

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表	8件
原著論文による発表	0件
それ以外 (レビュー等) の発表	4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) 荒崎圭介: 運動単位推定数 (MUNE) の原理と応用。神経内科 60(3):273-280, 2004
- 2) 荒崎圭介: 運動単位推定数 (1) - その算出原理 -。臨床脳波 46(4):244-253, 2004
- 3) 荒崎圭介: 運動単位推定数 (2) - 神経疾患における変化 -。臨床脳波 46(5):306-314, 2004

学会発表

- 1) 荒崎圭介、加藤幸恵、玉城允之、兵頭 亮、牛島良介: Microstimulation による運動単位推定数 (MUNE) と多点刺激による MUNE の比較について。第 43 回日本神経学会総会、札幌、5月29日、2002年
- 2) 荒崎圭介: MUNE の原理および microstimulation 法による MUNE の臨床応用。第 32 回日本臨床神経生理学会学術大会、シンポジウム 17. 運動単位推定数 (motor unit number estimate)、福島、11月15日、2002年
- 3) 荒崎圭介: 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の自然経過の定量化と解析。第 44 回日本神経学会総会、東京、5月15日、2003年
- 4) 荒崎圭介、市川靖充、小倉直子、兵藤亮、牛島良介: Intraneural microstimulation 法 (INS) と多点刺激法 (MPS) による運動単位推定数 (MUNE)。第 34 回日本臨床神経生理学会学術大会、東京、11月17日、2004年

2) 海外

口頭発表	2件
原著論文による発表	2件
それ以外 (レビュー等) の発表	3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) 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 25:520-526, 2002
- 2) Arasaki K, Hyodo A, Nomoto N, Tamaki M, Ushijima R: An exponential loss of functional spinal alpha motor neurons starts at the onset of clinical symptoms

in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Neurology 60(Suppl 1):A408, 2003.

3) Arasaki K: MUNE by intraneural microstimulation and the effects of averaging of unitary muscle action potentials. In: Motor Unit Number Estimation, Ed. Bromberg M, Elsevier Sciences B.V., Holland, pp 46-50, 2003

4) Arasaki K: Correlation between MUNE obtained by the intraneural microstimulation technique and the Appel clinical rating scale. In: Motor Unit Number Estimation, Ed. Bromberg M, Elsevier Sciences B.V., Holland, pp 253-257, 2003

5) Arasaki K: MUNE by intraneural microstimulation: animal studies. In: Motor Unit Number Estimation, Ed. Bromberg M, Elsevier Sciences B.V., Holland, pp 308-313, 2003

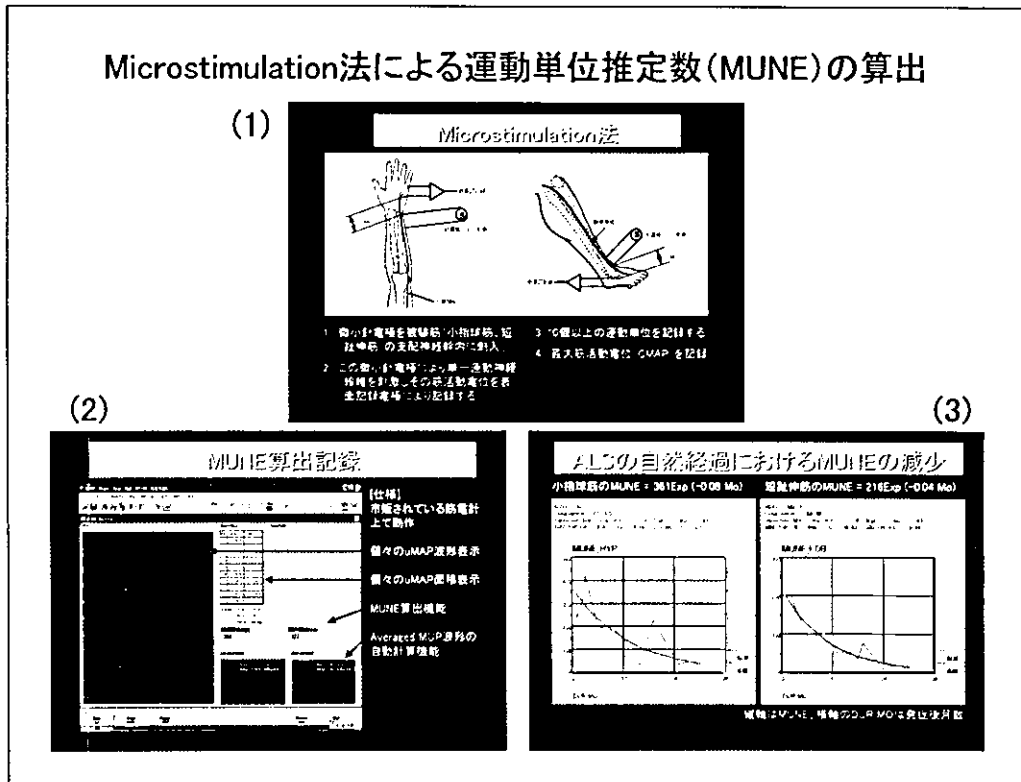
学会発表

1) Arasaki K, Hyodo A, Nomoto N, Tamaki M, Ushijima R: An exponential loss of functional spinal alpha motor neurons starts at the onset of clinical symptoms in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). The 55th American Academy of Neurology, Honolulu, HI, USA, 3月3日, 2003年

2) Arasaki K: Natural course of ALS from MUNE's point of view. 2nd International Meeting on Visual and Neuromuscular Disorders, Havana, Cuba, 9月24日、2003年

7. 知的所有権の出願・取得状況（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



運動単位推定数(MUNE)を用いると、ALSスコアの代わりにALSの病態を定量的に表現できる。本研究では、我々が考案したmicrostimulation法によるMUNEを用いた。

(1) まずmicrostimulation法によるMUNEを求めるための検査法を示す。記録表面電極を、上肢では小指球筋、下肢では短趾伸筋上の皮膚に貼る。単一運動神経線維の微小刺激は上肢では尺骨神経、下肢では腓骨神経幹内に刺入したステンレス製微小針電極によって行う。微小刺激による単一運動単位筋活動電位(uMAP)を10個記録する。全ての運動神経線維を刺激しうる超最大刺激による最大筋活動電位(CMAP)を記録する。

(2) 我々が作成した新ソフトウェアにより市販筋電計上に表示されるMUNE算出画面を示す。この新ソフトウェアは、記録されたuMAP波形を平均加算する機能を有している。さらにこのソフトウェアは、平均的uMAP波形の陰性部分の面積によってCMAPの陰性部分面積を除し、MUNEを自動算出する機能を有している。このソフトウェアを用いてmicrostimulation法によるMUNEの算出を行うと、一つの筋のMUNE検査時間は20分以内に短縮される。

(3) ALSの自然経過における小指球筋(左)および短趾伸筋(右)のMUNEの減少過程を示す。MUNEはmicrostimulation法により求めた。縦軸はMUNE、横軸は発症後月数である。

小指球筋のMUNEの減少過程と発症後月数(Mo)には、 $361 \times \text{Exp}(0.08\text{Mo})$ で近似される関係が存在する。また、短趾伸筋のMUNEの減少過程と発症後月数(Mo)には、 $216 \times \text{Exp}(0.04\text{Mo})$ で近似される関係が存在する。

発症時(Mo=0)の小指球筋のMUNEは361、短趾伸筋のMUNEは216となる。これらはコントロールにおけるこれらの筋のMUNE値に他ならない。したがって、ALSにおけるMUNEの減少は発症と同時に始まると考えられる。さらに、これらの式をこれまでに得たMUNEに当てはめると、将来のMUNE値を予想できる可能性が高い。

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：岩崎泰雄 東邦大学大森病院神経内科

0. 分担研究者研究課題

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の治療薬開発に関する研究

1. 研究目的

難治性疾患である ALS の治療法を開発するために運動ニューロン損傷モデル動物を用いた実験研究を行った。

2. 研究方法

運動ニューロン損傷モデルとして、成体ラットの顔面神経引き抜き損傷モデルと wobbler マウスを使用した。前者モデル動物に、T-588(新規化合物)の飲水投与、minocycline の混餌投与、後者モデルに green tea を混餌投与し、治療効果を評価した。

(倫理面への配慮)

倫理面に関しては、本研究が non-human experimental trial であるため、実験施設の動物倫理委員会ガイドラインに準じて施行した。

3. 研究結果及び考察

T-588, minocycline は成体ラット顔面神経引き抜き損傷モデルにおいて、神経保護効果を認めた。Green tea は wobbler マウスの運動徴候と神経筋病理学所見を著明に軽減した。ALS 患者における米国の minocycline 臨床治験の結果が待たれる。

4. 評価

1) 達成度について

実験結果は満足できたが、薬剤の用量など詳細な点をさらに考慮すべきであった。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

研究成果は米国と国内で発表し、論文報告した。Minocycline のデータは米国 Annals of Neurology 担当の medical editor に取材をうけ、ALS 治療関連では十分な着目を得た。

3) 今後の展望について

運動ニューロン損傷・変性モデル動物を用いた in vivo の実験に加えて、運動ニューロンの培養系 in vitro の実験を併用し、ALS の治療薬開発に貢献していきたいと考えている。

4) 研究内容の効率性について

すでに確立された運動ニューロン疾患モデルを使用しているために、再現性に優れている。よって、今回用いた動物実験系は治療効果を判定する際にも効率的である。

5. 結論

Minocycline が米国で ALS 臨床試験となった様に、我が国で日常摂取している健康食品である green tea も ALS 治療に役立つ可能性が示唆された。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表	6 件
原著論文による発表	0 件
それ以外 (レビュー等) の発表	0 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)

学会発表

- 1) 池田 憲, ほか: 成体ラット顔面神経引き抜き損傷後の運動ニューロン死に対する T-588 の効果. 第 43 回日本神経学会総会, 札幌, 2002. 5
- 2) 池田 憲, ほか: 変異 SOD1 導入ラットの顔面神経外傷による運動ニューロン死: H46R と G93A ラットの比較検討. 第 44 回日本神経学会総会, 横浜, 2003. 5
- 3) 池田 憲, ほか: 変異 SOD1 導入ラットにおける顔面神経外傷後の運動ニューロン易障害性: H46R 導入ラットと G93A 導入ラットの比較検討. 第 44 回日本神経病理学会総会, 名古屋, 2003. 5
- 4) 池田 憲, ほか: 顔面神経外傷モデル動物に対する T-588 の運動ニューロン保護作用. 第 21 回日本神経治療学会総会, 郡山, 2003. 6
- 5) 池田 憲, ほか: 成体ラット顔面神経引き抜き損傷後の運動ニューロン死に対する MCI-186 の保護効果. 第 45 回日本神経学会総会. 東京, 2004. 5
- 6) 五十嵐 修, ほか: グルタミン酸毒性に対する Olmesartan の神経保護作用の検討. 第 45 回日本神経学会総会. 東京, 2004. 5

2) 海外

口頭発表	8 件
原著論文による発表	10 件
それ以外 (レビュー等) の発表	1 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) Iwasaki Y, et al: T-588 enhances neurite outgrowth and choline acetyltransferase in cultured rat spinal ventral horn neurons. *Neurochem Res* 27: 225-228, 2002
- 2) Iwasaki Y, et al: Protective effect of interleukin-3 and erythropoietin on motor neuron death after neonatal axotomy. *Neurol Res* 24: 643-646, 2002
- 3) Iwasaki Y, et al: Molecular and cellular mechanism of glutamate receptors in relation to amyotrophic lateral sclerosis. *Current Drugs Targets-CNS & Neurological Disorders* 1: 511-518, 2002.
- 4) Iwasaki Y, et al: The diagnostic interval in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 104: 87-89, 2002
- 5) Iwasaki Y, et al: Trophic effect of Olmesartan, a novel AT1R antagonist, on spinal motor neurons in vitro and in vivo. *Neurol Res* 24: 468-472, 2002

- 6) Iwasaki Y, et al: Neuroprotective actions of FK506 and cyclosporin A on motor neuron survival following neonatal axotomy. *Neurol Res* 24: 573–576, 2002
- 7) Ikeda K, et al: Oral administration of a neuroprotective compound T-588 prevents motoneuron degeneration after facial nerve avulsion in adult rats. *ALS and Other MNDS* 4: 74–80, 2003
- 8) Iwasaki Y, et al: Fatigue and depression are associated with poor quality of life in ALS. *Neurology* 61: 872, 2003
- 9) Iwasaki Y, et al: T-588 protects motor neuron death against glutamate-induced neurotoxicity. *Neurochem Res* 28: 1829–1832, 2003
- 10) Iwasaki Y, et al: T-588 protects motor neuron death following axotomy. *Neurochem Res* 29: 403–406, 2004
- 11) Iwasaki Y, et al: Kynurenic acid in ALS patients. *Acta Neurol Scand* 109: 236, 2004

学会発表

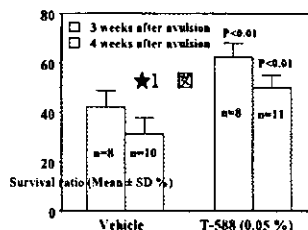
- 1) Ikeda K, et al: T-588, a novel neuroprotective compound, rescues motoneurons following facial nerve avulsion of adult rats. 127th Annual Meeting of the American Neurological Association, New York, 2002. 10
- 2) Iwasaki Y, et al: Temocapril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, enhances neurite outgrowth and choline acetyl-transferase in cultured rat spinal ventral horn neurons. 127th Annual Meeting of the American Neurological Association, New York, 2002. 10
- 3) Iwasaki Y, et al: T-588 protects spinal motor neurons from glutamate-mediated neurotoxicity. 127th Annual Meeting of the American Neurological Association, New York, 2002. 10
- 4) Ikeda K, et al: T-588, a novel neuroprotective chemical compound, promotes motoneuron survival after facial nerve avulsion of adult rats. 32nd Annual Meeting of American Society for Neuroscience, Orlando, 2002. 11
- 5) Ikeda K, et al: Facial Nerve avulsion accelerates motoneuron degeneration in pre-symptomatic transgenic rats expressing mutant human Cu/Zn superoxide dismutase. 128th Annual Meeting of the American Neurological Association, San Francisco, 2003. 10
- 6) K Ikeda, et al: Minocycline delays motoneuron degeneration in an adult rat model of facial nerve injury. 129th Annual Meeting of the American Neurological Association, Toronto, 2004. 10
- 7) Y Iwasaki, et al: Neurotrophic effect of insulin-like growth factor-I against glutamate- and axotomy-induced motor neuron death. 129th Annual Meeting of the American Neurological Association, Toronto, 2004. 10
- 8) K Ikeda, et al: Minocycline protects facial motoneurons after avulsion injury of adult rats. 15th International Symposium on ALS/MND, Philadelphia, 2004. 12

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

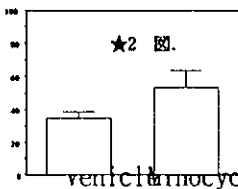
1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

成体ラット顔面神経損傷モデルとWobblerマウスを用いた筋萎縮性側索硬化症の治療薬開発

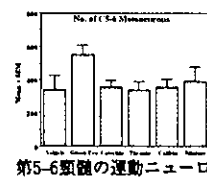
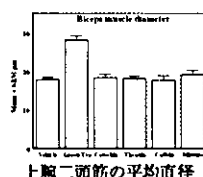
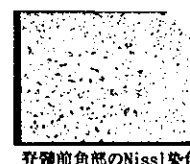
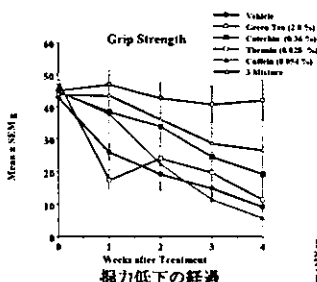
★1. 12-14週齢Fisher 344系ラットの右顔面神経（茎乳突孔部）を引き抜き除去した直後からT-588の0.05%水溶液を自由飲水投与し、運動ニューロン死が有意に抑制された。



★2. 12-14週齢Fisher 344系ラットの右顔面神経（茎乳突孔部）を引き抜き除去した直後から0.1% minocyclineの混餌食と通常食を1-4週間、連日、自由投与した。Minocycline投与群において、運動ニューロン死が有意に抑制された。



★3. Wobblerマウスの発病直後（生後3-4週齢）から、2%緑茶、2%緑茶に相当する0.36%カテキン、0.028%テアニン、0.054%カフェイン、3種混合、一般飼料を4週間、自由混餌投与した。2%緑茶混餌療法によりwobblerマウスの運動機能障害と神経筋病理学的所見を明らかに軽減できた。



(解説)

★1. 12-14週齢Fisher 344系ラットの顔面神経引き抜き損傷では、3週間後に50%、4週間後に70%の細胞死が誘発される。損傷直後から0.05%のT-588の自由飲水を投与すると3-4週間後に生じる運動ニューロン死を約20-30%ほど抑制した。T-588は1990年代に富山化学工業が開発した神経細胞に保護・栄養効果を有する低分子新規化合物である。本実験は、同化合物が損傷した運動ニューロンにも保護作用を有することを確認した。

★2. 0.1% minocycline混餌は、12-14週齢Fisher 344系ラットの右顔面神経引き抜き除去による運動ニューロン死を20%ほど有意に抑制した。本実験でminocyclineの損傷運動ニューロモデル動物における有効性が立証され、米国で進行中であるALS患者に対する本薬剤の臨床試験の有意な結果が期待される。

★3. Wobblerマウスはmutant SOD1マウスが作成される以前から運動ニューロン疾患モデルとして使用されてきた。2%緑茶混餌療法は、Wobblerマウスの運動機能障害と神経筋病理学的所見を著明に軽減した。同様な治療効果はカテキン、テアニン、カフェインの単独、3種混合では得られなかった。今後は、運動ニューロン培養系やmutant SOD1マウスで実験を行い、ALS患者の改善につながる緑茶成分を検討して生きたい。

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：岡本幸市 群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学

0. 分担研究者研究課題

神経変性疾患の病態解明に関する研究

1. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）とパーキンソン病を中心とした神経変性疾患の病態解明を目的に、ヒト剖検例やモデル動物を用いた神経病理学的検討と、脳血流 SPECT を用いた臨床的検討などを行う。

2. 研究方法

ヒト ALS、球脊髄性筋萎縮症、好塩基性封入体を伴う ALS、CJD などの剖検例に対して種々の抗体を用いた免疫組織学的検討、IDPN 投与ラットの神経病理学的検討、痴呆を伴う ALS の SPECT 検査、パーキンソン病の中脳の MRI による計測的検討などを行った。

（倫理面への配慮）

ヒト剖検例については、剖検時に遺族より使用承諾を得た。

3. 研究結果及び考察

(1) 抗 Golgi 装置抗体で検索したところ、孤発性 ALS と同様に好塩基性封入体を伴う ALS 例でも、高率に Golgi 装置の微細化が認められた。(2) 球脊髄性筋萎縮症の検討では、Golgi 装置の小型化はみられたが微細化は認められなかった。(3) Motor neuron disease-inclusion dementia として報告されている症例でもよく検索すると脊髄前角細胞にも病変がみられた。(4) IDPN の慢性投与ラットの脊髄前角細胞でも少数ではあるが Golgi 装置の微細化がみられた。(5) 痴呆を伴

う ALS 例では前頭・側頭で脳血流が低下していた。(6) 痴呆を伴う ALS の大脳で見られるユビキチン陽性封入体は抗 vacuole-creating protein 抗体で陽性に染色された。(7) CJD の小脳 Purkinje 細胞と大脳皮質の ballooned neuron でネスチンの発現が増加していたが、ALS の脊髄前角では発現増加はみられなかった。

4. 評価

1) 達成度について

研究結果で述べた事項は新知見であり、概ね初期の研究目的は達成できた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

研究結果は新知見であり、国際誌にも研究成果を発表しており、学術的、国際的意義が存在する。しかしながら、神経変性疾患の治療に直結する結果はなく、現時点では社会的意義は少ない。

3) 今後の展望について

世界的に神経病理学的研究は少なくなっており、今後さらに多面的に神経変性疾患の病態解明に関する研究を継続したい。

4) 研究内容の効率性について

神経病理学的研究手段は、地味であるが、その成果は確実性のある所見である。

5. 結論

種々のタイプの ALS 剖検例の脊髄前角細胞内の Golgi 装置には微細化や小型化などの形態異常がみられ、神経細胞変性に Golgi 装置の異常が変性初期の段階から関与している可能性がある。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表	47 件
原著論文による発表	8 件
それ以外 (レビュー等) の発表	27 件

論文発表

岡本幸市：痴呆を伴う運動ニューロン疾患. Clin Neurosci 21:376-377, 2003.

学会発表

藤田行雄, 水野裕司, 岡本幸市: Wobbler マウス 脊髄前角細胞の Golgi 装置の神経病理学的検討.
第 45 回日本神経学会総会, 2004.

2) 海外

口頭発表	4 件
原著論文による発表	29 件
それ以外 (レビュー等) の発表	2 件

論文発表

1) 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 103:243-247, 2002.

2) Yaguchi M, Hashizume Y, Yoshida M, Gonatas NK, Okamoto K: Reduction of the size of the Golgi apparatus of spinal anterior horn cells in patients with X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. ALS and other MND 4:17-21, 2003.

3) Mizuno Y, Hori S, Kakizuka A, Okamoto K: Vacuole-creating protein in neurodegenerative diseases. Neurosci Lett 343:77-80, 2003.

4) Tanaka M, Ichiba T, Kondo S, Hirai S, Okamoto K: Cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with progressive dementia and amyotrophic lateral sclerosis. Neurol Res 25:351-356, 2003.

5) Mizuno Y, Takeuchi T, Takatama M, Okamoto K: Expression of nestin in ballooned neurons in patients with Creutzfeldt-Jakob Disease. Neurosci Lett 366:144-147, 2004.

6) Sohmiya M, Tanaka N, Tak NW, Yanagisawa M, Tanino Y, Suzuki Y, Okamoto K, Yamamoto Y: Rodez status of plasma coenzyme Q10 indicates elevated systemic oxidative stress in Parkinson's disease. J Neurol Sci 223:161-166, 2004.

学会発表

Mizuno Y, Takeuchi T, Takatama M, Okamoto K: Expression of nestin in patients with Creutzfeldt-Jakob disease. Society for Neuroscience 34th Annual Meeting, San Diego, 2004.

7. 知的所有権の出願・取得状況 (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

運動ニューロン疾患における Golgi装置の形態変化

●筋萎縮性側索硬化症(ALS)を含む種々の運動ニューロン疾患で高頻度に運動ニューロンのGolgi装置の微細化(図中の矢頭)が認められることを明らかにした.



図1. 孤発性ALSの脊髄前角細胞

●Golgi装置の異常が運動ニューロン疾患における変性過程に関与している可能性があり, 運動ニューロン疾患の動物モデルでの研究を進めている.

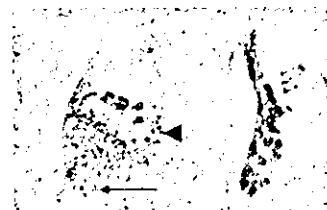


図2. 好塩基性封入体(矢印)を有する若年性ALSの脊髄前角細胞

(解説) 筋萎縮性側索硬化症(ALS)を含む種々の運動ニューロン疾患(MND)に対してGolgi装置(GA)を特異的に認識する抗体(抗MG160抗体, 抗TGN46抗体, 抗TGN38抗体)を用いて免疫組織学的に検討した. 正常の神経細胞内のGAは糸くず状に染色されるのに対し, ALSでは残存大型前角細胞にGAの微細化(小型化し数が増加)が高頻度にみられた(図1, 矢頭). この変化はBetz細胞や舌下神経核神経細胞などでも認められた. また, A4V変異を有する家族性ALSや好塩基性封入体を有する若年性ALSにおいても残存前角細胞にGAの微細化(図2, 矢頭)や分布の異常などが高頻度にみられた. 一方, 球脊髄性筋萎縮症の脊髄前角細胞のGAは小型化しているが数の増加はみられなかった. さらにALSのモデル動物であるG93Aトランスジェニック(Tg)マウスとIDPNの慢性投与ラットの前角細胞でもGAの微細化が認められた. 以上のように, GAの形態異常は種々のタイプのMNDで認められ, 運動ニューロン変性にGAの異常が関与していることが示唆された.

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：郭 伸 東京大学大学院医学系研究科

0. 分担研究者研究課題

単一運動ニューロンの GluR2 RNA 編集率

を生じた。これは、AMPA 受容体を介した興奮性細胞死による細胞変性であり、孤発性 ALS の病態を反映するモデル動物であるといえる。

1. 研究目的

孤発性 ALS の病因につき興奮性神経細胞死仮説をもとに検討し、その妥当性を明らかにする。

4. 評価

1) 達成度について

孤発性 ALS に運動ニューロン死を引き起こす分子メカニズムを初めて明らかにした。運動ニューロン選択的な細胞死による疾患モデルを初めて作成した。

2. 研究方法

1) AMPA 受容体サブユニット GluR2 の RNA editing 異常の有無を、ALS の単一脊髄運動ニューロン組織で調べ、疾患特異性、細胞選択性を検討する。

2) また、疾患モデル動物を持続的カイニン酸髄注によりラットで作成する。

（倫理面への配慮）

ヒト剖検剤組織を用いるが、生前に本人ないし、遺族の了承を文書で得、また、東京大学医学研究科研究倫理委員会の承認を受けている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

孤発性 ALS の病因に密接に関連する分子メカニズムを世界に先駆けて明らかにし、世界的に注目を浴びた (Nature 誌に掲載)。ALS の特異治療につながる発見である。

3) 今後の展望について

治療法の開発に向け、ALS 運動ニューロンで RNA editing を正常化する方法を探る。

4) 研究内容の効率性について

重要な研究は時間のかかるもので、一見非効率なものである。最終的にどういう成果が上がったが問題である。

3. 研究結果及び考察

1) 孤発性 ALS では運動ニューロンに細胞選択的、疾患特異的に GluR2Q/R 部位の RNA editing が低下していることを明らかにした。この分子変化は神経細胞死の一次原因となるので、ALS の病因に密接に関連すると考えられる。

2) カイニン酸のラットへの 4-8 週間の持続的髄注により、進行性の後肢麻痺、脊髄運動ニューロンに選択的な変性脱落

5. 結論

ALS の病因につながる発見を世界に先駆けて行った。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表 10 件
原著論文による発表 0 件
それ以外 (レビュー等) の発表 11 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

鈴木岳之、都筑馨介、亀山仁彦、郭 伸:AMPA 受容体の生理機能-受容体機能発現から疾患まで-,
日薬理誌 122:515-526, 2003

河原行郎、郭 伸:脳科学における RNA 編集の重要性、*Clinical Neuroscience* 22:250-251, 2004

河原行郎、日出山拓人、郭 伸:筋萎縮性側索硬化症の分子標的治療への展望、最新医学
59:1620-1626, 2004

郭 伸:ALS のグルタミン酸受容体異常と病因との関連について、運動障害 14:33-41, 2004

学会発表

河原行郎、郭 伸、伊藤杏子、孫慧、相澤仁志、金澤一郎:ALS 脊髄運動ニューロンにおける GluR2 編集率の特異的低下、第 45 回日本神経学会総会

郭 伸、孫慧、河原行郎、伊藤杏子:AMPA 受容体を介した神経細胞死による ALS モデルラットの開発、
第 27 回日本神経科学・日本神経化学合同大会

2) 海外

口頭発表 9 件
原著論文による発表 9 件
それ以外 (レビュー等) の発表 4 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

Kawahara Y, Kwak S, Sun H, Ito K, Hashida H, Aizawa H, Jeong S-Y, Kanazawa I : Human spinal motoneurons express low relative abundance of GluR2 mRNA: An implication for excitotoxicity in ALS. *J Neurochem* 85:680-689, 2003

Kawahara Y, Ito K, Sun H, Kanazawa I, Kwak S: Low editing efficiency of GluR2 mRNA is associated with a low relative abundance of ADAR2 mRNA in white matter of normal human brain. *Eur J Neurosci* 18:23-33, 2003.

Kawahara Y, Ito K, Sun H, Aizawa H, Kanazawa I, Kwak S: RNA editing and death of motor neurons. *Nature* 427:801, 2004

学会発表

Kawahara Y, Kwak S, Sun H, Ito K, Kanazawa I: Deficient GluR2 editing but not expression causes neuronal death of spinal motoneurons in ALS. *15th International Congress of Neuropathology*,

Sun H, Kawahara Y, Ito K, Kanazawa I, Tsuji S, Kwak S: Selective death of rat spinal motor neurons in vivo by intrathecal kainite infusion: an ALS model by AMPA receptor-mediated excitotoxicity. *The 15th*

International Symposium on MND/ALS,

7. 知的所有権の出願・取得状況（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

解説資料は主任研究者報告書資料（厚労省提出資料2）に掲載

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：梶 龍兒 徳島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

0. 分担研究者研究課題

筋萎縮性側索硬化症（ALS）に対する治療の試み。

1. 研究目的

難治性神経疾患である ALS は原因不明であるが病因としてグルタミン異常仮説が提唱されている。高濃度ではメチルコバラミンはグルタミンの神経毒性を抑制する。ALS 患者に対するメチルコバラミン大量投与の効果を検討する。

2. 研究方法

ALS 患者に対してメチルコバラミン大量投与（50mg/日，2日/週，筋注）と無投与で経過観察し生存期間または人工呼吸器装着までの期間を比較する。

（倫理面への配慮）

重篤な副作用を認めた場合は速やかに投与を中止する。

3. 研究結果及び考察

投与群 18 名，無投与群 16 名で比較した。生存期間または人工呼吸器装着までの期間は投与群 28.8 ヶ月，無投与群 19.5 ヶ月（Kaplan-Meyer Log-rank $p = 0.023$ ）。重篤な副作用は認めなかった。

4. 評価

1) 達成度について

少人数での検討ではあるが ALS 患者に対するメチルコバラミン大量投与の有用性，安全性は評価できた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

世界的に見ても市販薬が 1 種類のみである難治性疾患 ALS に対する新しい治療法の開発は当然社会的にも要望が切実であり，当研究の成果はそれに答えるものになる。

3) 今後の展望について

大規模な治験がまず海外で 2005 年より行われる予定である。

4) 研究内容の効率性について

長期にわたる筋肉注射，副作用のチェックも問題なく行えた。

5. 結論

メチルコバラミン大量投与は ALS 患者の生存期間または人工呼吸器装着にいたるまでの期間を有意に延長する。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表	2 件
原著論文による発表	2 件
それ以外 (レビュー等) の発表	0 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)

神経内科 61:341-344, 2004.

Mov Disord 17(4): 808-11, 2002

Mov Disord 17(4): 831-2, 2002

Brain 125(Pt 3): 664-75, 2002

論文発表

学会発表

論文発表

和泉唯信, 梶龍児: 筋萎縮性側索硬化症
に対するメチルコバラミン大量療法.

神経内科 61:341-344, 2004.

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得

学会発表

和泉唯信, 野寺裕之, 坂本崇, 島津秀紀,
梶龍児, 青木正志: 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. 第 45 回日本神経学会
総会, 2004 年 5 月.

2) 海外

口頭発表	0 件
原著論文による発表	13 件
それ以外 (レビュー等) の発表	0 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)

Brain 128(Pt 1): 104-15, 2005

Muscle Nerve, 2004

Neurosci Lett 368(2): 140-3, 2004

Adv Neurol 94: 11-7, 2004

Mov Disord 18(1): 94-100, 2003

Intern Med 42(3): 277-80, 2003

Neurology 60(12): 2003-5, 2003

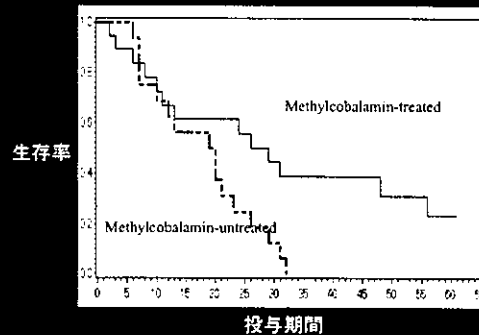
Mov Disord 18(10): 1196-8, 2003

Muscle Nerve 27(3): 285-96, 2003

Brain 125(Pt 4): 895-903, 2002

筋萎縮性側索硬化症(ALS)に対する治療の試み

- ・難治性神経疾患であるALSに対してメチルコバリン大量投与を施行し生存期間または人工呼吸器装着までの期間を有意に延長するのを確認した。重篤な副作用は認めなかった。
- ・この結果をふまえて欧米で大規模な治験が開始された。
- ・世界的に見ても市販薬が1種類のみであるALSに対する新しい治療法の可能性が示唆された。



〈難治性疾患克服研究事業〉

投与群 28.87ヶ月
 非投与群 19.57ヶ月
 $p = 0.023$

ALS患者に対してメチルコバリン大量投与(50mg/日, 2日/週, 筋注)と無投与で経過観察し生存期間または人工呼吸器装着までの期間を比較した。投与群18名, 無投与群16名で比較した。生存期間または人工呼吸器装着までの期間は投与群28.8ヶ月, 無投与群19.5ヶ月(Kaplan-Meyer Log-rank $p = 0.023$)。重篤な副作用は認めなかった。

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：加知輝彦 国立長寿医療センター

0. 分担研究者研究課題

パーキンソン病における視覚認知機能

1. 研究目的

パーキンソン病では臨床的に特徴的な視覚症状はないが、スペクトでの後頭葉の血流低下、視覚誘発電位の異常など、視覚認知機能の異常がこれまで報告されている。しかし、一次視覚野以降の高次視覚認知に関する電気生理学的な知見はこれまで乏しい。今回われわれは、パーキンソン病の視覚認知機能について脳磁図を用い検討する。

2. 研究方法

脳磁図を用い、顔、物品などの腹側経路に関連した画像刺激を呈示した課題と、仮現運動視の背側経路に関連した画像刺激の課題を行い、得られた誘発磁場反応について年齢をマッチした健常者と比較検討した。また、推定された電源をMRI画像に重ね合わせた。

（倫理面への配慮）

検査の前に全員の対象者に対し、検査について説明し、文書で同意を得た。

3. 研究結果及び考察

パーキンソン病では健常者に比べ、顔、フルーツ画像に対し紡錘状回もしくはその近傍から得られた磁場反応の潜時が有意に延長し、MT/V5野から得られた磁場反応の潜時は有意差がなかった。このことから、パーキンソン病では顔や物体の認知障害の基盤として一次視覚野から紡錘

状回までの腹側経路の異常が示唆される一方、MT/V5野に至る背側経路には明らかな異常が認められなかった。

4. 評価

1) 達成度について

パーキンソン病における視覚認知機能の評価に有用と考える。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

これまでパーキンソン病における視覚誘発電位/磁界の結果は報告により異なる。また、網膜電図や一次視覚野由来の電位の報告が多くを占める。今回の結果から、パーキンソン病の高次の視覚認知機能について新たな知見となると考える。

3) 今後の展望について

進行期パーキンソン病では、幻覚などの視覚症状が薬の副作用と関連して発現することが多く、日常生活上問題となることが多い。パーキンソン病における視覚の認知機能について、臨床症状や他の脳機能画像との組み合わせを行いたいと考える。

4) 研究内容の効率性について

脳磁図を稼働している施設は限られるが、電位での応用を可能にすると、検査を行える施設が増加するので、視覚認知の評価法として効率性を高めることは可能と考える。

5. 結論

パーキンソン病では顔や物体の認知障害の基盤として一次視覚野から紡錘状回ま

での腹側経路の異常が示唆される一方、MT/V5 野に至る背側経路には明らかな異常が認められなかった。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表	2件
原著論文による発表	7件
それ以外 (レビュー等) の発表	1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

○好永順二, 川村純一郎, 山下順章, 山田孝子, 加知輝彦, 柳澤信夫: Parkinson 病における bromocriptine, pergolide から cabergoline への切り替え — 切り替え方法と用量について —. 神経治療, 19:167-175, 2002

学会発表

○山田孝子, 中村昭範, 文堂昌彦, 堀部賢太郎, 阿部祐士, 鷺見幸彦, 加知輝彦, 加藤隆司, 伊藤健吾: パーキンソン病における顔認知機能 — 脳磁図を用いて —. 第 32 回日本臨床神経生理学会学術集会, 2002 年, 福島

○山田孝子, 文堂昌彦, 鷺見幸彦, 加藤隆司, 伊藤健吾, 加知輝彦: パーキンソン病における体性感覚誘発磁界の回復機能. 第 45 回日本神経学会総会, 2004 年 5 月, 東京

2) 海外

口頭発表	0件
原著論文による発表	7件
それ以外 (レビュー等) の発表	0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

○Nakamura A, Yamada T, Abe Y, Nakamura K, Sato N, Horibe K, Kato T, Kachi T and Ito K: Age-related changes in brain neuromagnetic responses to face perception in humans. Neuroscience Letters, 312: 13-16, 2001

○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

○Abe Y, Kachi T, Kato T, Arahata Y, Yamada T, Washimi Y, Iwai K, Ito K, Yanagisawa N, Sobue G: Occipital hypoperfusion in Parkinson's disease without dementia: correlation to impaired cortical visual processing. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 419-422

○Kato T, Nagano-Saito A, Arahata Y, Kawatsu S, Nakamura A, Ogawa M, Hatano K,

Kawasumi Y, Abe Y, Iwai K, Yamada T, Washimi Y, Kachi T, Ito K: Statistical mapping of the brain stem using [18F]FDOPA images: a basic study. Brain Imaging Using PET (Senda M, Kimura Y, Herscovitch P ed), Academic Press, New York, USA, 2002, p. 311-314

学会発表

7. 知的所有権の出願・取得状況（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