

厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業

神経変性疾患に関する調査研究班

2002年度研究報告書

ANNUAL REPORT OF THE RESEARCH COMMITTEE
ON THE NEURODEGENERATIVE DISEASES
OF
THE MINISTRY OF HEALTH, LABOUR AND WELFARE, JAPAN

2003年3月

March 2003

主任研究者 葛原茂樹

三重大学医学部神経内科学

Chairman: Shigeki KUZUHARA, M.D.

Department of Neurology
Mie University, School of Medicine
Tsu, Mie, Japan

目 次

I. ごあいさつ	1
II. 班構成員名簿	3
III. 総括研究報告	5
IV. 研究発表会（班会議）	13
1. 拡散テンソルMRIと磁気刺激を用いたALS患者の錐体路機能評価	13
岩田信恵1)、青木茂樹2)、宇川義一1)、郭 伸1)、阿部修2)、寺尾安生1)、 岡部慎吾1)、新井憲俊1)、金澤一郎1)3)	
1) 東京大学医学部附属病院神経内科	
2) 同放射線科	
3) 国立精神・神経センター神経研究所	
2. siRNAを用いた変異SOD1による筋萎縮性側索硬化症の遺伝子治療	16
水澤英洋1)、横田隆徳1)、日野太郎1)、斉藤友紀1)、多比良和誠2)	
1) 東京医科歯科大学大学院 脳神経機能病態学	
2) 東京大学大学院 工学部 化学生命工学	
3. 血漿中抗酸化物質による筋萎縮性側索硬化症患者の酸化ストレスの評価	19
宗宮 真1)、田中 真1)、鈴木葉子1)、谷野 豊2)、山本順寛2)、岡本幸市1)	
1) 群馬大学医学部神経内科	
2) 東京大学大学院工学系研究科化学生命工学科	
4. 筋萎縮性側索硬化症大脳皮質ユビキチン化蛋白複合体の同定	22
田中順一1)、福田隆浩1)、藤ヶ崎純子1)、高田耕司2)	
1) 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター神経科学研究部神経病理学研究室	
2) 東京慈恵会医科大学大学生化学講座第1	
5. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）の脊髄運動ニューロンの細胞死の経路： Smac/DIABLOの関与について～	25
長尾雅裕、加藤修一、宮崎之男、林 秀明 東京都立神経病院 神経内科	

6. 原発性側索硬化症とは?: 上位運動ニューロン優位の変性と
前頭側頭葉萎縮を示した一剖検例 27
譚 春鳳1)、柿田 明美2)、朴 月善1)、菊川公紀3)、田中正美3)
岡本幸市4)、高橋 均1)
1) 新潟大学脳研究所 病理学分野
2) 同 脳疾患標本資源解析学分野
3) 国療西新潟中央病院 神経内科
4) 群馬大学医学部 神経内科
7. 筋萎縮性側索硬化症に対する大量メチルコバラミン療法の長期効果 31
梶 龍児、和泉唯信、西村公孝、坂本 崇、野寺裕之、松本真一
徳島大学医学部附属病院高次脳神経診療部
8. ALSに対するcox-2阻害薬の効果判定
一重盲検法による治験の単一施設における組織化一 34
荒崎圭介1)、野本信篤1)、玉城充之1)、牛島良介2)、兵藤 亮2)
1) NTT東日本関東病院 神経内科
2) 日本光電工業(株)脳神経機器BG
9. Spike-triggered averaging法によるMUNEの臨床応用 37
内藤 寛、葛原茂樹
三重大学神経内科
10. 近位筋優位型遺伝性運動感覚ニューロパチー(HMSNP)の臨床的、遺伝学的検討 40
中川正法1)、高嶋 博2)、末原雅人3)、小牟禮 修4)、梶 龍児5)、出雲周二6)、
高橋光雄7)、納 光弘2)
1) 京都府立医科大学神経内科
2) 鹿児島大学医学部第三内科
3) 国立療養所沖縄病院神経内科
4) 国立療養所宇多野病院神経内科
5) 徳島大学医学部神経内科
6) 鹿児島大学医学部附属難治性ウイルス疾患研究センター
7) 近畿大学医学部神経内科
11. 成体ラット顔面神経損傷モデルに対するT-588(低分子化合物)の運動神経保護作用 ... 42
岩崎泰雄1)、池田 憲1)2)3)、坂本 剛2)、木下真男1)、渡部和彦2)
1) 東邦大学第4内科
2) PL東京健康管理センター神経内科
3) 東京都神経科学総合研究所分子神経病理部門

12. 筋萎縮性側索硬化症をはじめとする神経変性疾患におけるDorfinの役割 …………… 45
祖父江 元、丹羽淳一、伊藤 隆、菱川 望、石垣診祐、竹内英之、熱田直樹、
道勇 学
名古屋大学大学院医学研究科神経内科
13. 離村後長期間を経て発症した紀伊ALS／パーキンソン痴呆複合の3症例 …………… 49
賀川 賢1)2)、三室摩耶1)3)、岡本さやか1)4)、大平貴之1)5)、松本勝久1)6)、
小久保康昌1)、成田有吾1)、葛原茂樹1)
1) 三重大学神経内科
2) 松阪市民病院神経内科
3) 国立療養所三重病院神経内科、
4) 藤田保健衛生大学附属病院リハビリ科
5) 鈴鹿中央病院神経内科、
6) 市立伊勢総合病院神経内科
14. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS)におけるアポトーシス関連蛋白Caspase-3の発現解析 …………… 52
江隅英作1)2)、池口邦彦2)、森田光哉2)、中野今治2)
1) 国家公務員共済組合連合会 三宿病院神経内科
2) 自治医科大学医学部神経内科
15. 孤発性ALSの疾患感受性遺伝子同定のための全ゲノム領域を対象とした関連解析 …………… 54
中野亮一1)、福島隆男1)、菊川公紀2)、犬塚貴3)、宮下哲典4)、桑野良三4)、
辻 省次5)
1) 新潟大学脳研究所神経内科
2) 国立療養所西新潟中央病院神経内科
3) 岐阜大学医学部神経・老年学分野
4) 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター遺伝子実験部門
5) 東京大学大学院医学研究科神経内科学分野
16. 臨床的特徴のあるCu/Zn SOD遺伝子変異 (L84VおよびH46R) を導入した
トランスジェニックマウスの病態解析 …………… 58
青木 正志
東北大学大学院医学系研究科神経内科
17. 変異型SOD1トランスジェニックマウスにおけるVEGF発現の特異的障害 …………… 61
阿部康二、永野 功、村上哲郎、塩手美冬、Hristelina Ilieva、東海林幹夫
岡山大学大学院医歯学総合研究科神経病態内科学 (神経内科)

18. 「SOD1遺伝子変異を認めない若年性家族性筋萎縮性側索硬化症の一家系」に関する研究 64
 吉良潤一1)、三浦史郎1)、菊池仁志1)、立石貴久1)、大八木保政1)、古谷博和1)、
 田代博誌2)、岩城 徹2)、柴田弘紀3)、服巻保幸3)
 1) 九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設神経内科
 2) 九州大学脳研病理部門
 3) 九州大学生体防御医学研究所遺伝情報実験センターゲノム機能学分野
19. パーキンソン病モデルにおける黒質神経細胞死メカニズムの検討 67
 水野美邦1)、望月秀樹1)、古谷 剛1)、早川英規1)、山田正典1)、三浦正幸2)
 1) 順天堂大学脳神経内科
 2) 理化学研究所 細胞修復
20. 相模原地区における家族性パーキンソニズムの原因遺伝子の探索 71
 長谷川一子1)、船山学2)、古和久幸3)、辻 省次4)、小幡文弥5)
 1) 国立相模原病院
 2) 北里大学大学院医療系研究科
 3) 北里学園
 4) 東京大学神経内科
 5) 北里大学医療衛生学部
21. パーキンソン病におけるマイクロサテライト多型を基盤としたゲノムワイド関連解析 .. 74
 戸田達史1)、百瀬義雄1) 2)、村田美穂3)、田宮 元4)、小林千浩1)、
 服部信孝5)、山本光利6)、金澤一郎7)、水野美邦5)、猪子英俊4)
 1) 大阪大学大学院医学系研究科ゲノム機能分野
 2) 東京大学院医学系研究科クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニット
 3) 東京大学大学院医学系研究科神経内科
 4) 東海大学医学部分子生命科学2
 5) 順天堂大学医学部神経内科
 6) 香川県立中央病院神経内科
 7) 国立精神・神経センター神経研究所
22. ハンチントン病マウスモデル脳における遺伝子発現変化の検討 77
 貫名信行、小山文隆、Kotliarova S. E.、Jana N. R.、坂本尚昭、宮崎晴子
 理化学研究所構造神経病理研究チーム
23. マクロライド系抗生物質クラリスロマイシンのカベルゴリン血中濃度への影響 80
 中塚晶子、野村拓夫、張捷、野元正弘
 愛媛大学医学部臨床薬理学

24. パーキンソン病モデルラットの運動機能と脳内ドーパミン濃度に及ぼす
内因性MAO阻害物質イサチンと合成MAO阻害薬セレギリンの比較研究 83
森若文雄1)、緒方昭彦2)、浜上尚也3)、寺戸睦子3)、南 勝3)、長嶋和郎4)、
菊地誠志2)、田代邦雄2)
1) 国立療養所札幌南病院神経内科
2) 北海道大学大学院医学研究科神経内科
3) 北海道医療大学薬学部薬理学
4) 北海道大学大学院医学研究科分子細胞病理
25. 深部脳刺激療法実施中のパーキンソン病患者における刺激オンおよびオフ時の病態の解析 86
尾方克久、山本敏之、大矢 寧、小川雅文、川井 充、
国立精神・神経センター 武蔵病院 神経内科
26. 「パーキンソン病における視索記録flash VEP」に関する研究 90
橋本隆男1)、多田 剛2)、片井 聡3)、山田隆三4)
1) 信州大学医学部第三内科
2) 信州大学医学部脳神経外科
3) 鹿教湯病院神経内科
4) 鹿教湯病院脳神経外科
27. 京都府パーキンソン病疫学調査 (第二報) 93
久野貞子1)、山崎俊三2)、水田英二2)
1) 国立療養所宇多野病院臨床研究部
2) 国立療養所宇多野病院神経内科
28. MPTP処理したカニクイザルのパーキンソン病モデルにおける
¹²³I-MIBG心筋シンチグラムを用いた心交感神経の検討 96
久野貞子1)、竹花一哉2)、水田英二1)、山崎俊三1)
1) 国立療養所宇多野病院臨床研究部・神経内科
2) 関西医科大学心臓血管病センター内科
29. パーキンソン病の認知機能 —脳磁図を用いて— 99
加知輝彦1)、山田孝子1)、中村昭範2)、文堂昌彦3)、阿部祐士1)、鷲見幸彦1)、
加藤隆司4)、伊藤健吾4)
1) 国立療養所中部病院 神経内科
2) Max Planck Institute of Cognitive Neuroscience
3) 国立療養所中部病院 脳神経外科
4) 国立長寿医療研究センター 生体機能研究部

30. グリア細胞における α -synucleinの機能	102
下濱 俊、河野隆一、河本恭裕、澤田秀幸 京都大学医学研究科臨床神経学	
31. 細胞内封入体形成過程におけるp62および α -synucleinの役割	105
中島健二、中曾一裕、吉本祐子、中野俊也、福原葉子、安井建一、竹島多賀夫 鳥取大学医学部脳神経内科	
32. 「神経変性疾患にみられた上衣細胞のユビキチン陽性封入体」に関する研究	109
水谷智彦1)、河西竜太1)、山田 寛1)、南 正之1)、山田 勉2)、羽鳥 努3)、 秋間道夫3)	
1) 日本大学医学部 内科学講座 神経内科部門	
2) 日本大学医学部 病理学講座	
3) 東邦大学医学部 病理学第一講座	
33. 感覚刺激による皮質障害検出の試み functional MRIを用いて	113
小笠原淳一、森松光紀、根来 清、三隅俊吾 山口大学医学部脳神経病態学（神経内科）	
34. 「パーキンソン症候群のすくみ足評価と薬物治療の試み」に関する研究	116
近藤智善、河本純子、紀平為子、三輪英人 和歌山県立医科大学 神経内科	
35. 進行性核上性麻痺臨床診断基準（神経臨床研究班）のsensitivityとspecificity	119
湯浅龍彦1)、饗場郁子2)、飛田宗重3)、舟川 格4)、西宮 仁1)	
1) 国立精神・神経センター国府台病院神経内科	
2) 国立療養所東名古屋病院神経内科	
3) 国立療養所宮城病院神経内科	
4) 国立療養所兵庫中央病院神経内科	
V. 研究成果に関する一覧表	141
(付) 特定疾患個人調査表関連資料	
1. 厚生労働省へ提出した特定疾患見直し案と見直しにおける基本的考え方	S 1
2. 厚生労働省特定疾患対策懇談会の提案	S19

ごあいさつ

このたび「厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）神経変性疾患に関する調査研究班」の主任研究者を3年間務めさせていただくことになりました。本研究班の源は、昭和48年（1973年）に発足した筋萎縮性側索硬化症研究班（椿 忠雄班長）で、その後「厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究班」となり、平成11年（1999年）に名称が「厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）神経変性疾患に関する調査研究班」に変更されました。本研究班は筋萎縮性側索硬化症とパーキンソン病を軸に、神経変性疾患の基礎的臨床的研究において歴代班長のもとで多大な成果を上げてきた伝統ある研究班です。

平成14年（2002年）からは対象疾患が筋萎縮性側索硬化症（ALS）、パーキンソン病（PD）、ハンチントン舞蹈病（HD）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA；Kennedy-Alter-Sung病）、脊髄空洞症、進行性核上性麻痺（PSP）、線条体黒質変性症（SND）、ライソゾーム病の8疾患に変わりました。今期の研究班の目標は、個別研究と全体研究を通じて、筋萎縮性側索硬化症とパーキンソン病に重点を置きつつ、対象の全疾患と関連疾患の基礎的臨床的研究を行います。特に次の3項目を重点的に推進したいと考えております。

1. 神経変性疾患の原因と病態の研究：個別研究を重視し、研究対象疾患を中心に、分子遺伝学、神経病理、神経薬理、神経化学、神経生理、神経疫学、神経治療など多角的な研究を推進する。
2. 全体研究：全班員が全国規模で取り組み、診断法と診断基準の確立、重症度に対応した治療指針の確立、神経難病のQOL評価、データバンク構築を目指す。
3. 特定疾患治療研究対策事業：筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、ハンチントン病以外の対象疾患である進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、球脊髄性筋萎縮症などの特定疾患指定を目指し、実態調査と診断基準作成を行う。

これらの活動推進のために、主任研究者1名、分担研究者7名、研究協力者26名、他の研究班との連絡班員2名の体制で研究を開始しております。平成14年度の研究成果が纏まりましたので、ここにご報告させていただきますので、ご高覧いただければ幸甚に存じます。初年度は個別研究が中心ですが、次年度からは全国の研究者の特性を活かした協力による全体研究を開始する予定です。

皆様のご指導・ご鞭撻をよろしくお願い申し上げます。

平成15年3月

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）神経変性疾患に関する調査研究班
主任研究者 葛原茂樹

班 構 成 員 名 簿

平成14年度神経変性疾患に関する調査研究班

(平成15年3月現在)

区分	氏名	所属等	職名
主任研究者	葛原 茂樹	三重大学医学部神経内科	教授
分担研究者	水野 美邦	順天堂大学脳神経内科	教授
	森松 光紀	山口大学医学部脳神経病態学(神経内科学)	教授
	中野 今治	自治医科大学神経内科	教授
	祖父江 元	名古屋大学大学院医学研究科脳神経病態制御学(神経内科学)	教授
	川井 充	国立精神・神経センター武蔵病院第2病棟部	部長
	森若 文雄	国立療養所札幌南病院	医師
	戸田 達史	大阪大学大学院医学研究科ゲノム機能分野	教授
研究協力者	青木 正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科学	助手
	阿部 康二	岡山大学大学院医歯学総合研究科	教授
	荒崎 圭介	NTT東日本関東病院神経内科	医長
	岩崎 泰雄	東邦大学医学部大橋病院第4内科	助教授
	岡本 幸市	群馬大学医学部神経内科	教授
	郭 伸	東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学	助教授
	梶 龍兒	徳島大学医学部高次脳神経診療部	教授
	加知 輝彦	国立療養所中部病院(神経内科)	副病院長
	吉良 潤一	九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設内科部門	教授
	久野 貞子	国立療養所宇多野病院臨床研究部	部長
	近藤 智善	和歌山県立医科大学神経内科	教授
	下濱 俊	京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座臨床神経学	助教授
	高橋 均	新潟大学脳研究所病態神経科学部門病理学分野	教授
	田中 順一	東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター神経病理研究室	教授
	内藤 寛	三重大学医学部神経内科	講師
	中川 正法	京都府立医科大学附属脳・血管系老化研究センター神経内科	教授
	中島 健二	鳥取大学医学部脳幹性疾患研究施設脳神経内科部門	教授
	中野 亮一	新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科分野	講師
	貫名 信行	理化学研究所脳科学総合研究センター病因遺伝子研究グループ	ディレクター
	野元 正弘	愛媛大学医学部臨床薬理学講座	教授
	橋本 隆男	信州大学医学部第3内科	助教授
	長谷川 一子	国立相模原病院神経内科	医長
	林 秀明	東京都立神経病院	院長
	水澤 英洋	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科認知行動医学系脳行動病態学講座脳機能病態学分野	教授
	水谷 智彦	日本大学医学部内科学講座神経内科部門	教授
	湯浅 龍彦	国立精神・神経センター国府台病院神経内科	部長
辻 省次	東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学	教授	
福原 俊一	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻理論疫学分野	教授	
事務局	成田 有吾	三重大学医学部神経内科 〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174 TEL 059-231-5107 FAX 059-231-5082 e-mail: s-hensei@clin.medic.mie-u.ac.jp	助教授
経理事務担当者	紀平 利己	三重大学医学部管理課経理・管理係 TEL 059-231-5052 059-231-5053 FAX 059-232-6052 e-mail k-keiri@mo.clin.medic.mie-u.ac.jp	係長

平成研究14年度研究班カレンダー

- 平成14年 4月 平成14年度厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）申請決定
- 平成14年 5月 7日 平成14年度厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）申請
要求総額4000万円、主任研究者1名、分担研究者7名、研究協力者26名
- 平成14年 7月 25日 厚労省疾病対策課 課長、課長補佐によるヒアリング
- 平成14年 8月 交付決定通知 決定額 3600万円（内600万円は三重大学への間接経費）
今年度から経理は研究者個人は認めず、研究者所属施設に委託するように指示あり
- 平成14年 8月 14日 厚生科学研究費交付申請書提出。
- 平成14年 9月 13日 第1回幹事会（主任研究者、分担研究者）開催。研究計画を検討。
個別研究と共に、全体研究と特定疾患指定枠を増やす活動を確認
- 平成14年 12月 25日 厚労省疾病対策課、特定疾患事業（神経難病関係）主任研究者を召集。「特定疾患
診断基準と個人調査票改定」の依頼。変性班としては、神経変性疾患の指定疾患を
ALS、PD、HDの3疾患以外にも拡大することを要望。
- 平成15年 1月 7日 厚労省に神経変性疾患研究班関連特定疾患の見直し案を提出。
指定3疾患（ALS、PD、HD）を、運動ニューロン疾患、パーキンソン病関連疾患、ハン
チントン病関連疾患として、類似変性疾患も指定病名に加える基本方針で見直す
- 平成15年 1月 21日 平成15年度厚生科学研究費継続申請書提出
要求総額4800万円（うち間接経費800万円）
- 平成15年 1月 29日 分担研究者と研究協力者分担者に特定疾患に関する依頼状発送
診断基準と個人調査票の見直しの基本方針説明と、個人調査票と診断基準の案作成依頼
- 平成15年 2月 14～15日 全体班会議・研究発表会
- 14日 セミナー「患者立脚アウトカム：何に使えるか」厚労省特定疾患のアウトカム
研究班主任研究者・福原俊一教授
- 14日夜、Dr. Miller RG 講演会 “Recent Advances in Management of ALS”に参加
- 平成15年 2月 15日 午後 第2回幹事会と拡大幹事会
研究班の研究テーマの進め方、ALSデータバンク、PDのQOL調査、特定疾患の診
断基準と個人調査票改定に対応したワーキンググループ組織などを検討
- 平成15年 2月 21日 平成14年度厚生科学研究費補助金決定通知書
3600万円（うち間接経費600万円）
- 平成15年 3月 14日 補助金追加交付決定通知書
1000万円増額（研究協力者の配分金を増額）
- 平成15年 3月 23日 特定疾患対象3疾患診断基準と個人調査票（素案）を厚労省に提出
運動ニューロン関連疾患、パーキンソン病関連疾患、ハンチントン病関連疾患とし
て対象疾患を変更・増加することを要請
- 平成15年 3月 27日 厚生労働省 線条体黒質変性症、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症を特定疾患
に加えることを決定（朝日新聞報道）
- 平成15年 3月 28日 厚労省から、平成14年度研究費の入金
- 平成15年 3月 28日 付け 中間評価結果通知

総括研究報告
(2002年)

平成14年度厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

総括研究報告

神経変性疾患に関する調査研究

主任研究者 葛原 茂樹 三重大学医学部神経内科教授

分担研究者

水野 美邦 順天堂大学脳神経内科教授
森松 光紀 山口大学医学部脳神経病態学講座(神経内科学)教授
中野 今治 自治医科大学神経内科教授
祖父江 元 名古屋大学大学院医学研究科脳神経病態制御学(神経内科学)教授
川井 充 国立精神・神経センター武蔵病院第2病棟部部长
森若 文雄 国立療養所札幌南病院医長
戸田 達史 大阪大学大学院医学研究科ゲノム機能分野教授
研究協力者26名、他の研究班との連絡班員2名

研究目的

本研究班は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、パーキンソン病（PD）、ハンチントン舞踏病（HD）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA；Kennedy-Alter-Sung病）、脊髄空洞症、進行性核上性麻痺（PSP）、線条体黒質変性症（SND）、ライソゾーム病の8疾患に代表される神経変性疾患に関して、基礎的ならびに臨床的研究を進展させ、特定疾患に係る科学的根拠を集積・分析し、医療に役立てることを目的とする。

研究方法と研究組織

神経変性疾患には、病因・病態が不明で診断法や治療法が確立されていない疾患が多い。病気の原因解明には、全国多施設協力による患者の実態調査と疫学的解析、および分子生物学的レベルまで踏み込んだ病因・病態の解明が必要である。そのような研究を実施する組織として、神経変性疾患に関する調査研究班は主任研究者1名、分担研究者7名を軸に、研究協力者26名、他の研究班との連絡班員2名からなる研究体制を組織した。研究の総括は主任研究者が当り、その下に研究分担者が責任者となって、PD関連疾患分科会（水野、森松）、ALS関連疾患分科会（中野、祖父江）、重症度・QOLの評価法検討分科会（森若、川井）、遺伝素因と遺伝子多型検討分科会（戸田）を設け、研究協力者が参加する形をとった。連絡班員は、QOL評価法の検討のために、京都大学・福原教授（特定疾患のアウトカム研究班主任研究者）、特定疾患の見直しと遺伝子研究の調整のために東京大学・辻教授（運動失調症研究班主任研究者）の参加を要請した。今期の重点項目は以下の3つとして、研究班全体のプロジェクト研究と、各研究者独自の個別研究に取り組んだ。

1. 原因と病態の研究（主として個別研究）

患者数が多く、医療と介護の面で研究成果が期待されているALS、PD、およびこれらの関連疾患を中心に、分子遺伝学、神経病理、神経薬理、神経化学、神経生理、神経疫学、神経治療

などの多方面からの研究を推進する。

2. 疫学的研究、診断基準と治療指針、予防法の研究（研究班全体のプロジェクト）

全国規模のデータの集積と研究協力のもとに神経変性疾患研究を推進することにより、診断法と診断基準の確立、重症度に対応した治療指針の確立、新しい治療法と予防法の開発を目指す。特定疾患指定疾患については、臨床調査個人票を活用して、疫学調査や発症促進因子・予防因子の解析を行う。（特定疾患のアウトカム研究班の協力を得る）

3. 特定疾患治療研究事業対策への取り組み（研究班全体のプロジェクト）

本研究班の研究対象である8疾患の中の3疾患（ALS、PD、HD）が特定疾患に指定されてから約30年が経過した。その間の診断法の進歩や新しい疾患概念の提唱の結果、PDの中からPSP、SND、皮質基底核変性症（CBD）が分離され、ALSとほぼ同義に用いられていた運動ニューロン疾患の中から、原発性側索硬化症（PLS）、SBMAや脊髄性進行性筋萎縮症（SPMA）が分離され、新しい疾患として確立された。これらは既指定の疾患以上に実態把握や原因解明が遅れている神経難病であるので、早期の特定疾患治療研究事業対策疾患指定を目指し、実態調査と診断基準作成を行う。（疾患分類については、運動失調症研究班と調整する）

研究成果

I. 全体プロジェクト

疫学的研究、診断基準と治療指針作成を、特定疾患治療研究事業対策への取り組みと組み合わせて、研究班全体のプロジェクトとして検討した。

1) 全国規模の神経難病データ集積と、患者のADL、QOL調査

本研究班の研究期間の3年間に、研究班参加研究者施設と特定疾患臨床調査個人票を活用して、ALSのデータバンクづくり（リーダーは祖父江、中野今治、中野亮一班員）と、パーキンソン病患者のADLやQOLの調査（リーダーは水野班員）を実施することを決めた。QOL調査の手始めとして、班会議の第一日目昼に、京都大学・福原教授（特定疾患のアウトカム研究班主任研究者）によるセミナー「患者立脚アウトカム研究：何に使えるか？」を開催した。

2) パーキンソン病関連疾患等の特定疾患への組み入れのための行動

厚生省健康局疾病対策課からの特定疾患の見直しと個人調査票、診断基準の改定の協力要請を受けて、主任研究者が分担研究者を中心に研究協力者で作るワーキンググループを編成し、ALS、PD、HDについて、見直しを行った。その趣旨は、ALS、PD、HDの診断基準と個人調査票を、運動ニューロン疾患、パーキンソン病関連疾患、ハンチントン病関連疾患として、それぞれにALS、PD、HD以外の希少な関連疾患（PLS、SBMA、SND、PSP、CBDなど）を含めること、個人調査票と診断基準は別表とするというものであった。各検討委員から集まった素案を主任研究者が調整して、3月に厚生労働省に提出した。この中から、3月末時点で、SND、PSP、CBDが新たに特定疾患指定の対象になることが発表された。これを踏まえて、疾患概念、診断基準、個人調査票の最終案について、検討中である。

II. 個別研究

平成15年2月14日～15日に平成14年度研究班の班会議・研究報告会を開催した。研究会では35題の個別研究が報告され、班会議では主任研究者から3年間の研究の進め方と共通テーマ、及び特定疾患の見直しについての基本方針が説明された。

1. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS)

1) 筋萎縮性側索硬化症の病態と治療に関する臨床的研究

ALSの運動ニューロン障害の客観的評価法はまだ確立していない。郭班員[1]は、MRI核酸テンソル画像と磁気刺激による中枢運動伝導時間測定を組み合わせた方法により、ALSの錐体路変性の程度と臨床症状を比較し、両者の間に相関を認めた。内藤班員[2]はspike-triggered averaging法により測定した下位運動ニューロンの運動単位数が、臨床経過とよく相関することを確認し、臨床経過追跡や治療薬の効果の客観的評価法として使用できることを指摘した。荒崎班員[3]は、本検査法をALS患者に対する新しい治療薬(COX-2阻害薬)の臨床治験の効果の客観的評価法として導入した治験計画を紹介した。梶班員[4]は、ALS患者に対する大量メチルコバラミン療法の長期効果を検討し、投与群の方が非投与群に比較して生存期間/呼吸器使用に至るまでの期間を延長できる可能性を示した。

岡本班員[5]は、ALS患者の全身酸化ストレスの評価に脂溶性抗酸化物質である血漿中CoQ-10の酸化還元状態の測定が有用である可能性を示した。田中班員[6]は、痴呆を伴うALS症例の海馬傍回や歯状回に出現するユビキチン封入体の構成成分を、脳内ユビキチン化蛋白複合体の分布様式から定量的に検討した結果を報告した。水谷班員[6]は、従来は正常乳児脳の上皮細胞に見られるとされていたユビキチン陽性封入体が、成人脳の上皮細胞にも認められることを明らかにし、疾患特異性はないことを示した。

2) 非定型筋萎縮性側索硬化症の病態と病因の研究

中川班員[8]は、常染色体優性遺伝の近位筋優位型運動感覚ニューロパチー沖縄型の原因遺伝子座と滋賀県で発見された類似疾患家系の原因遺伝子がいずれも第3染色体長腕セントロメア近傍に存在することを見出し、両疾患が共通の遺伝子座にマッピングされる可能性を示した。吉良班員[9]は、若年発症でALSの臨床像を示し病理学的には多系統変性症の病像を呈する、SOD1遺伝子変異を認めない新しい家族性ALSを報告した。高橋班員[10]は上位運動ニューロン変性と前頭側頭葉萎縮を示した剖検例を呈示し、原発性側索硬化症の疾患概念について問題提起を行った。葛原班員[11]は、紀伊半島ALS/パーキンソン痴呆複合の発症要因に関連して、10歳代に多発地区から他地区に移住し34-54年後に発症した3症例を呈示し、遺伝素因の重要性を指摘した。中野亮一班員[12]は、孤発性ALS発症感受性遺伝子同定のための全ゲノム領域を対象に関連解析を実施し、9ヵ所の存在候補領域を見出した。

3) 筋萎縮性側索硬化症の神経細胞死と変性に関する研究

中野今治班員[13]は、ALSの運動ニューロン死がアポトーシスか否かを決定するために、アポトーシスカスケードの最終産物であるcaspase-3の発現をALS患者の脊髄において検討し、発現増強を認めなかったことから、古典的アポトーシス経路を介した細胞死の可能性は否定的で

あると結論した。林班員[14]は、ALS例と対照例の脊髄において、ミトコンドリアから放出されるcaspase活性物質であるSmac/DIABLOの発現を免疫組織化学的に検討し、ALSのspheroidへの蓄積は運動ニューロン死への関与を示唆しているとした。祖父江班員[15]は、遺伝子プロファイリングにより孤発性ALS脊髄において発現が増加している遺伝子からクローニングされたdorfinの分布を、ALS以外の疾患において検討し、dorfinはレビー小体やグリア細胞封入体にも認められ、様々な神経疾患の病態に関わっている可能性を報告した。

4) トランスジェニックマウスや培養細胞を用いた実験的研究

青木班員[16]は、ヒトにおいて臨床型が全く異なる別々の家族性ALS原因遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを作成し、それぞれが臨床症状や経過においてヒトの病型をよく再現していることを報告した。阿部班員[17]は、G93A変異型SOD1トランスジェニックマウスに低酸素刺激を与えてVEGFを誘導し、変異型SOD1マウスにおいてVEGF誘導阻害があることを見出し、運動ニューロン死の一因となっている可能性を示唆した。水澤班員[18]は、SOD1ベクターと、変異SOD1遺伝子の発現を特異的に抑制するsiRNAおよび発現型siRNAを培養細胞に共発現させ、これが変異SOD1 messenger RNA切断にはribosomeやDNA enzymeよりも細胞内で有効であることを示し、ALSの遺伝子治療に応用できる可能性を述べた。岩崎班員[19]は、低分子化合物T-588の顔面神経引き抜き損傷後に生じる運動ニューロン変性に対する保護作用を検討し、ChAT活性と運動ニューロン死が有意に抑制されることを確認し、ALS患者への臨床応用への可能性を報告した。

2. パーキンソン病と関連疾患

1) パーキンソン病の機能評価と薬物治療に関する臨床的研究

パーキンソン病の非運動症状に対する研究が数件報告された。橋本班員[20]は、淡蒼球破壊術時に視索誤凝固を防ぐために施行される微小電極による視索からのVEP記録を利用することにより、パーキンソン病患者の重症度と罹病期間における変化をしらべ、VEP潜時との間に相関がないことを報告した。加知班員[21]は、脳磁図を用いてPD患者の顔の視覚認知機能を検査し、未知の顔の認識障害が存在すること、その基盤は一次視覚野から紡錘状回までの視覚処理機能の異常にあることを示唆する知見を得た。川井班員[22]は深部脳刺激療法実施中のPD患者における刺激中と非刺激時の病態の解析を行い、刺激中に一部の例に神経心理学的症状の悪化を認めたことから、本法実施に当たって注意を喚起した。近藤班員[23]は、PD患者のすくみ足の評価尺度としてGiladiらが開発した質問票の日本語訳（JFOGQ）が使用可能であることを確認し、さらにこの票によりドネペジルのすくみ足に対する効果を評価し、一部の例で有効であったことを報告した。野元班員[24]は、カベルゴリン血中濃度がマクロライド系抗生物質併用により数倍に上昇することを報告し、薬物療法における臨床薬剤学的検討の必要性について述べた。

2) パーキンソン病の実験動物モデルを用いた研究

久野班員[25]は、MPTP処理カニクイザルのパーキンソン病モデルを用いて、PD患者に認められる心筋シンチグラムの取り込み低下機序を検討したが、サルモデルでは取り込み低下は認め

られなかった。水野班員[26]は、PDの黒質神経細胞死における炎症性サイトカインの関与を調べる目的で、C57Blackマウスとcaspase 11ノックアウトマウスにMPTPを投与して作製したPDモデルにおいて、TH陽性神経細胞死の抑制効果を調べ、ノックアウトマウスでは細胞死、マイクログリア活性化、IL-beta、iNOSの抑制効果を認め、炎症性の細胞死経路が存在する可能性を示した。森若班員[27]は、日本脳炎ウイルス感染により作製したパーキンソン病モデルラットを用いて、内因性MAO粗大物質イサチンとセレギリンの脳内ドパミン濃度に及ぼす影響を調べ、どちらも線条体ドパミン濃度を上昇させ運動機能を改善するという結果を得て、イサチンの新しい治療薬としての可能性を示した。

3) α シヌクレイン

下濱班員[28]は、ラットC6グリオーマ細胞にヒト α シヌクレインを過剰発現させた系において、NGFとBDNFの誘導を検討し、BDNF誘導能が野生型 α シヌクレインにはあるのに対して変異型にはないことを示し、 α シヌクレインの神経保護的機能に言及した。中島班員[29]は、酸化ストレス関連蛋白でユビキチン結合能を持つp62がレビー小体の構成タンパク質であることを免疫沈降法により確認した上で、MG132処理PC12細胞による実験的封入体モデルを用いて、p62が封入体形成に関与し細胞死抑制的に働いている可能性を示した。

4) 疫学、遺伝子検索

久野班員[30]は、1978年と2001年に京都府下の同じ地域で同じ方法で実施したPDの有病率調査を比較し、粗有病率は10万人当たり49.5から156.4へ増加し(年齢補正後には1.8倍の増加)、男女比は9:4から17:21へと男女比の逆転が見られ、特に80歳以上の高齢女性患者の増加が顕著であったことを報告した。長谷川班員[31]は、神奈川県相模原地区の常染色体優勢遺伝パーキンソニズム家系の原因遺伝子(park 8)の遺伝子座を12p11.23-q13.11にまで絞込み、この領域内に含まれる各エクソンの検討状況について報告した。戸田班員[32]は、PDの疾患感受性遺伝子同定を目指し、PD患者のゲノムワイド関連解析を実施し、マイクロサテライト多型による関連解析によって数百の有意なマーカー部位が見出されたので、二次スクリーニングへと研究を進めていることを報告した。

5) 進行性核上性麻痺 (PSP) と皮質基底核変性症 (CBD)

湯浅班員[33]は、全国各施設から集められた剖検によるPSP確定例を対象に、厚生労働省研究班作成の登録基準のsensitivityとspecificityを検討し、両方を改善した新しいPSP診断基準を作成して呈示した。これは本研究班が要望しているPSP、CBDの特定疾患指定における基礎資料になる内容である。森松班員[34]は、CBDの皮質性感覚障害の客観的検出法確立を目指して、感覚刺激下で機能的MRIを撮像し、正常対象やPSP例と比較したが、疾患間や左右差は認められなかったことを報告し、より複雑な刺激法の必要性を示唆した。

6) ハンチントン病 (HD)

貫名班員[35]は、HDの原因遺伝子産物ハンチンチンプロモーター制御下で150グルタミン(Q)を含むエクソン1-EGFP融合タンパク質を発現するトランスジェニックマウスラインを確立し、その遺伝子発現を解析した結果、視床下部と線条体の機能障害を起こしていることを示唆する知見を得た。

考察

本研究班の対象疾患はPDやALSに代表される神経変性疾患8疾患であり、神経細胞死が長期にわたって進行していくものばかりである。近年の分子生物学と分子遺伝学の進歩により、神経細胞変性には遺伝子機能の異常が大きく関与していることがあきらかになってきた。家族例の遺伝子解析から、ALSやPDにも遺伝子異常が原因のものがあることが判明し、細胞レベルやトランスジェニックマウスなどを使って、遺伝子機能とその異常による発症機構が解明されつつある。しかし、神経変性疾患の大部分は孤発性であり、遺伝子だけが病気を決めているわけではなく、後天性因子や環境要因も発症に大きく影響していることが推定される。本研究班の分担研究者と研究協力者は、個別研究としてこれらの課題に取り組み、それぞれの分野で大きな実績をあげている。

このような疾患の原因解明には、家族例の遺伝学的研究や疾患集積地の研究が非常に重要であり、少数例であっても遺伝子異常や原因因子が判明すれば、それを糸口により広範囲な疾患の発症機構が解明できる可能性がある。本研究班からは、劣性遺伝若年性パーキンソニズム、家族性ALS、相模原地区の優性遺伝パーキンソニズム、沖縄型運動感覚ニューロパチー、紀伊半島のALS・パーキンソン痴呆複合など、わが国固有の疾患について世界的に注目される研究が生まれ研究が発展している。一方、孤発例に関しては多数例を対象に、易罹患性を決める遺伝子多型や、共通の生活習慣や環境因を検討することが、原因解明に不可欠である。全国の広範な地域の主だった神経変性疾患診療施設の研究者を一同に集めている本研究班は、このような困難な課題の研究を推進する上で非常に有利な組織であり、多施設が共同研究を行うことによって、稀な疾患であっても質の揃った一定数の臨床例や研究材料を集めることが可能である。ALSやPDに関してはこのような目的に合致するデータバンクを作ることを目指して、ワーキンググループを組織し活動を始めた。

医療の現場では、神経難病の患者さんのADLとQOLの向上に役立つ情報提供、すべての神経難病を特定疾患対策事業へ乗せていくことが重要である。本研究班全体のプロジェクトとして、特定疾患のアウトカム評価班と連携をとりながら、ALSとPDについては多数例についてADLとQOLの評価を実施する準備を進めている。また、特定疾患対策事業の対象疾患であるALS以外の運動ニューロン疾患（球脊髄性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症、原発性側索硬化症）、PD以外の変性パーキンソニズム（線条体黒質変性症、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症など）、HD以外の変性型舞蹈病（有棘赤血球症を伴う舞蹈病など）を特定疾患に指定することは、患者数の正確な把握と実態調査、疫学的研究、原因と治療のための研究推進のために不可欠であり、実際に困窮している患者の要望にも沿ったものである。本研究班はそのために努力してきたが、今年度末になり線条体黒質変性症、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症のPD関連の3疾患が特定疾患に指定されることが発表され、目標の一部は達成された。

残る2年間は、個別研究を一層推進するとともに、研究班全体のプロジェクトの具体化と実施に着手する予定である。

まとめ

本研究班の対象疾患である筋萎縮性側索硬化症（ALS）、パーキンソン病（PD）、ハンチントン舞蹈病（HD）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA；Kennedy-Alter-Sung病）、脊髄空洞症、進行性核上性麻痺（PSP）、線条体黒質変性症（SND）、ライソゾーム病の8疾患について、研究班の目標・目的、主任研究者1名、分担研究者7名、研究協力者26名から成る研究組織と研究方法を述べ、

全体プロジェクトと個別研究について本年度の成果と今後の課題を総括した。

<該当する個別研究課題>

1. 郭 伸：拡散テンソルMRIと磁気刺激を用いたALS患者の錐体路機能評価
2. 内藤 寛：Spike-triggered averaging法によるMUNEの臨床応用
3. 荒崎圭介：ALSに対するCOX-2阻害薬の効果判定—二重盲検法による治験の単一施設における組織化—
4. 梶 龍児：筋萎縮性側索硬化症に対する大量メチルコバラミン療法の長期効果
5. 岡本幸市：血漿中抗酸化物質による筋萎縮性側索硬化症患者の酸化ストレスの評価
6. 田中順一：筋萎縮性側索硬化症大脳皮質ユビキチン化蛋白複合体の同定に関する研究
7. 水谷智彦：神経変性疾患にみられた上衣細胞のユビキチン陽性封入体に関する研究
8. 中川正法：近位筋優位型遺伝性運動感覚ニューロパチー（HMSN）の臨床的、遺伝学的検討
9. 吉良潤一：SOD1遺伝子変異を認めない若年性家族性筋萎縮性側索硬化症の一家系に関する研究
10. 高橋 均：原発性側索硬化症とは？：上位運動ニューロン優位の変性と前頭側頭葉萎縮を示した一例
11. 葛原茂樹：離村後長期間を経て発症した紀伊ALS/パーキンソン痴呆複合の3症例
12. 中野亮一：孤発性ALSの疾患感受性遺伝子同定のための全ゲノム領域を対象とした関連解析
13. 中野今治：筋萎縮性側索硬化症（ALS）におけるアポトーシス関連蛋白Caspase-3の発現解析
14. 林 秀明：筋萎縮性側索硬化症（ALS）の脊髄運動ニューロンの細胞死の経路：Smac/DIABLOの関与について
15. 祖父江元：筋萎縮性側索硬化症をはじめとする神経変性疾患におけるDorfinの役割
16. 青木正志：臨床的特徴のあるCu/Zn SOD遺伝子変異（L84VおよびH46R）を導入したトランスジェニックマウスの病態解析
17. 阿部康二：変異型SOD1トランスジェニックマウスにおけるVEGF発現の特異的障害
18. 水澤英洋：siRNAを用いた変異SOD1による筋萎縮性側索硬化症の遺伝子治療
19. 岩崎泰雄：成体ラット顔面神経損傷モデルに対するT-588（低分子化合物）の運動神経保護作用
20. 橋本隆男：パーキンソン病における視索記録flash VEPに関する研究
21. 加知輝彦：パーキンソン病の認知機能—脳磁図を用いて—
22. 川井 充：深部脳刺激療法実施中のパーキンソン病患者における刺激オンおよびオフ時の病態の解析
23. 近藤智善：パーキンソン症候群のすくみ足評価と薬物治療の試みに関する研究
24. 野元正弘：マクロライド系抗生物質クラリスロマイシンのカベルゴリン血中濃度への影響
25. 久野貞子：MPTP処理したカニクイザルのパーキンソン病モデルにおける¹²³I-MIBG心筋シンチグラムを用いた心交感神経の検討
26. 水野美邦：パーキンソン病モデルにおける黒質神経細胞死メカニズムの検討
27. 森若文雄：パーキンソン病モデルラットの運動機能と脳内ドーパミン濃度に及ぼす内因性MAO阻害物質イサチンと合成MAO阻害薬セレギリンの比較研究
28. 下濱 俊：グリア細胞における α -synucleinの機能

29. 中島健二：細胞内封入体形成過程におけるp62および α -synucleinの役割
30. 久野貞子：京都府パーキンソン病疫学調査（第二報）
31. 長谷川一子：相模原地区における家族性パーキンソニズムの原因遺伝子の探索
32. 戸田達史：パーキンソン病におけるマイクロサテライト多型を基盤としたゲノムワイド関連解析
33. 湯浅龍彦：進行性核上性麻痺臨床診断基準（神経臨床研究班）のsensitivityとspecificity
34. 森松光紀：感覚刺激による皮質障害検出の試みーfunctional MRIを用いてー
35. 貫名信行：ハンチントン病マウスモデル脳における遺伝子発現変化の検討