

ルオキシソームタンパクの import に関する検討. 第 47 回日本先天代謝異常学会、宇都宮、2004

- 1) 折居恒治、下澤伸行、鈴木康之、長瀬朋子、William Sly、近藤直実. ペルオキシソーム欠損症モデルマウスの基礎的検討. 第 47 回日本先天代謝異常学会、宇都宮、2004
- 1) 橋本和幸、加藤善一郎、長瀬朋子、下澤伸行、桑田一夫、面家健太郎、松隈英治、白川昌宏、鈴木康之、近藤直実. PEX13 温度感受性変異の分子基盤 (1): 免疫組織化学およびタンパク解析. 第 47 回日本先天代謝異常学会、宇都宮、2004

H. 知的所有権の取得状況

なし

小児副腎白質ジストロフィー症児の視聴覚認知機能

分担研究者 加我 牧子 国立精神・神経センター精神保健研究所知的障害部部长

研究要旨 幹細胞移植前後の小児 ALD 児 13 例の視聴覚認知機能を検討した。評価項目はすでに提唱した心理・神経心理学的検査と神経生理学的検査を組み合わせた検査バッテリーであり、のべ 27 回評価を行った。その結果、視力障害のある ALD 小児の中枢性視覚障害の評価を行うことができ、末梢聴力が正常な ALD 小児にしばしば中枢性聴覚情報処理の存在が見いだされた。多種類の誘発電位と事象関連電位の同時検査は ALD 小児の認知機能の階層的評価に有用であった。年少児の評価には神経生理学的検査の積極的導入が必要で

A. 研究目的

神経心理学的・神経生理学的検査により小児 ALD 症例の視聴覚認知機能を明らかにする。

B. 対象と方法

対象は幹細胞移植前後の評価のため全国からご紹介頂いた 13 例の小児 ALD 児で、のべ 27 回にわたり評価を行った。小児例のうち 8 例は移植前または待機中で 5 例は移植後であった。

(1) 心理学的・神経心理学的検査

Dr.Moser の推薦する方法を改変したバッテリーに聴覚機能検査を加えて総体として言語、視空間認知、視知覚、視運動/Graphomotor、記憶、注意/実行機能をしらべた。用いた検査は WISC III, Raven 色彩マトリクス検査、レイの複雑図形、レイの AVLT、Frostig 視知覚発達検査、失語症検査、トークンテスト、両耳聴検査(DLT)、語音聴力検査、ストループテスト、環境音弁別検査、音像定位検査、立方体透視図模写な

どである。

(2) 神経生理学的検査

耳音響放射 (OAE), 視覚・聴覚・体性感覚誘発電位 (EP), 視覚性・聴覚性事象関連電位(ERP)である。

(倫理面への配慮)

患児並びに保護者が主治医から国立精神・神経センターにおける検査について説明を受け、これに同意した方のみが当センターを受診された。受診時には検査の内容と意義について保護者と患児に再度説明して同意を得た。

C. 研究結果

症例は 3 歳 4 ヶ月から 18 歳 0 ヶ月で MRI 上に後頭葉が主病変をもつ 9 例、前頭葉病変のある 2 例、病変が確認できてない 2 例があった (表 1)。

(1) 神経心理学的所見

1. 前頭葉機能 (表 2)

程度はさまざまであるが前頭葉機能障害を示す者が 9 例あった。

2. 言語機能 (表 2)

言語機能は 7 例で軽度の障害を認めた。なんらかの視覚認知障害は小児例のすべてに異常を認めた。

3. 記憶機能 (表 2)

記憶に関する障害も見られ視覚性記憶、言語性記憶がともに正常であったのは 1 例のみであった。

4. 聴覚認知機能 (表 3)

① 聴力検査 純音聴力の異常を示したのは検査し得た 12 例中 1 例のみであったが語音弁別は 5 名で低下が見られた。

② 環境音認知が正常であったのは 3 例のみであった。

③ 音の方向感の異常を示す者が多く、音圧差、時間差ともに正常だったのは 1 例のみであった。

④ 両耳聴検査 実施し得た 8 例中 4 例で重度の左右差など高度の異常を示した。

(2) 視力と視覚系神経生理学的検査(表 4)

1. 視力 13 例中 6 例が高度の視力低下を示した。

2. 視覚誘発電位 VEP 経過中正常であったのは 4 例であった。初診時 2 歳で神経心理学的評価が充分行えなかった症例の VEP が 8 ヶ月の経過で明瞭な潜時の延長を示した。

3. 視覚性 P300 当研究室でのルーチンの検査を一部でも実施することが可能であったのは 5 例であったがすべての検査が正常であったのは 2 例のみであり、高度の潜時遅延を示す者が多かった。ただしアニメーションキャラクターや色など本人に適した課題を用いることによってこのうちの 1 例は生理学的に視覚弁別の評価が可能となり正常所見

を示した。そのほか 5 例の検査が可能となった。一例の所見を図に示した(図 1)

(3) 聴覚系生理検査 (表 5)

① OAE 検査を実施した 11 例中 3 例が軽度異常を示した。

② 聴性脳幹反応 ABR 経過中一貫して正常であったのは 5 例のみであった。初診時 2 歳で神経心理学的評価が充分行えなかった症例の ABR が 8 ヶ月の経過で明瞭な潜時の延長を示した。

③ 聴性中間潜時反応 MLR 高度の異常を示した症例はなかった

④ 頭頂部緩反応 SVR 12 例中 2 例が軽度の異常を示した。

⑤ mismatch negativity MMN トーンバースト、言語音への反応がともに正常だったのは 2 例のみであった。トーンバーストへの反応が言語音より良好であった者が 7 例あり、逆の結果を示したのは 1 例のみであった。

⑥ P300 反応が検出されても潜時の延長を示す者が多く、トーンバースト、言語音への反応がともに正常だったのは 2 例のみであった。トーンバーストへの反応が言語音より良好であったのは 6 例あった。

一例の MMN と P300 を図に示した(図 2)

D. 考察

神経心理学的ならびに神経生理学的手法を組み合わせることで ALD 小児の視聴覚認知機能を明らかにすることができ、幹細胞移植前後の機能評価に有用であることが判明した。特に移植時期の判断が難しく、しかも神経心理学的評価が十分行えない年少児については誘発電位検査が経時的評価

に有用であり積極的に応用すべきと思われた。

明らかな視力障害のある症例でも適切な課題を作成することによって視覚弁別機能の評価を他覚的に行えることがわかり、臨床の評価に有用であることが判明した。

大部分の ALD 小児の純音聴力は正常であったが、高率に語音弁別の異常をはじめとする聴覚情報処理の異常がみられ、日常生活面でのケアが必要なことが示唆された。特に MMN と P300 はトーンバーストと言語音の弁別処理の異常を明らかにするのによい手段であり、広く臨床応用を進める必要があると思われる。

E. 結論

1. 私たちのテストバッテリー使用により小児 ALD 症例の視聴覚認知機能を評価できた。
2. 視力障害のある ALD 小児の中枢性視覚障害を評価することができた。
3. 末梢聴力が正常な ALD 児もしばしば中枢性聴覚情報処理の異常を合併していた。
4. 多種類の誘発電位と事象関連電位を同時に用いることは、ALD 小児の認知機能の階層的評価に有用であった。
5. 年少児の評価には神経生理学的検査の積極的導入が必要である。

F. 健康危険情報 特記事項なし

G. 研究発表

論文発表

白根聖子, 稲垣真澄, 堀口寿広, 中村雅子, 佐々木匡子, 加我牧子: 副腎白質ジストロフィー症における両耳分離聴能検査 (Dichotic Listening Test) 異常. 脳と発達

36: 311-317, 2004

Inagaki M, Kaga Y, Kaga M et al. Multimodal evoked potentials in patients with pediatric leukodystrophy: Natural courses and Changes after haemopoietic stem cell transplantation. *Clinical Neurophysiology*, (in press.)

学会発表

小穴信吾, 加我牧子, 稲垣真澄, 白根聖子, 堀口寿広, 山口奈緒子, 中村雅子: 小児副腎白室ジストロフィー(ALD)における増血幹細胞移植後の神経生理学的所見. 第46回日本小児神経学会総会, 東京, 2004.7.16

Inagaki M, Oana S, Kaga M, Katoh S: Multimodal evoked potentials in patients with pediatric leukodystrophy: natural courses and changes after haemopoietic stem cell transplantation. The 8th International Evoked Potentials Symposium, Fukuoka, 2004.10.7

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

謝辞: 患者さんをご紹介頂いた加藤俊一先生、小野寺理先生、宗像光俊先生、藤田直人先生ならびに検査にご協力頂いた患者さんご家族に感謝します。

共同研究者

稲垣真澄、堀口寿広、中村雅子、軍司敦子、小久保奈緒美、石黒秋生

表1 症例 (27 occasions) MRI 病巣

症例	年齢	IQ			MRI 病巣	
		VIQ	PIQ	FIQ	主病巣	その他
1	3y4m			DQ 80	Lt Oc	T F
2	4y0m	77	60	82	none	
3	7y0m	97	94	101	Oc	
4	8y4m	53	<40	<40	Oc	CC
5	10y7m	72	<40	51	Oc	
6	10y8m	79	48	80	Oc	CC BS
7	10y9m	84	54	73	Oc	CC
8	12y11m	82	87	89	P	
9	5y10m	81	71	74	Oc	CC
10	8y6m	47	<40	<40	Oc	
11	9y8m	89	89	93	none	
12	15y2m	56	82	85	F	P
13	18y0m	77	63	68	Oc	F

CC: 脳梁, BS: 脳幹

表6 ALD症例の聴覚系神経生理学的検査

症例	聴力	OAE	ABR	MLR	SVR	MMN TB	MMN VS	P300 TB	P300 VS
1	○	nd	○→x	nd	nd	nd	nd	nd	nd
2	○	○	x	○	○	x	nd	nd	nd
3	○	○	○	○	○	NR	○	x	nd
4	○	○	○	○	○	x	x	nd	nd
5	○	○	x	○	○	○	△	x	x
6	○	nd	x	○	△	○	△	○	XX
7	○	○	x	○	△	x	x	x	XX
8	○	○	○	○	○	○	△	○	○
9	○	○	x	○	○	○	x	XX	XX
10	△	△	○	○	○	○	x	XX	XX
11	○	△	○	○	○	○	x	○	x
12	○	△	x	○	○	○	○	○	○
13	○	○	x	○	○	NR	x	○	x

nd: 実施せず NR: 無反応

表2 視覚認知と言語記憶機能の神経心理学的所見

#	年齢	前読書機能	言語	視覚				記憶
				視覚覚	視空間	視運動	視覚性	
1	3y3m		△					○
2	4y0m	△	○	△	△	△	△	○
3	7y0m	x	○	△	△	x	x	△
4	8y4m	○	△	x	x	x	x	△
5	10y7m	△	△	x	△	△	△	△
6	10y8m	○	○	x	x	△	△	△
7	10y9m	x	△	△	△	△	△	△
8	12y11m	△	△	△	△	○	△	△
9	5y10m	△	△	x	△	x	△	△
10	8y6m	x	△	△	△	x	△	△
11	9y8m	○	○	○	△	○	○	△
12	15y2m	x	○	△	△	x	△	△
13	18y0m	x	△	△	△	△	△	△

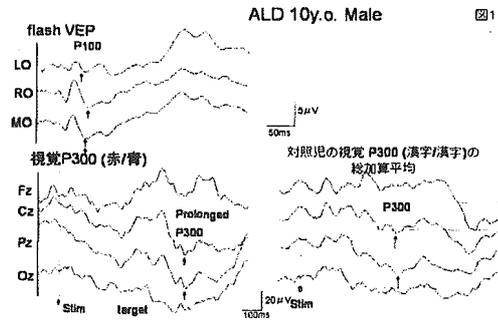


表3 聴覚認知の神経心理学的所見

症例	拼音		弁別		音位定位			
	聴力検査	語音	環境音	音圧差	時間差	DLT	優位耳	利き手
1	nd	nd	nd	nd	nd	nd		RT
2	○	○	△	nd	nd	cbt	RT	LT
3	○	○	△	△	cbt	cbt	RT	LT
4	○	△	△	nd	cbt	cbt	RT	LT
5	○	x	△	○	x	cbt	RT	RT
6	○	x	△	○	x	x	LT	RT
7	○	x	△	○	cbt	x	RT	RT
8	○	○	○	○	○	○	LT	BIL
9	○	△	△	cbt	cbt	XX	RT	LT
10	△	x	△	○	cbt	○	RT	BIL
11	○	○	△	○	○	○	RT	LT
12	○	○	△	○	x	○	RT	RT
13	○	○	cbt	cbt	cbt	x	LT	LT

cbt: 検査不能, NR: 無反応, nd: 施行せず

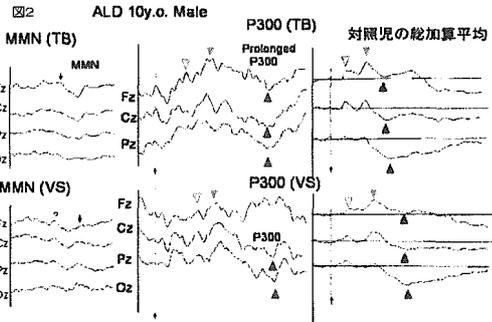


表4 ALD 症例の視覚系の神経生理学的検査

症例	年齢	視力	VEP	P300			
				既知漢字	未知漢字	複線図形	アニメ色
1	3y3m	○	○→x	nd	nd	nd	nd
2	4y0m	x	x	nd	nd	nd	nd
3	7y0m	○	○	cbt	cbt	cbt	x
4	8y4m	XX	XX	cbt	nd	cbt	nd
5	10y7m	XX	○	nd	nd	nd	x
6	10y8m	x	XX	x	x	x	○
7	10y8m	x	x	cbt	cbt	cbt	nd
8	12y11m	○	giant	○	○	○	nd
9	5y10m	○	○	cbt	cbt	cbt	x
10	8y6m	x	XX	cbt	cbt	cbt	nd
11	9y8m	○	XX	x	○	x	nd
12	15y2m	○	○	○	○	○	nd
13	18y0m	○	△	x	○	x	nd

cbt: 検査不能 nd: 実施せず NR: 無反応

副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植の有効性に関する研究

分担研究者 加藤俊一 東海大学医学部・教授

研究要旨：副腎白質ジストロフィー（ALD）において造血幹細胞移植が実施された症例の国際的な調査研究が実施され、わが国から当研究班の2名の班員の施設が参加した。14カ国43施設から126例の登録があり、96例についての解析が可能であった。移植結果と最も強く関連したのは移植時の進行度であり、早期の症例においては移植による著明な効果が得られたのに対して、進行例では病勢の進行を抑制することができなかった。

以上の結果から、ALDと診断され症状を有する患者ではできるだけ早期の造血幹細胞移植が推奨され、未発症の症例ではMRIや神経生理学的検査により異常所見の出現があれば造血幹細胞移植の適応となるものと結論づけられた。

A. 研究目的

副腎白質ジストロフィー（以下ALD）においては骨髄移植や臍帯血移植などの造血幹細胞移植以外に有効な治療法はない。しかし、造血幹細胞移植による治療効果についての国際的なコンセンサスはこれまでなかった。そこで、米国ミネソタ大学のPeters教授を中心として、国際的なALDにおける造血幹細胞移植の登録を行い、その有効性、合併症などについて詳細な解析をすることを目的とした。

B. 研究方法

14カ国（Australia, Austria, Canada, France, Germany, Israel, Italy, Japan, Netherlands, South Africa, Sweden, Taiwan, United Kingdom, USA）の43施設から登録された126例のALD移植患者のうち、十分な情報が得られた96例について解析した。わが国からは本研究班の班員である加藤剛二（名古屋第一赤十字病院）と加藤俊一（東海大学病院）が参加した。

ミネソタ大学のPeters教授から各施設に送られた調査用紙に連結可能匿名化されたデータを記入して郵送した。欠損あるいは不完全なデータについては事務局と参加施設との間で確認あるいは修正された。

C. 研究結果

1. 症例の概要

96例はすべて男性で、1982年1月から1999年1月までの期間に造血幹細胞移植を受け、移植時の年齢は19歳未満であった。2例を除きすべての症例で、移植時にMRIでの異常所見が認められていた。

2. ドナー

42例において血縁者（HLA一致33例、不一致9例）、52例において非血縁者（一致31例、不一致21例）がドナーとなった。

3. 移植細胞源

移植された細胞源は82例において骨髄、12例において臍帯血が用いられた。

4. 移植前処置とGVHD予防

48例において非照射レジメン（ブスルファン±エンドキサン）、46例において照射レジメンが移植前処置として用いられた。GVHD予防としてサイクロスポリン+ステロイドが53例、サイクロスポリン+メソトレキセートが17例で、その他の予防法が24例で用いられた。

5. 生着

93例において生着の評価が可能で、80例（86%）において完全あるいはドナー優位の生着が得られた。血縁者からの移植では42例中

39例(93%)、非血縁者からの移植では51例中41例(80%)で生着が得られ、統計学的には両者間の差は有意ではなかった。

6. GVHD

重症急性GVHD(Ⅲ～Ⅳ度)は全体としては12%に認められ、血縁ドナーからの移植では17%、非血縁ドナーからの移植では8%で、有意の差ではなかった。

7. 生存率

94例中59例が移植後0.4～11.2年(中央値3.1年)生存中であり、Kaplan-Meier法による5年と8年生存率はともに56%であった。

血縁者ドナーからの42例中29例、非血縁者ドナーからの52例中30例が生存中で、それぞれの5年生存率は64%と53%で、両群の差は有意ではなかった($P=0.07$)。

移植時の神経学的重症度(adrenoleucodystrophy disability rating score, ALD-DRS)による5年生存率は、0度32例70%、1度28例67%、2度以上30例35%であり、その差は有意であった($P<0.01$)。

8. 神経学的評価

移植前のALD-DRSが0または1の軽症患者は58例おり、31例においては移植後の症状の進行は認められなかったが、27例においては進行した。進行例においてはドナー由来の生着率が低かった。

移植時のALD-DRSが高い患者ほど移植後の神経症状が重症である率が高かった。

9. MRI

移植前のMRIにおいて90%の症例は側頭後頭葉の脱髄所見が認められ、前頭葉に所見のある症例と比較してPIQの低下が大きい傾向があった。

E. 結論

ALDにおける造血幹細胞移植の効果を決定するのは移植時の症状の進行度であり、早期の患者は造血幹細胞移植によるメリットが大きい。進行例では造血幹細胞移植は実験的治療としての位置付けとなると結論づけられた。

F. 健康危害情報

本疫学研究そのものによる健康危害情報はなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Peters C, Charnas LR, Tan Y, Ziegler RS, Shapiro EG, DeFor T, Grewal SS, Orchard PJ, Abel SL, Goldman AI, Ramsay NK, Dusenbery KE, Loes DJ, Lockman LA, Kato S, Aubourg PR, Moser HW, Krivit W. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood* 2004;104:881-888.

2) Sakata N, Kawa K, Kato K, Yabe H, Yabe M, Nagasawa M, Mugishima H, Kigasawa H, Tsuchida M, Akiyama Y, Morisima Y, Kodera Y, Kato S. Unrelated donor marrow transplantation for congenital immunodeficiency and metabolic disease: an update of the experience of the Japan Marrow Donor Program. *International Journal of Hematology* 2004; 80:174-182.

3) Yabe H, Inoue H, Matsumoto M, Hamanoue S, Hiroi A, Koike T, Sako M, Fujiwara M, Ueda Y, Maruya E, Saji H, Kato S, Yabe M. Unmanipulated HLA-haploidentical bone marrow transplantation for the treatment of fatal, nonmalignant diseases in children and adolescents. *International Journal of Hematology* 2004;80:78-82.

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

国内の副腎白質ジストロフィー症に対する造血幹細胞移植成績

分担研究者 加藤剛二 名古屋第一赤十字病院 小児血液腫瘍科

分担研究者 加藤俊一 東海大学医学部 基盤診療学系 再生医療科学

研究要旨：国内では1988年9月から2003年6月までに37例の副腎白質ジストロフィー症に対し40回の造血幹細胞移植がなされ、ドナー別では血縁者間18例（骨髄移植17例、臍帯血移植1例）、非血縁者間19例（骨髄移植11例、臍帯血移植8例）であった。前者では17例全例が生存中（内1例は自己回復）で、後者では10例中9例生着し、6例が生着生存、3例が死亡、1例不明であった。これらの成績を基に今後は前向きな臨床試験の実施が望まれる。

A. 研究目的

副腎白質ジストロフィー症（以下ALD）は小児期に発症し進行性の神経症状を呈する難治性の先天性代謝異常症であり、現時点では同種造血幹細胞移植が唯一有効な治療法として試みられている。これまで国内で実施された本症に対する造血幹細胞移植成績を検討し、今後の方針につき検討する。

B. 研究方法

1. 症例：ALDに対する移植成績は日本小児血液学会造血細胞移植委員会に集積されたデータを基に解析した。1988年9月から2003年6月までに37例に対して40回の造血幹細胞移植が施行され、内3例は拒絶のため2回の移植がなされた。年齢中央値は8歳（1-15歳）、体重中央値は26kg（12-55kg）であった。移植件数の年次推移では非血縁者間の移植が可能となって1996年以来移植件数は増加しているが年間の最多移植件数は1998年の8件である。

2. 移植施設毎の移植件数：施設毎の

移植件数を示す。（）内施設数。11例（1）、5例（1）、3例（1）、2例（1）、1例（12）。

3. ドナー及び移植細胞の種別と移植細胞数：血縁者間18例（同胞間骨髄移植16例、母子間骨髄移植1例、同胞間臍帯血移植1例）、非血縁者間19例（骨髄移植11例、臍帯血移植8例）であり、移植細胞数の中央値は骨髄移植で $3.43 \times 10^8/\text{kg}$ 、臍帯血移植で $2.8 \times 10^7/\text{kg}$ であった。

4. 診断から移植までの期間（表1）

	血縁者間	非血縁者間
骨髄移植	105(56-436)	551(218-1842)
臍帯血移植	1536	137(24-334)

診断から移植までの期間（日）の中央値と範囲を表1に示す。非血縁者間骨髄移植においては血縁者間骨髄移植及び非血縁者間臍帯血移植と比較して診断から移植までの期間が長い傾向にあった。

5. 移植前処置：血縁者間骨髄移植ではBU+CY（9例）、BU+CY+ATG（4例）、L-PAM+TAI+ATG（2例）、その他4例、非血縁者間骨髄移植ではBU+CY+ATG（3例）、

BU+CY+TLI+ATG (3例)、その他5例。
非血縁者間臍帯血移植では BU + CY + ATG (3例)、BU + CY + Fludara (2例)、その他5例であった。

6. なお本研究においては移植データの集積に際し匿名化されており、倫理面での問題は無いと考えられる。

C. 研究結果

1. 生着：血縁者間骨髄移植では好中球 500/mm³ 以上の回復日数は中央値 15 日 (7-42)、非血縁者間骨髄移植では同 18 日 (8-19 日)、非血縁者間臍帯血移植では同 22 日 (11-47) であり、それぞれにおいて移植細胞数による回復日数に差は認められなかった。

2. 生存及び死亡 (表 2)：血縁者間骨髄移植では 18 例中 17 例が生着生存、1 例は拒絶生存であり、非血縁者間骨髄移植では 11 例中 10 例が生着、7 例が生着生存、3 例が死亡、1 例不明であった。非血縁者間臍帯血移植では 8 例中 6 例が初回移植で生着、2 例は 2 回目移植で生着しており、生存例は 2001 年以降に施行された 4 例で、内 2 例が拒絶生存、他の 2 例が生着生存 (前処置は共に BU+CY+Fludara) であった。

D. 考察

副腎白質ジストロフィー症に対して造血幹細胞移植による臨床的効果が得られるためには 1) 発症後早期に実施する事、2) 生着を得る事、及び 3) 中枢神経系に対する副作用を少なくする事が重要であるがこのすべてを満たす事は困難である。1) に関しては本症が早期に診断され、かつ早期にドナーが得られる事が条件であるが孤発例では診断までに長期間を要する事も多く、その間に症状が急速に進行して移植の至適時期を逸する事も

希でない。また血縁者に HLA 適合者が得られない場合は従来非血縁者間骨髄移植を実施しているが登録から移植まで 6 ヶ月前後を要しており、多くの症例でこの間に症状の進行がみられている。これに対して近年非血縁者間臍帯血移植を目的としたネットワークが充実しドナーの選択肢が拡大しつつあるが現時点では臍帯血移植による生着不全の頻度が高い。また前処置薬の BU による神経症状の悪化も無視できない頻度で生じているためこの使用は本来避けるべきであるが非血縁者間臍帯血移植においてはこれまで BU 非使用例での生着例は報告されていない。そのため今後は BU を省いた前処置によって非血縁者間臍帯血移植を早期に実施する方法を模索する事が本症を早期に救済する方法として重要と考えられる。具体的には Fludarabine, melphalan, TBI (4Gy)による血液腫瘍にてその成果が報告されている前処置が望ましいと考えられ、今後前向きな臨床試験の実施が望まれる。

E. 結論

現時点において本症に対する臨床的効果を得るためには造血幹細胞移植が最も有効とされているが移植時期や移植方法等で解決すべき点が多い。今後は国内での前方視的臨床研究によって最良の方法を見出す事が重要と考えられる。

F. 健康危険情報：なし

G. 知的財産権の出願・登録状況：なし

H 本文中の略語

BU:busulfan,

CY:cyclophosphamide,

L-PAM:melphalan,

Fludara:fludarabine,

TAI:total abdominal irradiation,

TLI:total lymphoid irradiation,

ATG:anti-T lymphocyte globulin,
 GVHD:graft versus host disease,
 MTX:methotrexate,

CsA:cyclosporin,
 Pred:prednisolone,

表2. ドナー及び前処置別移植成績

HLA 一致同胞間骨髓移植 (15 例中 14 例生着生存)	移植回数	生着	生存	生着生存
BU, CY	9	9	9	9
BU, CY, ATG	3	3	3	3
BU, CY, TAI, ATG	1	0	1	0
BU, CY, TEPA	1	1	1	1
CY, TLI	1	0	1	0
L-PAM, TAI, ATG	1	1	1	1
HLA 不一致血縁者間骨髓移植 (2 例生着生存)				
L-PAM, ATG, TAI	1	1	1	1
Flu, L-PAM, ATG, TBI	1	1	1	1
HLA 一致同胞間臍帯血移植 (1 例生着生存)				
BU, CY, ATG	1	1	1	1
非血縁者間骨髓移植 (11 例中 7 例生着生存)				
BU, CY, ATG	3	3	1	1
BU, CY, TLI, ATG	3	3	3	3
CY, TBI	1	1	1	1
CY, TLI, ATG	1	1	0	0
L-PAM, TAI, ATG	2	2	2	2
不明	1	-	1	-
非血縁者間臍帯血移植 (8 例中 2 例生着生存)				
BU, CY, ATG	3	3	0	0
BU, CY, TLI, ATG	1	1	0	0
BU, CY, Flu	2	2	2	2
BU, CY, TEPA, ATG	1	0	1	0
CY, TBI, ATG	1	0	0	0
CY, TAI, ATG	1	0	0	0
L-PAM, TAI, ATG	1	0	1	0

ALD の発症における新規遺伝子リピドーシンの機能解析

分担研究者 橋本有弘 三菱化学生命科学研究所 主任研究員
協力研究者 宋 時榮 三菱化学生命科学研究所 主任研究員

研究要旨

Lipidosin は副腎白質ジストロフィー (X-ALD) において障害の認められる、脳、副腎、生殖腺に特異的に発現する長鎖アシル CoA シンターゼである。Lipidosin のショウジョウバエ変異体が超長鎖飽和脂肪酸を蓄積し、神経変性を示すこと、また、マウス、ラットおよびヒト Lipidosin ホモログは副腎白質ジストロフィー (X-ALD) で障害を受ける組織特異的な発現を示すことから、Lipidosin が X-ALD における組織特異的障害の発症に関わっている可能性が考えられる。本年度は、Lipidosin の生理機能を解明するため、遺伝子相同組み替えによって Lipidosin 遺伝子を破壊したノックアウトマウスを作製した。その結果 Lipidosin がコレステロールエステル形成を介して、髄鞘再生を促進する役割を果たしている可能性が示唆された。

A. 研究目的

ヒト副腎白質ジストロフィー(ALD)は、副腎白質ジストロフィー・タンパク質(ALDP)遺伝子の変異を原因とする遺伝性疾患であることが明らかにされている。

ALD においては、主に脳白質、脊髄、副腎、精巣に障害が現われるが、原因遺伝子 ALDP の発現はこれらの組織に限定されるわけではなく、様々な組織で広範に認められる。したがって、ALDP の機能欠損と ALD における組織特異的障害との間をつなぐ組織特異的な介在因子の存在が予想され、探索されてきた。しかし、有力な候補因子は見いだされておら

ず、ALD における障害発症機序は明らかではない。

私達はマウスおよびヒトより新規遺伝子リピドーシン(*lipidosin*, *Lpd*)をクローニングした。*Lpd* のショウジョウバエ・ホモログは、神経変性および超長鎖脂肪酸の蓄積という、ALD に類似の表現型を示すことが報告され、*Lpd* がヒト ALD 発症機序に関わっている可能性が考えられる。本研究は、マウスおよびヒトの新規遺伝子 *Lpd* の生理機能を解明し、ALD 発症機構における *Lpd* の役割を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

1. Lipidosin ノックアウトマウスの作製

定法により ES 細胞にターゲッティングベクターを導入し、サザン解析によって相同組み換え体を同定・分離した。その組み換え ES 細胞を用いてキメラマウスを作製し、それを C57B6J マウスと交配して、一方の Lipidosin ゲノム遺伝子が破壊されたヘテロマウスを得た。ヘテロマウスどうしの交配によりノックアウトマウスを作製した。

2. クプリゾン摂食による脱髄モデルマウスの作製

マウスに 0.45% (w/w)クプリゾンを含む餌を 4-10 週間与えて脱髄を誘導した後、クプリゾンの投与を中止し、髄鞘再生を促した。髄鞘染色(Klüver-Barrera 法)、ミエリン塩基性タンパク質抗体染色、脂肪染色によって髄鞘再生過程を組織学的に検討し、この過程での Lipidosin の発現変化を特異的モノクローナル抗体を用いた蛍光抗体法によって検討した。また、薄層クロマトグラフィーによってコレステロール・エステル量の変動を検討した。

動物実験については三菱化学生命科学研究動物飼育センターの定める規定にもとづき、動物愛護に配慮のうえ実施した。

C. 研究結果

1. Lipidosin ノックアウトマウスの発

生、成長に関する表現型解析

Lipidosin ノックアウトマウスは、ヘテロマウスどうしの交配によりほぼ 1/4 の確率で生まれ、出生後はヘテロおよび野生型の同腹マウスと同様に、順調な成長を示した。神経原性の異状を示唆するような外見及び特徴的行動(企図振戦など)は認められなかった。また、成体 Lipidosin ノックアウトマウスは、雌雄ともに正常な妊孕性を示した。

2. Lipidosin ノックアウトマウスにおける髄鞘再生の遅延

成体マウスにクプリゾンを含む餌を与えると、corpus callosum, cingulum, dorsal hippocampal commissure, external capsule などに脱髄巣が形成された。クプリゾン投与後、正常餌を一定期間投与すると野生型個体では髄鞘の再生が認められた。一方、同様に処理した Lipidosin ノックアウトマウスでは野生型に比べ、より広い範囲での脱髄巣の残存など髄鞘再生の遅延傾向が認められた。

3. Lipidosin ノックアウトマウスにおけるコレステロール・エステル量の低下

野生型個体にクプリゾンを投与後、正常餌を 4 週間与えると髄鞘が再生する。このとき、コレステロールエステルは一過性の増大を示した。ところが、Lipidosin ノックアウトマウスに髄鞘再生を誘導すると、コレステロールエステルは蓄積したが、薄層クロマトグラフィーによって分析したところ、その量は野生型に比べて低減していた。

D. 考察

髄鞘再生時や虚血障害後の回復過程で、脂肪酸の同化 (anabolism) 経路の key enzymes である Lipidosin のアストロサイトにおける発現が増大する、という知見から、私たちは「Lipidosin 陽性アストロサイトが脂肪酸の同化を介して、髄鞘再生や虚血障害からの治癒過程で重要な役割を果たしているのではないか」と考えてきた。今回の結果は、Lipidosin がコレステロールエステル形成を介して、髄鞘再生を促進する役割を果たしている可能性を示唆している。一方、アストロサイトを介して供給されるコレステロールが、シナプス形成などの神経機能に必須であることが報告されている。私たちは「Lipidosin 陽性アストロサイトがコレステロール供給を介して、髄鞘再生に重要な役割を果たしているのではないか」と考えている。

E. 結論

マウスの実験的脱髄モデルにおける・髄鞘再生過程の解析から、アストロサイトにおける Lipidosin を介する脂肪酸の同化が髄鞘再生に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。今後、Lipidosin 遺伝子欠損マウスの解析を通じて、「ALDP の欠損によって生じた超長鎖脂肪酸の蓄積と、アストロサイトにおける Lipidosin を介したコレステロール輸送機構との関連性」を解明することにより、未だ不明な点の多い X-ALD 発

症機構の分子実体が明らかになるものと期待される

F. 健康危険情報

総括報告書参照。

G. 研究発表

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。

ALD 治療薬開発のための生化学的研究

分担研究者 今中 常雄 富山医科薬科大学・薬学部・教授
協力研究者 守田 雅志 富山医科薬科大学・薬学部・助手

研究要旨 植物由来のフラボノイド誘導体 baicalein 5,6,7-trimethyl ether が ALD 患者由来線維芽細胞の極長鎖脂肪酸 β 酸化活性を回復させることを以前報告した。本研究ではコレステロールへの脂肪酸の取り込みや極長鎖脂肪酸蓄積に対する効果を検討した。その結果、baicalein 5,6,7-trimethyl ether はコレステロールへの極長鎖脂肪酸の取り込みを抑制した。さらに細胞内の極長鎖脂肪酸含量を正常化した。また ALDP ノックアウトマウスへの投与実験を行い、ALD 治療薬としての可能性を検討した。

A. 研究目的

現在、副腎白質ジストロフィー(ALD)に対する有効な治療薬はなく、リスクを伴う骨髄移植に頼らなければならないのが現状である。我々はこれまでに複数の植物由来フラボノイド誘導体が ALD 患者由来線維芽細胞の極長鎖脂肪酸 β 酸化を活性化することを報告した。本研究では特に baicalein 5,6,7-trimethyl ether (baicalein-tri-Me)に着目し、ALD 治療薬としての可能性を、コレステロールへの極長鎖脂肪酸の取り込みや極長鎖脂肪酸蓄積に対する効果より検討した。さらに ALDP ノックアウトマウスへの投与実験を行い、*in vivo* における効果を検討した。

B. 研究方法

ALD 患者由来線維芽細胞を baicalein-tri-Me (10-30 μ M) 存在下、2週間培養した(脂肪酸 β 酸化測定の場合は3日間)。脂肪酸の β 酸化活性は、[1- 14 C]パルミチン酸及び [1- 14 C]リグノセリン酸を基質として、酸可溶性画分の放射活性を測定することにより求めた。各脂質への取り込みは、細胞の脂質抽出画分を TLC により分離した後、各脂質画分の放射活性を BAS5000 で定量した。培養線維芽細胞の脂肪酸量は、Bligh and Dyer 法で抽出した脂肪酸を

メチルエステル化後、TLC を用いて精製し、ガスクロマトグラフにより定量した。

(倫理面での配慮)

提供者(幼児の場合は両親)の同意を得て採取した ALD 患者線維芽細胞を、岐阜大医学部鈴木康之教授、九州大学医学部古谷博和助教授より供与していただいた。

C. 研究結果

正常線維芽細胞の極長鎖脂肪酸 β 酸化活性 (170 pmol/h/mg protein) に対して、ALD 患者由来線維芽細胞の β 酸化活性 (70 pmol/h/mg protein) は約 40%まで減少していた。この患者由来線維芽細胞を baicalein-tri-Me で処理すると、 β 酸化活性は有意に回復した (130-150 pmol/h/mg protein)。この活性化効果は正常線維芽細胞においても認められた。また長鎖脂肪酸の β 酸化活性も有意に活性化した。しかしながら、極長鎖脂肪酸 β 酸化に対する促進効果は、極長鎖脂肪酸 β 酸化系を欠く Zellweger syndrome 患者由来線維芽細胞では認められなかった。

次いで、各脂質分画へのラベル脂肪酸の取り込みを検討した。コレステロールエステル画分についてみると、ALD 患者由来線維芽細胞

胞での [1-¹⁴C]パルミチン酸の取り込みは正常細胞と差がなかったが、[1-¹⁴C]リグノセリン酸の取り込みは約4倍に上昇していた。そこで、ALD 患者由来線維芽細胞を baicalein-tri-Me と培養すると、この取り込みは正常値まで減少した。トリグリセリド分画においても、ALD 患者由来線維芽細胞において上昇していた[1-¹⁴C]リグノセリン酸の取り込みが baicalein-tri-Me 処理により減少した。一方、リン脂質分画では両細胞において[1-¹⁴C]パルミチン酸及び[1-¹⁴C]リグノセリン酸の取り込みに有意な差はなかった。

さらに、極長鎖脂肪酸蓄積への効果を検討した。ALD 患者由来線維芽細胞におけるアラキジン酸 C20:0、ベヘン酸 C22:0、リグノセリン酸 C24:0 の含量は正常細胞とほとんど差がなかったが、ヘキサコサノイン酸 C26:0 の含量約 14 倍上昇していた。baicalein-tri-Me を 2 週間処理すると、C20:0 含量は増加したが、C22:0、C24:0 含量は有意に減少し、C26:0 では減少の傾向がみられた。引き続き、ALDP ノックアウトマウスに、0.1% (w/w) baicalein-tri-Me を含む粉餌を 3 ヶ月間与え、脳や脊髄の極長鎖脂肪酸の含量をコントロール群と比較検討した。しかしながら、極長鎖脂肪酸の含量に有意の差は認められなかった。

D. 考察

極長鎖脂肪酸の蓄積は ALD の生化学的指標となっている。ALD 患者における極長鎖脂肪酸の異常蓄積は、ペルオキシソームでの極長鎖脂肪酸のβ酸化活性の減少、もしくは脂肪酸伸長反応の減少が原因と考えられているが、そのメカニズムはまだ解明されていない。Baicalein tri-Me がどのようにして脂肪酸のβ酸化活性を活性化するかは今後の課題であるが、lovastain や 4-phenylbutyrate など報告されているような ALDP と相同性の高い ALD-related protein (ALDRP)の発現誘導は認められなかった。長鎖脂肪酸のβ酸化を活性化することから、ミトコンドリアにおける脂肪酸β酸化を活性化することにより、細胞質の脂肪酸プー

ルが減少させるなどして、ペルオキシソームの極長鎖脂肪酸β酸化活性を促進している可能性が推測された。Baicalein-tri-Me は ALD 患者由来線維芽細胞における極長鎖脂肪酸 (C24:0, C26:0) の含量を低下させた。これは脂肪酸のβ酸化活性が回復した結果、極長鎖脂肪酸の含量が低下した可能性が考えられた。

ALD 患者血清中のステロイドホルモン量は減少していることが報告されており、神経症状発病とも関連している可能性が示唆されている。また、極長鎖脂肪酸コレステロールエステルの増加が、ステロイドホルモン産生を抑制しているとの報告がある。従って baicalein-tri-Me 処理によるコレステロールエステルへの極長鎖脂肪酸の取り込みの減少は、ステロイドホルモン産生の正常化にも有効かもしれない。

フラボノイドの中には、血液脳関門を通過してその作用を示すものが報告されている。脳における極長鎖脂肪酸の蓄積が中枢神経系障害の直接の原因であるという証拠はないが、脳における極長鎖脂肪酸代謝の異常を改善する薬物は、ALD 治療薬としての可能性が期待される。今回 ALDP ノックアウトマウスでの実験では脳における極長鎖脂肪酸含量の低下は認められなかったが、今後、baicalein-tri-Me をリード化合物としてさらに効果のある誘導体の探索をすることが必要である。

E. 結論

Baicalein-tri-Me が ALD 患者由来線維芽細胞における極長鎖脂肪酸代謝の異常を正常化した。その分子メカニズムを解明すること、及びこれをリード化合物として様々な誘導体を合成し、その効果を検討することは治療薬開発の観点から重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kikuchi, M., Hatano, N., Yokota, S., Shimozawa, N., Imanaka, T., and Taniguchi H.:

- Proteomic analysis of rat liver peroxisome. Presence of peroxisome-specific isozyme of Ion protease. *J. Biol. Chem.* 279: 421-428, 2004.
- 2) Fujino, T., Une, M., Imanaka, T., Inoue, K., and Nishimaki-Mogami, T.: Structure-activity relationship of bile acids and bile acid analogs in regard to FXR activation. *J. Lipid Res.* 45, 132-138, 2004.
 - 3) Shibata, H., Kashiwayama, Y., Imanaka, T., and Kato H.: Domain architecture and activity of human Pex19p, a chaperone-like protein for intracellular trafficking of peroxisomal membrane proteins. *J. Biol. Chem.* 279, 38486-38494, 2004.
 - 4) Morita, M., Takahashi, I., Kanai, M., Okafuji, F., Iwashima, M., Hayashi, T., Watanabe, S., Hamazaki, T., Shimozawa, N, Suzuki, Y, Furuya, H, Yamada, T, Imanaka, T.: Baicalein 5,6,7-trimethyl ether, a flavonoid derivative, stimulates fatty acid β -oxidation in skin fibroblasts of X-linked adrenoleukodystrophy. *FEBS Lett.* 579:409-414, 2005
2. 学会発表
- 1) 前田尚敬, 高橋郁子, 岩島誠, 林利光, 守田雅志, 今中常雄: Baicalein 5, 6, 7-trimethyl ether は ALD 患者線維芽細胞の極長鎖脂肪酸代謝を改善する. 日本薬学会第 124 年会, 2004, 3, 大阪.
 - 2) Maiguel, D., Morita, M., Jia, Z., and Watkins, P. A.: Cloning and initial characterization of a new medium-chain acyl-CoA synthetase. American Society for Biochemistry & Molecular Biology (ASBMB) meeting. 2004, 6, Boston, USA.
 - 3) Takahashi, N., Maeda, T., Kanai, M., Morita, M., and Imanaka, T.: Expression of mutant ALDPs, a peroxisomal ABC protein, leads to a degradation ALDP in CHO cells. (ワークショップ) 第 77 回日本生化学会大会, 2004, 10, 横浜.
 - 4) Kashiwayama, Y., Asahina, K., Morita, M., and Imanaka, T.: Characterization of the peroxisome targeting signal on PMP70 -PMP70 is directed to peroxisomes by the two different targeting signals-. (ワークショップ) 第 77 回日本生化学会大会, 2004, 10, 横浜.
 - 5) Kashiwayama, Y., Asahina, K., Morita, M., and Imanaka, T.: Characterization of the peroxisome targeting signal on PMP70 -PMP70 is directed to peroxisomes by the two different targeting signals-. International Meeting on the Topogenesis of Organellar Proteins, 2004, 10, Bochum, Germany
 - 6) Shibata, H., Kashiwayama, Y., Imanaka, T., and Kato, H.: Domain architecture and activity of human Pex19p, a chaperone-like protein for intracellular trafficking of peroxisomal membrane proteins. International Meeting on the Topogenesis of Organellar Proteins, 2004, 10, Bochum, Germany
 - 7) 柏山恭範, 朝比奈幸太, 柴田洋之, 加藤博章, 守田雅志, 今中常雄: ペルオキシソーム ABC タンパク質 PMP70 の局在化機構 - シャペロン様タンパク質 Pex19p の役割-. 第 26 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム, 2004, 11, 東京.
 - 8) 柏山恭範, 朝比奈幸太, 守田雅志, 今中常雄: ペルオキシソーム膜 ABC タンパク質 PMP70 の局在化シグナルの解析. 第 27 回日本分子生物学会年会, 2004, 12, 神戸.
- G. 知的所有権の取得状況
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

辻省次
論文発表

1. Shimohata T, Kimura T, Nishizawa M, Onodera O, Tsuji S. Five year follow up of a patient with spinal and bulbar muscular atrophy treated with leuprorelin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:1206-7, 2004.
2. Toyoshima Y, Yamada M, Onodera O, Shimohata M, Inenaga C, Fujita N, Morita M, Tsuji S, Takahashi H. SCA17 homozygote showing Huntington's disease-like phenotype. *Ann Neurol*. 2004 55:281-6, 2004.
3. Sano, Y., Date, H, Igarashi, S, Onodera, O, Oyake, M, Takahashi, T, Hayashi, S, Morimatsu, M, Takahashi, H, Makifuchi, T, Fukuhara, N and Tsuji, S. Aprataxin, the causative protein for early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia, is a nuclear protein with a potential role as a nucleotide repair protein. *Ann. Neurol.* 55:241-249. 2004
4. Hara, K, Fukushima, T, Suzuki, T, Shimohata, T, Oyake, M, Ishiguro, H, Hirota, K, Miyashita, A, Kuwano, R, Kurisaki, H, Yomono, H, Goto, J, Kanazawa, I and Tsuji, S. Japanese SCA families with a distinct phenotype linked to a locus overlapping with SCA15 locus *Neurol.* 62:648-651, 2004
5. Tsuji, S. Spinocerebellar ataxia type 17 (SCA17) –latest member of polyglutamine diseases highlights unanswered questions- *Arch. Neurol.* 61: 183-184, 2004
6. Toyoshima Y, Yamada M, Onodera O, Shimohata M, Inenaga C, Fujita N, Morita, M, Tsuji S, Takahashi H. Reply. *Ann Neurol.* 56:163-164, 2004.
7. Toyoshima Y, Yamada M, Onodera O, Shimohata M, Inenaga C, Fujita N, Morita, M, Tsuji S, Takahashi H. SCA17 homozygote showing Huntington's disease-like phenotype. *Ann Neurol.* 55:281-6, 2004.
8. Margolis RL, Holmes, S E. Rosenblatt, A. Gourley, L. O'Hearn, E. Ross, C A. Seltzer, W K. Walker, R H. Ashizawa, T. Rasmussen, A. Hayden, M. Almqvist, E W. Harris, J. Fahn, S. MacDonald, M E. Mysore, J. Shimohata, T. Tsuji, S. Potter, N. Nakaso, K. Adachi, Y. Nakashima, K. Bird, T. Krause, A. Greenstein, P. Huntington's Disease-like 2 (HDL2) in North America and Japan. *Ann Neurol* 56:670-4, 2004.
9. Yamada, M, Tan, S-H, Inenaga, C, Tsuji, S, Takahashi, H. Sharing of polyglutamine transport by the neuronal nucleus and cytoplasm in CAG-repeat diseases. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 30:665-75, 2004
10. Shimohata, M, Shimohata, T, Igarashi, S, Naruse, S, and Tsuji, S. Interference of CREB-dependent transcriptional activation by expanded polyglutamine stretches - Augmentation of transcriptional activation as a potential therapeutic strategy for polyglutamine diseases/ *J. Neurochem* 93: 654-663, 2005
11. Date, H, Igarashi, S, Sano, Y, Takahashi, T, Takahashi, T, Takano, H, Tsuji, S, Nishizawa, S, Onodera, O. The FHA domain of aprataxin (APTX) interacts with the C terminal region of XRCC1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 325:1279-1285, 2004
12. Gardner RJ, Knight MA, Hara K, Tsuji S, Forrest SM, Storey E. Spinocerebellar ataxia type 15. *Cerebellum* 2005;4(1):47-50.
13. Miyashita T, Tabuchi A, Fukuchi M, Hara D, Kisukeda T, Shimohata T, Tsuji S, Tsuda M. Interference with activity-dependent transcriptional activation of BDNF gene depending upon the expanded polyglutamines in neurons. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;333(4):1241-8.
14. Suzuki Y, Takemoto Y, Shimozawa N, Imanaka T, Kato S, Furuya H, Kaga M, Kato K, Hashimoto N, Onodera O, Tsuji S. Natural history of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan. *Brain and Development* 2005;27(5):353-7.
15. Takahashi T, Nozaki K, Tsuji S, Nishizawa M, Onodera O. Polyglutamine represses cAMP-responsive-element-mediated transcription without aggregate formation. *Neuroreport* 2005;16(3):295-9.

佐々木秀直

論文発表

1. 相馬広幸, 矢部一郎, 武井麻子, 佐々木秀直: 片頭痛発作を伴う常染色体優性遺伝性小脳皮質萎縮症. 神経内科 60, 483-486, 2004.
2. 矢部一郎, 佐々木秀直: Spinocerebellar ataxia type 14. 神経内科 60, 483-486, 2004
3. Yabe I, Soma H, Takei A, Fujiki N, Sasaki H: No association between FMR1 premutations and multiple system atrophy. J Neurol 251, 1411-1412, 2004.
4. Takei A, Fukazawa T, Hamada T, Sohma H, Yabe I, Sasaki H, Tashiro K: Effects of Tando spirone on "5-HT1A Receptor-Associated Symptoms" in Patients with Machado-Joseph Disease. Clin Neuropharmacol 27, 9-13, 2004.

研究発表

1. 矢部一郎, 山下功, 辻省次, 田代邦雄, 佐々木秀直: 脊髄小脳変性症 14 型(SCA14)における原因遺伝子の同定. 第 45 回日本神経学会総会 (2004 年 5 月 11 日~14 日, 新高輪プリンスホテル 国際館パミール)
2. 相馬広幸, 矢部一郎, 佐々木秀直, 武井麻子, 藤木直人: 北海道における多系統萎縮症家族歴の調査. 第 45 回日本神経学会総会 (2004 年 5 月 11 日~14 日, 新高輪プリンスホテル 国際館パミール)
3. 佐々木秀直: <モーニングレクチャー> 脊髄小脳変性症の薬物治療の試み. 第 22 回日本神経治療学会(2004 年 6 月 24 日~25 日, 北海道大学学術交流会館 百年記念会館, 札幌)

水澤英洋

論文発表

1. 石川欽也, 融衆太, 大和田潔, 石田玄, 水澤英洋. 【遺伝性脊髄小脳変性症 遺伝子未解明の疾患を中心に】 第 16 番染色体長腕に連鎖する優性遺伝性純粋小脳失調症. 神経内科(0386-9709)60 巻 5 号 Page462-468(2004.05)

学会発表

1. 融衆太, 石川欽也, 李明順, 水澤英洋. 第 16 番染色体長腕連鎖型優性遺伝性皮質性小脳萎縮症の原因遺伝子探索. 第 45 回日本神経学会総会 (2004)
2. 石川欽也, 融衆太, 大和田潔, 石田玄, 李明順, 水澤英洋. 第 16 番染色体長腕連鎖型優性遺伝性皮質性小脳萎縮症の臨床的・神経病理学的研究. 第 45 回日本神経学会総会 (2004)
3. Mizusawa H, Ishikawa K, Owada K, Toru S, Ishida G, Gomyoda M, Sakurai N, Yoshida M, Hashizume Y: Unique purkinje cell degeneration in 16q-linked autosomal dominant cortical cerebellar atrophy. 80th Annual Meeting of the American Association of Neuropathologists, Inc. Cleveland, Ohio, USA, 2004.6.24-27
4. Sato N, Toru S, Li M, et al. The clinical characteristics and MRI findings of autosomal dominant cerebellar ataxia linked to chromosome 16. Neurology 60: Suppl 1, A471.
5. Ishikawa K, Toru S, Owada K, et al. The clinical, neuropathologic and genetic analysis of 16q-linked autosomal dominant cerebellar ataxia type III. Am J Hum Genet

鈴木康之

論文発表

1. 下澤伸行, 長瀬朋子, 船戸道徳, 近藤直実, 鈴木康之: ペルオキシソーム病の臨床と病理. 臨床と病理 2004;22(1):50-56
2. 今村 淳, 鈴木康之: X 連鎖劣性遺伝性副腎白質ジストロフィー. 日本臨床 62 巻増刊号 痴呆症学(2)—高齢社会と脳科学の進歩—389-392, 2004
3. Shimozawa N, Tsukamoto T, Nagase T, Takemoto Y, Koyama N, Suzuki Y, Komori M, Osumi T,

- Jeannette G, Wanders RJ, Kondo N. Identification of a new complementation group of the peroxisome biogenesis disorders and PEX14 as the mutated gene. *Hum Mutat* 23:552-8, 2004
4. Nagase T, Shimozawa N, Takemoto Y, Suzuki Y, Komori M, Kondo N. Peroxisomal localization in the developing mouse cerebellum: implications for neuronal abnormalities related to deficiencies in peroxisomes. *Biochim Biophys Acta.* 1671:26-33, 2004

金澤一郎

論文発表

1. Hitoshi S, Seaberg RM, Koscik C, Alexson T, Kusunoki S, Kanazawa I, Tsuji S, van der Kooy D. Primitive neural stem cells from the mammalian epiblast differentiate to definitive neural stem cells under the control of Notch signaling. *Genes Dev.* 2004 Aug 1;18(15):1806-11
2. Hazeki N, Kanazawa I. Solubilization of aggregates formed by expanded polyglutamine tract expression in cultured cells. *Methods in Molecular Biology* 277:129-137, 2004

学会発表

1. 星野将隆、田川一彦、奥田智博、植田弘子、村田美穂、小柳清光、新井信隆、水谷俊、金澤一郎、Wanker E.E, 岡澤均：ハンチントン病におけるヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)変化の検討。第45回日本神経学会総会・高輪 2004年5月12-14日
2. 田川一彦、星野将隆、奥田智博、村田美穂、金澤一郎、Eric Wnker, 岡澤均：変異型ハンチントン(mhtt)によるHsp70の小脳神経細胞に特異的な発現誘導。第45回日本神経学会総会・高輪 2004年5月12-14日
3. W.Liu, Y. Wang, E. Wada, M Murata, K. Wada, I. Kanazawa Rescue of the HD model mouse by siRNA technology: Silencing the huntingtin expression in vitro and in vivo. The Society for Neuroscience 34th Annual Meeting, San Diego, Oct 24, 2004
4. Murata M, Hasegaa K, Kanazawa I : Radmaized, double-blind study of zonisamide with placebo in advanced Parkinson's disease. 8th International Congress of Parkinson's Diseases and Movement Disorders (Rome, Italy) June 14-17, 2004

服部孝道

論文発表

1. 朝比奈正人、鈴木敦也、吉川由利子、服部孝道. 多系統萎縮症における皮膚交感神経機能. *自律神経* 2004;41(2):155-160
2. 榊原隆次. 多系統萎縮症 MSA. *難病と在宅ケア* 2004;10(5):11-15
3. Sakakibara R, Odaka T, Uchiyama T, Liu R, Asahina M, Yamaguchi K, Yamaguchi T, Yamanishi T, Hattori T. Colonic transit time, sphincter EMG, and rectoanal videomanometry in multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2004; 19: 924-9.
4. Sakakibara R, Uchida Y, Uchiyama T, Yamanishi T, Hattori T. Reduced cerebellar vermis activation during urinary storage and micturition in multiple system atrophy: 99mTc-labelled ECD SPECT study. *Eur J Neurol.* 2004; 11: 705-8.
5. Sakakibara R, Uchiyama T, Arai K, Yamanishi T, Hattori T. Lower urinary tract dysfunction in Machado-Joseph disease: a study of 11 clinical-urodynamic observations. *J Neurol Sci.* 2004; 218: 67-72.
6. Sakakibara R, Odaka T, Lui Z, Uchiyama T, Yamaguchi K, Yamaguchi T, Asahina M, Yamamoto T, Ito T, Hattori T. Dietary herb extract Dai-kenchu-to ameliorates constipation in parkinsonian patients (Parkinson's disease and multiple system atrophy). *Mov Disord.* 2004 on line.
7. Sakakibara R, Hiruma K, Arai K, Uchiyama T, Hattori T. Head-turning dizziness in multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2004; 10: 255-6.