

2004-00814A

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

2004年度 総括・分担研究報告書

2005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

2004年度研究報告書

ANNUAL REPORT 2004 OF THE RESEARCH COMMITTEE
ON THE NEURODEGENERATIVE DISEASES
OF
THE MINISTRY OF HEALTH, LABOUR AND WELFARE, JAPAN

2005年3月

March, 2005

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

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年間の研究期間の最終年度に当たります。初年度が一番の大仕事は、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、及び従来からの特定疾患、および新たに指定された疾患の「臨床調査個人票」の作成と「疾患概念と診断基準」の改訂でした。この折に、パーキンソン病関連疾患として、新たに進行性核上性麻痺と皮質基底核変性症が加えられました。一方、線条体黒質変性症は特定疾患に編入され、シャイ・ドレーガー症候群、オリ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、平成16年度からは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含めています。

初年度に、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ました。目標の一つであった進行性核上性麻痺と皮質基底核変性症、及び線条体黒質変性症は治療研究特定疾患に指定されました。また今年度は、「パーキンソン病と関連疾患の療養の手引き」を作成し、関係者、患者団体、難病ネットワーク研究会などに配布しました。

ここに平成16年度の研究成果をご報告させていただきます。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17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

神経変性疾患に関する調査研究班 班員名簿（平成17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	順天堂大学医学部神経学	教 授
	中野 今治	自治医科大学内科学講座神経内科学部門	教 授
	祖父江 元	名古屋大学大学院医学系研究科神経内科	教 授
	川井 充	国立病院機構東埼玉病院	副 院 長
	森若 文雄	北海道医療大学心理科学	教 授
	戸田 達史	大阪大学大学院医学研究科ポストゲノム疾患解析学講座	教 授
	青木 正志	東北大学病院神経内科	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	部 長
	岩崎 泰雄	東邦大学医学部附属大森病院神経内科	助 教 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臨床神経精神医学講座神経内科学	助 教 授
	梶 龍兒	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部感覚情報医学講座 神経情報医学分野	教 授
	加知 輝彦	国立長寿医療センター	副 院 長
	吉良 潤一	九州大学大学院医学研究院脳神経病研施設神経内科	教 授
	久野 貞子	国立精神・神経センター武蔵病院神経内科	副 院 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
	高野 弘基	新潟大学医歯学総合病院神経内科	助 手
	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
	内藤 寛	三重大学医学部附属病院 神経内科	講 師
	中川 正法	京都府立医科大学神経病態制御学	教 授
	中島 健二	鳥取大学医学部脳神経内科	教 授
	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	外部協力
	根来 清	山口大学医学部脳神経病態学講座	助 教 授
	野元 正弘	愛媛大学医学部臨床薬理学講座	教 授
	橋本 隆男	信州大学医学部第三内科	助 教 授
長谷川 一子	国立病院機構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 病態学講座脳神経病態学分野	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	
研究協力者	大生 定義	横浜市民病院内科	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 教 授
経理事務 担当者	草川 雅彦	三重大学財務部財務課財務第一係 〒514-8507 三重県津市江戸橋1515 TEL 059-231-9952 FAX 059-231-9025 e-mail: k-keiri@mo.clin.medic.mie-u.ac.jp	係 長

平成16年度研究班カレンダー（敬称略）

平成16年4月10日	平成15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16年7月1日	分担研究者（森松光紀・久野貞子）所属変更
平成16年7月14日	分担研究者交替（森松光紀→根来 清）
平成16年8月27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，都市センターホテル）
平成16年9月1日	分担研究者（川井 充）所属変更
平成16年9月3日	厚生科学研究費交付申請書提出
平成16年9月24日	厚労省主催 主任研究者合同説明会出席（東京，経済産業省別館） ・事業評価の導入について ・臨床調査個人票の研究利用について ・軽快者基準の導入について
平成16年10月22日	厚労省より平成16年度の研究班の編成に伴い、「線条体黒質変性症」は運動失調症に関する調査及び病態機序に関する研究班で取り扱う旨の通知あり
平成16年11月24日	平成16年度厚生科学研究費補助金決定通知書受取 4328万円（うち間接経費528万円）
平成16年12月7日	厚労省より祖父江 元教授に対しALS臨床個人調査票の使用を許可
平成16年12月10日	平成17年度厚生労働科学研究費補助金研究計画書（新規申請）提出 総額4800万円（うち間接経費800万円）
平成16年12月18～19日	班会議，研究報告会開催（東京，全共連ビル）
平成16年12月21日	厚労省より平成16年度研究費の入金 総額4328万円（うち間接経費528万円）
平成17年1月7日	平成16年度厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業） 事後評価資料厚労省へ提出
平成17年2月4日	「特定疾患治療研究事業」及び「難治性疾患克服研究」の事業評価と疾患克服に向けた今後の研究の展開についての調査結果を厚労省へ報告
平成17年2月10日	特定疾患治療研究事業における軽快者基準導入に係る検討について 厚労省へ報告
平成17年3月10日	パーキンソン病と関連疾患の「療養の手引書」発行
平成17年3月15日	財団法人ヒューマンサイエンス振興財団主催 平成16年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究推進事業研究成果発表会にて主任研究者が「パーキンソン病とパーキンソン関連疾患」の成果発表
平成17年3月31日	「神経変性疾患に関する調査研究班」2004年度研究報告書・今期3年間（2002年度～2004年度）の総合研究報告書発行

目 次

ごあいさつ	i
班構成員名簿	iii
平成 16 年度研究班カレンダー	iv
I. 神経変性疾患に関する研究班ワークショップ	1
平成 16 年 8 月 27 日 於：東京，都市センターホテル	
1. 第一部：神経変性疾患のトピックス	
2. 第二部：ミニシンポジウム：動物モデルを用いた神経変性疾患治療戦略	
3. ALS 研究サブワーキンググループによる ALS 研究プロジェクト計画について	
JaCALS Protocol(案)	
JaCALS 調査票(案)	
(Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research)	
4. 特別講演：再生医療と神経変性疾患の治療戦略	
(未発表データを含むため掲載せず)	
II. 研究報告	49
班会議 平成 16 年 12 月 18 日～19 日 於：東京，全共連ビル	
1. 総括	
2. 特定疾患臨床調査個人票から見た我が国の筋萎縮性側索硬化症患者の現状	
3. 研究報告集	
III. その他	217
1. 特定疾患治療研究事業における軽快者基準導入に係る検討について	
(平成 17 年 2 月 10 日厚労省へ提出)	
2. 「パーキンソン病と関連疾患（進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症） の療養の手引き」表紙・目次（平成 17 年 3 月 10 日発行）	
IV. 研究成果に関する一覧表	227

I. 神経変性疾患に関する 研究班ワークショップ

ワークショップ 目次

- プログラム 2

- 第一部：神経変性疾患のトピックス
 - 1. ALS の成因と AMPA 受容体サブユニット 3
郭 伸 東京大学神経内科
 - 2. パーキンソン病の新しい原因遺伝子 7
服部 信孝 順天堂大学神経学
 - 3. TLS を含めた ALS の全臨床経過について 10
林 秀明 東京都立神経病院
 - 4. ALS 長期人工呼吸器生存例の病理 16
中野 今治 自治医科大学神経内科

- 第二部：ミニシンポジウム：動物モデルを用いた神経変性疾患治療戦略
 - 1. ラット ALS モデルを用いた ALS の新しい治療法開発 20
青木 正志 東北大学神経内科
 - 2. Tg マウスを用いたハンチントン病の治療戦略 23
貫名 信行 理化学研究所脳科学総合研究センター
 - 3. 球脊髄性筋萎縮症の病態に基づく治療法の開発 26
祖父江 元 名古屋大学神経内科

- ALS 研究サブワーキンググループによる ALS 研究プロジェクト計画について 30
JaCALS Protocol (案) JaCALS 調査票 (案)
(Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research)
祖父江 元¹⁾、青木正志²⁾、中野今治³⁾、高野弘基⁴⁾ 辻 省次⁵⁾、湯浅龍彦⁶⁾
1) 名古屋大学神経内科、2) 東北大学神経内科、3) 自治医科大学神経内科
4) 新潟大学神経内科、5) 東京大学神経内科、
6) 国立精神・神経センター国府台病院神経内科

- 特別講演：再生医療と神経変性疾患の治療戦略
岡野 栄之 慶應義塾大学医学部・生理学
(未発表データを含むため 講演内容は掲載せず)

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
平成 16 年度ワークショップ
平成 16 年 8 月 27 日 (金) 10:00~17:10
都市センターホテル (東京都千代田区平河町) 6F 会議室 (601 号室)

プログラム (敬称略)

10:00~10:10 開会の挨拶 主任研究者 葛原 茂樹

—神経変性疾患のトピックス—

10:10~10:50 「ALS の成因と AMPA 受容体サブユニット」
郭 伸 (東京大学 神経内科)

司会 内藤 寛

10:50~11:30 「パーキンソン病の新しい原因遺伝子」
服部 信孝 (順天堂大学 神経学)

司会 森松 光紀

11:30~12:00 「TLS を含めた ALS の全臨床経過について」
林 秀明 (都立神経病院)

12:00~12:30 「ALS 長期人工呼吸器生存例の病理」
中野 今治 (自治医科大学 神経内科)

12:30~13:30 昼食(各自)・休憩 [※幹事会 603号室]

—ミニシンポジウム：動物モデルを用いた神経変性疾患治療戦略—

13:30~14:10 「ラット ALS モデルを用いた ALS の新しい治療法開発」
青木 正志 (東北大学 神経内科)

司会 岡本 幸市

14:10~14:50 「Tg マウスを用いたハンチントン病の治療戦略」

司会 戸田 達史

14:50~15:20 「球脊髄性筋萎縮症のホルモン療法」

司会 吉良 潤一

15:20~15:30 「筋萎縮性側索硬化症の病態に関する前向き調査について」
祖父江 元 (名古屋大学 神経内科)

15:30~16:00 コーヒーブレイク

—特別講演—

司会 葛原 茂樹

16:00~17:00 「再生医療と神経変性疾患の治療戦略」
岡野 栄之 (慶應義塾大学医学部・生理学)

17:00~17:10 閉会の辞

主任研究者 葛原 茂樹

神経変性疾患に関する調査研究班
班長：葛原茂樹
事務局：三重大学医学部神経内科 〒514-8507 津市江戸橋 2-174
TEL:059-232-1111(内線 5478) FAX:059-231-5082
E-mail:s-hensei@clin.medic.mie-u.ac.jp

ALS の成因と AMPA 受容体サブユニット

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教室

研究要旨 孤発性 ALS 脊髄運動ニューロンの選択的神経細胞死には、イオンチャネル型グルタミン酸受容体サブタイプの AMPA 受容体が中心的な役割を持ち、このチャネルを通じた Ca^{2+} 流入に伴う細胞内の Ca^{2+} 濃度上昇が深く関わっていることが予想されていたが、それを裏付ける知見は必ずしも確固としたものではなかった。我々は、AMPA 受容体の Ca^{2+} 透過性を制御し、且つ神経細胞死に関わる分子変化が ALS 脊髄運動ニューロンで生じているかどうかを検討する中で、GluR2 サブユニット Q/R 部位の RNA 編集率が ALS 脊髄運動ニューロンで有意に低下していること、これが疾患特異的・細胞選択的であることを明らかにした。動物実験からは、RNA 編集異常が神経細胞死の直接原因となることが示されており、GluR2 の RNA 編集率低下は、ALS 脊髄運動ニューロンの神経細胞死の直接原因であることを裏付けている。

ALS の病因

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は疾患概念が確立して以来 130 年以上が経過したが、病因はおろか、本疾患を特徴づける選択的運動ニューロン死のメカニズムに関してすら未解明である。ALS のごく一部をなす家族性 ALS の内 3 疾患では遺伝子異常が同定 (常染色体優性遺伝の ALS1 における SOD1 遺伝子、常染色体劣性遺伝の ALS2 における ALS2 遺伝子、常染色体優性の ALS4 における senataxin 遺伝子)^{3, 6, 21, 27}されたものの、なぜ運動ニューロンが死ぬのかというメカニズムは依然として解明されていない。

ALS の大多数をなす孤発性 ALS については、精力的な病因研究にもかかわらず病因解明につながる知見は得られず、仮説として、細胞骨格タンパク・軸索輸送タンパクの異常⁸、vascular endothelial growth factor (VEGF) の promotor を含む変異^{1, 20}、ウイルス^{16, 17}、興奮性神経細胞死などが立てられてきた。その中で、AMPA 受容体を介する興奮性細胞死は最も有力視されてきたものであり、興奮性の神経伝達物質であるグルタミン酸作動性である錐体路が、脊髄運動ニューロンを過剰に興奮させることによる細胞死を引き起こすというものである。

興奮性神経細胞死仮説と AMPA 受容体

脊髄運動ニューロンにはグルタミン酸受容体が発現しており、なかでもイオンチャネル型のサブタイプである AMPA 受容体が、速いシナプス伝達に関わり、膜の興奮性を決定する上で主要な役割を持っていると同時に、興奮性神経細胞死に関わっていることが様々な実験系で示されてきた。とくに、脊髄運動

ニューロンが AMPA 受容体を介した興奮性細胞死に脆弱であることが知られ^{22, 25, 26}、さらに細胞死に先立って過剰な Ca^{2+} 流入による細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇することが明らかにされ^{2, 15}、AMPA 受容体からの Ca^{2+} 透過性に影響を与える AMPA 受容体の分子変化が、脊髄運動ニューロンの細胞死、ひいては ALS の病因に関連している可能性が論じられてきた。実際に、ラットの脊髄クモ膜下腔にグルタミン酸受容体アゴニストを投与すると¹⁸神経細胞死が生ずるが、そのパターンはアゴニストの種類により異なり、AMPA は、短時間では非特異的^{13, 14}、少量連続長期投与では後角小細胞に選択的な神経細胞死が^{13, 19}引き起こされ、これはグルタミン酸トランスポーター阻害剤の投与でも同様であり⁷、AMPA 受容体を介した興奮性細胞死と考えられる。カニンニン酸は、短時間では、介在ニューロンと前角 ChAT 含有ニューロン¹⁴、長時間では前角運動ニューロンに選択的な神経細胞死が²⁸、アクロメリン酸は短時間では介在ニューロンに選択的な神経細胞死が引き起こされる¹⁴。これらの実験結果は、AMPA 受容体を含む非 NMDA 受容体が、その組み合わせにより様々な選択性を持つ神経細胞死を引き起こし、神経細胞死のメカニズムにきわめて重要な役割を担っていることを示している。

AMPA 受容体は、GluR1-GluR4 サブユニットで構成される heteromeric な四量体で、このうちチャネルの Ca^{2+} 透過性を決定するのは GluR2 である。AMPA 受容体に 1 つでも GluR2 が含まれると Ca^{2+} 透過性は低く、1 つも存在しないと透過性が高い。GluR2 のこのような性質は、第 2 膜ドメインにある Q/R 部位が、他のサブユニットと異なるためであ

る。すなわち GluR2 の遺伝子には、他のサブユニットと同様に、グルタミン酸 (Q) がコードされているにも関わらず、実際には、転写後に RNA 編集という修飾を受け、哺乳類の神経細胞ではほぼ 100% アルギニン (R) を発現している。R を発現した GluR2 は Ca^{2+} 透過性が低く、未編集の Q を発現した GluR2 は他のサブユニットと同様に Ca^{2+} 透過性が高い。

したがって、編集型 GluR2 を含んだ AMPA 受容体の割合が減少したり、未編集型 GluR2 を含んだ AMPA 受容体の割合が増加すると、編集型 GluR2 をサブユニットに含まない AMPA 受容体の割合が増え、AMPA 受容体チャネルの Ca^{2+} 透過性が高まる。これが神経細胞死の引き金になる、と考えられるわけ

ある。

GluR2 Q/R 部位 RNA 編集と ALS 運動ニューロン

我々は、ALS 脊髄運動ニューロンの GluR2 mRNA 発現量に有意な減少を認めないことを単一神経細胞レベルで確認した上で¹²、果たして死に行く運動ニューロンで未編集 GluR2 mRNA が増えているかどうかを確認する実験を行った。

我々が得ていた RNA 編集低下は脊髄前角組織でのものであったため²⁴、個々の運動ニューロンでの異常を反映したものであるかどうかは結論できず、運動ニューロン組織での検討が必須であった。

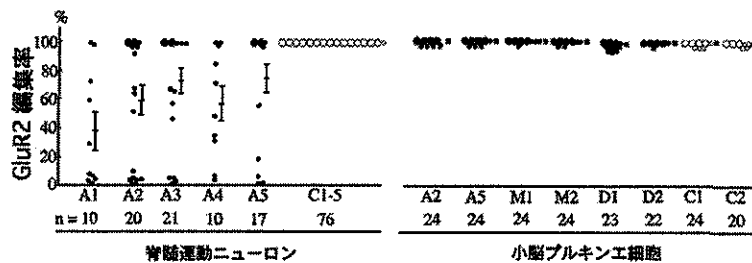


図 1 : 単一神経細胞における GluR2 Q/R 部位 RNA 編集率

各点 (大きな点は 5 細胞、小さな点は 1 細胞) は、ALS 群 (A1-A5)、コントロール群 (C1-C5) の単一脊髄運動ニューロン、および ALS、多系統萎縮症 (M1, M2)、DRPLA2 例 (D1, D2)、コントロールの単一小脳プルキンエ細胞における GluR2 Q/R 部位の RNA 編集率を表している。平均値 ± 標準誤差、解析した細胞数 (n): C1; 28, C2; 12, C3; 13, C4; 12, C5; 11。運動ニューロンでは、正常コントロール群のすべての細胞において、100%であったのに対して、ALS 群では 0%から 100%までばらつき、平均値も有意に低下していた (Mann-Whitney U test, $p < 0.001$)。プルキンエ細胞における編集率は、有意差はない (Mann-Whitney U test, $p > 0.05$)。

本研究では、単一運動ニューロン組織をヒト剖検脳・脊髄よりマイクロディセクターを用いて切り出し、その微小組織から RT-PCR により GluR2 mRNA 由来の cDNA を増幅して、編集部位を認識する制限酵素 Bbv-1 処理により生ずる消化断片の定量により編集率を算出した。ニューロンは GluR2 mRNA を比較的豊富に発現していることが分かり、50%以上 80%近くのニューロンで GluR2 mRNA を検出することができた。

その結果は、図 1 に示すように、正常対照群 5 例の運動ニューロン 76 細胞では、全例 GluR2 Q/R 部位は RNA 編集されていたのに対し、ALS 群 5 例 78 細胞では 0-100%とばらつき、平均値は 38-75%と低下していた。部位選択性を明らかにする目的で、ALS 群の小脳プルキンエ細胞、疾患特異性を明らかにする目的で、小脳変性を来す多系統萎縮症、dentato-rubral pallidolusian atrophy (DRPLA) の同細胞における編集率を測定し、

正常対照同様ほぼ 100%に保たれていることを確認した。したがって、ALS 脊髄運動ニューロンで認められる RNA 編集異常は、疾患特異的・細胞選択的な分子変化であり、本疾患の神経細胞死に直接関わっている可能性が高いと考えられる。ニューロン組織以外のコンタミは MAP2、GFAP に対する PCR でチェックし、ニューロピル組織からは GluR2 mRNA が検出できないことも確かめた。

運動ニューロンと AMPA 受容体

正常対照の単一ニューロン組織を用いた検討では、どのニューロン種においても AMPA 受容体サブユニット 4 種のうち、GluR2 が大多数を占めていることがあきらかになったが、脊髄運動ニューロンは、小脳プルキンエ細胞、大脳錐体細胞、脊髄後角細胞のいずれに比べても、AMPA 受容体サブユニット mRNA 発現レベル、GluR2 の割合とも有意に低いという特徴を持つことが分かった¹²。これは、

GluR2 RNA 編集低下による障害を受けやすくより脆弱であること、すなわち、AMPA 受容体サブユニットの Q/R 部位は、四量体形成効率⁴、細胞内小胞体 (ER) からシナプス後膜への trafficking 効率⁵を規定し、編集型 GluR2 以外のサブユニットでは Q/R 部位が Q であり、編集型 GluR2 R サブユニットより機能的 AMPA 受容体を形成しやすいという。このメカニズムが働いているとすると、僅かではあっても未編集 GluR2Q が存在すると機能的 AMPA 受容体を構成する確率が高く、Ca²⁺透過性 AMPA 受容体比率を上げることにより神経細胞死をより引き起こしやすくすることが考えられる。さらに、ヒト成人脳ニューロンでは、GluR4 c サブユニットの発現が多く、GluR2 に代わって AMPA 受容体を構成するので、機能的 AMPA 受容体に GluR2 が含まれる可能性がより低くなり⁹、これも総体として Ca²⁺透過性 AMPA 受容体の割合を増やす、すなわち興奮性細胞死への感受性を高める方向に働くと考えられる。

AMPA 受容体の RNA 編集と神経細胞死

ニューロンにおける GluR2 の RNA 編集は、ヒトを含み発生初期から 99%以上に保たれている¹⁰。GluR2 の Q/R 部位をゲノムレベルで R (すなわち編集型) を発現するトランスジェニックマウスの表現型は正常であるが、同部位に Q を発現するように操作したマウスは、ホモ接合体、ヘテロ接合体とも、生後 20 日以内に死亡した。この変異マウスの海馬錐体細胞では AMPA 受容体の Ca²⁺透過性が亢進しており、Q/R 部位の RNA 編集が神経細胞にとって非常に重要な修飾であり、未編集型 GluR2 は発生段階にかかわらず障害性に働くので、編集型 GluR2 のみを発現するようにプログラムされていると考えられる。逆に、このプログラムがうまく働かないと、細胞死、個体死を引き起こす。

ALS 疾患特異性に関しては、今回発表したデータの他に、ハンチントン病の線条体やアルツハイマー病の脳皮質などの組織レベルで、ALS 以外の神経変性疾患では病理変化の強い部分でも同部位の RNA 編集率は低下していないことを示した²³。また、悪性グリオーマの低下が報告されているが、正常対照ヒト白質でも同程度の低下がみられ¹¹、グリア細胞では AMPA 受容体の Ca²⁺透過性が細胞死とは直接的につながらないこともあり、病因的意義は ALS におけるものとは異なるといえる。

部位選択性に関しては、GluR2 Q/R 部位

編集異常動物で、運動ニューロンの脆弱性が示されている。Q/R 部位をアスパラギン(N)に置換した minigene GluR2(N)を挿入したマウスは、生後 12 ヶ月で遅発性に脊髄運動ニューロンが変性し、AMPA 受容体の Ca²⁺透過性も亢進していた。

このように、RNA 編集という生物現象が破綻することにより、活性分子である AMPA 受容体に細胞死を引き起こす機能異常が生じることが生物学的に明らかにされており、この異常がある疾患に特異的に生じている例は稀少である。機能異常が明らかであれば、治療法開発への道はより近いといえる。

RNA 編集

一般に、遺伝子から mRNA が形成される過程で、遺伝情報が書き換えられることを RNA editing (編集)と呼ぶ。RNA 編集は、転写後のコドンの挿入削除と、転写後のコドン置換がある。後者には、シトシン(C)→ウラシル(U)と、アデノシン(A)→イノシン(I)の二種類が知られ、特に A→I 置換は中枢神経系で最も活発に生じていることが、種を超えて確認されている。

A→I RNA 編集には、多塩基置換型 (promiscuous editing)と一塩基置換型があり、特に後者は、翻訳されるアミノ酸配列が変わり、生理学的性質も変化するという点から極めて重要である。既知の編集部位は、今のところ神経伝達物質受容体やイオンチャネルに集中しているが、多数の未知の編集部位が存在していると考えられている。

A→I RNA 編集は、adenosine deaminases acting on RNA (ADARs)と呼ばれる酵素によって触媒される。哺乳類では ADAR1 ~ ADAR3 の 3 種類が知られており、これらは 2 本鎖 RNA 結合部位と編集触媒部位を共通の構造として持つ。GluR2 mRNA Q/R 部位は ADAR2 により触媒されることが動物脳で示され、我々のデータではヒト脳でも同様であるとえられる¹¹。

ADARs が、1 本鎖 RNA である mRNA を編集できるのは、編集部位を含んだエクソンに隣接したイントロンに、exon complementary sequence (ECS)と呼ばれる不完全相同配列が存在しており、pre-mRNA の段階で ECS と部分的な 2 本鎖が形成されることによる。置換された I は、翻訳される段階でグアノシン(G)と同等であると見なされる。GluR2 mRNA のみが ECS をもつため、

RNA 編集を受ける。

ADAR2 のノックアウトマウスは GluR2 Q/R 部位の編集率が 10% 以下に著減し、GluR2 の RNA 編集を欠損させた変異マウスと同じく幼弱のうちに死亡してしまうが、野生型 GluR2 をコードする遺伝子の導入により、細胞死も個体の幼弱死も回避できる。こ

のことは、GluR2 mRNA 編集の低下自体が細胞、個体の生存に関わることを示しており、ALS の脊髄運動ニューロンに特異的にみられた GluR2 Q/R 部位 RNA 編集異常が直接的なニューロン死の原因であることを意味する点で病因との強い関連を示唆する。

表 1. 神経・精神疾患と RNA 編集異常

疾患名	部位	RNA 編集部位	編集異常
ALS	脊髄前角運動ニューロン	GluR 2 Q/R 部位	効率低下
悪性膠芽腫	腫瘍	GluR 2 Q/R 部位	効率低下
側頭葉てんかん	海馬	GluR 6 Q/R 部位	効率上昇
うつ病	前頭葉前部	5-HT _{2A} 受容体 D,E 部位	効率上昇
Episodic ataxia type 1**	脳脊髄	Kvl.1 S6 ドメイン	不明**

*: 正常白質組織と比較すると低下していない。

** : 本体は kv1.1 遺伝子の点突然変異であり、RNA 編集異常の関与が想定されている。

課題・展望

以上のことから、ALS における GluR2 Q/R 部位の RNA 編集異常は、編集酵素 ADAR2 の活性低下によると推定される。そのメカニズムとして、ADAR2 発現量がひとつの因子であることをつかんでいる¹¹ほかに、活性を低下させる分子修飾、促進因子の欠如、阻害因子などが想定される。

今後、この分子異常の確認による病因の解明が残された課題であるが、その正常化による特異的治療の可能性がみえてきたと考えている。

参考文献

- Azzouz, M., et al. *Nature* 429, 413-417 (2004).
- Carriedo, S. G., et al. *J Neurosci* 16, 4069-4079 (1996).
- Chen, Y. Z., et al. *Am J Hum Genet* 74, 1128-35 (2004).
- Greger, I. H., et al. *Neuron* 40, 763-774 (2003).
- Greger, I. H., et al. *Neuron* 34, 759-772 (2002).
- Hadano, S., et al. *Nat Genet* 29, 166-173 (2001).
- Hirata, A., et al. *Brain Res.* 771, 37-44. (1997).
- Julien, J. P. *Cell* 104, 581-591 (2001).
- Kawahara, Y., et al. *Mol Brain Res* 127, 150-5 (2004).
- Kawahara, Y., et al. *Dev Brain Res* 148, 151-155 (2004).
- Kawahara, Y., et al. *Eur J Neurosci* 18, 23-33 (2003).
- Kawahara, Y., et al. *J Neurochem* 85, 680-689 (2003).
- Kwak, S., et al. *J. Neurol. Sci.* 129 (Suppl), 99-103 (1995).
- Kwak, S., et al. *Brain Res.* 702, 61-71 (1995).
- Lu, Y. M., et al. *J. Neurosci.* 16, 5457-5465 (1996).
- MacGowan, D. J., et al. *Neurology* 57, 1094-1097 (2001).
- Moullignier, A., et al. *Neurology* 57, 995-1001 (2001).
- Nakamura, R., et al. *Brain Res Protocol* 1, 385-390. (1997).
- Nakamura, R., et al. *Brain Res* 654, 279-285 (1994).
- Oosthuyse, B., et al. *Nat Genet* 28, 131-138 (2001).
- Rosen, D. R., et al. *Nature* 362, 59-62 (1993).
- Rothstein, J. D., et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 6591-6595 (1993).
- Suzuki, T., et al. *Folia Pharmacol Jpn* 122, 515-526 (2003).
- Takuma, H., et al. *Ann Neurol* 46, 806-815 (1999).
- Vandenberghe, W., et al. *J Neurosci* 20, 7158-7166 (2000).
- Vandenberghe, W., et al. *J Neurosci* 20, 123-132 (2000).
- Yang, Y., et al. *Nat Genet* 29, 160-5 (2001).
- 郭 伸ほか, 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研究班 2003 年度研究報告書, pp43-45(2004)

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
平成 16 年度ワークショップ

パーキンソン病の新しい原因遺伝子
—PINK1 遺伝子変異解析—

服部 信孝^{1,2}、波田野 靖子¹、李 元哲¹、富山 弘幸¹、佐藤 健一¹、水野 美邦^{1,2}
順天堂大学医学部 ¹脳神経内科・²老人性疾患病態治療研究センター

要旨 孤発型パーキンソン病の一次的要因は、依然不明であり、その解明の有効な戦略として単一遺伝子異常で起こる遺伝性 PD の病態解明が注目されている。現在のところ 11 種類の遺伝子座がマップされ、そのうち SNCA(Park1), Park2, Park4, Park5, Park6, Park7 の原因遺伝子が単離されている。Park1 と Park4 は同じ遺伝子のため原因遺伝子としては 4 種類が単離同定されている。我々のグループは世界で 2 番目になる Park2 の原因遺伝子 *parkin* の単離に成功しており、劣性遺伝性であれば約 50%が変異を持つことが明らかにされた。本研究では、*parkin* 陰性例を中心に解析を進め、新たに Park6 の原因遺伝子 PINK1 変異を持つ家系が我が国にも存在していることが分かった。頻度的には、*parkin* 変異に次いで頻度の高いことが判明した。

A. 研究目的

パーキンソン病 (PD)の殆どは遺伝性のない孤発型である。一方で頻度的には 5-10%とされている遺伝性 PD(FPD)が存在する。PD の病態にはミトコンドリア機能低下、酸化ストレスの関与については多くの確証が存在する。ミトコンドリア機能低下に関しては、CoenzymeQ10 が PD の治療薬として注目されており進行抑制効果が期待できそうである。しかしながら、CoenzymeQ10 にしても十分な進行阻止作用があるわけではなく進行阻止あるいは神経保護作用にある薬物の開発が望まれる。そのような背景のもと単一遺伝子異常がもたらすメカニズムを明らかにすることで、PD の病態全貌を解明しようとする研究が有効な戦略として注目されている。現在、SNCA から Park11 までマ

ップされ、そのうち 4 種類の原因遺伝子が単離・同定された。我々は既に Park2 の原因遺伝子 *parkin* を単離・成功しているが、その頻度は劣性遺伝性の約 50%に達するが、残りのタイプについては依然変異を認めない。つまり *parkin* 遺伝子変異とは別の遺伝子による FPD が存在することを示している。そこで我々は *parkin* 陰性例について Park6,7,9 についてハプロタイプを決定し、新規原因遺伝子の単離を目指した。

B. 研究方法

1) *Parkin* 遺伝子変異陰性例で、明らかに劣性遺伝性が疑われる 39 家系についてハプロタイプを決定した。Park6 については、D1S483, D1S199, D1S2843, D1S2732, D1S2828, D1S478, D1S2702, D1S2734, D1S2674,

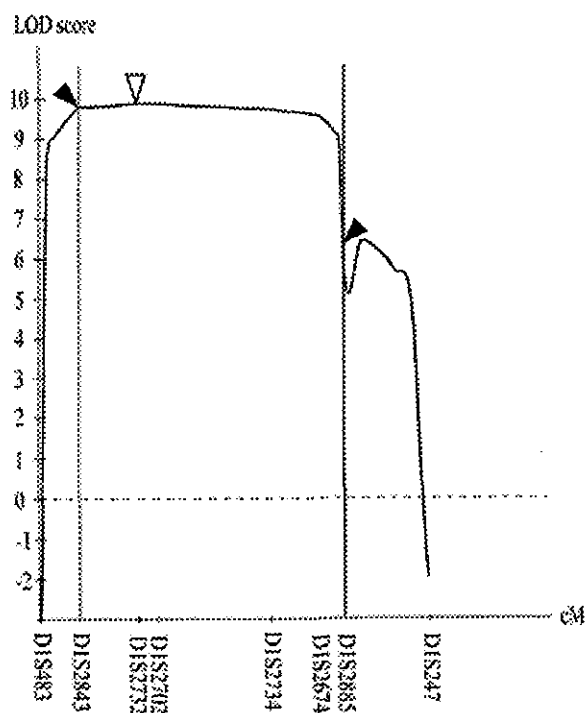
D1S2885, D1S247 について蛍光ラベルし、(CA)_n のタイピングを決定した。

2) Park7 についても同様にマイクロサテライトマーカーを用いて、ハプロタイプを決定した。

3) ハプロタイプから、連鎖の可能性の高い家系について候補遺伝子の変異解析を行った。その領域に存在する遺伝子候補について変異解析を行った。

C. 研究結果

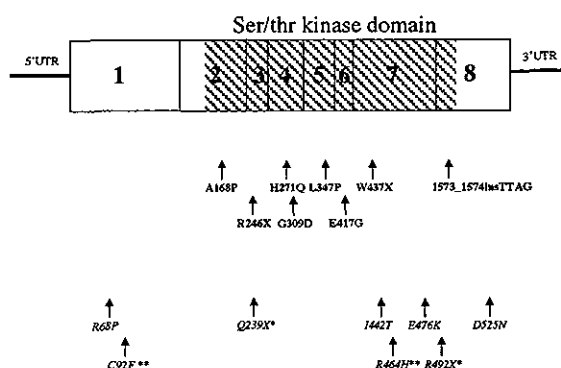
ハプロタイプからは、8 家系が Park6 に連鎖している可能性があった。LOD score は、D1S2732 でピークとなり 9.88 であった (図 1) [1]。上記遺伝子変異を探索し、原因遺



(図 1)

伝子候補として *PINK1* を同定した。しかしながら、残念なことにイタリア・Dr Valenteらのグループにより、先に報告されてしま

った [2]。そこで我々は連鎖していると思われる家系について *PINK1* 変異解析を行い、8 家系のうち 6 家系について変異を見出した [3]。最初に報告したイタリアのグループに比して変異陽性率は高かった。変異は、Ser/Thr kinase ドメインに集中していた。全ての症例はハプロタイプに一致して homozygosity を示した症例はホモ接合体を、heterozygosity を示した症例は、複合ヘテロ接合体を示した。変異型については図 2 に示す。一方、*DJ-1* については連鎖可能性のある家系は存在していたものの変異



(図 2)

*:ヘテロ接合体のみの報告。

を持つ家系は一例も存在しなかった。*DJ-1* について遺伝子多型は認められたものの蛋白の構造変化を直接的に影響与えるような変異は存在しなかった。イントロンには、いくつか遺伝子多型を認めたので、今後孤発型 PD について危険因子あるいは保護因子になりうるような遺伝子多型の探索に努める予定である。

D. 考察

39 家系の *parkin* 陰性例において *PINK1* 変

異解析を行った。結果として 8 家系が連鎖している可能性があり、実際に 6 家系で変異を認めた。劣性遺伝性の 50%が parkin 陽性であることを考えると *PINK1* 変異の陽性率は、劣性遺伝性若年性 PD の 7%が変異を持つことになる。*DJ-1* 変異を持つ症例が一例も現時点でないことから *PINK1* は *parkin* に次いで頻度の高い原因遺伝子ということになる。*PINK1* の機能については遺伝子産物にミトコンドリア移行シグナルが存在することから、正常型ではミトコンドリアに局在することが分かっている。変異型についてはミトコンドリア移行シグナル内の変異を持たないことより局在の変化は変わらないが、ミトコンドリアに対する侵襲に対し、脆弱であることが報告されている。*PINK1* の同定から、改めてミトコンドリア機能の黒質神経変性に対する役割が注目されてきたと言えよう。ユビキチン・プロテアソーム系が、ATP 依存性の蛋白分解系であること、そして酸化ストレスの重要な発生場所がミトコンドリアであることから共通メカニズムにミトコンドリアの関与していると想定できる。

E. 結論

現在、単一遺伝子異常で起こる FPD の病態説明が盛んに行われている。FPD のタイプは、最低でも 11 種類存在することから、PD といっても heterogenous な集団と言わざるを得ない。従って、多様性の集団を 1 つの方面からアプローチする戦略は効率が悪いとも

いえる。勿論、マイクロサテライトマーカーを使った Genome wide で、感受性遺伝子を探索する方法は、有効な戦略になり重要な課題であるが、病態の複雑なメカニズム解明には原因遺伝子産物の機能解明からその全貌を明らかにする手法が、よりシンプルかつ効率の良いアプローチかもしれない。

本研究では、劣性遺伝性 PD の原因遺伝子 *PINK1* 変異が我が国も存在することが分かったが、*DJ-1* 変異については、既報通り希な変異であることが分かった。更に約 50%は何れの既報された遺伝子変異を持っていないことから、新規遺伝子変異が、少なからず存在していることが想定される。更なる遺伝子単離に向けて研究を推進させる必要がある。

謝辞)

本研究は、多くの共同研究者と患者さん及び患者さんの家族の協力を得てなしたものである。

引用文献)

1. Hatano Y, et al : PARK6-linked Autosomal Recessive Early-Onset Parkinsonism in Asian Populations. *Neurology* (in press)
2. Valente EM, et al : Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in *PINK1*. *Science* 304:1158-1160, 2004
3. Hatano Y, et al : Novel *PINK1* Mutations in Early-Onset Parkinsonism. *Ann Neurol* 56:424-7, 2004

TLS を含めた ALS の全臨床経過

都立神経病院 林 秀明

(I) はじめに

現在、欧米では、主として ALS の呼吸筋麻痺をターミナルと考える ALS 観（「今までの ALS 観=The previous view of ALS」）が臨床現場で実践され、ALS の呼吸不全時にはマスクによる NIPPV (Non-invasive positive pressure ventilation) を行い、日本に比べて気管切開による陽圧人工呼吸療法(Tracheostomy positive pressure ventilation = TPPV) を行うことは少ない。そのため、欧米からは、日本での呼吸筋麻痺後の TPPV での臨床経過と療養を含めた実践の現状に関心が寄せられている⁽¹⁾。

この点で、呼吸筋麻痺後の臨床的所見とその病理像の積み重ねや共通臨床像の totally locked-in state (TLS) や minimal communication state (MCS)⁽²⁾ に対応する病理像の検討など「今までの ALS 観」に連続して上げられた新しい ALS の臨床病理像を日本での実践から構築していく ALS 医学の面での役割は大きい。更に、ALS の患者・家族の医療と福祉の面でも、呼吸筋麻痺後の医療福祉の療養環境の整備を確立していく取組に加わっていく役割も担っていると見える。しかし、今回は、主に、ALS の医学的面の呼吸筋麻痺後の臨床像について、都立神経病院での経験を中心に「TLS を含めた ALS の全臨床経過」として纏めた。

(II) 「今までの ALS 観」から「新しい ALS 観」へ

Charcot と Joffroy は 1869 年に、呼吸筋麻痺までの臨床像と呼吸筋麻痺時点での剖検病理像から、臨床病理的疾患単位として ALS を報告した。報告当時、Charcot 自身は脊髄小脳変性症や多発性硬化症などが、初めて報告された後、剖検で病理学的に確かめられる重症な典型例にそれらの疾患の枠を限定して報告されている経緯から、自分たちが初めて記載した ALS の臨床病理像の枠については同じように限定されるべきではないと警告している⁽³⁾。しかし、Charcot の死後 32 年経過した「Charcot 生誕 100 周年記念シンポジウム (1925 年)」で、発症から呼吸筋麻痺までの臨床病理像は Charcot の記載に合致することが改めて確認された。そのため、原著報告例に準じた呼吸筋麻痺までの臨床病理像を枠に、呼吸筋麻

痺をターミナル（「死」）と考える「今までの ALS 観」が確立され、現在まで長く教科書に記載されてきた。この ALS の枠は、その後、臨床的には陰性四徴 (Negative Tetrads; No ophthalmoplegia, No decubitus, No bladder and rectum disturbance, No sensory disturbance)、病的には随意運動系の上位運動ニューロン（前中心回=ベッツ細胞）と下位運動ニューロン（脳運動神経細胞、脊髄前角細胞）の直接経路変性を強調する頑い枠となり、それ以外の臨床症状や病理所見を ALS から除外することになっていった。

1980 年に都立神経病院が開設された当初も、依然として「今までの ALS 観」が硬く守られ、ALS 患者・家族に対応していた。しかし、緊急呼吸不全での救急処置としての気管内挿管が回避できない ALS で、気管切開後の TTPV 呼吸療養の患者・家族に積極的に取組まざるをえなくなった結果、私達は在宅呼吸療養を含め ALS の TTPV での長期呼吸療養が可能であることを確認することとなった。この取組みの中で、ALS では、呼吸筋麻痺後に社会生活を営んでいく上で、患者・家族には、密接な医療者との信頼関係が構築され、周囲から患者・家族を支えていく人々との互いのコミュニケーションが確保できるようにしていくことの大切さが改めて確認された。そのため、呼吸筋麻痺後の当初から「残存している患者の随意運動を如何に引き出してコミュニケーションに繋げていくか」に取組むことが重要な課題となっていた。このように、個々の患者・家族と協同的にコミュニケーション手段の開発に取組むことは、同時に ALS による各運動筋群の運動機能障害の性質と残存運動機能という ALS の臨床所見の特徴を見出すこととなり、それらは整理されて病理所見の解釈にも繋げられてきた。それらは、1984 年の長期呼吸療養報告⁽⁴⁾、1987 年⁽⁵⁾、1991 年⁽⁶⁾ と呼吸筋麻痺後の ALS 臨床像の特徴として纏められた。そして、1989 年⁽⁷⁾ には TLS 臨床像に合致した広範な病変分布を示す TLS 病理像から、ALS は臨床病理学的に全ての随意運動系を障害しうる疾患であり、発症から呼吸筋麻痺を越えた ALS の全体像は、TLS の臨床病理像に示されていることを報告した。

呼吸筋麻痺までの臨床病理像を枠に、呼吸筋麻痺を ALS

患者のターミナル（「死」）と考える「今までの ALS 観」に対し、呼吸筋麻痺を越えた臨床病理像も含む ALS の全体像を基本に、呼吸筋麻痺後の療養も考えていく ALS 観を「新しい ALS 観（The new view of ALS）」とし、ALS の古い枠から脱却して ALS 医学を考えるとともに、ALS 医療の面でも、実際の呼吸療養の現場での ALS 患者・家族への対応の理解を深める手だてにした⁽⁸⁾⁽⁹⁾。

現在は、「今までの ALS 観」による臨床病理像は、ALS の全体像の一部であり、呼吸筋麻痺までの療養に限定した「今までの ALS 観」のままでは、呼吸筋麻痺後の患者療養に対応できない。そのため、「今までの ALS 観」の ALS の硬い臨床病理像の枠を外して、「新しい ALS 観」で連続的に ALS の全体像を構築していかなければならなくなっている。この視点で、「ALS を含めた ALS の全臨床経過」を述べる。

(III) ALS は全ての遠心性の運動系が障害される運動変性疾患である

(1) 遠心性の運動系を発現する解剖学的な層的構造について

全ての遠心性の運動系を障害しうる ALS の運動症状を考えるにあたって、成人に至るまでに獲得していく遠心性運動系の層的運動発達過程を踏まえた解剖的構造を理解しておく必要がある。遠心性運動系は、(i) Voluntary motor system (随意運動系; Non-limbic motor system, Somatic motor system [身体運動系]、以下「VMS」)、(ii) Emotional motor system (情動運動系; Involuntary motor system, Limbic motor system [辺縁運動系]、以下「EMS」)、(iii) Autonomic motor system (自律運動系)、以下「AMS」) の3つの運動系が互いに機能的に連携しながら実際の運動を行っている ((iii)は(ii)に含められることが多い)。

今まで、ALS は VMS を中心に臨床観察されてきたが、VMS の運動筋群を支配する下位運動ニューロンの解剖学的部位と臨床観察上の便宜から、次のように分けて観察してきた。即ち、(7)四肢運動筋群 (Limb motor group) (イ)延髄運動筋群 (Medulla-Oblongata motor group) (ウ)橋運動筋群 (Pontine motor group) (エ)呼吸運動筋群 (Respiratory motor group) (オ)外眼運動筋群 (External ocular motor group) で、(イ) (ウ)については、TLS での

評価を除き、今までの習慣で、球筋群 (Bulbar motor group) として用いた。

各運動筋群が、円滑に随意的意図を発現するためには、上位運動ニューロンから下位運動ニューロンへの直接経路 (皮質脊髓路・橋路・延髄路など) だけでなく、中間位の前運動ニューロンを介する間接経路 (赤核脊髓路・網様体脊髓路・被蓋脊髓路・前庭脊髓路など) と EMS がともに働いて可能となっていることを理解しておくことが必要である。このことを Holstege は、別の視点の系統運動発達と個体運動発達の面から、層的に遠心性運動系を纏めている⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾。つまり、最終的に運動の実践に関与する『Basal system (premotor = The first system) と Motoneurons』に対して、VMS (The second system; 分離された運動の「lateral」と全体的に動く運動の「medial」) と EMS (The third system; 呼吸などの個別特別機能の「lateral」と運動全体の機能調整に関わる「medial」) が、協同的に働く解剖生物学的に説明している⁽¹⁰⁾。

次に、ALS の VMS, EMS, AMS への障害の特徴について述べる。

(2) Voluntary motor system (随意運動系)の障害

残存運動系からコミュニケーション手段を引き出す取組の臨床的観察から、随意運動系障害を「随意運動の残存運動の量的 (Quantity) 評価」と、「随意運動遂行時の質的 (Quality) 異常の評価」からみるのが適切と考えられた⁽²⁾。前者の重度障害が ALS の重度コミュニケーション障害の TLS であり、後者が MCS であると報告した⁽²⁾。

(A) 随意運動の残存運動の量的 (Quantity) 評価

ALS で随意運動量がゼロとなる TLS では、現在、残存している「随意的意図」を如何に表現するかの手段の開発が進められている。以下、随意運動量は、臨床的に観察される完全麻痺とそこに至らない不完全麻痺とで評価した。

(a) 各運動筋群の運動障害の特徴⁽¹³⁾

呼吸筋麻痺を越えた 49・ALS 例の呼吸筋麻痺時点を基準に、各運動筋群の不全麻痺と完全麻痺をプロットして、各運動筋群の特徴を示した。

四肢運動筋群は呼吸筋麻痺時までに全例が不全麻痺を呈するが、完全麻痺になりにくく、完全麻痺例の分布も

呼吸筋麻痺後で幅広い分布をしている。球筋群では不全麻痺も完全麻痺も呼吸筋麻痺時点に集中し、ALS では呼吸筋群と球筋群が近接して障害されることが示されている。外眼運動筋群障害は呼吸筋麻痺前では少なく、呼吸筋麻痺後に増えるが、完全麻痺は少なく、その分布は四肢運動筋群同様に幅広い。

(b) TLS 迄の各運動筋群麻痺の経過と TLS 後の遠心性運動系の障害⁽⁷⁾

呼吸筋麻痺後を含めた臨床分類⁽¹¹⁾では、TLS 例は呼吸筋麻痺までの経過が約 4 年と比較的長い「呼吸運動系先行麻痺型」も含まれていたが、発症から呼吸筋麻痺までの経過が早い傾向の「複数筋群同時麻痺型」の症例が主であった。また、最終麻痺運動筋群の多くは外眼運動筋群であるが、外眼筋群麻痺時に未だ残存していた四肢筋群と橋筋群でコミュニケーションを維持し、橋筋群が最終筋群例もあった。TLS 例の各運動筋群麻痺の経過をみると、随意運動で「随意的意図」が表現できなくなった TLS 後でも、TLS 発症時点で保たれていた不随意的な反射的眼球運動（大きな指標追跡など）や知覚刺激による反射的眼球運動（角膜刺激による眼球上転運動）も麻痺し、ALS では VMS だけでなく、障害されにくいが個体運動発達の古い不随意的や反射的運動系（EMS・AMS に含まれる）も障害されることが確かめられた⁽⁷⁾。

(B) 随意運動遂行時の質的 (Quality) 異常の評価

ALS の重度コミュニケーションのもう一つの「最小限のコミュニケーション状態」(MCS)⁽²⁾では、「随意的意図」で駆動される運動は維持されているが、随意運動が円滑に遂行できない状態になっている。その背景に、(a)随意運動の連続過程の円滑な遂行困難と、(b)解離運動症状 (Discrepant motor signs) などがあり、(a)には、(i)運動の緩徐化、(ii)運動開始遅延、(iii)運動の突然の停止 (spastic gaze fixation) が含まれ、(b)には (i)眼輪筋 (顔面神経) と上眼瞼挙筋の解離、(ii)随意運動と情動運動の解離、(iii)顎運動の随意と不随意的解離などが含まれている⁽²⁾。

(3) Emotional motor system (情動運動系)の障害

ALS の EMS の障害による臨床症状を纏めると、(A)情動の要素的運動表現の異常としての「強制泣・笑 = Forced laughing・crying」と、(B)情動運動そのものの異常としての「情動静止困難 = Disinhibition of emotional

expression」がある。

EMS は個体運動発達の古い運動系であり、ALS では障害されにくい運動系である。EMS (AMS を含む) は、Limbic motor system として系統運動発達の長い進化の歴史を辿り、その行動異常の研究には長い積み重ね⁽¹⁴⁾がある。EMS を基盤に、人間の成人の VMS を含む遠心性運動系が個体運動発達の構築されていくことを考えると、ALS の運動障害の解釈に、成人の VMS の基盤にある EMS を抜きには考えられないといえる。

(A) 情動の要素的運動表現の異常としての「強制泣・笑」

ALS での強制泣・笑は、Charcot 自身が既に、適切にその発現背景を含めて表現している⁽¹⁴⁾。---You see how the lips spread apart more than they should and how a laugh of some sort of bursts out. The laugh persists even when the emotion has long passed; see, he is still laughing. This phenomenon, which I have shown you before, is probably related to the exaggeration of tone in certain facial muscles.

ALS の VMS 障害で随意的収縮できない範囲を越えて過度に筋収縮を認める強制泣・笑は極めて興味ある事柄として、古くから多くの研究者が、局所病変⁽¹⁵⁾、発達の情動発現機序⁽¹⁶⁾、顔面表情の解離⁽¹⁷⁾等から様々の核上構造の病変仮説をだしている。

(B) 情動運動そのものの異常としての「情動制止困難」

ALS では進行する運動障害のために、神経症的、心因的情動反応の精神神経症状が生じるとされてきたが、同時期に障害されている VMS の器質的運動症状と合わせて障害部位を考えると、ALS の VMS の障害に伴い生じた EMS に関与した器質的障害に起因している可能性があると考えられた(1991 年第 33 回日本神経学会総会:「情動制止困難」の意義)⁽¹⁸⁾ (18)。

即ち、呼吸筋麻痺後 1 年以上の ALS・30 症例で「情動制止困難」を生じている症例は、高い頻度で上述の (2) (B)の VMS の質的 (Quality) 異常と、(3) (A)の強制泣・笑を伴っている。これらの症状は、EMS を基盤に、個体運動発達の周囲との関わりの中で、抑制・調整されながら新たに構築された成人の VMS が、ALS の運動障害によって、EMS 由来の症状が部分的に表面に現れてきたと考えられた。

また、一般の ALS と異なる別の疾患単位とも考えられてきた湯浅・三山型 ALS 例の自験例での臨床症状と「情動制止困難」の症状との類似は、ALS による同じ症状をみていると考えた⁽¹³⁾⁽¹³⁾。次に、ALS の「情動制止困難」と、湯浅・三山型 ALS の臨床症状の特徴と、両者の類似性とその意味づけについて述べる。

(a) ALS の「情動制止困難」の臨床的な特徴 (5 項目)

(i) あることにこだわると他に転嫁できず、繰り返す(滞続症状・保続症状)。(ii) ある状況に戻れるまで強く要求するとか、ある状況以外の状況に変更されるのを頑なに拒否する。そこから離れられない(固着、執着症状)。ある状況にいないと不安となり(破局状況)、不安を乗り切るためにあることに「強迫的」にしがみつく。(iii) 周囲を自分の一部と考え、自分の行為は他人に迷惑をかけているという自覚がない。自分と区別した他人の存在がなくなり、他人からは身勝手、我儘等と見られる。「病識がないと評価される」(自分と周囲社会との解離)。(iv) 訴えは自分の身体障害に関与した身体異常(障害の進行の自覚、合併症による体調の変化など)や周囲・環境の変化(夜間に付き添いが帰る、部屋の変化など)など「具体的」な現実的な問題であり、抽象的な問題ではない(具体的にしか捉えられない)。(v) 一度生じると、不安定状態となり安定するまで暫くその状態が続き僅かのごとで繰り返される。正常では抑制される(耐えられる)程度のごとでも抑制されず、日常の言動に表れやすくなっている(生体の状態が不安定になりやすい)。

しかし、「情動静止困難」の状況になっていない時は、文字盤、ワープロ、家族との対応も含めて普通にできる。

(b) 湯浅・三山型 ALS の臨床症状 (5 項目)

(i) 固執・執着性が強く、言動に転換性がなく同じこと(買物、病気の訴えなど、日常行動、会話、書字を含めて)を繰り返す(滞続症状・保続症状)。(ii) 関心幅が狭く、その関心事のみに執着する。それは現実的で具体的問題であり間違ったことではないが、それに捉われてその枠から出られない。(iii) 自分本位で他人への迷惑を考えず、社会性が失われている。「自分の思ったこと」を「自分のペース」で「すぐに実行しない」と待てないで、近くで察知できる周囲のものを手当たり次第使って自分勝手にやっけてしまい、他の手が入ると払いのけたり、叩い

たり拒否的になる(入浴、シャワー、点滴、ブライザーなどの処置、経管栄養の時間や量など)。その時は、自分の訴えのみ主張して他人からの指示に従わない。(iv) 一度気になることが生じると、安定化するまでしばらく続く(ベッドや自分の体の位置、痰の吸引、投薬時間など)。(v) 抽象的創造的行動はできないが、具体的なことになるとできる。(例えば、今そこにはいない家族には全く感心を示さないが、実際に家族と一緒にいる時(具体的に接触できる場面の家族)は思いやって不安定な状況が安定化することが多い(3/4 で息子の話で関心なかったが、実際に来ると落ち着き、帰る時は一緒に帰ると付いていってしまう)。

基本的には接触障害はなく、医師の診察には協力的である。しかし、日常生活では、(i)-(v)が病的に前面に出てくる。

(c) 両者の類似性とその意味

湯浅・三山型 ALS と ALS の部分症状として捉えた「情動制止困難」の症状は、臨床症状から互いに連続し重なり合った同じ ALS の症状と考えられた。その基本は「対応できない慣れない環境が変わることを頑なに拒否し、具体的なことに強迫的に固着・執着し、周囲の状況への配慮ない行動をする」という行動異常が核となる症状で、湯浅・三山型 ALS 症例では VMS に障害が少ないために、EMS の症状として「情動静止困難」が行動異常として身体に表現されたと考えられた。

この症状も、個体運動発達を基盤にした ALS の障害の特徴を運用して説明される。K.Goldstein⁽¹⁹⁾は、「本質的なものを取り出す能力」が、『幼児期の刺激に体全体で具体的、直接的に反応し、分離し秩序だった必要な行動がとれない未熟な状態』(具体的態度: Concrete attitude)から、『個々の反応相互の関係やそれらと全体との問題など「本質的なものを取り出す能力」をもった状態が成人になるまで周囲を囲む社会生活の中で獲得される』(抽象的態度: Absolute attitude)としている。この抽象的態度に ALS の核上性の障害が加わり、具体的態度として共通に表現された状態像と考えると ALS の行動異常は説明できる。

(3) Autonomic motor system (自律運動神経系の障害)

AMS は ALS では障害されないとされてきたが、先ず、