

200400814-B

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

3年間の総合研究報告書 (2002年度～2004年度)

(平成14年度～平成16年度)

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

2002年度～2004年度 総合研究報告書

(平成14年度～平成16年度)

3YEARS' SUMMARY REPORT 2002～2004 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

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 年間の研究期間の成果をまとめました。本研究班は神経変性疾患の大部分、すなわち運動ニューロン疾患（筋萎縮性側索硬化症 [ALS]、球脊髄性筋萎縮症）、パーキンソン病とパーキンソニズム（進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、線条体黒質変性症）、ハンチントン病、脊髄空洞症、ライソゾーム病を対象疾患としています。疾患の種類と研究方法が多岐にわたるために、班員も各分野の専門家を網羅した結果、全国各地から 30 名余という大所帯ですが、全員が協力して班全体のプロジェクト研究と分担研究者ごとの個別研究に取り組んできました。

初年度に、3 年間の目標として次の 3 項目をあげ、個別研究に加えて分科会を作り、全体研究にもプロジェクト研究を取り組みました。

1. 神経変性疾患の原因と病態の研究（主として個別研究）：古典的研究手法と新しい分子生物学的研究手法を結合して、多角的多面的研究を推進する。
2. 研究班全体で取り組むプロジェクト研究：ALS と運動ニューロン疾患、パーキンソン病とパーキンソニズム、遺伝子、疫学と QOL の 4 課題について全国規模で取り組み、疫学、診断法と診断基準の確立、臨床評価、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の拡大：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疾患概念が確立されたことを受け、特定疾患治療研究事業対象疾患指定を目標に実態調査と診断基準作成を行う。

これまでの活動の成果として、平成 15 年度からは、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、線条体黒質変性症の 3 疾患が新たに治療研究特定疾患に指定されました。個別研究面でも、家族性パーキンソン病の遺伝子研究、孤発性 ALS の運動ニューロンの分子レベルでの受容体異常の発見、球脊髄性筋萎縮症のホルモン依存性病態の発見と治療法の開発、紀伊半島の ALS 研究、トランスジェニックマウスを用いたハンチントン病の病態解明と治療法開発など、国際的に反響を呼ぶ高い質の研究も多数報告されました。

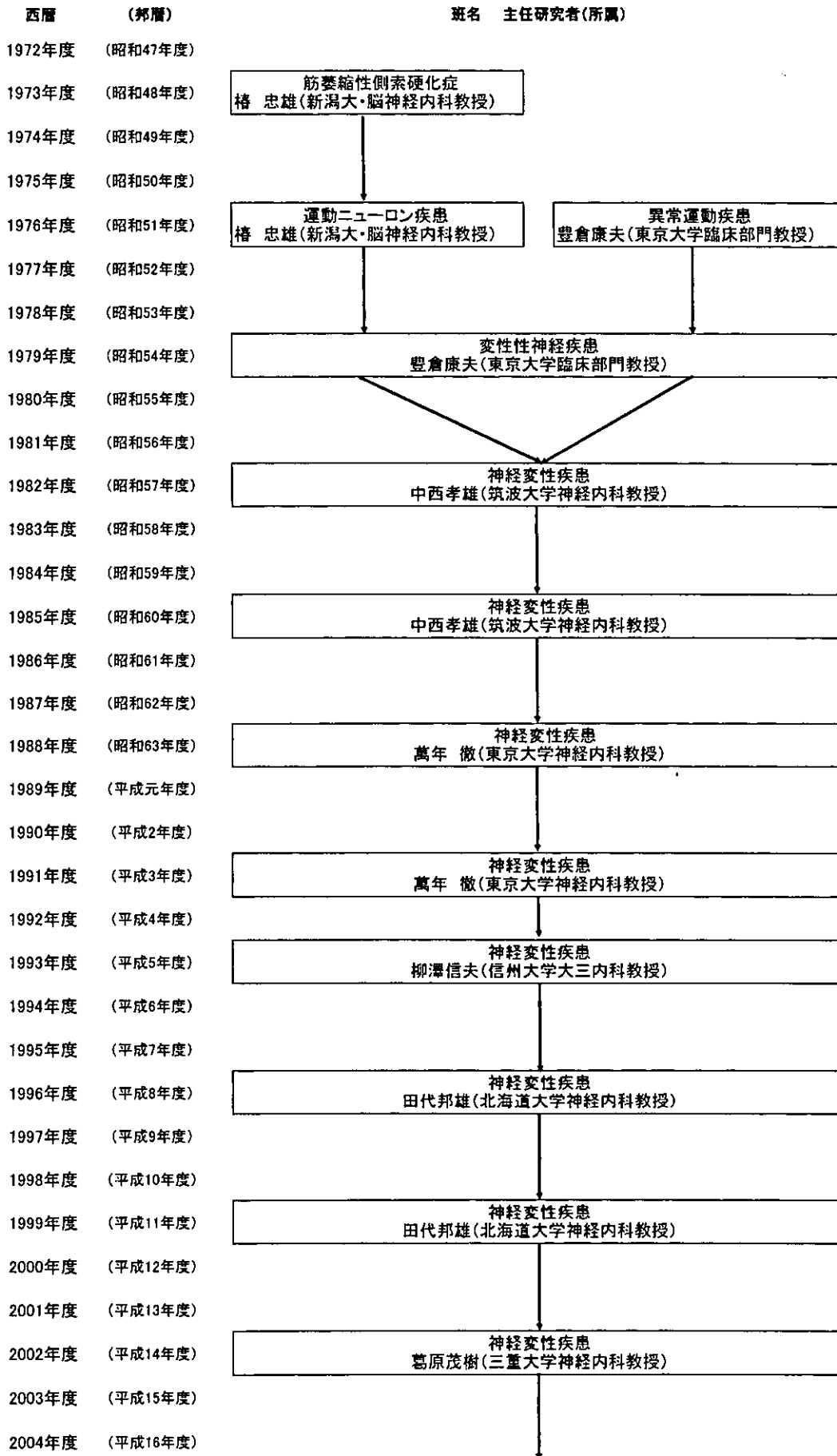
最終年度には、医療の現場で役立てていただくことを目的に、「パーキンソン病と関連疾患の療養の手引き」を作成して、関係諸団体に配布しました。これらの成果は、財団法人ヒューマンサイエンス振興財団主催の平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究推進事業研究成果発表会で発表の機会を与えていただきました。

これまで各年度毎の研究報告書を刊行してきましたが、本報告書では、主任研究者が 3 年間の研究の全体の流れとまとめを執筆し、各分担研究者には代表的研究成果を執筆していただきました。ご批判とご意見をいただければ幸いです。

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 変遷一覧



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

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	助教授
	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	助教授
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15年度厚生科学研究費補助金交付額確定通知書 4800万円
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）

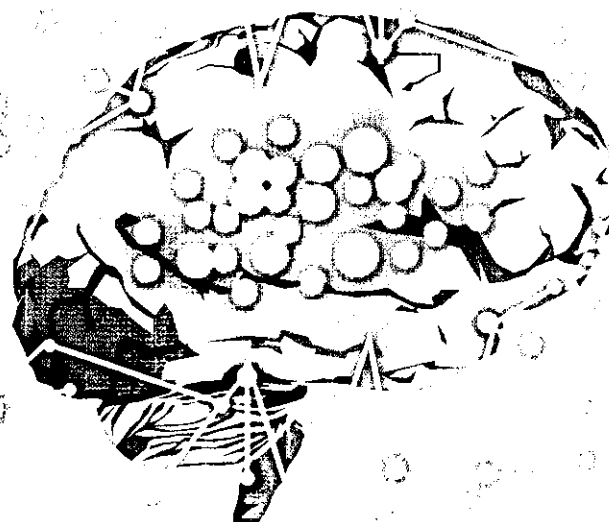
神経変性疾患に関する調査研究班 班員名簿 (平成17年3月現在)

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	加-ポ-ルカ-
	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	横浜市立市民病院神経内科	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「療養の手引き」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

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



厚生労働科学研究費補助金難治疾患克服研究事業
神経変性疾患に関する調査研究班

難治性疾患克服研究の成果

研究が未来を、成果が笑顔を生む

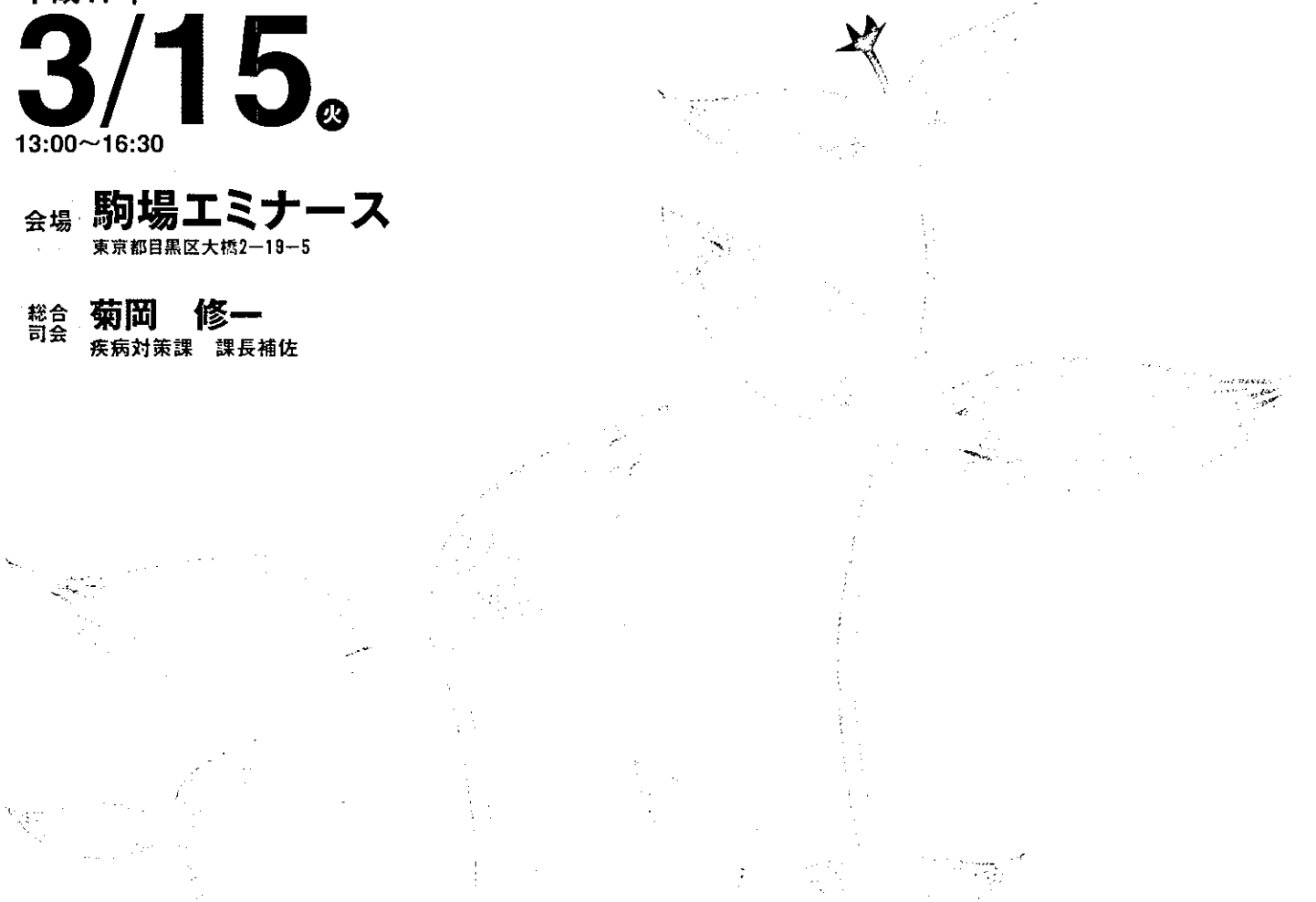
平成17年

3/15

13:00~16:30

会場 **駒場エミナース**
東京都目黒区大橋2-19-5

総合司会 **菊岡 修一**
疾病対策課 課長補佐



13:00~13:10

玉置香穂

(財)ヒューマンサイエンス研究所 理事長 竹中 治治

13:10~13:55

難治性突発性聴覚障害に関する調査研究

慶應義塾大学医学部 内科 教授 日比 紀文

13:55~14:40

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の
病因・病態に関わる新しい治療法の開発研究

東北大学大学院医学研究科神経科学講座神経内科学分野 教授 赤山 泰人

14:40~15:00

パーキンソン病とパーキンソン関連疾患の研究

三井大学医学部付属病院 病院長 島東 茂樹

15:45~16:30

難治性自己免疫疾患の病因と新しい治療戦略

北海道大学大学院医学研究科 病態内科学講座・第三内科 教授 小池 隆夫

申し込み方法

氏名(ふりがな)、電話番号、職業を明記の上、ファックスにてお申込み下さい。当日受付にてお名前をお伺いいたします。
※十分に余裕はご用意しておりますが、席に限りがございますので、当席の都合にはお申し込みのない方は入場をお断りする場合がございますので、予めご了承下さい。

【申込締切】

平成17年3月11日(金)

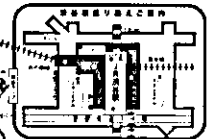
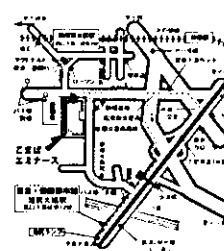
(※)03-3663-0448 FAX 03-3663-0448

【申し込み先】

▶ファックス 03-3663-0448

【お問い合わせ先】

財団法人ヒューマンサイエンス研究所
担当者:山下 剛一 電話:03-3663-8841



主催：財団法人ヒューマンサイエンス研究所

協賛：(株)アール・エス・ビー・ホールディングス

ホームページアドレス <http://www.human-science.or.jp>

目次

ごあいさつ	i
神経変性疾患に関する調査研究班 変遷一覧	iii
各年度の研究班員名簿と活動カレンダー	iv
I. 3年間(2002年度～2004年度)の研究総括	
1. 主任研究者(事後評価用資料として厚労省へ提出)	3
2. 分担研究者	10
II. 各年度の総括研究報告と研究成果に関する一覧表	
1. 平成14年度(2002年度)	136
2. 平成15年度(2003年度)	168
3. 平成16年度(2004年度)	204
III. 発足時から現在までの事業評価と今後の研究の展開について (1973年度～2004年度 31年間の研究総括として厚労省へ提出)	
1. 難治性疾患克服研究の対象疾患	242
(筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、 進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、球脊髄性進行性萎縮症、脊髄空洞病)	
2. 特定疾患治療研究事業の対象疾患	264
(筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、 進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症)	

I . 3 年間(2002 年度～2004 年度)の
研究総括

3年間の研究総括 目次

1. 主任研究者報告書(事後評価用資料として平成17年1月7日に厚労省へ提出)	3
---	---

同 資料 (10件)	10
------------	----

- ①葛原茂樹： 紀伊半島とグアム島に多発する筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン痴呆複合 (ALS/PDC)
- ②郭 伸： 単一運動ニューロンの GluR2 RNA 編集率
- ③青木正志： 臨床的特徴のある SOD1 遺伝子変異を導入したトランスジェニック (Tg) マウスの作製
- ④祖父江元： ホルモン依存性病態に基づく SBMA の治療法開発
- ⑤林 秀明： 呼吸筋麻痺を通じた ALS の全経過
- ⑥長谷川一子： 相模原パーキンソニズムの原因遺伝子の同定
- ⑦水野美邦： パーキンソン病の発症機序と治療
- ⑧中野今治： パーキンソン病と筋萎縮性側索硬化症の遺伝子治療と再生医療
- ⑨橋本隆男： パーキンソン病のジスキネジアに対する定位脳手術効果の問題点と対策
- ⑩森若文雄： パーキンソン病患者の主観的 QOL 向上には

2. 分担研究者報告書・解説資料

・水野美邦： パーキンソン病の発症機序と治療	21
・中野今治： パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症の遺伝子治療、再生治療	24
・祖父江元： 筋萎縮性側索硬化症、球脊髄性筋萎縮症の分子生物学的研究	29
・川井 充： 神経変性疾患における効用値 QOL 測定の妥当性	33
・森若文雄： パーキンソン病の QOL 評価	36
・戸田達史： パーキンソン病と関連疾患の遺伝子多型と発症リスクの研究	38
・青木正志： 臨床的特徴のある変異 SOD1 を導入したトランスジェニックマウス による ALS モデルの作製とその病態の解析	41
・阿部康二： ALS の病態解明と治療法の開発	43
・荒崎圭介： 運動単位推定数 (MUNE) による ALS の症状の定量的解析	46
・岩崎泰雄： 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の治療薬開発に関する研究	50
・岡本幸市： 神経変性疾患の病態解明に関する研究	55
・郭 伸： 単一運動ニューロンの GluR2 RNA 編集率	58
・梶 龍児： 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) に対する治療	61

・加知輝彦：	パーキンソン病における視覚認知機能-----	64
・吉良潤一：	大脳基底核運動回路と小脳-大脳運動回路のネットワーク解析-----	68
・久野貞子：	神経変性疾患克服のための調査研究-----	71
・近藤智善：	パーキンソン病(PD)の病態解析と治療法の開発 筋萎縮性側索硬化症(ALS)の疫学的研究-----	75
・下濱 俊：	ドーパミンニューロン死およびレビー小体形成とプロテアソームとの関係-----	79
・高野弘基：	神経変性疾患の疾患感受性遺伝子の探索-----	82
・高橋 均：	神経変性疾患の病理学的研究-----	85
・内藤 寛：	Spike-triggered averaging 法による MUNE の臨床応用-----	89
・中川正法：	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、 遺伝学的検討と治療法の開発-----	92
・中島健二：	パーキンソン病，筋萎縮性側索硬化症の分子病態と治療に関する研究-----	95
・貫名信行：	ハンチントン病の病態解析-----	98
・根来 清：	皮質基底核変性症等のパーキンソン症候群の臨床研究・画像研究-----	104
・野元正弘：	神経変性疾患の合理的かつ効率的な薬物治療の確立-----	107
・橋本隆男：	大脳基底核疾患の運動障害に対する定位脳手術の効果と機序に関する研究-----	116
・長谷川一子：	相模原パーキンソニズムの原因遺伝子の探索-----	119
・林 秀明：	運動ニューロン疾患(PLS, SPMAを含む、いわゆる「ALS」)の臨床的、病理学的研究--	122
・水澤英洋：	siRNAを用いた家族性筋萎縮性側索硬化症(ALS)の遺伝子治療 DJ-1変異によるParkinson病の発症機序の解明-----	124
・水谷智彦：	神経変性疾患における神経病理学的研究-----	127
・湯浅龍彦：	進行性核上性麻痺の臨床的研究-----	132

研究課題：神経変性疾患に関する調査研究班

課題番号：H14-難治-15

主任研究者：葛原茂樹 三重大学医学部神経内科

分担研究者：水野美邦 他 31 名（別紙）

1. 研究目的

原因不明で治療法が未確立の難病である神経変性疾患の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）、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）、球脊髄性進行性筋萎縮症（SBMA：Kennedy 病）、脊髄空洞症、ライソゾーム病の9疾患について、その原因の解明、治療法と予防法の確立、疫学的調査を行い、医療に役立てる。アンダーラインの疾患は特定疾患治療研究事業対象である。

2. 研究方法

稀少疾患が多いので、全国各地に分担研究者を配置し、疫学、臨床医学、遺伝学、分子生物学、動物実験など、あらゆる方法を駆使して、原因の解明、病態解析、治療・予防法を研究している。重点疾患の分科会として ALS 分科会、PD 分科会、疫学・QOL 分科会を組織し、共同研究計画と項目を定め、全班員が協力して疫学、臨床調査、検体提供などに組織的に取り組んでいる。

（倫理面への配慮）

患者を対象とする場合には、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」「疫学的研究」「臨床研究」に関する倫理指針を遵守し、人権と個人情報保護に配慮し、十分なインフォームドコンセントを得て実施している。

3. 研究結果及び考察

調査研究活動の成果として、本班で担当していた PSP、CBD、SND の3疾患が、平成15年度から特定疾患治療研究事業に追加され、難病患者、家族、医療関係者に朗報

となった。新入3疾患、および ALS、PD、HD の診断基準と臨床調査個人票の作成・改訂は全班員が分担し、疫学研究と症状の評価研究にも活用できる内容に改善された。

ALS：ALS 分科会を中心に臨床個人調査票を疫学的に解析し、それに基づいて我が国における家族性 ALS の遺伝子型・臨床像・病理所見・疫学の研究を開始した。代表的個別研究には、紀伊半島の ALS・パーキンソン痴呆複合の研究（資料1）、孤発性 ALS の運動ニューロン死の原因を示唆する AMPA 受容体 GluR2RNA 編集率低下の発見（資料2）、家族性 SOD1 遺伝子導入による ALS ヒトモデルの作成（資料3）、テストステロン分泌抑制ホルモン投与による SBMA 遺伝子導入マウスの治療の成功とヒト患者への臨床治験開始（資料4）がある。人工呼吸器装着患者が多い我が国の実情を反映して、呼吸筋麻痺以後の ALS の病態の研究も注目される（資料5）。

パーキンソン病：我が国で発見された家族性パーキンソン病の原因と病態の解明が進んだ：①優性遺伝の相模原パーキンソニズムの遺伝子座決定（資料6）、②劣性遺伝の若年性パーキンソニズムの原因遺伝子 parkin がコードする蛋白はユビキチン・プロテアソーム系に関与していることの解明と、遺伝子導入による蛋白分解機能修復を介してのパーキンソン病治療の試み（資料7）。アデノ随伴ウイルスベクターによるドパミン合成酵素遺伝子導入による治療が霊長類実験で成功し、ヒト患者への臨床治験が計画されている（資料8）。パーキンソン

病の定位脳手術において的確で有効な手術成績を目指す手法と部位の研究（資料9）や、患者 QOL 影響因子の解析とそれを利用した QOL 向上のための改善事項の提唱（資料10）が行われた。

この他にも多数の研究成果があるが、これらは個別研究にも全班員が症例や検体の提供を行うことによって成し遂げられたものである。

4. 評価

1) 達成度について

対象疾患が多く、具体的目標を立てにくい中であって、分科会主導による班全体のプロジェクトおよび個別研究とも、当初目標をほぼ達成している（90%）。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

紀伊半島の ALS パーキンソン痴呆複合の研究、孤発性 ALS の GluR, AMPA 受容体の研究、SBMA のホルモン治療、家族性パーキンソン病（優性相模原型と若年劣性型）の臨床病理的研究と遺伝子解析は、世界的に高い学術的評価を得ている。遺伝子導入マウスや MPTP サルを用いた ALS、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病の治療開発研究と一部の成功例は、今後のヒト疾患治療応用に希望を与えている。呼吸筋麻痺後の ALS 患者の病態研究や、パーキンソン病患者の定位脳手術研究、QOL の研究は、医療現場の要望と期待に応える内容である。また、平成 16 年度中に、患者・介護者向けの「療養の手引き」の発行を予定している。

3) 今後の展望について

新しい臨床調査個人表を活用した疫学的研究を全対象疾患について開始し、国民のニーズに応える神経難病研究のあり方と目標を検討する。個別研究を推進すると共に、臨床治験実施、臨床データや臨床検体の収集には全班員が協力することによって、迅

速な研究推進と成果の医療現場への還元を促進する。研究対象疾患でありながら、治療研究対象疾患でない神経難病については、患者・家族の期待に応え、研究成果のヒトへの応用研究実施のためにも、治療研究事業追加を目指して調査研究活動を展開する。

4) 研究内容の効率性について

本研究班は、疾患の種類が多く、しかも稀少疾患であることを補うために、日本全体をカバーするように分担研究者を配置した結果、研究者 1 件当たりの研究費は少ない。しかし、夏のワークショップと冬の研究発表会を通じて研究者間の交流と協力が促進され、班会議の長所が活かされて、大きな成果が得られている。また、他の関連研究班や神経難病患者会ともよい連携が保たれている。従って、効率性は極めてよいと考える。

5. 結論

本研究班は、原因・病態・治療予防法のいずれもが未解明の 9 疾患を対象としているが、原因遺伝子の発見とその機能、臨床病態の研究、実験動物を用いた治療法の開発、研究成果のヒトへの適用計画など、大きな成果をあげ、その一部は既に臨床治験が開始されている。これらの成果は、全国から多数の各分野の神経変性疾患研究者を網羅し、共同研究を実施している本研究班の特色を生かすことに得られたものであり、今後も継続されるべきであると考ええる。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表	771 件
原著論文による発表	198 件
それ以外 (レビュー等) の発表	458 件

2) 海外

口頭発表	179 件
原著論文による発表	476 件
それ以外 (レビュー等) の発表	99 件

そのうち主なもの

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

論文発表

1) Kokubo Y, Kuzuhara S. Neurofibrillary tangles of residents in ALS and parkinsonism-dementia complex focus in Kii, Japan. Neurology. 2004;63:2399-2401.

2) Arai H, Furuya T, Miura M, Mizuno Y and Mochizuki H. Caspase-11 Mediates LPS-induced Substantia Nigral Dopaminergic neurodegeneration in Mice. The mechanism of LPS-induced Dopaminergic Cell Death. JBC. 2004;79(49): 51647-51653.

3) Katsuno M, Adachi H, Tanaka F, Sobue G. Spinal and bulbar muscular atrophy: ligand-dependent pathogenesis and therapeutic perspectives. J Mol Med. 2004 ;82:298-307.

4) Momose Y, Murata M, Kobayashi K, Tachikawa M, Nakabayashi Y, Kanazawa I, Toda T. Association studies of multiple candidate genes for Parkinson's disease using single nucleotide polymorphisms. Ann Neurol. 2002;51:133-136.

5) Tobisawa S, Hozumi Y, Arawaka S, Koyama S, Wada M, Nagai M, Aoki M, Itoyama Y, Goto K, Kato T. Mutant SOD1 linked to familial amyotrophic lateral sclerosis, but not wild-type SOD1, induces ER stress in COS7 cells and transgenic mice. Biochem Biophys Res Commun. 2003;303:496-503.

6) Nagano I, Murakami T, Shiote M, Manabe Y, Hadano S, Yanagisawa Y, Ikeda J-E, Abe K. Single-nucleotide polymorphisms in uncoding regions of ALS2 gene of Japanese patients with autosomal-recessive amyotrophic lateral sclerosis. Neurol Res. 2003;25:505-509.

- 7) Arasaki K, Kato Y, Hyodo A, Ushijima R, Tamaki M: Longitudinal study of functional spinal alpha motor neuron loss in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2002;25:520-526.
- 8) Iwasaki Y, Iguchi H, Ichikawa Y, Igarashi O, Kawabe S, Kiyozuka T, Maruyama M, Ikeda K, Fujioka T. Fatigue and depression are associated with poor quality of life in ALS. *Neurology* 2003;61:872.
- 9) Fujita Y, Okamoto K, Sakurai A, Kusaka H, Aizawa H, Mihara B, Gonatas NK: The Golgi apparatus is fragmented in spinal cord motor neurons of amyotrophic lateral sclerosis with basophilic inclusions. *Acta Neuropathol* 2002;103:243-247.
- 10) Kawahara Y, Ito K, Sun H, Aizawa H, Kanazawa I, Kwak S. RNA editing and death of motor neurons. *Nature*. 2004;427:801.
- 11) Ito K, Nagano-Saito A, Kato T, Arahata Y, Nakamura A, Kawasumi Y, Hatano K, Abe Y, Yamada T, Kachi T, Brooks DJ: Striatal and extrastriatal dysfunction in Parkinson's disease with dementia: a 6-[18F]fluoro-L-dopa PET study. *Brain* 2002; 125: 1358-1365.
- 12) Taniwaki T, Okayama A, Yoshiura T, Nakamura Y, Goto Y, Kira J, Tobimatsu S. Reappraisal of the motor role of basal ganglia: a functional Magnetic Resonance Imaging study. *Journal of Neuroscience*. 2003; 23(8): 3432-3438.
- 13) Kuno S, Mizuta E, Yamasaki S, Araki I. Effects of pergolide on nocturia in Parkinson's disease : three female cases selected from over 400 patients. *Parkinsonism and Related Disorders* 2004; 10:181-187.
- 14) Miwa H, Kubo T, Morita S, Nakanishi I, Kondo T: Oxidative stress and microglial activation in substantia nigra following striatal MPP+. *Neuroreport* 2004;15:1039-1044.
- 15) Sawada H, Kohno R, Kihara T, Izumi Y, Sakka N, Ibi M, Nakanishi M, Nakamizo T, Yamakawa K, Shibasaki H, Yamamoto N, Akaike A, Inden M, Kitamura Y, Taniguchi T, Shimohama S. Proteasome mediates dopaminergic neuronal degeneration, and its inhibition causes alpha-synuclein inclusions. *J Biol Chem* 2004; 279:10710-10719.
- 16) Yanase D, Komai K, Hamaguchi T, Okino S, Yokoji H, Makifuchi T, Takano H, Yamada M. Hereditary spastic paraplegia with frontal lobe dysfunction: A