

20030792

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

神経変性疾患に関する調査研究班

2003年度研究報告書

2004年3月

主任研究者 葛原茂樹

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

神経変性疾患に関する調査研究班

2003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

2004年3月

March 2004

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
平成15年度研究班カレンダー	
III. 総括研究報告	5
IV. 神経変性疾患に関する研究班ワークショップ	13
ミニシンポジウム：第一部 ALS研究の進め方	
1. ALSのADL・QOL scaleとその問題点	13
川井 充	
国立精神・神経センター武蔵病院神経内科	
2. ALS治療の現状と将来展望	17
中野今治	
自治医科大学神経内科	
3. ALSの臨床像・進行・予後の実態とその決定因子の探索	22
祖父江 元	
名古屋大学神経内科	
ミニシンポジウム：第二部 非定型パーキンソニズム	
[SND, PSP, CBD特定疾患指定を受けて]	
1. SNDの臨床；MSAにおける位置づけ	26
久野貞子	
国立療養所宇多野病院臨床研究部	
2. PSPとCBDの臨床像と診断基準	29
森松光紀	
山口大学神経内科	
3. SNDとOPCA, PSPとCBD：病理学的に見た共通点と相違点	33
高橋 均	
新潟大学脳研神経科学部門病理学分野	

特別講演

神経変性疾患の発症機構：蛋白質分解の破綻 36

田中敬二

東京都臨床研副所長・分子腫瘍学研究部門部長

V. 研究発表会（班会議）

1. ALS脊髄運動ニューロンのAMPA受容体サブユニット

RNA編集異常と病因との関連 39

河原 行郎 1)、伊藤 杏子 1)、孫 慧 1)、相澤 仁志 2)、金澤 一郎 3)、

郭 伸 1)

1) 東京大学医学部附属病院神経内科

2) 旭川医大第一内科

3) 国立精神・神経センター

2. ALSモデル動物のAMPA受容体サブユニット分子変化と病因との関連 43

孫 慧 1)、河原 行郎 1)、伊藤 杏子 1)、青木 正志 2)、金澤 一郎 3)、

郭 伸 1)

1) 東京大学医学部附属病院神経内科

2) 東北大学医学部神経内科

3) 国立精神・神経センター

3. ALS治療薬リルゾールは、培養アストロサイトの神経栄養因子産生を亢進する 46

久野貞子、水田依久子、太田光熙、太田きよえ、西村公孝、水田英二

国立療養所宇多野病院 臨床研究部

4. 極めて緩徐な経過をとる原発性側索硬化症(PLS) 48

葛原 茂樹

三重大学神経内科

5. Motor neuron disease-inclusion dementia の2症例： 53

運動神経系および海馬病変についての考察

豊島 靖子 1)、朴 月善 1)、譚 春鳳 1)、森田 昌宏 2)、田中 政春 2)、

小柳 清光 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) 三島病院精神科

3) 東京都神経科学総合研究所神経病理学部門

4) 群馬大学医学部神経内科

6. 新しい SOD1 変異 (Asp101Tyr) を有する家族性筋萎縮性側索硬化症の 1 剖検例 56
 譚 春鳳 1)、朴 月善 1)、林 森太郎 1)、小幡裕明 2)、佐藤正久 2)、辻 省次 2)、
 高橋 均 1)
 1) 新潟大学脳研究所病理学分野
 2) 同 神経内科学分野
7. 家族性ALS : SOD1遺伝子変異陽性および陰性例の臨床病理 59
 祖父江 元 1)、熱田 直樹 1)、渡辺 宏久 1)、伊藤 瑞規 1)、田中 章景 1)、
 丹羽 淳一 1)、道勇 学 1)、饗場 郁子 2)、吉田 真理 3)、橋詰 良夫 3)
 1) 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科
 2) 国立療養所東名古屋病院神経内科
 3) 愛知医大加齢医科学研究所神経病理部門
8. 呼吸筋麻痺を越えたALS症例の臨床像と病理 63
 林 秀明、加藤修一、川田明広、長尾雅裕、清水俊夫
 東京都立神経病院
9. 上位運動ニューロン障害による motor unit number estimate (MUNE)の減少について .. 66
 荒崎圭介 1)、市川靖充 1)、玉城允之 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 BG
10. ALSにおけるStatistical motor unit number estimate (MUNE)の問題点 69
 内藤 寛、葛原茂樹
 三重大学医学部神経内科
11. 痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症のSPECT所見 73
 石川剛久、森田光哉、中野今治
 自治医科大学神経内科
12. 3次元脳血流統計解析法 (eZIS) を用いた
 筋萎縮性側索硬化症患者の脳血流変化の検討 77
 宗宮 真 1)、中曾根 愛 1)、田中 真 1)、大竹英則 2)、岡本幸市 1)
 1) 群馬大学大学院医学系研究科 脳神経内科学
 2) 群馬大学附属病院 中央放射線部核医学診断部門
13. 神経変性疾患における効用値QOL測定の妥当性 80
 一第 1 報 筋萎縮性側索硬化症を対象とした検討一
 尾方克久、中村治雅、片岸美帆、白藤俊彦、磯部建夫、

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

14. パーキンソン病のQOL評価 84
森若文雄 1)、佐々木栄子 2)、野川道子 2)、田代邦雄 1)
1) 北海道医療大学心理科学部
2) 北海道医療大学看護福祉学部
15. 和歌山県における筋萎縮性側索硬化症の疫学的研究 88
紀平為子、河本純子、広西昌也、三輪英人、近藤智善
和歌山県立医科大学神経内科
16. ALSデータベース研究：予備調査の成果と今後の方向 92
大生定義 1)、山口拓洋 2)、斎藤真梨 2)、伊藤陽一 2)、大橋靖雄 2)、
森若文雄 3)、田代邦雄 3)、鈴鴨よしみ 4)、福原俊一 4)、成田有吾 5)、
葛原茂樹 5)
1) 横浜市立市民病院、
2) 東京大学大学院医学系研究科
3) 北海道医療大学
4) 京都大学大学院医学研究科
5) 三重大学医学部
17. 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-II 96
小山文隆、宮崎晴子、黒澤 大、Kotliarova S. E.、Jana N. R.、
坂本尚昭、貫名信行
理化学研究所構造神経病理研究チーム
18. Intracellular distribution of SOD1, mitochondrial GRP75 and peroxisomal PMP70 proteins
in the lumbar spinal cord of G93A mutant SOD1 mice 99
Hristelina Ilieva、永野 功、永田哲也、塩手美冬、
東海林幹夫、阿部康二
岡山大学大学院医歯学総合研究科神経病態内科学
19. 変異SOD1トランスジェニックマウスにおける封入体と小胞体ストレス 102
青木正志、加藤昌昭、割田 仁、石垣あや、神位りえ子、
糸山泰人
東北大学大学院医学系研究科神経内科

20. Dorfinによる変異SOD1のユビキチン化を制御するDorfin結合因子 105
祖父江 元 1)、石垣診祐 1)2)、丹羽淳一 1)、道勇 学 1)、
垣塚 彰 3)、田中啓二 2)、
1) 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科
2) 東京都臨床医学総合研究所腫瘍研究部門
3) 京都大学大学院生命科学研究所高次生体統御学
21. SOD1トランスジェニックラットに対するメチルコバラミン大量療法の効果 109
和泉唯信 1)、野寺裕之 1)、梶 龍兒 1)、青木正志 2)
1) 徳島大学神経内科
2) 東北大学神経内科
22. 成体ラット運動ニューロン損傷に対するMinocycline療法の検討 111
池田 憲 1)2)、青柳 丞 3)、市川靖充 2)、紺野晋吾 3)、
五十嵐 修 2)、岩崎泰雄 2)
1) PL 東京健康管理センター 神経内科
2) 東邦大学大森病院 神経内科
3) 東邦大学大橋病院 神経内科
23. IGF-1髄腔内投与によるSOD1変異マウスにおける治療効果の検討 113
永田哲也、永野 功、Hristelina Ilieva、塩手美冬、
東海林幹夫、阿部康二
岡山大学大学院医歯学総合研究科神経病態内科学
24. siRNAを用いた変異SOD1による家族性ALSの遺伝子治療 115
水澤英洋、日野太郎、横田隆徳、李 一
東京医科歯科大学大学院脳神経機能病態
25. 紀伊半島の ALS/パーキンソン痴呆複合に出現するタウ蛋白の
各種抗リン酸化タウ抗体による免疫組織化学的検討 118
小久保康昌 1)、村山繁雄 2)、石黒幸一 3)、葛原茂樹 1)
1) 三重大学医学部神経内科
2) 東京都老人総合研究所
3) 三菱化学生命科学研究所
26. Ballooned neuronの見られる神経疾患 122
南 正之、水谷智彦
日本大学医学部内科学講座神経内科部門

27. CTGリピートの延長からみた神経細胞におけるtauopathyの発症メカニズム： 125
筋強直性ジストロフィーモデル細胞を用いた解析
古谷博和、大八木 保政、吉良 潤一
九州大学大学院医学研究院附属脳神経病研究施設神経内科学
28. 進行性核上麻痺とタウ遺伝子領域の関連 128
高野弘基 1)、 西澤正豊 1)、 高橋 均 2)、 柿田明美 3)、
小野寺 理 3)
1) 新潟大学 脳研究所 神経内科学
2) 新潟大学 脳研究所 病理学
3) 新潟大学 脳研究所 リソース解析
29. 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 132
戸田達史 1)、佐竹 渉 1)2)、廣田勇士 1)、百瀬義雄 3)、水田依久子 1)、
田宮 元 4)、佐古田三郎 2)、猪子英俊 4)、山本光利 5)、服部信孝 6)、
水野美邦 6)、村田美穂 7)、金澤一郎 8)
1) 大阪大学大学院医学系研究科ゲノム機能分野
2) 大阪大学大学院医学系研究科神経内科
3) 東京大学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
4) 東海大学医学部分子生命科学 2
5) 香川県立中央病院神経内科
6) 順天堂大学医学部神経内科
7) 東京大学大学院医学系研究科神経内科
8) 国立精神・神経センター
30. 多数の候補遺伝子SNPタイピングによる孤発性パーキンソン病の関連解析 136
戸田達史 1)、水田依久子 1)、百瀬義雄 2)、廣田勇士 1)、佐竹 渉 1)、
山本光利 3)、服部信孝 4)、水野美邦 4)、村田美穂 5)、金澤一郎 6)
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) 香川県立中央病院神経内科
4) 順天堂大学医学部神経内科
5) 東京大学大学院医学系研究科神経内科
6) 国立精神・神経センター
31. 相模原地区における家族性パーキンソンニズムの原因遺伝子の探索 (2) 139
長谷川一子 1)、堀内恵美子 1)、古和久幸 2)、船山 学 3)、小幡文弥 3)、
辻 省次 4)

- 1) 国立相模原病院神経内科
 - 2) 北里学園
 - 3) 北里大学医療衛生学部
 - 4) 東京大学神経内科
32. alpha-synucleinの蓄積とパーキンソン病神経細胞死の関連 142
 山田正典、望月秀樹、水野美邦
 順天堂大学脳神経内科
33. プロテアソーム活性からみた α シヌクレイン封入体とドーパミンニューロン死 145
 下濱 俊 1)、澤田秀幸 1)、北村佳久 2)、谷口隆之 2)
 1) 京都大学大学院医学研究科臨床神経学
 2) 京都薬科大学薬学部病態生理学
34. Park7の発症機序：DJ-1は酸化ストレスや小胞体ストレスによる細胞死を抑制する 149
 水澤英洋 1)、横田隆徳 1)、有賀寛芳 2)
 1) 東京医科歯科大学大学院脳神経機能病態
 2) 北海道大学大学院薬学研究科分子生物
35. パーキンソン病における視覚認知機能 —脳磁図を用いて— 152
 加知輝彦 1)、山田孝子 1)、中村昭範 4)、文堂昌彦 2)、鷲見幸彦 1)、
 加藤隆司 3)、伊藤健吾 3)
 1) 国立療養所中部病院 神経内科
 2) 同 脳神経外科
 3) 同 長寿医療研究センター 生体機能研究部
 4) Max Planck Institute of cognitive Neuroscience
36. 大脳皮質基底核変性症・進行性核上性麻痺患者での脳血流分布の比較 155
 —3D-SSP を用いて—
 小笠原淳一、根来 清、三隅俊吾、川井元晴、森松光紀
 山口大学脳神経病態学 (神経内科)
37. 進行期に痴呆症状を呈したパーキンソン病患者の脳血流：非進展例との対比 158
 森 敏 1)、牛嶋 陽 2)、奥山智緒 2)、中川正法 3)
 1) 松下記念病院神経内科
 2) 京都府立医大放射線科
 3) 同 神経内科

38. AAV-AADCによるパーキンソン病の遺伝子治療 162
 中野今治 1)、村松慎一 1)、池口邦彦 1)、藤本健一 1)、小澤敬也 2)
 1) 自治医科大学 神経内科
 2) 同 遺伝子治療
39. パーキンソン病に対する機能的外科治療の適応時期 166
 —アンケート調査結果—
 橋本隆男 1)、多田 剛 2)
 1) 信州大学第三内科
 2) 信州大学脳神経外科
40. パーキンソン病治療薬deprenyl (セレギリン) の新規細胞保護機序 169
 中島健二、中曾一裕、竹島多賀夫
 鳥取大学医学部脳神経内科
41. パーキンソン病治療薬と薬物相互作用 173
 —CYP3A4 阻害薬のペルゴリド血中濃度への影響—
 野元正弘、中塚晶子、永井将弘、矢部勇人、森豊隆志
 愛媛大学医学部臨床薬理・創薬育薬センター
42. カルビドパ合剤とベンセラジド合剤の違いによるパーキンソン病患者 176
 L-ドパ血中濃度の変化
 野元 正弘、永井 将弘、中塚 晶子、矢部 勇人、森豊 隆志
 愛媛大学医学部臨床薬理・創薬育薬センター
43. 痴呆を伴うパーキンソン病の臨床的研究 179
 久野貞子、大江田知子、水田英二、山崎俊三
 国立療養所宇多野病院 臨床研究部/神経内科
44. パーキンソン病のすくみ足に対する下肢筋肉トレーニングの効果 181
 近藤智善、椛皮谷泰寛、河本純子、児玉理恵子、三輪英人
 和歌山県立医科大学 神経内科
45. 本邦の進行性核上性麻痺の臨床的特徴 185
 —「神経疾患の予防・診断・治療に関する臨床研究」班の登録基準による 136 例から—
 西宮 仁 1)、饗場郁子 2)、松尾秀徳 3)、飛田宗重 4)、舟川 格 5)、
 湯浅龍彦 1)
 1) 国立精神・神経センター国府台病院
 2) 国立療養所東名古屋病院

- 3) 国立療養所川棚病院
- 4) 国立療養所宮城病院
- 5) 国立療養所兵庫中央病院

VI. 研究成果に関する一覧表	187
VII. (付)特定疾患個人調査票関連資料	S 1
VIII. 資料集	S21
1. 特別セミナー：神経疾患の緩和医療とQOL（第2回）	
「QOL の質的研究：Narrative based medicine から主観的 QOL 尺度まで」資料	
共催 厚生労働省難治性疾患克服研究事業	
「特定疾患の QOL の向上に資するケアのありかたに関する研究班」(主任研究者中島孝)	
「神経変性疾患に関する調査研究班」(主任研究者葛原茂樹)	
2. 班会議時配付資料・その他	

ごあいさつ

今年度は、平成14年度に発足した「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3年間の研究期間の2年目に当たります。昨年度の一番の大仕事は、30年ぶりに実施された特定疾患対策事業の抜本的見直しと、それに伴う従来からの特定疾患、および新たに指定された疾患の個人調査票と「疾患概念と診断基準」の改訂でした。短期間に膨大な作業が必要ということで、分担研究者や研究協力者の先生方には多大なご苦勞と手間をお掛けしましたが、皆様のご協力のおかげで新しい基準と調査票に移行できることができました。改めて皆様にお礼を申し上げます。

その結果、担当疾患に多少の変更が生じました。本班の対象疾患には、新たに特定疾患に指定された皮質基底核変性症が加わりました。一方、線条体黒質変性症は、シャイ・ドレーガー症候群、オリーブ橋小脳萎縮症と共に、新たに設けられた多系統萎縮症の個人調査票に移された結果、主として小脳失調班の担当になりました。但し、臨床の現場では線条体黒質変性症は、病初期にはパーキンソン病と診断されることが多いという事実を踏まえて、本班では引き続きパーキンソン病との関連で研究対象に加えていく方針です。

昨年度に、3年間の目標として次の項目をあげました。

1. 神経変性疾患の原因と病態の研究（主として個別研究）：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. 研究班の全体研究（疫学的研究、診断基準と治療指針、予防法）：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、治療法と予防法の開発を目指す。
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、ハンチントン病が特定疾患に指定されてから約30年が経過し、本研究班の対象疾患になってい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新しい神経難病の疾患概念が確立された。これらの疾患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。

この中で、いくつかは既に大きな成果を上げてマスコミでもとりあげられたものがあります。本研究班では基礎的臨床研究課題の研究が多いのですが、QOLや療養を担当している他の研究班との共同作業やワークショップを取り入れることにより、臨床現場のニーズを研究に生かし、研究成果を現場に生かす努力を、昨年引き続き行いました。また、日本ALS協会の熱意を受けて始まった文部科学省リーディングプロジェクト（ゲノム解析）には、本研究班としても全面協力することを申し合わせました。

平成15年度の研究成果がまとまりましたので、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。

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16年3月

厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）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15年度神経変性疾患に関する調査研究班

(平成16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神経内科	教 授
	川井 充	国立精神・神経センター武蔵病院 神経内科	部 長
	森若 文雄	北海道医療大学心理科学部	教 授
	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
	青木 正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科	助 手
	阿部 康二	岡山大学大学院医歯学総合研究科神経病態内科学	教 授
	荒崎 圭介	NTT東日本関東病院神経内科	医 長
	岩崎 泰雄	東邦大学大森病院神経内科	助 授
	岡本 幸市	群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学	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 授
	梶 龍兒	徳島大学医学部神経内科	教 授
	加知 輝彦	国立長寿医療センター(旧国立療養所中部病院)神経内科	副 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神経内科部門	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臨床神経学	助 授
	高橋 均	新潟大学脳研究所病理学分野	教 授
	内藤 寛	三重大学医学部神経内科	講 師
	中川 正法	京都府立医科大学神経内科	教 授
	中島 健二	鳥取大学医学部脳神経内科	教 授
	高野 弘基	新潟大学脳研究所神経内科. 新潟大学医歯学総合病院神経内科	助 手
	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	教 授
	橋本 隆男	信州大学医学部第三内科	助 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脳神経機能病態	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	
(連絡班員)	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	三重大学医学部附属病院医療福祉支援センター 〒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 授
経理事務 担当者	宮下 直紀	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15年度研究班カレンダー

平成15年4月10日	平成14年度厚生労働科学研究費補助金事業実績報告書提出
平成15年4月30日	厚労省にて特定疾患対策懇談会（主任研究者）
平成15年6月9日	臨床個人調査票（筋萎縮性側索硬化症・パーキンソン病関連疾患・ハンチントン病）訂正版を厚労省に提出
平成15年6月16日	平成14年度厚生労働科学研究（特定疾患対策研究）論文発表件数を厚労省に報告
平成15年7月14日	厚労省にて神経変性疾患調査研究打ち合わせ（主任研究者）
平成15年7月19日	幹事会およびALS研究の進め方について検討会（東京，池之端文化センター）
平成15年7月24日	難病の診断と治療指針および難病情報センターの記述の改訂版（大脳皮質基底核変性症については新規作成）を厚労省に提出
平成15年8月9日	特別セミナー：神経疾患の緩和医療とQOL（第2回）「QOLの質的研究：Narrative based medicineから主観的QOL尺度まで」開催。（東京，東京大学山上会館。共同開催：特別疾患のQOLの向上に資するケアのありかたに関する研究班：主任研究者 中島 孝）
平成15年9月1日	厚生科学研究費交付申請書提出
平成15年9月5日	神経変性疾患に関する調査研究会 ワークショップ開催。（東京，全共連ビル）
平成15年11月14日	平成15年度厚生科学研究費補助金決定通知書 4800万円（うち間接経費800万円）
平成15年12月12日	平成14年度厚生科学研究費補助金交付額確定通知書 4600万円
平成15年12月19日	厚労省から、平成15年度研究費の入金
平成15年12月20～21日	班会議，研究報告会開催（東京，全共連ビル）
平成16年1月8日	平成16年度厚生科学研究費継続申請書提出 総額4800万円（うち間接経費800万円）

総括研究報告
(2003年)

平成15年度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

総括研究報告

主任研究者 葛原 茂樹 三重大学医学部教授

分担研究者 32名 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）、大脳皮質基底核変性症（CBD）、線条体黒質変性症（SND）、ライゾーム病の9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

神経変性疾患の大部分は、原因や病態が不明で診断法や治療法が確立していない。また、パーキンソン病のように、対症的薬物療法や手術療法は確立していても、原因や病態に対する根本的治療が確立しておらず、病気の進行そのものは予防できない病気もある。本研究班は、9種類という多くの変性疾患を対象疾患にしていることに加え、一部の病気を除いて、神経変性疾患は患者数が少ない稀少疾患が多いために、病気の原因解明、病態調査などには全国多施設の研究者の協力が不可欠である。そのような目的のために、全国各地に散らばる疾患ごとの研究者に出来るだけ多く参加していただく必要があり、研究組織は主任研究者1名のほかに、分担研究者32名という多人数のものになっている。

研究の総括には主任研究者が当たり、その下に研究分担者幹事7名が中心になって、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）を置き、各テーマごとに分担研究者が参加する形をとった。平成14年度から15年度にかけて作成した、特定疾患の診断基準と個人調査票の改定も、疾患ごとに各分科会が責任をもって素案を作り、主任研究者が最終案にして厚生労働省に提出した。

神経変性疾患のうち、主として錐体路・錐体外路・運動系を侵すものは神経変性班、小脳系を侵すものは運動失調症研究班で扱っている。両者には重複するものがあり、また遺伝子研究などでは共同研究が必要なものもある。そこで、小脳変性疾患を主として扱う運動失調症研究班主任研究者の辻 省次・東京大学教授に連絡班員として加わっていただき、必要に応じて協力体制をとっている。神経変性疾患の治療と介護に不可欠なQOL評価に関しては、特定疾患のアウトカム研究班主任研究者の福原俊一・京都大学教授に連絡班員として参加していただいた。

本研究班発足の初年度の昨年、今期の重点目標を幹事研究者間で検討し、次に示す3項目に取り組むこととした。

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）

この中の第3項目の一部は、今回の特定疾患事業と対象疾患の見直しの中で達成された。

研究成果

I. 全体プロジェクト

1. 神経難病対策事業への取り組み

神経難病の患者さんご家族、医師や研究者の強い要望であった、全ての神経難病を特定疾患に指定し、原因・治療研究の推進と医療費の公費負担に関しては、平成15年3月28日の特定疾患対策懇談会の会合で、線条体黒質変性症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症の3疾患が特定疾患治療研究事業の対象に（それまでは45疾患）、大脳皮質基底核変性症が難治性疾患克服研究事業の対象疾患に追加が提案され、その後のヒアリングを経て正式に認められた。これは、長年にわたる患者さんや関係者の努力の成果であり、歴代の本研究班の貢献も大きかった。

これを受けて、各疾患の概念と診断基準、個人調査票の改定を行った。パーキンソン病の概念と診断基準のみは従来のものを踏襲したが、それ以外の疾患の概念と診断基準、すべての疾患の個人調査票の改定、あるいは新規作成を行った。診断基準は、正確でかつ感度の高いものを作成した。個人調査票は、特定疾患対策事業の目的に沿い、疫学研究の基礎資料になり、重症度が客観的に評価できるように、できるだけ国際的に用いられている評価基準に合わせた内容とした。そのために、個人評価表は以前に比べて内容が詳細で複雑になり、記入していただく医師には一定の負担が増えることになった。

線条体黒質変性症に関しては、国際基準に合わせて、シャイ・ドレーガー症候群、従来は脊髄小脳変性症に含まれていたオリブ橋小脳萎縮症の3疾患をまとめて、多系統萎縮症という新しい個人調査票を、運動失調症研究班と神経変性疾患研究班の共同で作成した。線条体黒質変性症は、初期はパーキンソン病あるいはパーキンソン病との鑑別不能と診断されることが多い。このことを考慮すれば、パーキンソン病、線条体黒質変性症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症の4疾患は、パーキンソン病関連疾患という一つの個人調査表にまとめ、確定診断あるいは診断変更があったときには、年毎の更新時に同じ疾患の個人調査票の中で病名の項目だけを変更すれば、個人調査票を変更することなく、現場の手間も少なく、自動的に正確な診断名に収斂すると考え、このような様式を提案した。しかし、諸般の事情から別々の個人調査票が採用されることになった。国際的には、多系統萎縮症はパーキンソン病や進行性核上性麻痺とともにパーキンソニズムに分類されていることを考慮すれば、多系統萎縮症はパーキンソン病関連疾患に含めて扱うのが最も適切であると考えている。

今回の追加認定から外れた球脊髄性筋萎縮症、原発性側索硬化症、脊髄性進行性筋萎縮症などのALS関連疾患、有棘赤血球を伴う舞蹈病などの稀少神経難病については、なお実態調査や疫学調査などのエビデンスを蓄積し、特定疾患対象疾患に認定される努力を続けたい。

2. 文部科学省リーディングプロジェクト（ゲノム解析）への協力

この研究プロジェクトは、中村裕輔 東京大学医科学研究所教授をプロジェクトリーダーとして始まったが、その背景には日本ALS協会の熱心な運動があった。多数のALS患者のDNAを解析して原因遺伝子やリスク遺伝子を明らかにし、遺伝子に基礎を置くオーダーメイド医療を開発しようとする壮大な研究プロジェクトである。この実現のためには、患者さんの協力を得て、短期間に多数のALS患者さんのDNAを集めることが不可欠である。

本研究班では、ALS関連疾患分科会でこのプロジェクトへの対応を検討した結果、計画の早期達成・完了に全面協力することを決めて、全班員の了解を得た。ALS協会からの要望書に沿った担当医記入用紙は全班員に配布し、協力が始まっている。但し、既に同様のゲノム研究を開始している研究者がおり、その一部は本研究班でも成果として報告されている。従来の研究成果を無駄にしないこと、中村プロジェクトが完了した後に、その成果を対照にしたクロスマッチ研究が可能になるようにすることを考慮して、祖父江、中野、青木、高野の班員に、辻教授を加えたメンバーで、担当グループを組織した。このメンバーと中村教授との間で一番適切な協力様式を検討してもらい、今後さらにどのような協力が可能なのか、あるいは必要なかが決まり次第、班をあげて協力体制をとる予定である。

3. 神経難病データ集積と、患者のADL、QOL調査

ALS、PDそれぞれについて、新しい個人調査法に基づいた前向き研究を検討している。また、ALSについて、人工呼吸器装着の実態調査を開始する予定であったが、一部の担当施設では倫理委員会の許可が得られなかったために、目下、新たな調査法を模索中である。

来年度は、新しい診断基準や個人調査表に立脚した患者・介護者・医療関係者用の「手引き」作成を視野に入れている。

II. 個別研究

平成15年12月20日と21日の両日にわたって、厚生労働省疾病対策課・菊岡修一課長補佐にも参加していただき、班会議を開催した。合計45題の研究発表が行われ、活発な討論が行われた。研究成果の一部は、国際誌に発表されマスコミにも取り上げられて、画期的な研究として大きな評価を受けたものもあった(郭班員のALS脊髄運動ニューロンのAMPA受容体サブユニットに関する研究など)。各研究報告は、本報告書に収められているが、テーマごとに内容を要約紹介する。

1. ALS脊髄の運動ニューロンAMPA受容体に関する研究

郭班員[1]は、孤発性ALSの病因として、グルタミン酸受容体であるAMPA受容体を介する遅発性神経細胞死仮説を検証することを目的として、ヒト剖検脊髄からレーザーマイクロディセクターを用いて単一ニューロンを切り出し、AMPA受容体のサブユニットのmRNAを定量とCa²⁺透過性を規定する編集型GluR2(R)サブユニットのRNA編集率の算定を行い、ALS、正常対照、疾患対照の間で比較した。この結果、ALS患者においてのみ、GluR2(R)サブユニットのRNA編集率が低下しているという結果を見出した。これは、ALS脊髄運動ニューロン細胞死の直接原因である可能性を示唆し、従来知られていた家族性ALSのSOD1遺伝子異常とは別の、孤発性ALSの病因解明に寄与する内容である。郭班員[2]は、カイニン酸注入ラット、SOD1トランスジェニックラットというALSモデル動物では、このような異常は認めないことも併せて明らかにし、ヒト孤発性ALSに特有であることを示した。

2. 原発性側索硬化症(PLS)とユビキチン陽性封入体関連演題

葛原班員[4]は、約20年という極めて長い経過のPLSの3例を呈示した。剖検された2例のうちで1例は限局性の錐体路変性のみであったのに対して、前頭側頭型痴呆様の高度の脳萎縮を呈した例ではユビキチン陽性封入体を認めたことから、PLSには上位運動ニューロン障害のみの病型と、ALS痴呆(ALS-D)に近い病型が存在することを示唆した。高橋班員[5]は、運動ニューロン症状を伴わないがユビキチン陽性封入体が出現するmotor neuron disease-inclusion dementiaの2例を呈示し、下位運動ニューロンのゴルジ装置には変化が生じていることから、これらはALS-Dの範疇に含まれる疾患であることを提唱した。

3. ALSの病理学的研究

高橋班員[6]は、新しいSOD1変異(Asp101Tyr)家族性ALSの剖検例を示し、臨床的には嗄声で始まり、急速な経過をとる特徴があることを示した。討論の中で参加者から、類似の家族例の経験が追加された。祖父江班員[7]は、家族性ALSをSOD1変異陽性11家系と陰性11家系に分け、臨床的病理的に検討し、両者の間には大きな差は認められなかったが、さらに多数例を対象にした研究が必要であることを示した。林班員[8]は、呼吸器装着後5年以上を経過した33例について、臨床像と病理像を比較し、total locked-inに移行する例と、minimal communication stateに留まる例の間には差があり、障害される随意運動系の種類が異なる可能性を示唆した。

4. ALSのmotor unit number estimate (MUNE)

荒崎班員[9]は、脳梗塞による片麻痺患者の麻痺側でMUNEが減少することを示し、上位運動ニューロンの影響を考慮する必要性を強調した。内藤班員[10]はALSの運動単位測定におけるMUNEの限界と問題点を、ALS例の追跡検査に基づいて報告した。