

ロン損傷や ALS の治療薬として有望である可能性が示唆された。今後、MCI-186 の細胞死抑制効果のメカニズムについて検討をすすめ、臨床応用に際しての基礎データを積み重ねていきたい。

さらに、今回樹立した LacZ 標識シュワン細胞株 IRS1L11 は、神経病変モデルに対する移植に使用可能と考えられた。現在、成体ラット坐骨神経を切断後、IRS1L11 細胞を充填したチューブを切断端に架橋移植する試みを行っており、引き抜き損傷部への移植実験とあわせて、神経再生、ミエリン再生の誘導に関して検討を重ねていく所存である。

#### E. 結論

成体ラット顔面神経核運動ニューロン損傷における ATF3, phospho-c-Jun, phospho-Hsp27 の発現と GDNF 組換えアデノウイルス接種によるこれらの発現抑制効果、運動ニューロン死に対する MCI-186 (edaravone)経口投与の保護効果を認めた。また、LacZ 標識ラット・シュワン細胞株を樹立し、引き抜き損傷部への細胞移植治療実験の可能性を示した。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Saito K, Shiotani A, Watabe K, Moro K, Fukuda H, Ogawa K. Adenoviral GDNF gene transfer prevents motoneuron loss in the nucleus ambiguus. *Brain Res* 2003;962:61-67.
- 2) Hakuba N, Watabe K, Hyodo J, Ohashi T, Eto Y, Taniguchi M, Yang L, Tanaka J, Hata R, Gyo K. Adenovirus-mediated overexpression of a gene prevents hearing loss and progressive inner hair cell loss after transient cochlear ischemia in gerbils. *Gene Ther* 2003;10:426-433.
- 3) Watabe K, Sakamoto T, Kawazoe Y, Michikawa M, Miyamoto K, Yamamura T, Saya H, Araki N. Tissue culture methods to study neurological disorders:

Establishment of immortalized Schwann cells from murine disease models. *Neuropathology* 2003;23:64-74.

- 4) Sakamoto T, Kawazoe Y, Shen J-S, Takeda Y, Arakawa Y, Ogawa J, Oyanagi K, Ohashi T, Watanabe K, Inoue K, Eto Y, Watabe K. Adenoviral gene transfer of GDNF, BDNF and TGF $\beta$  2, but not CNTF, cardiotrophin-1 or IGF1, protects injured adult motoneurons after facial nerve avulsion. *J Neurosci Res* 2003;72:54-64.
- 5) Shirakura M., Fukumura M., Inoue M., Fujikawa S., Maeda M., Watabe K., Kyuwa S., Yoshikawa Y., Hasegawa M. Sendai virus vector-mediated gene transfer of glial cell line-derived neurotrophic factor prevents delayed neuronal death after transient global ischemia in gerbils. *Exp Anim* 2003;52:119-127.
- 6) Ikeda K, Sakamoto T, Kawazoe Y, Marubuchi S, Nakagawa M, Ono S, Terashima N, Kinoshita M, Iwasaki Y, Watabe K. Oral administration of a neuroprotective compound T-588 prevents motoneuron degeneration after facial nerve avulsion in adult rats. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2003;4:74-80.
- 7) Sakamoto T, Kawazoe Y, Uchida Y, Hozumi I, Inuzuka T, Watabe K. Growth inhibitory factor prevents degeneration of injured adult rat motoneurons. *NeuroReport* 2003;14:2147-2151.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

(注：平成 15 年班会議のプログラム 2 の発表者である北海道大学の菊池誠志協力研究者が天候不順により出席出来ない為、代わりに以下の発表を主任研究者が行なった。)

#### ALS ラットモデルに対する髄腔内投与による新規治療法の開発に関する研究

主任研究者 糸山 泰人 東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経内科学分野

分担研究者： 青木 正志 東北大学病院神経内科

研究協力者： 石垣 あや\*、永井真貴子\*、割田 仁\*†、加藤 昌昭\*、神位りえ子\*、糸山 泰人\*、船越 洋†、中村 敏一†

\*東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経内科

†国立療養所米沢病院神経内科

‡大阪大学大学院医学系研究科組織再生医学

研究要旨 ALS に対する新規薬剤の投与は変性しつつある脊髄の運動ニューロンに対して効率良くしかも副作用を回避できるルートとして髄腔内投与が注目されている。われわれは動物モデルに対して薬剤の髄腔内投与を可能とするために、世界に先駆けてトランスジェニックラットによる ALS モデルの開発に成功した。さらに HGF の臨床応用のために、この ALS ラットモデルに対してリコンビナント肝細胞増殖因子 (HGF) 蛋白の髄腔内持続投与を行い、その治療効果を臨床的にかつ病理学的にも確認した。さらにはこの HGF 髄腔内の持続投与を ALS 発症期からおこなっても、トランスジェニックラットの罹病期間の延長が可能であることを確認した。

平成15年度 班会議

プ ロ グ ラ ム

---

厚生科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
筋萎縮性側索硬化症の病因・病態に関わる  
新規治療法の開発に関する研究班

---

平成15年度 班会議プログラム

日 時 平成16年1月15日（木）  
午前10時～午後4時30分

会 場 全共連ビル別館1階 コンベンションホール  
東京都千代田区平河町2-7-9  
電話 0120-8886-94

発 表 口演 10分 / 質疑 5分

班 長 糸山 泰人  
事務局 東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経内科学分野  
☎980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel (022) 717-7189 / Fax (022) 717-7192

10:00 挨拶

班長 糸山泰人

10:05 セッション1

座長 阿部康二

1. マウス脊髄の組織培養法とその応用

大阪大学医学部神経内科

○山本洋一 須貝文宣  
隅 寿恵 佐古田三郎

2. ラット脊髄器官培養（スライスカルチャー）を用いた運動ニューロン傷害モデルの検討

北海道大学病院神経内科  
北海道大学医学部神経内科

○辻 幸子  
菊地誠志

3. 顔面神経引き抜き損傷による運動ニューロン死のメカニズムと治療に関する検討

東京都神経科学総合研究所分子神経病理研究部門

PL東京健康管理センター神経内科  
東北大学大学院医学系研究科神経内科

○渡部和彦 坂本 剛  
川添陽子  
池田 憲  
青木正志 永井真貴子  
石垣あや 神位りえ子  
糸山泰人

10:50 セッション2

座長 谷口直之

4. 筋萎縮性側索硬化症およびそのモデル動物の脊髄と肝におけるレドックスシステムの解析：治療戦略としてのup-regulation機構の存在の証明

鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設脳神経病理部門  
東北大学大学院医学系研究科神経内科  
日本医科大学生化学第一教室  
鳥取大学医学部附属病院病理部  
Montefiore Medical Center神経病理部門

○加藤信介 大浜栄作  
青木正志 糸山泰人  
阿部靖子 西野武士  
加藤雅子 堀江 靖  
平野朝雄

5. 筋萎縮性側索硬化症脊髄運動ニューロンにおけるAMPA受容体サブユニットGluR2のRNA編集異常の病因的意味

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

旭川医科大学第一内科  
東北大学医学部神経内科  
国立精神・神経センター

○河原行郎 孫 慧  
伊藤杏子 郭 伸  
相澤仁志  
青木正志  
金澤一郎

6. FALS mutant、SODタンパクのコンフォメーションと安定性の差異について

大阪大学大学院医学系研究科生化学  
兵庫医科大学  
大阪府立成人病センター

谷口直之 高橋素子  
○藤原範子  
宮本泰豪

---

11:35 セッション3

座長 野本 明男

---

7. 発現ベクターとしてのポリオウイルスの解析

東京大学大学院医学系研究科微生物学講座

○吉野泰子 藤巻智一  
大岡静衣 野本明男

8. 発現調節AAVベクターを使用した神経疾患の遺伝子治療

自治医科大学 神経内科

臓器置換  
生化学  
遺伝子治療部

○村松慎一 李 小剛  
中野今治  
袴田陽二 小林英司  
遠藤仁司  
岡田尚巳 小澤敬也

9. ALS遺伝子治療へ向けた複製不能型単純ヘルペスウイルスベクターによるHGF, FGF2, VEGF遺伝子導入

大阪医科大学脳神経外科

大阪医科大学第一内科  
大阪大学大学院医学系研究科組織再生医学  
東北大学大学院医学系研究科神経内科  
Dept. of Molecular Pathology, UCL Medical School

宮武伸一 ○野々口直助  
梶本宜永 池田直廉  
古玉大介 木村文治  
船越 洋  
青木正志  
Robert Coffin  
James Palmer

12 : 20

——— 昼

食 ———

---

13 : 10 セッション4

座長 岡野栄之

---

10. ALSにおけるHGFの機能解析と新しいHGF供給法開発に向けての基盤研究

大阪大学大学院医学系研究科分子組織再生分野

○船越 洋

宮澤大介

中村敏一

11. ALSトランスジェニックラット脊髄における未分化神経前駆細胞の局在と分化

国立療養所米沢病院

東北大学大学院医学系研究科神経内科

○割田 仁

青木正志

石垣あや

加藤昌昭

松本有史

永井真貴子

神位りえ子

糸山泰人

大阪大学大学院医学系研究科組織再生医学

慶應義塾大学医学部生理学教室

船越 洋

岡野栄之

12. ES細胞の運動ニューロンへの分化

慶應義塾大学医学部生理学教室

岡野栄之

○岡田洋平

13. 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

岡山大学大学院医歯学総合研究科神経病態内科学

○永田哲也

永野 功

Hristelina Ilieva

塩手美冬

村上哲郎

奈良井恒

東海林幹夫

阿部康二

14. ALSトランスジェニックラットに対するpan-caspase inhibitor : Z-VAD-fmk 髄腔内持続投与

東北大学大学院医学系研究科神経内科

○石垣あや 青木正志  
割田 仁 加藤昌昭  
永井真貴子 神位りえ子  
糸山泰人

15. カスパーゼ-9はALSモデルマウスの症状進行に寄与する  
理研脳科学総合研究センター(BSI)

運動系神経変性研究チーム

高橋良輔 ○井上治久  
月田香代子 館野美成子  
鈴木泰行

行動遺伝学技術開発チーム  
神経蛋白制御研究チーム

糸原重美 岩里琢治  
西道隆臣 富岡正典  
長尾雅裕 川田明広  
三浦正幸  
三澤日出巳

都立神経病院  
東京大学薬学部  
東京都神経研

16. 小胞体ストレスとALS について -L84V SOD1変異を用いたin vitro における解析-  
大阪大学大学院医学系研究科

プロセッシング機能形態分野

○山岸 覚 山口 淳  
人見淳一 片山泰一  
遠山正彌  
加藤昌昭 青木正志  
糸山泰人

東北大学大学院医学系研究科神経内科



17. Dorfinによる変異SOD1トランスジェニックマウスの治療の試み

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科

○丹羽淳一 曾根 淳  
河合香里 石垣診祐  
伊藤 隆 菱川 望  
道勇 学 祖父江元

18. ミトコンドリア膜保護剤による筋萎縮性側索硬化症の発症後治療効果の検討

大阪市立大学大学院医学研究科分子病態学

○吉良幸美 井上正康

19. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療薬としてのgalectin-1の可能性に関する研究

山形大学医学部第三内科

○任 長虹 加藤丈夫

20. ALSモデルマウスを用いたプロテオーム解析による薬剤の作用評価の試み

京都大学大学院医学研究科先端領域融合医学研究機構

京都大学大学院医学研究科臨床神経学

滋賀県立成人病センター研究所所長

○川又 純  
山下博史 下濱 俊  
藤澤 仁

21. エダラボンを用いたALSに対する短期プラセボ対照二重盲検比較試験

国立精神・神経センター国府台病院神経内科

○吉野 英 木村暁夫  
浅野敦子

平成15年度 研究報告書  
「筋萎縮性側索硬化症の病因・病態に関わる新規治療法の開発に関する研究」班

編集： 青木正志 金森洋子  
☎980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
東北大学医学部神経内科  
Tel 022-717-7189 / Fax 022-717-7192

印刷・製本 株式会社 東北プリント