

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 研究総括報告書

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

研究代表者：戸田達史
東京大学大学院医学系研究科

研究要旨

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 向上に資するために、20 以上の神経変性疾患につき、診断基準・重症度分類、診療ガイドライン・マニュアルの作成により、神経変性疾患領域の医療の質の向上に貢献し、診療体制整備を含めた医療行政に役立つ資料を提供する、適切な診断基準により、精度の高い診断、初期・軽症例の診断による早期治療・治療開発につなげる、ことを行い、各疾患ともに順調な成果を得た。

A. 研究目的

ここでは 1. 神経変性疾患領域の①球脊髄性筋萎縮症（SBMA）、②筋萎縮性側索硬化症（ALS）、③脊髄性筋萎縮症（SMA）、④原発性側索硬化症（PLS）、⑤進行性核上性麻痺（PSP）、⑥Parkinson 病（PD）、⑦大脳皮質基底核変性症（CBD）、⑧Huntington 病（HD）、⑨神経有棘赤血球症（NA）、⑩Charcot-Marie-Tooth 病（CMT）、⑪特発性基底核石灰化症（IBGC）、⑫脊髄空洞症、⑬脊髄髄膜瘤、⑭遺伝性ジストニア、⑮神経フェリチン症、⑯Perry 病、⑰前頭側頭葉変性症（FTLD）、⑱紀伊 ALS/Parkinson 認知症複合（紀伊 ALS/PDC）、⑲本態性振戦（ET）、⑳Vici 症候群の 20 疾患を対象（①～⑰が指定難病）とする

2. 引き続き 1)診療の質の向上と診療体制の充実、2)レジストリ・データベースの構築と解析、生体試料収集や患者調査、3)診断基準、重症度分類、診療ガイドライン（GL）の作成と改訂、4)療養の手引きやケアマニュアルの作成・改訂、5)これらに向けたエビデンス創出、6)リハビリテーション、難病コーディネーターなどの診療・相談支援体制の検討、7)神経病理支援体制や小児成人期移行医療の検討、8)遺伝子診断を含めた検査・診断、治療・治験体制と、その情報提供体制整備の検討、9)診療経費や費用対効果の検討を進め、10)啓発活動を実施する

3. 対象疾患が多いところから 3 つの疾患群グループに分けて検討を進めると共に、

リハビリテーション・遺伝子診断や病理診断・診察支援体制などの横断的グループによる検討を行う

4. 本研究班で先行して進めているレジストリ研究（JaCALS、JALPAC など）で蓄積された経験を他のレジストリ研究に応用し、治験に活用できる自然歴の解明、生体試料・ゲノムタイプ・臨床的特徴などによる進行評価・予測マーカーの開発、治療・治験情報の提供、治験参加希望者の受け入れなどに配慮したレジストリ・データベース研究を進める。AMED 研究班「難病プラットフォーム」とも連携する。新たに立ち上げるレジストリは、初年度に検討を開始し、2 年目に収集を開始し、最終年度に登録症例数の確保を進める。

5. 関連する AMED 実用化研究班と密接に情報交換・連携を行い、神経変性疾患研究全体の意見交換やとりまとめを行い、新規提案を検討する

B. 研究方法 C. 研究結果

SBMA

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。

2025 年 3 月 31 日での 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において、昨年度と比較して、合計数で 65 例増加、脊髄性筋萎縮症 (SMA) 9 例、球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) 9 例、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 14 例、シャルコー・マリー・トゥース病 (CMT) 5 例が増加した。昨年度まで観察研究の単群データの解析法を研究し、本年度は自施設の SBMA12 例について解析をおこない、全体の解析方法のモデルを確立した。

ALS

ALS 患者レジストリに ALS 患者 2587 例を登録した。データの信頼性確保のための取り組みを進め、エダラボンの長期製造販売後調査結果と比較する対照群データを提供し比較解析を実施した。

ALS に対する疾患修飾薬の知見集積および核酸医薬に関する情報を加えるため、日本神経学会承認を得た ALS 診療ガイドライン 2023 追補版の作成を開始した。当科で集積してきた日本人家族性 ALS 家系 168 家系に加えて、J-FAST の運用により新たに 17 家系を収集、J-FAST 中 33.3%に病的バリエーションを同定した。既知の病的バリエーションを有する例についてはその臨床情報を収集し、遺伝子型と臨床的表現型を比較解析した。ALS 診療ガイドライン 2023 追補版に着手し、全体会議を 3 回開催した。家族性 ALS 全 185 家系の 47%においてその遺伝学的背景を明らかにした。国内多施設共同・治験即応型家族性 ALS レジストリ (J-FAST) の運用を軌道に乗せ、データ収集を行っている。

ALS 患者 60 名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、予後との関係を検討した。中枢および末梢運動神経興奮性が増大している患者の方が、死亡あるいは気管切開までの期間が有意に短かった。

新潟大学および当院関連病院にて診断確定した ALS 連続症例を対象に、後方視的検索を行い、頸椎症に対する外科的治療が ALS 予後を悪化させることを明らかにした。

ALS については、PPA, ALS 言語スクリーナ

ーの開発を行った。全検査過程をオンラインで実施できるように整備した。本検査は疾患による言語の特徴を描出できる可能性が示され、論文修正投稿中である。

相模原市保健所と連携し、地域に根ざした啓蒙活動を行うとともに、ヘルパー研修にも協力した。広報活動についても再開した。

SMA

脊髄性筋萎縮症治療の有効性評価目的に、患者主観的コメントを用いた自然言語処理による解析を行ったところ、運動機能・意欲変化が感情指標で捉えられる可能性が示された。

脊髄性筋萎縮症 (SMA) において疫学調査、患者レジストリ、バイオマーカーの開発を実施した。有病率：10 万人に 1.39 人 (95%CI:1.15-1.63)、発生率は出生 1 万人当たり 1.30 (95%CI:1.00-1.60)。患者レジストリでは登録者数 132 人であった。

PLS

有痛性筋けいれんを評価するための Columbia Muscle Cramp Scale (CMCS) の日本語版を作成し、信頼性、妥当性の検討を多施設共同研究で行い、結果において良好な一致を示した。CMCS は簡便で迅速な測定法であり、今後の有痛性筋けいれんを有する患者に対する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。

CMT

CMT レジストリデータを用いて本邦における CMT 患者の疼痛の特徴を明らかにした。また、EMS の臨床試験を継続した。

研究計画にあげた Charcot-Marie-Tooth 病についての神経病理学的解析を行なった。すなわち、*MFN2* 遺伝子変異を有する 2 剖検例 (血縁関係はない) を対象とした臨床病理学的解析を行い中枢神経組織および末梢神経組織の病変分布を明らかにするとともに、電子顕微鏡によるミトコンドリアの超微形態異常を見出した。成果を *Acta Neuropathol Commun* 誌に発表した。

脊髄空洞症

全国の専門家を対象とした Delphi 調査を計 3 回実施した。全回に参加した者は 42 名であり、合意形成を得た手引きは 45 項目で構成され、その後神経学会理事会での審議を経て承認に至った。

脊髄髄膜瘤

脊髄髄膜瘤は原因が不明であり、かつ日本における疫学的な研究が不十分で実態が明らかではない。当研究では日本における脊髄髄膜瘤患者の実態調査のため、レセプトデータを取得し治療を受けている患者総数、治療内容、小児から成人に移行する際の医療機関受診状況を確認する。また脊髄髄膜瘤は現在発症メカニズムについて明らかになっていないが、疫学調査により発症に関連する遺伝子変異が存在する可能性が高いと考えられている。今回は関西医科大学通院中の脊髄髄膜瘤患者およびその家族を対象としてゲノム解析を実施するため、患者およびその家族からゲノムDNAを採取し、脊髄髄膜瘤に関係する遺伝子変異の候補を明らかにし、さらには遺伝子変異の機能解析を行っていく。日本における脊髄髄膜瘤の診療については、治療方針にばらつきがみられるようになってきている。そのためエビデンスを収集し、それぞれの治療法についての利点と欠点を十分に反映したガイドラインを定める必要性があると考えられる。レセプトデータは脊髄髄膜瘤患者が生涯にわたりどの程度の投薬治療を受けているのかを調べた。脊髄髄膜瘤の遺伝子解析については現在疾患との関連が疑われている遺伝子を複数特定し、今後はこれらの変異の機能解析を実施している。ガイドラインについてはスコープ、クリニカルクエスチョンを設定、文献検索を、システムチェックレビューを実施した上で推奨を作成する。

紀伊 ALS/PDC

難病プラットフォームへの患者登録を継続した。JALPACに登録患者のfollow upを行った。指定難病登録申請は、承認見送りとなった。多発地域で住民対象の講演会を開催した。

PSP

進行性核上性麻痺およびパーキンソン病に対し、患者背景と呼吸機能検査、カフピークフロー、喉頭内視鏡、各種音声機能検査との関連を前方視的に観察した。

PSPについては、JALPAC研究と協力してCBSを含めた患者登録を行い、ベースラインとしての初回登録が450例を越え、フォローアップを含めた延べ登録件数は880例を越え

た。

レジストリシステムであるJALPACの継続について協議を行い、AMEDに申請したが不採択であった。次回の採択に向けてメンバーと話し合いを持ち、要旨などについて検討中である。

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。

PD

パーキンソン病の長期経過時の侵襲的治療について、患者の意識を明らかにする目的で、令和6年度は意識調査を実施し、結果の解析を行った。

多施設共同研究で100例のPD患者を対象に「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」について検証試験を実施中である。

パーキンソン病における運動症状・非運動症状の出現時期は様ではなく、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ことを明らかにした。またパーキンソン病における症状の出現順序に関する神経基盤を考察し、新たな病態モデルについての提言を行った。相模原市保健所と連携し、地域に根ざした啓蒙活動を行うとともに、ヘルパー研修にも協力した。広報活動についても再開した。MRIガイド下集束超音波治療による視床下核凝固術は、片側優位の症状を有する日本人パーキンソン病に対し、安全かつ有効な治療法であることが分かった。

レム睡眠行動異常症(RBD)患者109名を前方視的に追跡し、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。一方DAT-SCANのデータでは、発症例においていずれ

も SBR 値の経時的低下を認めたものの、発症時の SBR 値にはばらつきが認められた。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。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) を実施した。2014 年に RBD 患者 109 名を登録し、2025 年までの 11 年間の前方視的追跡を継続した。

CBD

PSP 109 例のうち、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 例の合併が示唆された。

レジストリシステムである JALPAC の継続について協議を行い、AMED に申請したが不採択であった。次回の採択に向けてメンバーと話し合いを持ち、要旨などについて検討中である。

IBGC

疾患に関して多くの国際コンセンサスが得られ、Position Paper の骨子が出来上がった (Lancet Neurology に投稿予定)。創薬研究についても推進し、論文、学会発表を行った。2023 年 4 月から 2 年かけ、10 か国 23 名による Expert panel 会議が実施された。本邦からは本研究班班員の保住 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、1~2 カ月に 1 回の頻度で議論した。

Perry 病

Perry 病はパーキンソニズム、うつ、体重減少、中枢性呼吸障害をきたす遺伝性疾患で、2009 年に *DCTN1* が原因遺伝子として同定され、病理学的に TDP-43 蛋白封入体が確認された。遺伝子変異は診断基準を満たすもので 12 種類、世界で 30 超の家系が報告され 2018 年に国際診断基準を作成した。今後 genotype-phenotype correlation を解析し、疾患の重症度および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。

FTLD

今回はタウタンパク質および TDP-43 タンパク質の凝集を伴う疾患での検討が中心とな

った。タウタンパク質凝集をきたす疾患のうち 4 リピートタウ凝集をきたす疾患 (進行性核上性麻痺や皮質基底核変性症) が、TDP-43 凝集を伴う筋萎縮性側索硬化症・前頭側頭葉変性症と分子病態を共有していることを見出した。また、これらの疾患群では核膜輸送体の異常が共通してみられ、分子病態に神経細胞の核のホメオスタシスが関係している可能性が見いだされた。

ET

本態性振戦に関する診療ガイドラインの公開準備中である

HD

ハンチントン病について①ハンチントン病難病診断指針、および申請書の改定作業を行った。この改定作業に附随して難病情報センターのハンチントン病の項目の見直しも行った。

②ハンチントン病療養の手引きの改定について準備を開始した。③診療ガイドラインの PGT-M に関する記載が現状の PGT-M 容認と異なるとの指摘を受け、同部位の訂正、追補版を患者会の意見、評価会の意見を加えて策定した。神経治療学会理事会の承認を受け発行予定である。

NA

神経有棘赤血球症診療の手引きを中村班員と共同して令和 7 年度を目指して作成することとなった。現在、項目などについて検討を開始した。

有棘赤血球舞踏病の HbA1c の値と発症年齢の相関を見出した。McLeod 症候群 4 例について、精神科専門医が直接診察を行い、いずれの症例も注意欠如多動症の傾向があることを見出した。

遺伝性ジストニア

遺伝性ジストニアについて①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。②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、研究としての遺伝性ジストニアの遺伝子診断については和泉班員、および、その他協力者と研究を継続した。③遺伝性ジストニアの難病医療における診断指針、および申請書の改定作業を行った。

1700 例の登録を行った。部分コホート 741 例の解析（原因遺伝子 37 個を解析）を行い、10.5%において責任バリエーションを同定した。

NBIA

脳内鉄沈着神経変性症について：令和 6 年度に遺伝性ジストニアから分離し、神経フェリチン症と合体した。移行医療の観点からも小児期の NBIA の難病への繰り込みが可能となった。診断指針、難病個票等の要事改訂、レジストリについては村松班員と共同して行うこととなった。

担当医や遺伝子解析依頼医を通じてレジストリ登録普及を図っている。レジストリ、疾患啓発、遺伝子診断受託などを目的に、患者医療従事者向けサイトを随時更新し、患者家族会を支援した。

Vici 症候群

Vici 症候群全国疫学調査の結果を基に、診断基準作成重症度分類を作成した。これらの情報を基に、指定難病の個票を作成し、日本神経学会の承認を得て、申請を行なった。

リハビリテーション

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。

遺伝子診断・診断体制・情報提供

検索対象遺伝子の絞り込みが困難であった 2 症例について、積極的な検索対象遺伝子の拡大により、病原性変異を見出した。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達した。神経変性タウオパチーでは $A\beta 42/40$ と $42/38$ の不一致例が少なからず存在し、

$A\beta 42/40$ 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ことを明らかにした。

神経病理診断支援体制

TDP43 は、前頭側頭型変性症 (FTLD) と、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の原因蛋白として同定されている。3 次元立体構造から、type A、B、C 等に分類されるが、立体構造と臨床神経病理が関連することが分かっているが、病因的連関解明途上にある。今回 typeC に関し、新知見を得たので報告する。DP43 蛋白関連前頭側頭型変性症 C 型が、運動ニューロン疾患の合併病理を有するという高齢者ブレインバンクの症例経験から、遺伝子異常が筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の原因となる annexin との copolymer を形成することを解明し、病態解明に貢献した。高齢者ブレインバンクで、前頭側頭型認知症診断例で、ALS 合併例が疑われてきた症例について、TDP43 蛋白の発見で FTLD-TDP43 type C と診断、その症例で cryo EM 検索で annexin との copolymer 形成、免疫染色、immunoblot、immunoEM で蓄積を確認した。

今回我々の見出した、核膜の支持構造・核膜輸送タンパク質複合体の発現低下や、凝集タンパク質との共局在は、神経変性疾患の神経細胞障害に核のホメオスタシス異常がかかわっている可能性を示唆する。今後は、核膜で起きていることをより詳細に観察するため、超解像度顕微鏡などでの詳細な病理学的観察を行う予定であり、関係施設と共同研究の合意を形成している。核膜輸送・支持に関わる分子の中から、家族性・遺伝性神経変性疾患の原因遺伝子が見つかる可能性も高く、倫理承認のもと遺伝学的な大規模解析も行う予定である。長期的には、核タンパクや核膜タンパクを標的とした分子治療モデルを確立して、進行抑制治療、もしくは薬剤デリバリー向上など、患者組織に根差した研究を患者にフィードバックしてゆくことがゴールである。

難病医療支援体制

福岡県の、難病ネットワーク利用者への調査を行い、利用者側から見た難病ネットワーク事業の活用法や満足度、相談の経緯について情報を得ることができた。今回得ら

れた結果は、難病 Co の、地域での望ましい活用のあり方について考えるうえで重要なデータとなりうる。

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。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。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。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。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。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。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。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。対応には高い満足度が得られていた。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た検討が望まれる。

GL 作成支援

診療ガイドラインを作成しようとする班に対して利益相反、GRADE アプローチについて解説し、ガイドライン作成の支援を行った。

D. 考察 E. 結論

SBMA

患者報告アウトカムを用いた、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。

ALS

ALS 診療ガイドライン 2023 追補版を出版する。家族性 ALS の家系集積・解析を継続し、J-FAST とも連携して新たな生体試料と正確な臨床情報の収集を継続し、ALS 診療向上に資する。

今後も、閾値追跡法経頭蓋磁気刺激検査のデータを収集し、ALS 診断基準の評価項目の一つとして盛り込めるかを検討していく予定である。

薬剤の製造販売後調査や臨床試験などへの ALS 患者レジストリデータからの対照群データ提供と解析を推進していく。

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。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。今後実施される ALS の治験に活用される。日本が参加できる国際共同治験が増加しドラッグ・ロス/ラグを生じないようにすることが期待される。

ALS 症状に対する初診科の影響についても解析を加え、ALS の診断・予後に関する因子を明らかにする。結果については英文論文での発表を予定している。

SMA

SMA の疾患修飾治療薬投与により臨床病態が変化することが推定されるがその詳細は不明である。既発症・発症前のいずれにおいてもレジストリにより収集した長期的フォローアップ情報を SMA の医療実装に生かすことが重要である。

リユープロレリン酢酸塩のリアルワールドにおける薬効に関する知見を得る。PRO の確立や遺伝リテラシーの調査を通じて PPI を実現する。進行期 ALS に対するブレインマシンインターフェイスシステムの臨床応用に向けた治験準備に活用する。

PLS

有痛性筋けいれんを呈する原発性側索硬化症 (PLS) や筋萎縮性側索硬化症 (ALS) などの運動ニューロン疾患において、今後実施される臨床試験において本評価尺度が活用されることになるとと思われる。

CMT

来年度中に終了予定である EMS の臨床試験を継続し、解析することにより CMT 患者における EMS 療法の有用性を明らかにする。本研究班員が進める診断基準やガイドライン作成に向けた基礎的データとして活用してもらえよう、成果物である当該論文を提供する。

脊髄空洞症

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。本手引きは臨床神経学誌上で公開され、日常臨床のみならず臨床研究での活用も想定される。

脊髄髄膜瘤

ガイドラインは日常の治療方針の助けになると考えられる。レセプトデータの解析では特に脊髄髄膜瘤患者が成人期に移行した後の医療状況を調べ、現在必要とされている患者支援策について検討していく。遺伝子解析については、解析を通して疾患の発生源を調べ、予防のための創薬や再生医療の手法を用いた新規治療法の開発を進めていく。

紀伊 ALS/PDC

本研究班および紀伊 ALS/PDC 研究班のホームページにおいて公開する。

PSP

神経変性タウオパチーのバイオマーカー開発に向け PSP/CBD 由来の試料レポジトリを拡張し、診断に有用な診断マーカーを構築する。

PSP に異なる神経疾患が合併する場合の病態を適切に把握し、それぞれの病態に応じた適切な検査法・治療法を検討することに役立つ。

JALPAC 研究と協力して患者レジストリを継続し、臨床像を解明する。今後の臨床試験における登録基準、症状進行の指標として活用できる。PPA, ALS 言語スクリーナーは疾患による言語の特徴を抽出できる可能性があるため、広くオンライン検査を行い ALS の診断および病型分類に役立てられる。

リハビリテーションの実施内容、反復実施間隔、評価方法の検討を加えて、さらなる有用性を検討する。

PD

薬剤の製造販売後調査や臨床試験などへの -PPMI における臨床情報収集・臨床試料蓄積を継続し、利活用委員会での審議・研究推進委員会での承認を経て、臨床試料・情報の積極的な利活用を進めていく。

パーキンソン病における運動症状・非運動症状の出現様式を理解することで、個別化医療の実現、さらに病態メカニズムの解明に貢献することが期待される。

瞬目はドパミン補充療法の適切な治療バイオマーカーとして有用である可能性が高いが、本研究を通して多施設の多数の PD 患者から得られた瞬目情報から、PD 症状の予測をするモデルを構築する。これにより、瞬目情報は、診察室以外においても PD 症状を正確に把握するデジタルバイオマーカーとなり、L-dopa を含む PD 治療薬の服薬量・種類・タイミングを最適化する個別化医療の実現につながると考えられる。

CBD

神経変性タウオパチーのバイオマーカー開発に向け PSP/CBD 由来の試料レポジトリを拡張し、診断に有用な診断マーカーを構築する。

IBGC

国際コンセンサスが得られ、Position Paper の原案が出来上がった。今後、これを基盤にして国際研究が大いに推進されることが期待される。

Perry 病

多くの遺伝子変異と新たな家系が報告され、genotype-phenotype correlation を解析し、国際診断基準の改訂を行い。また早期診断や予後予測が可能なバイオマーカーの検討と重症度分類および診療ガイドライン作成につなげる予定である。

FTLD

HD

難病個人票，厚労省 HP，難病センターHP などにより研究成果は閲覧が可能な状況にある。診療ガイドラインについても神経変性班 HP での公開とともに、それぞれの後援学会 HP での公開，冊子体での販売も実行されている。ハンチントン病診療ガイドラインについては着床前診断に関する公開質問があり，訂正，追補を行い，神経治療学会で承認後公開される予定である（遅く

ても令和7年と承っている).

NA

判明した症状や検査値との相関について細胞や動物モデルを用いて病態との分子的関与を明らかにする。症状の詳細な解析を進め、診療ガイドラインを作成する。

遺伝ジストニア

ジストニア診療ガイドライン改訂、遺伝性ジストニアの遺伝学的検査推奨ガイドライン策定に活用する。

NBIA

患者会や遺伝子診断依頼医の協力で症例登録が進み(2024年度末21例)、今後も学会やMLを通じて登録を図る。患者医療従事者向けサイトを適宜更新し疾患啓発と患者会支援に務める。

Vici 症候群

Vici 症候群の遺伝学的解析を提供し、レジストリを運用している。これらの情報を蓄積して自然歴研究を推進し、疾患マネジメントガイドラインの作成を目指す。

リハビリテーション

遺伝子診断・診断体制・情報提供

酸確定が困難な神経変性疾患のゲノム解析の新しい研究手法として活用していく。

神経病理診断支援体制

関西に構築している発達障害・精神・神経疾患ブレインバンクに、生前献脳同意ブレインバンク登録により得られた5例のFTLD-TDP43 type C 症例について、免疫染色、immunoblot、immunoEMによる検討を行って、所見を確認することが出来、筆頭著者の学位論文としてまとめることができた。

難病医療支援体制

難病医療ネットワーク事業の検討において有用な資料となりうるため、難病ネットワーク学会をはじめとする関連学会の発表等で関係職種に情報を還元し、また必要性の高い対応をすすめていく。

GL 作成支援

パーキンソン病、本態性振戦の診療ガイドライン改訂の支援を継続中。

G. 研究発表 (2020/4/1~2023/3/31 発表)

1. 論文発表 別紙5記載
2. 学会発表 別紙5記載

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む.)

1. 特許取得
該当無し
2. 実用新案登録
該当無し
3. その他
該当無し

F. 健康危険情報

無し