status of patients with Parkinson disease from their blinking.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

参考文献

1. Kaminer J, Thakur P, Evinger C. Effects of subthalamic deep brain stimulation on blink abnormalities of 6-OHDA lesioned rats. *J Neurophysiol.* 2015;113(9):3038-46.
2. Jongkees BJ, Colzato LS. Spontaneous eye blink rate as predictor of dopamine-related cognitive function-A review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;71:58-82.
3. T E Kimber PDT. Increased blink rate in advanced Parkinson's disease: a form of 'off'-period dystonia? *Mov Disord.* 2000;15(5):982-5.

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 分担研究報告書

神経変性疾患領域における難病の医療水準の向上や患者の QOL 向上に資する研究班

進行性核上性麻痺および筋萎縮性側索硬化症の病型分類、臨床診断法の研究

研究分担者： 花島 律子

鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座脳神経内科学分野

研究要旨

進行性核上性麻痺（PSP）については、PSP の臨床病型および臨床経過の特徴の把握、進行予測因子を検出することを目的とした。JALPAC と協力し患者登録を全国から行い、初回登録 450 例、経過登録延べ 880 例が全国から登録された。臨床的な特徴について検討した。臨床診断では、重複もあり分類困難例が多数みられた。PSPRS と BI、認知機能は高い相関関係を示し、PSPRS の経年的解析では、RS 群は CBS 群に比し軽症であり、PSPRS の進行予測因子として運動機能ならびに認知機能が示された。病理診断例からは現行診断基準の限界も明らかとなった。臨床亜型を含めた更なる検討が必要である。

筋萎縮性側索硬化症（ALS）に関しては、日本語話者を対象とした新たな言語評価ツール「Japanese Language Screen（JLS）」を開発し、ALS の他、アルツハイマー病（AD）、パーキンソン病（PD）、進行性核上性麻痺（PSP）患者および健康対照群（HC）にも適用し、その疾患鑑別の有用性を検討した。JLS は日本語の言語特性を考慮し、11 項目の評価を行った。結果、PSP 群は AD 群に比べ、より重度の言語障害が観察され、各疾患の特徴的な言語症状が確認された。JLS は各疾患の鑑別に有効である可能性が示唆された。

A. 研究目的

1) 進行性核上性麻痺（PSP）

JALPAC 研究の患者登録に協力し、病理診断例を含めた多数例の臨床情報、生体試料を収集し、我が国における PSP の臨床像および臨床経過の特徴を明らかにして、病初期からの診断、予後および重症度の判定に有効な臨床項目を見出し、より良い臨床診断基準および重症度分類を確立することを目的とする。

2) 筋萎縮性側索硬化症（ALS）

日本語の言語特性を考慮した評価ツールである JLS を開発し、AD、PD、ALS、PSP 患者および健康対照群に対する適用を通じて、その有用性を検討することである。特に、各疾患の特徴的な言語症状を明らかにし、JLS が疾患の鑑別に役立つかを評価することを目指した。

B. 研究方法

1) 進行性核上性麻痺（PSP）

大脳皮質基底核変性症（CBS）を含めた患者登録を JALPAC 研究と協力して行った。2022 年 10 月までに登録された 349 例について、NINDS-SPSP 診断基準、および Armstrong の CBD 診断基準を用いて中央診断を行い、Richardson 症候群（RS）群、CBS 群、RS と CBS 両方の基準を満たす RS/CBS 群に分け解析した。初回登録時における臨床的な特徴、PSP Rating Scale（PSPRS）と Barthel Index（BI）、Mini-Mental State Examination（MMSE）、Frontal Assessment Battery（FAB）との相関を検討した。PSPRS の経年的な推移、PSPRS の増悪予測因子を検討した。また、病理診断例における臨床診断基準の感度、および特異度を評価した。

2) 筋萎縮性側索硬化症（ALS）

2021 年 1 月から 2023 年 11 月にかけて、鳥取大学病院の神経内科外来および入院患者

を対象に、AD、PD、ALS、PSP の診断基準に基づいて診断された患者および HC を対象に JLS を実施した。JLS は、以下の 11 項目から構成される評価ツールである。

失文法症 (Agrammatism), 発話およびプロソディの障害 (IAP), 復唱, 高頻度語の想起, 低頻度語の想起, 統語理解, ことわざの意味理解, 文完成, 読字, 非語の読字, 書字

各項目の得点を集計し、一定のカットオフスコアに基づいて言語障害の有無を判定した。なお、評価は PC 画面上に表示された質問を合成音声を読み上げる形式で行い、すべての検査の音声記録を行った。

(倫理面への配慮)

鳥取大学倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1) 進行性核上性麻痺 (PSP)

中央診断では、RS 群 57 例、CBS 群 133 例、RS と CBS 両方の基準を満たす RS/CBS 群 41 例、その他 PSP 亜型 20 例、診断基準非該当 98 例であった。初回登録時点では、RS 群は CBS 群に比べて臨床的に軽症であった。PPSRS と BI、MMSE、FAB は強い相関関係を認めた。PPSRS スコアの 2 回目の登録時まで RS 群において他の 2 群と比べ優位に低値であった。運動機能、ならびに認知機能障害が進行予測因子となる可能性が示された。また、病理診断例 21 例の解析では、NINDS-SPSP 診断基準の感度は低く (36.4%)、特異度は高かった (90.0%)。一方、Armstrong の CBD 診断基準は、感度は 66.7%であったが、特異度は 22.2%と低かった。

2) 筋萎縮性側索硬化症 (ALS)

168 名が参加した (HC 86 名、AD 15 名、PD 27 名、ALS 25 名、PSP 15 名)。JLS ス

コアの分析により、以下の結果が得られた。

- ・PSP 群は HC および AD 群に比べて、より重度の言語障害が認められた。

- ・ALS 群では、発話およびプロソディの障害 (IAP) と書字において低下が観察された。

- ・AD 群では、ことわざの意味理解、低頻度語の想起、統語理解、読字、非語の読字、書字において低下がみられた。

- ・PD 群は HC と比較して軽度の差異のみが認められた。

D. 考察

1) 進行性核上性麻痺 (PSP)

現行の臨床診断基準では診断基準を満たさない症例や重複して診断基準を満たす症例が多数あり、疾患特異性の高い画像診断やバイオマーカーの開発が望まれる。

PPSRS と BI は極めて強い相関関係を示し、PSP の臨床経過を検討する上で、BI が有用であると考えられた。PPSRS の進行予測因子として運動機能だけではなく認知機能が示され、臨床亜型を含めた更なるに解析が必要である。

2) 筋萎縮性側索硬化症 (ALS)

JLS は短時間で実施可能であり、日本語の特性を反映した評価ツールとして有用であることが示された。特に、PSP 患者では、他疾患群に比べて著しい言語障害が認められ、PSP の特徴的な言語症状の抽出に有効である可能性が示唆された。また、AD 群と PSP 群において、Mini-Mental State Examination (MMSE) のスコアが同等であったにもかかわらず、JLS スコアには有意な差が観察され、JLS が疾患の鑑別に役立つ可能性が示された。

E. 結論

1) 進行性核上性麻痺 (PSP)

JALPC 研究と協力した症例登録は概ね順調に進捗しており、PSP の臨床症状の把握スケールの確立を試みている。病理診断例を含めた更なる集積を進め、来年度の検討追加が必要である。

2) 筋萎縮性側索硬化症 (ALS)

JLS は、AD、PD、ALS、PSP などの神経変性疾患における言語障害の評価および鑑別に有用なツールである可能性が示唆された。今後は、JLS の自動評価システムの構築や、脳機能画像との関連を含めた更なる研究が求められる。

F. 健康危険情報

特になし

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表 (2022/4/1～2025/3/31 発表)

1. 論文発表

1) Keita Sakurai, Aya M Tokumaru, Mari Yoshida, Yuko Saito, Koichi Wakabayashi, Takashi Komori, Masato Hasegawa, Takeshi Ikeuchi, Yuichi Hayashi, Takayoshi Shimohata, Shigeo Murayama, Yasushi Iwasaki, Toshiki Uchihara, Motoko Sakai, Ichiro Yabe, Satoshi Tanikawa, Hiroshi Takigawa, Tadashi Adachi, Ritsuko Hanajima, Harutoshi Fujimura, Kentaro Hayashi, Keizo Sugaya, Kazuko Hasegawa, Terunori Sano, Masaki Takao, Osamu Yokota, Tomoko Miki, Michio Kobayashi, Nobutaka Arai, Takuya Ohkubo, Takanori Yokota, Keiko Mori, Masumi Ito, Chiho Ishida, Jiro Idezuka, Yasuko Toyoshima, Masato Kanazawa, Masashi Aoki, Takafumi Hasegawa, Hirohisa Watanabe, Atsushi Hashizume, Hisayoshi Niwa, Keizo Yasui, Keita

Ito, Yukihiro Washimi, Akatsuki Kubota, Tatsushi Toda, Kenji Nakashima, Ikuko Aiba; J-VAC study group. Conventional magnetic resonance imaging key features for distinguishing pathologically confirmed corticobasal degeneration from its mimics: a retrospective analysis of the J-VAC study. *Neuroradiology*. 2024 Nov;66(11):1917-1929. doi: 10.1007/s00234-024-03432-w. Epub 2024 Jul 22.

2) Frequency of anti-IgLON5 disease in patients with a typical clinical presentation of progressive supranuclear palsy/corticobasal syndrome. Yoya Ono, Hiroshi Takigawa, Akira Takekoshi, Nobuaki Yoshikura, Ikuko Aiba, Ritsuko Hanajima, Hisanori Kowa, Masato Kanazawa, Takahiko Tokuda, Aya Midori Tokumaru, Mitsuya Morita, Kazuko Hasegawa, Kenji Nakashima, Takeshi Ikeuchi, Akio Kimura, Takayoshi Shimohata; JALPAC Study Group. *Parkinsonism Relat Disord*. 2025 Jan 15:107289. doi: 10.1016/j.parkreldis.2025.107289.

3) Japanese longitudinal biomarker study in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: Clinical features of the first registered patients and short-term follow-up analysis. Hiroshi Takigawa, Ritsuko Hanajima, Ikuko Aiba, Takayoshi Shimohata, Takahiko Tokuda, Mitsuya Morita, Osamu Onodera, Shigeo Murayama, Kazuko Hasegawa, Aya M Tokumaru, Hisanori Kowa, Masato Kanazawa, Tameto Naoi, Kenji Nakashima, Takeshi Ikeuchi; JALPAC study group. *Clin Park Relat Disord*. 2024 Oct 26:11:100279. doi: 10.1016/j.prdoa.2024.100279. eCollection 2024.

4) Clinical course of pathologically confirmed corticobasal degeneration and corticobasal syndrome. Ikuko Aiba, Yuichi Hayashi, Takayoshi Shimohata, Mari Yoshida, Yuko Saito, Koichi

Wakabayashi, Takashi Komori, Masato
Hasegawa, Takeshi Ikeuchi, Aya M Tokumaru, Keita
Sakurai, Shigeo Murayama, Kazuko
Hasegawa, Toshiki Uchihara, Yasuko
Toyoshima, Yufuko Saito, Ichiro Yabe, Satoshi
Tanikawa, Keizo Sugaya, Kentaro Hayashi, Terunori
Sano, Masaki Takao, Motoko Sakai, Harutoshi
Fujimura, Hiroshi Takigawa, Tadashi
Adachi, Ritsuko Hanajima, Osamu Yokota, Tomoko
Miki, Yasushi Iwasaki, Michio Kobayashi, Nobutaka
Arai, Takuya Ohkubo, Takanori Yokota, Keiko
Mori, Masumi Ito, Chiho Ishida, Masaharu
Tanaka, Jiro Idezuka, Masato Kanazawa, Kenju
Aoki, Masashi Aoki, Takafumi Hasegawa, Hirohisa
Watanabe, Atsushi Hashizume, Hisayoshi
Niwa, Keizo Yasui, Keita Ito, Yukihiro
Washimi, Eiichiro Mukai, Akatsuki
Kubota, Tatsushi Toda, Kenji Nakashima; J-VAC
study group. *Brain Commun.* 2023 Nov
3;5(6):fcad296. doi:
10.1093/braincomms/fcad296. eCollection 2023.

5) Honda N, Watanabe Y, Tokuoka Y, Hanajima R: Roles of microglia/macrophage and antibody in cell sheet transplantation in the central nervous system. *Stem Cell Res Ther* 13:470,2022.

6) Imamura K, Izumi Y, Nagai M, Nishiyama K, Watanabe Y, Hanajima R, Egawa N, Ayaki T, Oki R, Fujita K, Morinaga A, Hirohashi T, Fujii Y, Uozumi R, Yamamoto T, Tatebe H, Tokuda T, Takahashi N, Morita S, Takahashi R, Inoue H: Phase 1 study of bosutinib for amyotrophic lateral sclerosis: Induced pluripotent stem cell-based Drug Repurposing for Amyotrophic Lateral Sclerosis Medicine (iDReAM) study. *eClinicalMedicine* 53:101707, 2022.

eCollection 2022 Nov.

7) Watanabe Y, Takeuchi S, Uehara K, Takeda H, Hanajima R: Clinical availability of eye movement during reading. *Neurosci Res* 195: 52-61, 2023.

8) Watanabe Y, Takeda H, Honda N, Hanajima R: A bioinformatic investigation of proteasome and autophagy expression in the central nervous system. *Heliyon*: 9, e18188, 2023.

9) Honda H, Watanabe Y, Murakami T, Uemoto M, Kitao S, Fujii S, Nemoto K, Hanajima R. Hypoperfusion of the Left Insula, Operculum, and Putamen on Technetium-99m Ethyl Cysteinate Dimer (99mTc-ECD) Single-Photon Emission Computed Tomography in Patients With Mild Cognitive Impairment and Early Alzheimer's Disease. *Cureus* 16: e73184, 2024.

10) Imamura K, Izumi Y, Egawa N, Ayaki T, Nagai M, Nishiyama K, Watanabe Y, Murakami T, Hanajima R, Kataoka H, Kiriya T, Nanaura H, Sugie K, Hirayama T, Kano O, Nakamori M, Maruyama H, Haji S, Fujita K, Atsuta N, Tatebe H, Tokuda T, Takahashi N, Morinaga A, Tabuchi R, Oe M, Kobayashi M, Lobello K, Morita S, Sobue G, Takahashi R, Inoue H. Protocol for a phase 2 study of bosutinib for amyotrophic lateral sclerosis using real-world data: induced pluripotent stem cell-based drug repurposing for amyotrophic lateral sclerosis medicine (iDReAM) study. *BMJ Open* 14: e082142, 2024.

2. 学会発表

1) Hiroshi Takigawa, Ryoichi Sakata, Mayuko Sa

kuwa, Tadashi Adachi, Ritsuko Hanajima. miR-6088 act as a potential diagnostic biomarker for Progressive Supranuclear Palsy. The 65th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, 2024.

- 2) Hiroshi Takigawa, Hirohiko Takeuchi, Ryoichi Sakata, Satoko Nakashita, Tadashi Adachi, Ritsuko Hanajima. Amyloid-beta-42 and tau in cerebrospinal fluid as biomarkers for Progressive Supranuclear Palsy. The 64th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, 2023.
- 3) Hiroshi Takigawa, Ryoichi Sakata, Ritsuko Hanajima. Amyloid precursor protein in cerebrospinal fluid as biomarkers for Progressive Supranuclear Palsy. The 63rd Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, 2022.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
神経変性疾患領域における難病の医療水準の向上や患者の QOL 向上に資する研究

特発性基底核石灰化症の国際合同会議の報告と
本邦での診療ガイドラインの作成に向けて

研究分担者： 保住 功
岐阜薬科大学 薬学部 名誉教授

研究要旨

特発性基底核石灰化症に関する国際合同会議の経過について報告する。本会議では、①診断名の統一、②画像診断に Total Calcification Score を導入、③新国際診断基準（案）の提唱を目標に会議が行われた。新国際診断基準（案）の大枠が決定し、今後、提唱される予定である。なお、この国際合同会議には、本邦より分担者を含む 2 名の研究者が参加し、診断基準（案）の策定に取り組んだ。国際的 position paper の合意に基づき、診断基準や画像診断が見直され、エビデンスが構築されつつある。それらを基盤に、本邦での診療ガイドラインの作成や診療・療養の手引きの改訂を行う予定である。

A. 研究目的

特発性基底核石灰化症に関する国際合同会議(Expert panel 会議)の経過について報告する。

B. 研究方法

2023 年 4 月から 12 月にかけて、10 か国 23 名による Expert panel 会議が実施された。本邦からは保住 功、柿田明美が参加し、①診断名の統一、②頭部 CT 画像の評価、③新国際診断基準（案）について議論されたので、その経過と現状について報告をする。

尚、根本的治療薬開発のため、病態解明、創薬開発のための基礎的研究も並行して、継続する。

(倫理面への配慮)

特になし

C. 研究結果

診断名については、Primary Basal ganglia Calcification (PBGC)が有力となったが、Primary が適切かどうかの議論が続いている。次に、頭部 CT 画像の評価については、脳内石灰化スコア (Total calcification Score (TCS)) (Nicolas G, et al. 2013) が導入され、新国際診断基準（案）にも反映された。

新国際診断基準（案）としては、①頭部単純 CT で両側基底核石灰化が TCS で年齢基準を超えてみられるもの、②両側基底核石灰化症を呈する他疾患が臨床的に除外され、血中カルシウム、リン、血清総 PTH 値の異常がないもの、③PBGC の遺伝子検査では ACMG 分類で likely pathogenic または

pathogenic variant を呈するものを Definite PBGC、①、②を満たすものの、③を満たさないが VUS の評価となる variant、または、他の基底核石灰化を来す疾患の遺伝子検査でも異常がない症例を probable PBGC とした。さらに、①、②を満たすものの、遺伝子検査情報を欠く、または、③を満たさないものを possible PBGC とした。また、他疾患による基底核石灰化症を BGC with another cause とするものが提唱された。

基礎的研究の途中経過については論文、学会発表を行った（G1 論文発表 G2 学会発表参照）。

D. 考察

新臨床診断基準（案）では、従来の NIH-NCBI の診断基準 (Ramos EM, et al, GeneReview, updated 2017) と比較すると、以下の 3 点に違いがある。①病名からは Familial が削除された。②病的な脳内石灰化の基準については、TCS が導入され、疫学データに基づく、年齢を考慮した基準が導入された。また、③遺伝子検査が診断基準の中核となり、ACMG 分類に準じる形式となった。今後、新臨床診断基準（案）が、提唱される見込みである。

診療ガイドライン・診療の指針の進捗については、これまで『脳内石灰化診療の手引き 2021』、『特発性基底核石灰化症の診療・療養の手引き 2023』をそれぞれ発行してきた。今回の新国際診断基準の見直しを踏まえ、本邦での診療ガイドラインの作成につなげたいと考えた。

また、遺伝子検査は保険収載され、かずさ DNA 研究所での遺伝子検査の受託が 2024 年 9 月より開始となった。特発性基底核石灰化症研究班が遺伝子検査報告書作成支援なら

びに医療機関からの診療相談、診断支援を実施している。

E. 結論

国際的 position paper の合意に基づき、診断基準や画像診断が見直され、エビデンスが構築されつつある。それらを基盤に本邦での診療ガイドラインの作成や診療・療養の手引きの改訂を行う予定である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表 (2024/4/1～2025/3/31 発表)

1. 論文発表

- Junya Murata, Kazuki Ohuchi, Yuto Murayama, Ayane Mishima, Hisaka Kurita, Isao Hozumi, Masatoshi Inden. ETIC10/ONC201 Enhances Phosphate Uptake in the Human Neuroblastoma Cell Line SH-SY5Y. BPB reports. 2024;7:96-100.

2. 学会発表

- 村田潤哉，村山佑斗，三島彩音，大内一輝，栗田尚佳，保住 功，位田雅俊 低リン負荷による神経細胞への影響 日本薬学会第 144 年会（2024/3/28～31 横浜）
- 井筒睦子，三島彩音，大内一輝，中野絢音，栗田尚佳，保住 功，位田雅俊 低リン負荷による神経細胞への影響 第 88 回日本生化学会中部支部例会・シンポジウム（2024/5/25 岐阜）
- 村田潤哉，村山佑斗，三島彩音，大内一輝，栗田尚佳，保住 功，位田雅俊 神経細胞におけるⅢ型ナトリウム依存性リン酸トランスポーターの機能解析 第 70 回日本薬学会東海支部総会・大会（2024/7/6 名古屋）
- 村田潤哉，村山佑斗，三島彩音，大内一輝，栗田尚佳，保住 功，位田雅俊 神経

細胞におけるⅢ型ナトリウム依存性リン酸トランスポーターの機能解析 生体機能と創薬シンポジウム 2024 京都
(2024/8/29-30 京都)

- ・ 大内一輝, 井筒睦子, 渡邊 空, 三島彩音, 栗田尚佳, 保住 功, 位田雅俊 ヒト脳微小血管内皮細胞の機能におけるリン酸トランスポーターの役割 次世代を担う若手のための創薬・医療薬理シンポジウム 2024 (2024/8/31 web 開催)
- ・ Junya MURATA, Yuto MURAYAMA, Ayane MISHIMA, Kazuki OHUCHI, Hisaka KURITA, Isao HOZUMI, Masatoshi INDEN
Functional analysis of type III sodium-dependent phosphate transporter in neurons
The 9th Nagoya / Gifu / Shenyang / Nanjing Symposium of Pharmaceutical Sciences 2024
Nagoya (2024/9/15～16 Nagoya)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

日本人パーキンソン病患者における MR ガイド下集束超音波治療による視床下核凝固術 の治療成績

研究分担者： 望月 秀樹
大阪大学医学系研究科

研究要旨

片側優位の症状を有するアジア人パーキンソン病患者を対象に、MRI ガイド下集束超音波治療による視床下核凝固術（STN-FUS）の安全性と有効性を評価した。10 名中 1 名を除く患者で十分な凝固温度に達し、重篤な有害事象は認められず、有害事象は一過性または許容範囲内であった。治療後 4 カ月の運動症状改善率は OFF 状態で 35.2%、ON 状態で 32.3%であり、有効性と薬剤減量効果が示唆された。STN-FUS は日本人パーキンソン病患者に安全かつ実行可能な治療法であると考えられる。

A. 研究目的

MRI ガイド下集束超音波治療による視床下核凝固術(STN-FUS)はパーキンソン病の非観血的機能外科手術として提案されている。アジア人における STN-FUS の安全性と実行可能性の評価を目的とする。

B. 研究方法

片側優位の症状を有するパーキンソン病 (PD) 患者に一側性 STN-FUS を施行する単群非盲検試験を実施した。観察期間は実施後 4 カ月間とし、主要評価項目は安全性として全有害事象を評価し、副次評価項目は運動症状に対する有効性として MDS-UPDRS part III の OFF 状態および ON 状態のベースラインからの変化量を評価した。

(倫理面への配慮)

本研究は大阪大学医学部附属病院 倫理審査委員会の承認のもと行った。

C. 研究結果

2019 年 5 月から 2022 年 7 月までに計 10 名の患者へ STN-FUS を実施した。患者背景は 62.5 歳[53-66]、女性 3 例/男性 7 例、罹病期間は発症から 5 年[4-6]であった（中央値[四分位範囲]）。ベースラインの Hoehn-Yahr 重症度は 2.0、MDS-UPDRS PARTIIIスコアは OFF 状態で合計：35[27-41]、症状優位側：18[12-21]、ON 状態で合計：27[22-34]、症状優位側 14[9-17]であった。施術中、最も低い頭蓋骨密度比(SDR)=0.34 を有する 1 名の患者は術中頭痛のため凝固温度に達しなかったが(52℃)、他 9 名の患者では十分な凝固温度(≥55℃)への到達が得られた。有害事象にはジスキネジア(1 日後 2 名、4 ヶ月後 2 名)および体幹失調(1 日後 3 名、4 ヶ月後 1 名)が含まれたが、いずれも一過性か許容範囲内のものであり重篤な有害事象は見られなかった。4 ヶ月後の治療側の MDS-UPDRS part III スコアは OFF 状態 11[8-23]、ON 状態 9[3-11]であり、改善率は OFF 状態 35.2%、ON 状態 32.3%であった。

D. 考察

この試験ではアジア人の片側優位の症状を有する PD 患者における STN-FUS の安全性および実行可能性を示した。1 名の SDR が最も低い患者を除いて STN の熱凝固が実施でき、重篤な有害事象はなく有害事象はいずれも一過性が許容範囲内のものであった。SDR が低い患者では施術中の頭痛や頭皮の浮腫が見られ、将来的な治験においてはより厳格な SDR の基準が必要となる可能性が考えられた。

単群のオープン試験はあるが STN-FUS の実施により治療前後で ON および OFF 状態での運動症状の改善や薬剤減量の効果が得られ、海外での既報告と同様に、PD の運動症状に対する有効性が窺えた。

E. 結論

STN-FUS は片側優位の症状を有する日本人パーキンソン病患者に対して安全に実施可能である。

F. 健康危険情報

分担研究報告書のため該当せず

G. 研究発表 (2022/4/1～2025/3/31 発表)

1. 論文発表

Saeki, C., Kajiyama, Y., Kakuda, K., Baba, K., Hattori, N., He, X., Tani, N., Hosomi, K., Oshino, S., Kanemoto, M., Kishima, H., & Mochizuki, H. (2025). Focused Ultrasound Lesioning of the Subthalamic Nucleus for Asymmetric Parkinson's Disease in Japan. *Mov Disord Clin Pract*.

<https://doi.org/10.1002/mdc3.14331>

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

該当なし

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 分担研究報告書

有痛性筋痙攣を有する筋萎縮性側索硬化症患者を対象とした

日本語版 Columbia Muscle Cramp Scale (CMCS) の信頼性・妥当性に関する研究

研究分担者： 森田 光哉

自治医科大学 内科学講座神経内科学部門・附属病院リハビリテーションセンター

[共同研究者] 氏名：○狩野 修¹，澤田 雅裕¹，平山 剛久¹，柳橋 優¹，福島 功士²，和泉 唯信²，直井 為任³，割田 仁⁴，青木 正志⁴，井口 洋平⁵，勝野 雅央⁵，小川 暢弘⁶，漆谷 真⁶，石原 智彦⁷，小野寺 理⁷，村上 義孝⁸，Hiroshi Mitsumoto⁹

所属：¹東邦大学医学部内科学講座神経内科学分野、²徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野、³自治医科大学附属病院リハビリテーションセンター脳神経内科、⁴東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野、⁵名古屋大学大学院 医学系研究科 神経内科学、⁶滋賀医科大学内科学講座神経内科、⁷新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野、⁸東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野、⁹Department of Neurology, Columbia University Medical Center

研究要旨

Columbia Muscle Cramp Scale (CMCS) の日本語版を作成し、信頼性、妥当性を 7 施設 30 名の ALS 患者で検討し、良好な一致を示した。CMCS は簡便で迅速な測定法であり、今後の有痛性筋痙攣を有する患者の、治療薬効果判定も含めた評価に活用されることが期待される。

A. 研究目的

Columbia Muscle Cramp Scale (CMCS) の日本語訳の信頼性、妥当性を検討することにより CMCS 日本語版を作成する。

これまでの有痛性筋痙攣の評価法として有痛性筋けいれん日誌が汎用されてきた。これは、患者自身が筋痙攣の回数と重症度を評価し記入する検査法である。一方、本研究でバリデーションをする CMCS は、評価者により調査され、さらに包括的で簡便であるという利点がある。CMCS は有痛性筋痙攣に関わる①トリガー②頻度③部位④重症度⑤日常生活における影響を評価する質問票で、有痛性筋痙攣を迅速に幅広く評価できるが、バリデーション研究を経た日本語版が存在しない。CMCS 日本語版を作成できれ

ば、日本において筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS) の有痛性筋痙攣を評価するのに有用となり、治療法確立の一助になると考えている。

B. 研究方法

研究デザインは前向き観察研究で 7 施設 30 名の ALS 患者（男性 17 名、女性 13 名）を 2 名の評価者（医師、看護師、理学療法士、作業療法士、言語聴覚士）が CMCS を用いて 2 回評価した。

研究参加施設において、有痛性筋痙攣を有する ALS 患者にリクルートを実施し、施設の診察時に文書による同意のもと、CMCS と ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRRS-R) を施行する。CMCS は質問紙法

によるスケールで訓練された質問者により、①トリガー②頻度③部位④重症度の4項目についてそれぞれ1点から5点までスコアリングする。⑤日常生活における影響については患者主観的10段階評価として0点から10点でスコアリングを実施する。その際には評価者間一致性の検討のため、CMCSは2名の評価者による評価を別々に実施する。その後、患者に有痛性筋けいれん日誌を7日間つけてもらう。4週後に、1名の評価者によるALSFRS-Rのスコアリングと2名の評価者によりCMCSを施行する。その際、2名の内の最低1名は前回の評価者と同一人物とする。

CMCSと有痛性筋けいれん日誌の結果を使用し、評価者間および評価者内の信頼性については重み付き κ 係数およびその95%信頼区間で検討した。筋けいれん日誌とCMCSから算出された複合得点の構成概念妥当性を、各項目についてSpearman相関係数と95%信頼区間を用いて検討した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言の精神を尊重し、本研究計画書および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成26年12月22日 平成29年2月28日 一部改正 平成29年 文部科学省・厚生労働省告示第1号)を遵守する。患者を組み入れる前に、同意説明文書を含む研究計画書について、各施設の倫理審査委員会から文書による承認を得る。

C. 研究結果

平均年齢は60.4歳(標準偏差:10.4, 範囲:39~77歳)であった。CMCS項目の評価者間信頼性についての κ 係数は、中等度から非常に良好な一致を示し、visit1では0.56(誘発因子)から0.91(日常生活に及ぼす影響

の程度)、visit2では0.51(重症度)から0.96(日常生活に及ぼす影響の程度)であった。CMCS項目の評価者内信頼性の κ 係数も、0.45(頻度)から0.79(誘発因子)の範囲で、中等度から良好な一致を示した。

D. 考察

筋けいれん日誌とCMCSの構成概念妥当性は右上肢と右下肢の筋痙攣とCMCS項目⑤(日常生活に及ぼす影響の程度)に最も強い相関($p=0.01$)がみられた。これは日本人の多くが右利きであることが関係しているかもしれない。CMCSはより客観的な尺度と考えられ、有痛性筋痙攣の誘発因子や日常生活に及ぼす影響度も評価していることからALS患者の有痛性筋痙攣の評価に有用であることが期待される。評価者の総数は20名(7施設)であり、CMCSは異なる環境や異なる評価者でも結果に影響せずチーム医療や多施設共同研究に有用である可能性が示された。

E. 結論

日本語版CMCSは、評価者内および評価者間信頼性の一致を示した。またCMCSは簡便で迅速な測定法であり日本語や他の施設でも信頼できることが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2022/4/1~2025/3/31 発表)

1. 論文発表

Sawada M. et al. Reliability study for the Japanese version of the Columbia Muscle Cramp Scale in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin Neurosci* 2025; 13: 14-21

2. 学会発表

Sawada M et al. The reliability study for Japanese version of Columbia Muscle Cramp

p Scale in ALS 第64回日本神経学会学術大会
2023

Sawada M et al. Reliability study for
the Japanese version of the Columbia
Muscle Cramp Scale in amyotrophic
lateral sclerosis 35th International
Symposium on ALS/MND, Montreal, 2024.12

Sawada M et al. The Japanese version of
the Columbia Muscle Cramp Scale in
amyotrophic lateral sclerosis 2024 Annual
NEALS Meeting, Clear Water, 2024.10

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を
含む）なし

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 分担研究報告書

本邦における成人発症の遺伝性神経・筋疾患の発症前検査に関する手引きとその作成経緯

研究分担者： 矢部 一郎

北海道大学大学院医学研究院神経内科学教室

研究要旨

本邦にはこれまで遺伝性神経・筋疾患の発症前検査に関する統一した手順が存在せず各施設が独自の体制下で対応してきたが、神経・筋疾患領域についても治療法開発が進捗し、早期診断・治療が必要な時代に入りつつあることからわが国の医療体制に準拠した標準的な手引きが求められていた。そのような背景のもと、日本神経学会遺伝医療に関する課題対策委員会が中心となり本研究班の支援も得て、標準的な手引きを作成した。作成過程では全国の発症前検査に関連する経験が豊富な専門家を対象としたDelphi 調査により合意形成を経て、45の項目で構成されることとなった。

A. 研究目的

近年遺伝性神経・筋疾患に対する病態修飾療法が数多く登場し、さらには複数の臨床試験も進行していることから、神経・筋疾患領域においても早期診断・治療を目的とした発症前検査および遺伝カウンセリングの需要が今後増加することが予想される。しかしながら、本邦には発症前検査の統一した手順等が今まで存在しなかった。そこで、日本神経学会遺伝医療に関する課題対策委員会が中心となり、本研究班の支援も得て、わが国の医療体制に準拠した標準的な手引きの作成を行うこととした。

B. 研究方法

はじめに手引きたたき台を作成した後に、発症前検査に関連する経験が豊富な多領域・多職種から構成される全国の専門家を対象とした Delphi 調査を計 3 回実施した。Delphi 調査によって作成された草案は、本委員会での検討をふまえた後に日本神経学会 難病医療体制セクションにより査読され、最終的に

日本神経学会理事会において審議された。

(倫理面への配慮)

本研究の一環として実施した Delphi 調査は、北海道大学医学研究院倫理委員会の承認を得て対象者から書面による同意取得を得た上で実施した（承認番号：医 23-001、承認日：2023 年 4 月 28 日）

C. 研究結果

Delphi 調査の参加者は、1 回目が 57 名、2 回目が 46 名、3 回目が 42 名であった。完成した手引きは、成人発症の遺伝性神経・筋疾患の発症前検査を実施する際に推奨される 45 の項目で構成された。諸手続の後、本手引きは日本神経学会理事会での審議を経て承認されるに至った。本手引きは日常臨床においてのみならず臨床研究での活用も想定している。また、時代の変化に合わせ適宜改定する必要があることも附記された。

D. 考察

本手引きが発症前検査の十分な経験がない施設における対応の一助となることが期待される。またすでに自施設で独自の体制が整えられている施設においても、クライアントの不利益にならないように配慮した上での対応を検討する上での重要な資料となる。

E. 結論

本邦における成人発症の遺伝性神経・筋疾患に対する発症前検査の手引きが作成された。本手引きは近日中に臨床神経学誌上で公開された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表 (2022/4/1～2025/3/31 発表)

1. 論文発表

臨床神経学, 65:101-107,2025.

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経変性疾患領域における難病の医療水準の向上や患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

進行性核上性麻痺に対するリハビリテーションの有用性に関する検討

研究分担者： 古和 久典

独立行政法人国立病院機構松江医療センター

研究要旨

進行性核上性麻痺（PSP）6 例に対して、HAL®腰タイプを用いたリハビリテーション（以下、リハ）を実施し、その前後の QOL 評価を行った。運動機能評価では Berg Balance Scale の有意な改善とその他の評価で改善傾向が認められた。SF-36 の下位尺度 では「活力：VT」、「日常役割機能（精神）：RE」、「心の健康：MH」で有意な改善を認めた。PSP に対して、HAL®腰タイプ自立支援用を用いたリハビリテーションの有用性が示唆された。

A. 研究目的

進行性核上性麻痺（PSP）に対して、リハビリテーション（以下、リハ）の有用性に関する十分な検討はなされていない。昨年、PSP に対して HAL®腰タイプを用いたリハ効果が示唆されることを報告した。今回、PSP に対して HAL®腰タイプを用いたリハ前後の QOL 評価を行ったので報告する。

B. 研究方法

対象は、MDS-PSP criteria（2017 年）に基づいて臨床診断した PSP 症例で、2023 年 10 月以降に当科入院リハを実施し、QOL 評価を行った 6 例（女性 5 例、平均 78.2 歳、平均入院期間 26.0 日）である。運動機能評価は Berg Balance Scale（BBS）、10m 歩行時間、10m 歩行歩数、Timed Up & Go Test（TUG）を測定し、QOL 評価は SF-36 を用いて、各項目について入院時と退院時で比較検討した。

（倫理面への配慮）

本研究の説明は、文書を用いて説明し、研究への参加・不参加については、対象者の自由意思に基づき決定する。研究への参加に同意しない場合でも不利益を受けることのないように配慮する。

C. 研究結果

運動機能評価では BBS の有意な改善とその他の評価で改善傾向が認められた。SF-36 の下位尺度 では「活力：VT」、「日常役割機能（精神）：RE」、「心の健康：MH」で有意な改善を認めた。

D. 考察

パーキンソニズムに対する HAL®腰タイプの有用性に関しては、主にパーキンソン病を対象として、本邦における研究会や学会発表が集積されつつある。例数は多くないが、進行性核上性麻痺を含めた症例報告もなされているが、進行性核上性麻痺のみでの有用性の検討や QOL 評価に関する解析報告は確認できなかった。いまだ有効な治療薬が見出

されていない進行性核上性麻痺において、リハビリテーションによる有用性が示唆されたことは、患者 QOL 向上の点からも重要であり、今後、リハの実施内容、反復実施間隔、評価方法の検討を踏まえて、さらなる症例の蓄積が必要であると考えられた。

E. 結論

PSP に対して、HAL®腰タイプ自立支援用を用いたリハビリテーションによるバランス能力と QOL 改善効果を認め、その有用性が示唆された。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表 (2022/4/1～2025/3/31 発表)

1. 論文発表

1. Takigawa H, Hanajima R, Aiba I, Shimohata T, Tokuda T, Morita M, Onodera O, Murayama S, Hasegawa K, Tokumaru AM, Kowa H, Kanazawa M, Naoi T, Nakashima K, Ikeuchi T; JALPAC study group: Japanese longitudinal biomarker study in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: Clinical features of the first registered patients and short-term follow-up analysis. Clin Park Relat Disord 11: 100279, 2024.

2. Ono Y, Takigawa H, Takekoshi A, Yoshikura N, Aiba I, Hanajima R, Kowa H, Kanazawa M, Tokuda T, Tokumaru AM, Morita M, Hasegawa K, Nakashima K, Ikeuchi T, Kimura A, Shimohata T; JALPAC Study Group. Frequency of anti-IgLN5 disease in patients with a typical clinical presentation of progressive supranuclear palsy/corticobasal syndrome. Parkinsonism Relat Disord. 2025 Jan 15:107289.

2. 学会発表

山口恭介, 古和久典: 自立支援用ロボットと Lee Silverman Voice Treatment BIG を併用しバランス能力の改善をみた進行性核上性麻痺の 1 症例. 第 61 回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2024 年 6 月 13 日, 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (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」

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 分担研究報告書

神経変性疾患の病理学的解析：

MFN2 遺伝子変異を有する CMT2A2：2 剖検例の臨床病理学的特徴

研究分担者： 柿田明美
新潟大学脳研究所

研究要旨

幼少期からの歩行障害で発症し、遺伝子検査で *MFN2* 遺伝子のミスセンス変異 (p. R364W) を認め、CMT2A2 と診断された 2 剖検例を対象に臨床病理学的解析を行った。2 例に血縁関係はなく、いずれも死亡時年齢 70 歳台の男性であった。組織学的に、(1) 視覚路（視神経－外側膝状体－線条皮質）、(2) 皮質脊髓路（脊髓前角および側索）、(3) 後索路（脊髓後索－薄束核－楔状束核）、(4) 後脊髓小脳路－クラーク背側核の系統的な変性を認め、それぞれ経路遠位側が近位側より強い変性を示した点が特徴的であった。また、末梢神経の超微形態解析では、球状の異常な形態を示すミトコンドリアが長軸方向に連なった CMT2A2 に特徴的な像が認められた。

A. 研究目的

CMT2A2 は、ミトコンドリア関連遺伝子である *MFN2* 遺伝子の変異を原因とし、視神経萎縮を伴う末梢神経障害を生じる。末梢神経生検では神経軸索内のミトコンドリアの形態異常が特徴とされるものの、剖検例の報告はほとんどない。今回、同遺伝子のミスセンス変異 p.R364W を認めた 2 剖検例の臨床病理学的特徴を明らかにする。

B. 研究方法

臨床および分子遺伝学的に CMT2A2 と診断された 2 例の臨床歴を取得し、剖検組織の病理学的検索を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、新潟大学医学部遺伝子倫理委員会の承認を得て行った。(承認番号 G2019-0016)

C. 研究結果

症例は血縁関係のない 2 人の男性。家族歴なし。2 例とも幼少期に歩行障害を発症し、上肢および下肢の感覚障害が徐々に進行。70 歳代で死亡。どちらも視力低下のエピソード

はないが、症例 1 の頭部 MRI で視神経の萎縮を認めた。剖検では両例とも(1) 視覚路（視神経－外側膝状体－線条皮質）、(2) 皮質脊髓路（脊髓前角および側索）、(3) 後索路（脊髓後索－薄束核－楔状束核）、(4) 後脊髓小脳路－クラーク背側核において、系統的な変性を認めた。末梢神経では有髄線維密度が高度に減少していた。後根および腓腹神経の超微細解析では、断片化した異常な形態のミトコンドリアが連なった像を観察した。

D. 考察

CMT2A2 では複数の神経系統に変性が生じ、末梢側により強い変性が認められる傾向がある。また、障害された系はいずれも長経路であり、長さ依存性の軸索変性が示唆された。

E. 結論

MFN2 遺伝子変異例では、ミトコンドリアの超微形態学的異常を伴う末梢神経および関連する神経線維の変性が病理学的特徴と考えられる。*MFN2* 遺伝子変異によるミトコンドリア異常が感覚および運動ニューロンの選択的脆弱性にどのように関連してい

るかを解明するには、さらなる臨床病理学的および分子生物学的研究が必要である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表 (2022/4/1～2025/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Gabdulkhaev R, Shimizu H, Kanazawa M, Kuroha Y, Hasegawa A, Idezuka J, Tainaka K, Onodera O, Kakita A (epub 2024 Dec 12). Blood-brain barrier dysfunction in multiple system atrophy: a human postmortem study. **Neuropathology**, in press. doi:10.1111/neup.13021.
- 2) Hongo S, Ikeda T, Tada M, Aida R, Ozawa T, Lixin L, Hara N, Miyashita A, Nakajima T, Ichinose H, Ikeuchi T, Onodera O, Kakita A (2025 Feb). Clinicopathologic and biochemical features of an autopsied patient with hereditary spastic paraplegia carrying a *GTP cyclohydrolase 1* mutation. **Neuropathol Appl Neurobiol** 2025; 51 (1): e70006. doi: 10.1111/nan.70006.
- 3) Hongo S, Shimizu H, Saji E, Nakajima A, Okamoto K, Kawachi I, Onodera O, Kakita A (2025 Feb 2; Epub 2024 Apr 7). Acute respiratory failure caused by brainstem demyelinating lesions in an older patient with an atypical relapsing autoimmune disorder. **Neuropathology** 2025; 45 (1): 3-12. doi: 10.1111/neup.12976.
- 4) Ozawa M, Saito R, Konno T, Onodera O, Koide R, Fujimoto S, Kakita A (2024 May 14; Epub 2023 Nov 21). Marked laterality in the olivopontocerebellar system observed in an autopsied patient with multiple system atrophy: implications for degeneration and a-synuclein propagation. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2024; 95 (6): 590-592. doi: 10.1136/jnnp-2023-332419.
- 5) Sainouchi M, Oginezawa S, Tada M, Ishihara T, Onodera O, Kakita A (2024 Feb). Slow disease progression and characteristic TDP-43 inclusions in a patient with familial amyotrophic lateral sclerosis carrying a TABDBP G357S mutation. **Neuropathol Appl Neurobiol** 2024; 50 (1): e12966. doi: 10.1111/nan.12966.
- 6) Hayashi H, Saito R, Tanaka H, Hara N, Koide S, Yonemochi Y, Ozawa T, Hokari M, Toyoshima Y, Miyashita A, Onodera O, Okamoto K, Ikeuchi T, Nakajima T, Kakita A (2023 Dec 20). Clinicopathologic features of two unrelated autopsied patients with Charcot-Marie-Tooth disease carrying *MFN2* gene mutation. **Acta Neuropathol Commun**

2023; 11 (1): 207. doi: 10.1186/s40478-023-01692-w.

- 7) Saito R, Hara N, Tada M, Wakabayashi M, Miyashita A, Onodera O, Ikeuchi T, Kakita A (2023 Feb 21; Epub 2022 Dec 16). *SYNE1*-ataxia: clinicopathologic features of an autopsied patient with novel compound heterozygous mutations. **J Neuropathol Exp Neurol** 2023; 82 (3): 267-271. doi: 10.1093/jnen/nlac120.
- 8) Saito R, Tada Y, Oikawa D, Seto M, Sato S, Sato Y, Kume K, Ueki N, Nakashima M, Hayashi S, Toyoshima Y, Tokunaga F, Kawakami H, Kakita A (2022 Dec 7). Spinocerebellar ataxia type 17-digenic *TBP/STUB1* disease: neuropathologic features of an autopsied patient. **Acta Neuropathol Commun** 2022; 10: 177. doi: 10.1186/s40478-022-01486-6.
- 9) Tanaka H, Shimizu H, Yonemochi Y, Ozawa T, Toyoshima Y, Nakajima T, Kakita A (2022 June; Epub 2022 Mar 2). Fibrodysplasia ossificans progressive: histopathological implications of aberrant BMP signaling for CNS dysgenesis. **Neuropathol Appl Neurobiol** 2022; 48 (4): e12805. doi: 10.1111/nan.12805.
- 10) Sainouchi M, Tada M, Fitrah YA, Hara N, Tanaka K, Idezuka J, Aida I, Nakajima T, Miyashita A, Akazawa K, Ikeuchi T, Onodera O, Kakita A (2022 April; Epub 2021 Dec 15). Brain TDP-43 pathology in corticobasal degeneration: topographical correlation with neuronal loss. **Neuropathol Appl Neurobiol** 2022; 48 (3): e12786. doi: 10.1111/nan.12786.

2. 学会発表

- 1) Gabdulkhaev R, Shimizu H, Kanazawa M, Kuroha Y, Hasegawa A, Idezuka J, Tainaka K, Onodera O, Kakita A. Blood-brain barrier dysfunction in multiple system atrophy: a human postmortem study. 第65回日本神経病理学会 2024年5月16-18日. 下関
- 2) Hongo S, Ikeda T, Tada M, Aida R, Ikeuchi T, Ichinose H, Kakita A. Novel clinicopathologic and biochemical aspects of hereditary spastic paraplegia caused by a heterozygous *GTP cyclohydrolase 1* mutation. 第65回日本神経病理学会 2024年5月16-18日. 下関
- 3) Hongo S, Tada M, Sato T, Sainouchi M, Ikeuchi T, Onodera O, Kakita A. Histological features of neuronal intranuclear inclusion disease focusing on astrocytic alterations. 第65回日本神経学会 2024年5月29-6月1日. 東京
- 4) Hayashi H, Saito R, Onodera O, Tainaka

K, Kakita A. 3D characteristics of A β deposition in CAA: quantitative analysis for vasculature. 第65回日本神経学会 2024年5月29-6月1日.東京

- 5) Ozawa M, Saito R, Ikeuchi T, Tanaka S, Maruyama S, Koide R, Fujimoto S, Kakita A. Clinicopathologic correlates of pure apraxia of speech in an autopsied patient with PSP. 第65回日本神経学会 2024年5月29-6月1日.東京
- 6) Saito R, Ando S, Uemura M, Kitahara S, Murayama S, Onodera O, Kakita A. Venous pathologic changes in HTRA1-related cerebral small vessel disease. 第65回日本神経学会 2024年5月29-6月1日.東京
- 7) Saito R, Tada Y, Oikawa D, Sato Y, Iwanaga K, Satoh A, Seto M, Kume K, Ueki N, Nakashima M, Hayashi S, Toyoshima Y, Tokunaga F, Kawakami H, Kakita A. Gordon Holmes syndrome and SCA17-DI: pathologic features of 2 patients with Huntington-like disorder. 第64回日本神経学会 2023年5月31-6月3日.幕張
- 8) Saito R, Tada Y, Oikawa D, Sato Y, Iwanaga K, Sato A, Seto M, Kume K, Ueki N, Nakashima M, Hayashi S, Toyoshima Y, Tokunaga F, Kawakami H, Kakita A. Gordon-Holmes syndrome and SCA17-DI: pathologic features of 2 patients with Huntington-like disorder. 第64回日本神経病理学会 2023年7月6-8日.神戸

他 多数.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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 分担研究報告書

前頭側頭型変性症の新しい展開

研究分担者： 齊藤 祐子

東京都健康長寿医療センター神経病理（高齢者ブレインバンク）

研究要旨

症例は 200x 年死亡 79 歳男性。67 歳時意味性認知症様症状で初発。前頭側頭型認知症症状がそれに続いた。68 歳初診時、神経学的に明瞭な所見なく、CT で左側頭葉萎縮を認め、脳波は正常であった。その後認知症状は進行し、歩行・嚥下障害が続発し、72 歳時寝たきり、76 歳時胃瘻造設、全経過 12 年で嚥下性肺炎で死亡した。ブレインバンク登録時、脳重 1,157g。左優位の側頭葉の高度の萎縮、両側錐体路変性、ubiquitin 陽性封入体を認め、前頭側頭型変性症（FTLD）-運動ニューロン疾患（MND）-構造を認める（U）と診断した。8 年後 TDP43 が発見され、Western blot 解析を含め FTLD-type C と診断変更した。死亡約 20 年後、不溶画分のクリオ電顕解析で annexin の共局在が確認され、免疫組織化学、Western blot、免疫電顕でも確認された。高齢者ブレインバンク共同研究により、FTLD-type C と annexin の共存を明らかにすることが出来、FTLD と MND の関連に新しい知見をもたらすことができた。

A. 研究目的

前頭側頭型認知症（frontotemporal lobar degeneration 以下 FTLD）-TDP43（蓄積を伴う）、筋萎縮性側索症（ALS）との関係に新しい知見を得たので、その発端症例を報告する。

B. 研究方法

発症から死亡まで患者・介護者に寄り添い、患者死亡時剖検・ブレインバンク登録同意をご遺族から得、プリオン病サーベイランスに準拠した高齢者ブレインバンクプロトコルに従い診断を行い、リソースを用いた疾患解明努力を行った。

（倫理面への配慮）

高齢者ブレインバンクは東京都健康長寿医療センター倫理委員会承認を得ている。

C. 研究結果

症例は 200x 年死亡の 79 歳男性。44 歳より糖尿病に罹患。67 歳時卵を持って来てという人参を持ってくるという、意味性認知症症状で初発した。言葉が出にくくなり、指示が入らず介護抵抗を示した。68 歳当院初診時、筋力低下、筋強剛、振戦、運動失調はなかった。CT しか取れず、左側頭葉萎縮を認めた。脳波は正常だった。その後自発性低下、無関心となり、異常行動がひどくなり、異食、徘徊、常同運動で、食事制限を守らなかった。高血糖でも入院を継続出来ず、精神病院との連携が必要であった。72 歳歩行障害が進行し、右優位の筋強剛を認めた。食事は介助でやがて寝たきり状態となり、嚥下障害が進行し、76 歳時胃瘻を造設した。3 年後嚥下性肺炎で死亡し、全経過 12 年であった。ブレインバンク登録同意の下、死後時間

13:19 で剖検を行った。脳重 1,157g で、左優位の側頭葉の高度の萎縮、両側錐体路変性、ubiquitin 陽性封入体を脊髄前角細胞と、中心前回の神経細胞に認め、FTLD-MND-U と診断した。8 年後 TDP43 が発見され、免疫染色で、FTLD-TDP43 であることを確認した。免疫染色形態と、Western blot 解析で FTLD-type C と診断変更した。遺伝子解析で、ALS 関連遺伝子に異常は認めなかった。死亡約 20 年後、本例を含めた不溶画分のクリオ電顕解析で annexin の共局在が確認された。他の FTLD-TDP type とは共存は確認出来なかった。本例の追加検討で、抗 annexin 抗体免疫染色で TDP43 との共存が確認できた。また不溶画分の Western blot、免疫電顕でも、annexin の存在が確認出来た。

D. 考察

患者の臨床全経過を観察し、死亡時ブレインバンク登録同意の遺族承諾の元得られた、死後脳リソースによる研究成果である。臨床、画像、遺伝子解析、バイオマーカー、免疫組織化学、Western blot による検討は、プリオン病サーベイランスに準じた、本邦ブレインバンク神経病理の基盤を形成する。

本例は、FTLD の所見に加え、上位・下位運動ニューロン病変が強く、抗 ubiquitin 抗体による免疫組織化学陽性以外の所見が得られなかった当時の診断基準に従い、FTLD/MND-U と診断した。

その後 TDP43 が発見され、不溶画分はリン酸化、ユビキチン化されている TDP43 を含むことが明らかになった。抗リン酸化 TDP43 抗体免疫染色で、long neurite を主体とする type C であり、Western blot と免疫電顕もそれを指示し、この時点で FTLD-type C と診断変更した。

しかし自験例、文献例を含め、これだけ強

い MND 病変、特に下位運動ニューロン病変は記載がなかった。

今年度本例を含む Cryo EM 解析により、FTLD-type C では TDP43 と annexin が heterodimer を形成していることが明らかとなった。Annexin 変異は ALS の原因となる点で、病因論的関連が示唆される。

E. 結論

国際的に一流との評価を受けている、高齢者ブレインバンクプロトコールに基づくリソース蒐集、形態神経病理診断と、Western blot 及び免疫電顕、遺伝子解析が組み合わさることで、新しい知見を得ることが出来た。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表 (2022/4/1～2025/3/31 発表)

1. 論文発表

1. Arseni D...Saito Y, Murayama S...et al: Heteromeric amyloid filaments of ANXA11 and TDP-43 in FTLD-TDP Type C. Nature 2024; 634: 662- 668.

2. Yamashita R, ...Saito Y,...Murayama S: Motor involvement in frontotemporal lobar degeneration with TAR DNA-binding protein of 43 kDa type C. Neuropathology in press

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

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 分担研究報告書

神経変性疾患領域における難病の医療水準の向上や患者の QOL 向上に資する研究 分担研究報告書

神経変性疾患患者の剖検脳脊髄組織を活用した神経変性疾患の病態研究デザインの模索

研究分担者： 岩崎靖

研究協力者：陸雄一，赤木明生，曾根淳，宮原弘明

所属：愛知医科大学加齢医科学研究所

研究要旨

神経変性疾患の病態研究は 21 世紀に入り大きく躍進した。特に疾患特異的な病態関連タンパク質が次々と解明され、神経毒性や機能喪失による神経細胞障害が主要病態として提唱されるようになった。しかしなぜタンパク質凝集が起こるのか、タンパク質凝集が起きた細胞では何が起きるのか明らかになっていない。本研究では神経変性疾患患者の剖検脳脊髄組織を活用した神経変性疾患の病態研究デザインを模索する。

A. 研究目的

神経変性疾患のうちタウタンパク凝集がみられるもの（アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、ピック病など）、TDP-43 凝集が見られるもの（筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭葉変性症など）の剖検脳脊髄組織を主に解析した。これらの疾患でタンパク質凝集の上流や下流で起きている細胞内イベントの解明を目的とした。

B. 研究方法

進行性核上性麻痺 (N=21)、皮質基底核変性症 (N=13)、globular glial tauopathy (N=7)、ピック病 (N=7)、アルツハイマー病 (N=21)、TDP-43 関連筋萎縮性側索硬化症および前頭側頭葉変性症 (N=40) を対象とした。これらの脳脊髄組織で凝集タンパク質の空間的な分布、細胞内での分布、様々な核内転写因子や核膜輸送体の変化を病理学的に観察した。

(倫理面への配慮)

本研究は愛知医科大学加齢医科学研究所ブレインリソースセンターの事業として倫理承認を得ており、病理解剖は屍体解剖法の手順も順守して施行されている。

C. 研究結果

凝集タンパク質の空間的解析では、4 リピートタウ関連疾患である進行性核上性麻痺や皮質基底核変性症の一部症例において、筋萎縮性側索硬化症の病態タンパク質である TDP-43 が運動ニューロン系に凝集することを明らかにした。これはアルツハイマー病やピック病といった、3 リピートタウの凝集を呈する疾患ではみられなかった。筋萎縮性側索硬化症と 4 リピートタウ関連疾患では核内の転写調節因子である fused-in-sarcoma や splicing factor P/Q rich などの異常が共通してみられた。分担者らはこうした核内分子の異

7) Tahara N, Tahara D, Akagi A, et al. Hippocampal sclerosis in senile dementia of

the neurofibrillary tangle type. J Neurol Sci. 2025;471:123437.

8) 陸雄一. 孤発性 ALS の神経生物学. 生体の科学. 2022年、73巻5号472－5.

2. 学会発表

1) Riku Y. Neuropathology-based research of ALS/FTLD: insights from autopsy-derived brain bank: 神経科学会 NEURO2024、福岡、2024年7月

2) 陸雄一. 臨床病理から考える前頭側頭葉変性症の病態：日本神経学会学術総会、東京、2024年5月

3) 陸雄一. 病理から考える認知症の脳内ネットワーク：日本認知症学会学術大会、郡山、2024年11月

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

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 分担研究報告書

自然言語処理を用いた成人脊髄性筋萎縮症患者の主観的コメントの感情解析

研究分担者： 勝野 雅央

名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学

研究要旨

患者報告アウトカム (PRO) の自然言語処理による脊髄性筋萎縮症治療の次世代評価手法を確立し、現行の運動機能や QOL などの評価スケールでは見出しづらい成人進行例における治療効果の理解を深めることを目指した。経時的に収集した投稿コメントを用い、基本感情及び感情極性を異なる手法で抽出したところ手法間で同一の傾向が認められた。PRO 文脈からは見えずらい意欲・運動機能変化が感情指標で捉えられる可能性が示された。

A. 研究目的

脊髄性筋萎縮症 (SMA) の成人例では症状が重症であることが多く、機能低下進行が緩徐であるため、治療効果の判定はしばしば困難である。そこで患者報告アウトカム (PRO) の自然言語処理 (NLP) による、脊髄性筋萎縮症 (SMA) 治療評価の技術開発を行う。成人 SMA 患者レジストリ (jREACT-SMA) を活用し、本アプローチによる次世代評価手法を確立し、現行の運動機能や QOL などの評価スケールでは見出しづらい、成人進行例における治療効果の検出感度を向上させることを目指す。

B. 研究方法

入力タスクとしての心身、生活の変化についての患者主観的コメントの取得に、jREACT-SMA の EDC とのインターフェースを有する専用モバイルアプリを開発し、経時的にコメント収集を行った。試験的に患者 3 名分のコメントと、リファレンスとしての活用目的に大規模言語モデル (LLM) を活用し作成した擬似患者 3 名分のコメントデー

タを用意し、NLP による分析を行なった。

(倫理面への配慮)

本研究においては、研究参加施設で診療録から取得された診療情報ならびに疾患・治療に関する自発的コメントはそれぞれ、インターネット上の別々のシステムに入力され、研究代表施設である名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学に提供される。それらのシステムには適切なセキュリティ対策が取られており、特定の関係者以外はアクセスすることができない。情報の入力に当たっては、個人情報の保護に十分に配慮することとし、研究対象者をただちに判別し得る情報 (氏名、住所、診療録番号等) は利用せず、個人情報とは無関係の登録 ID による匿名化を行った上で提供することとし、必要に応じて照合するための対応表を作成する。対応表は各研究参加施設内の施錠可能な保管庫内に厳重に保管し、施設外への持ち出しは行わない。

C. 研究結果

1~2 ヶ月の期間で収集した投稿コメントを用い、プルチック基本 8 感情 (Plutchik &

Kellerman, 1983) 及び感情極性を異なる手法 (日本語評価極性辞書を用いたルールベース、感情分析データセットを用いてファインチューニングした BERT 言語モデル、あるいは汎用 LLM) で抽出したところ、手法間で同一の感情傾向が示された。ただし一部で感情強度の強弱がみられた。またコメント文字数とポジティブ感情の推移の近似性も示唆された。一方、擬似患者の PRO シミュレーションでは想定された結果は得られなかった。

D. 考察

NLP を用いた、点ではなく期間を通じた特定の項目によらない治療評価技術の試験開発が進められ、その有用性が示唆された。感情情報の抽出にはコメント文字数と内容確保が重要であり、依頼・収集方法に改良を要した。擬似コメントについては最適化が求められたが、正解データが存在しない点も踏まえ、活用については再検討が必要と考えられた。今後より多数例を対象とした外部指標と相関解析を行い、本手法の精度評価と疾患・治療と相関のみられる特定の感情の抽出を計画している。

E. 結論

成人 SMA 進行例における NLP を用いた感情分析を通じ、疾患や治療有用性の評価に関する試験解析を行い、運用技術基盤の確立に至ることができた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表 (2022/4/1～2025/3/31 発表)

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

患者報告アウトカムを用いた脊髄性筋萎縮症治療評価法の開発. 佐橋ほか. 第 42 回日本神経治療学会学術集会, 千葉, 2024 年 11 月 7 日～9 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (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

厚生労働科学研究費補助金 （難治性疾患政策研究事業）
神経変性疾患領域における難病の医療水準の向上や患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

Vici 症候群の診療指針作成および疾患レジストリー研究

研究分担者： 齋藤 伸治
名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野

研究要旨

Vici 症候群はオートファジー関連疾患であり、重度発達遅滞を含めた先天性疾患である。原因遺伝子は *EPG5* であり、確定診断には遺伝子診断が必要である。私たちは 2023 年に全国疫学調査を実施し、全国から 17 名の登録があり、詳しい情報を 13 名から得ることができた。これらの結果を基に、指定難病申請のための個票を作成し、日本神経学会の承認を得た。指定難病の申請を行うことができた。並行して、疫学調査で情報を得た患者を中心としたレジストリーを構築して運用している。

A. 研究目的

Vici 症候群は脳梁欠損、発達遅滞、心筋症、免疫不全、白内障、低色素症を特徴とする疾患である。*EPG5* 遺伝子の両アレル性変異により発症する常染色体潜性遺伝形式に従う。*EPG5* はオートファゴソームとリソソームの融合に必須の蛋白であり、*EPG5* の機能低下によりオートファジー機能が障害されることにより発症し、進行性の神経変性を示す。希少疾患であり、我が国での実態は不明である。2023 年に Vici 症候群全国疫学調査を実施し、日本人 13 例の情報をまとめることができた。その過程で得られた情報を基として、指定難病申請のための個票作成を行なった。さらに、日本人 Vici 症候群患者の自然歴研究を推進するためのレジストリーを運用する。

B. 研究方法

疫学調査にあたり、診断基準を作成した。指定難病の申請にあたり、重症度分類が必要

なため、作成を行い、申請に必要な個票を作成した。これを日本神経学会にて審議を依頼し、承認を得た。

疾患レジストリーについては、疫学調査の情報に加えて、名古屋市立大学新生児・小児医学分野において遺伝子検査を実施した症例を追加した。

(倫理面への配慮)

全国疫学調査および Vici 症候群の遺伝学的解析についての倫理審査は名古屋市立大学倫理審査委員会において承認を受けた。

C. 研究結果

指定難病申請のための個票を作成し、本研究班を通して 2024 年度に申請を行うことができた。同時に小児慢性特定疾病の申請書類を作成し、日本小児科学会を通して申請を行なった。

レジストリーについては疫学調査で集積した 13 例に加えて、新たに 2 名の患者を追

加して、計 15 例の情報を集積している。我が国の Vici 症候群についての情報は基本的には全て集積しており、自然歴研究の基盤を構築することができた。

D. 考察

本研究班での活動の成果として、診断基準の作成、重症度分類の作成を行うことができ、2023 年度の疫学調査による我が国での実態調査のデータを用いることで、指定難病および小児慢性特定疾病の申請に結びつけることができた。Vici 症候群のような希少難病においては、このような公的制度の指定を受けることは疾患の啓発においても極めて重要であり、大きな成果と考えている。

Vici 症候群の診断には遺伝子検査が必須の役割を果たしている。現状では名古屋市立大学新生児・小児医学分野における研究対応にとどまっていることは、診断の均てん化の観点からも望ましくない。指定難病に指定されることにより遺伝子検査を商業検査センターに移管することが可能になり、そのための準備が課題と考える。

本研究班での重要な活動としてレジストリーの整備がある。我が国における Vici 症候群の大部分は本研究班で把握できており、レジストリーとしての機能を果たしている。一方、難病プラットフォームへの移行がまだ十分でないため、今後進めていきたい。これらの継続的な情報更新により、Vici 症候群の自然歴研究を継続することが重要な課題と考えている。

E. 結論

Vici 症候群の指定難病および小児慢性特定疾病の申請を行うことができた。レジストリーの運営を通して、自然歴研究の基盤を構築した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2022/4/1～2025/3/31 発表)

1. 論文発表

Hori I, Iwaki T, Sato E, Ieda D, Negishi Y, Hattori A, Saitoh S. A nationwide survey of Vici syndrome in Japan. Brain Dev. 2024 Aug 19; 46 (10): 309-312:S0387-7604(24)00111-6. doi: 10.1016/j.braindev.2024.08.001.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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 分担研究報告書

神経変性疾患領域における難病の医療水準の向上や患者の QOL 向上に資する研究

NBIA、オートファジー関連神経変性疾患の診療診断支援、レジストリ拡充、移行期医療体制整備

研究分担者： 村松 一洋
自治医科大学小児科・教授

研究要旨

疾患レジストリの患者登録を継続するとともに、患者会や診療担当医を通じてレジストリ登録普及を強力に推進した。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、患者および医療従事者向けサイトを随時更新し、疾患認知の向上に活かした。医療者向けに遺伝子診断と疾患診療支援を継続した。患者会の開催と療養に関する相談を受ける場を設け、患者向けの支援体制を継続した。

A. 研究目的

NBIA の中でも特にオートファジー機能不全により発症する SEBDA/BPAN および Vici 症候群など神経変性疾患におけるレジストリ整備と患者情報の集約、診断支援、遺伝子診断、成人移行体制構築などを推進する。

B. 研究方法

難病プラットフォームによる疾患登録レジストリを整備し、登録同意を得て登録作業を継続する。診療担当医および患者会を通じて疾患登録に関する協力を要請して登録数を増加させる。疾患啓発に資するための資料を作成し、ウェブサイトを更新して周知を図る。患者会と連携し療養支援を行う。

(倫理面への配慮)

疾患レジストリは難病プラットフォームのシステムを利用しており、京都大学を主管とした中央倫理審査で承認されている。

C. 研究結果

疾患レジストリの登録を継続中である。また、家族会と診療担当医、遺伝子解析依頼施設を通じてレジストリ登録普及を図り、登録数が増加した（2024 年度末で 21 例）。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、患者および医療従事者、国民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。上記サイトを紹介するリーフレットを作製して、学会等で配布した。患者家族会を開催し、疾患の理解を深めるとともに、患者同士の交流の場とした。これまで遺伝性ジストニアに含まれていたが、NBIA 全体が分離独立して指定難病 121 として新たな枠組みとなった。

D. 考察

今年度もレジストリの疾患登録は患者会の協力を得ながら順調に登録が増加した。診

療担当医の協力も背景にある。一方で、NBIAはかずさDNA研究所による遺伝子解析が保険適応となったため、今後は遺伝子解析依頼数が減少すると予測される。疾患啓発用リーフレットが関係機関に送付されたことで、診療に関する問い合わせが増えている。今後も引き続き疾患レジストリ登録を進めていく。啓発サイトをみたことでの患者からの問い合わせもある。地道な広報活動が効果を生み出しているといえる。サイトは適宜更新してリアルタイムの情報提供に活かしていくことで、さらに患者療養支援につながるであろう。

E. 結論

レジストリの疾患登録は患者会の協力を得ながら順調に進んでいる。今後も引き続き登録推進に努める。最新の情報発信が必須かつ有用であり、随時更新することを継続していく。<https://www.jichi.ac.jp/autophagy/>
上記サイトに疾患啓発効果があるため、更新を適宜進める。

F. 健康危険情報

該当なし
(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

村松一洋「遺伝子治療の現状と課題」日本先天代謝異常学会アドバンスセミナー. 2025年2月22日開催 (国内)

村松一洋「神経疾患代謝疾患での遺伝子治療開発の課題」第66回日本小児神経学会 シンポジウム 8. 2024年5月29-6月1日開催 (国内)

Kazuhiro Muramatsu, 「Development of Novel

Gene Therapy for Neurological Genetic Disorders」第30回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 JSGCT-JSCNシンポジウム. 2024年7月16-18日開催 (国内)

Kiwako Tsukida, Shin-ichi Muramatsu, Hito shi Osaka, Kazuhiro Muramatsu, 「Gene therapy for SENDA/BPAN with AAV vector and detection of biomarkers」 The 31st European Society of Gene and Cell Therapy 2024年10月22日～25日開催 (国外)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

国際 PCT/JP2022/44719 海外移行申請準備中

「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」

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

該当なし

3. その他

該当なし