

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：野元正弘 愛媛大学臨床薬理学、創薬治療内科・神経内科

0. 分担研究者研究課題

神経変性疾患の合理的かつ効率的な薬物治療の確立

1. 研究目的

神経変性疾患は、診断と介護に重点が置かれてきた。しかし、症状の改善を期待する患者や医療関係者の希望は強い。一方、難治性といわれてきた神経変性疾患にも、症状改善する治療薬が開発されており、さらに神経変性自体を抑制する治療薬も臨床例で検討されつつある。治療薬には大きな個体差があり、また治療薬同士や食物との相互作用がおこる。このことから、神経変性疾患における合理的で効率的な薬物治療の確立を目的として研究を行う。

2. 研究方法

L-dopaの同効薬であるL-dopa/carbidopaとL-dopa/benserazideの生物学的利用率を検討した。また、制吐薬として用いられるドンペリドンとL-dopaとの相互作用を検討した。さらに、麦角アルカロイドのドパミン受容体作動薬はチトクロームP450(CYP)や腸管のP-glycoprotein(Pgp)で代謝あるいは排泄されるため、CYPやPgpを抑制するマクロライド系抗生物質やグレープフルーツジュース飲用時のドパミン受容体作動薬の生物学的利用率を検討した。また、吸収の個体差や食事の影響、ビタミンC、便秘の治療薬として用いられるカマグの作用等についても検

討した。

(倫理面への配慮)

いずれも愛媛大学病院の臨床研究倫理委員会の承認を得て、被験者の安全と人権に配慮して行った。

3. 研究結果及び考察

ドンペリドンの併用によりL-dopaのAUCは140%へ上昇した。またCYPやGgpの作用を抑制薬するクラリスロマイシンとグレープフルーツジュースとの併服用ではbioavailabilityは、それぞれ260%と170%となり、効果の高まる可能性を指摘できた。

4. 評価

1) 達成度について

当初の目標を十分に達成できた。費用については不足が生じたために、他の研究費により補填した。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

神経変性疾患の治療薬の開発は比較的新しく、また、この分野の治療薬に対する研究者の少ないことから、国際的にもほとんど検討されていない。治療におけるEBMが確立できるとともに、副作用を減らし、また患者、家族自身が工夫して治療に参加できるために、自宅療養に対する取り組みが積極的になった。

3) 今後の展望について

多くに薬が併用されるために、検討の治療薬と食品を増やし、また代替医療も含めて検討し日常の治療への貢献を上げていきたい。

4) 研究内容の効率性について

神経変性疾患の治療効果を直接向上させる内容であり、医師や患者、家族が治療に利用できるため、効率の高い成果である。

5. 結論

神経変性疾患のパーキンソン病治療薬について、同効薬の吸収量の差、併用薬による作用の変化、ジュースによる服用での吸収量の上昇を明らかにし、治療薬の効果を上昇させる方法を明らかにした。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表	28 件
原著論文による発表	22 件
それ以外 (レビュー等) の発表	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) 野元正弘

抗パーキンソン病薬の薬理作用と特徴, 神経治療学 19:11-20, 2002.

2) 野元正弘

高齢者の薬物療法, 老年医学テキスト pp134-137 メディカルレビュー社 東京, 2002.

3) 野元正弘

ドパミン受容体アゴニスト(パーロデル, ベルマックス, カバザール, ドミン)

内科医が使う薬の副作用・相互作用,

medicina : 39(11):266-268, 2002, 医学書院, 東京.

4) 野村拓夫, 野元正弘

新薬展望 2002 パーキンソン病治療薬, 医薬ジャーナル 38(S1):79-85, 2002.

5) 野村拓夫, 野元正弘

錐体外路性不随意運動の鑑別疾患と発現メカニズム,

ジスキネジア, Clinical Neuroscience 20(11):1282-1286, 2002

6) 野村拓夫, 中塚晶子, 張捷, 野元正弘

Bromocriptin 投与中に大量の胸水貯留を呈したパーキンソン病の1例,

「運動障害」研究会誌

- 7)野村拓夫、張捷、中塚晶子、納村美佳、野元正弘
パーキンソニズム治療時における薬物の脳内濃度の検討 -レポドパについて-
Progress in Medicine 22(11):336-339,2002.
- 8)張捷、野村拓夫、中塚晶子、野元正弘
創薬におけるコモン・マーモセットの応用, 愛媛医学 21(3):273-277,2002.
- 9)野元正弘
綿条体の神経伝達物質と機能, とれもろ 4:8-10,2002.
- 10)中塚晶子, 野村拓夫, 野元正弘
薬剤による神経症状, 内科 91(4): 695-702, 2003.
- 11)中塚晶子, 野元正弘
抗パーキンソン病薬の種類とその特徴, 日本内科学会雑誌 92(8): 29-35, 2003.
- 12)野元正弘
パーキンソン病の精神的側面についての臨床薬理学的背景
パーキンソン病認知と精神医学的側面: 中外医学社, 東京:28-36,2003.
- 13)永井将弘, 野元正弘
薬物による痴呆, 痴呆症学(2) 日本臨床社, 東京, 62:S498-S502, 2004.
- 14)中塚晶子, 野元正弘
各種薬剤の副作用としてのパーキンソニズム~その成因, 特徴ならびに対応~
1)フェノチアジン系抗精神病薬 医薬ジャーナル 40(1): 73-77, 2004.
- 15)野元正弘
筋弛緩薬, 局所麻酔薬, シンプル薬理学, 南江堂, 東京:93-100, 2004.
- 16)矢部勇人, 野元正弘
パーキンソン病薬の種類と使い方, 内科 93(4):658-662, 2004.
- 17)永井将弘, 野元正弘
パーキンソン病治療薬の種類と特徴, 診断と治療 92(5):795-801,2004.
- 18)永井将弘, 野元正弘
MAO阻害薬およびCOMT阻害薬, 脳の科学 26(292): 297-301, 2004.
- 19)永井将弘, 野元正弘
抗パーキンソン病薬の現状と展望, Medico 35(3): 1-4, 2004.
- 20)野元正弘
医師主導治験の推進と今後の課題, 日本医事新報 4195: 57-58, 2004.
- 21)野元正弘
パーキンソン病治療薬の薬理学的作用機序モデル, 日本臨床 62:1653-1660,2004.
- 22)山下泰治, 矢部勇人, 立花一朗, 永井将弘, 野元正弘
発症5カ月後に初めてMRI で異常所見を確認できたアトピー性脊髄炎
神経内科 61(3):303-305,2004.

学会発表

- 1) 第75回日本薬理学会 (2002年3月15日 熊本)

野元正弘, 野村拓夫, 納村美佳

脳内での薬物濃度のモニタリング—levodopa—

- 2) 第10回 カテコールアミンと神経疾患研究会 (2002年4月20日 東京)
野村拓夫, 加世田俊, 岩田真一, 張捷, 中塚晶子, 納村美佳, 野元正弘
パーキンソニズム治療時における薬物の脳内濃度の検討—levodopa について—
- 3) 第43回 日本神経学会総会 (2002年5月30日 札幌)
野村拓夫, 張捷, 中塚晶子, 納村美佳, 加世田俊, 岩田真一, 野元正弘,
パーキンソニズム治療時における薬物の脳内濃度の検討 levodopa について
- 4) 第24回運動障害研究会 (2002年7月27日 東京)
野村拓夫, 中塚晶子, 張捷, 野元正弘
大量の胸水を呈したパーキンソン病の1例
- 5) 第73回日本神経学会 中国・四国地方会 (2002年12月7日 岡山)
血液中L-dopa濃度のモニタリングによるパーキンソン病の治療
張捷, 中塚晶子, 野村拓夫, 野元正弘, 高田良治, 宇都宮香苗, 法化図陽一
- 6) 第23回 臨床薬理学会年会 (2002年12月11日 大阪)
①野村拓夫, 張捷, 金田三佳, 中塚晶子, 野元正弘
マクロライド系抗生物質クラリスロマイシンのカベルゴリン血中濃度への影響
②張捷, 屈芙蓉, 中塚晶子, 金田三佳, 野村拓夫, 野元正弘
血液中L-dopa モニタリングによるパーキンソン病のオーダーメイド治療
- 7) 第4回中・四国セレギリン研究会 (2003年2月22日 愛媛)
張捷, 山下大介, 中塚晶子, 野村拓夫, 野元正弘
食事、ビタミンCとL-dopaの吸収の検討
- 8) 厚生労働省班会議「神経変性疾患に関する調査研究」 (2003年2月14-15日 東京)
中塚晶子, 張捷, 野村拓夫, 野元正弘
パーキンソン病治療薬の薬物相互作用—ドパミン受容体作動薬カベルゴリンの血中濃度に対するクラリスロマイシンの影響
- 9) 第44回日本神経学会総会 (2003年5月15-17日 横浜)
①張捷, 野村拓夫, 中塚晶子, 金田三佳, 山下大介, 野元正弘, 光永吉宏, 三木哲郎,
高田良治, 宇都宮香苗, 法化図陽一
血液中L-dopa濃度のモニタリングによるパーキンソン病の治療(17日)
②野村拓夫, 張捷, 中塚晶子, 金田三佳, 野元正弘
パーキンソン病治療薬の薬物相互作用(16日)
- 10) 第74回日本神経学会中国・四国地方会 (2003年6月21日 岡山)
永井将弘, 張捷, 中塚晶子, 矢部勇人, 野元正弘, 光永吉宏, 三木哲郎, 高田良治,
宇都宮香苗, 法化図陽一
カルビドパ合剤とベンセラジド合剤の違いによりパーキンソン病患者のL-ドパ血中濃度に変化が見られるか?
- 11) 第8回愛媛 Movement Disorders 研究会 (2003年7月16日 松山)
矢部勇人, 永井将弘, 野元正弘

- 「頸椎症に合併した脊髄性ミオクローヌスの一例」
- 12)第18回平成14年度喫煙科学研究財団助成研究発表会 (2003年7月17日 東京)
中塚晶子, 野村拓夫, 張捷, 永井将弘, 野元正弘
喫煙がパーキンソン病治療薬の作用・動態に与える作用の研究
- 13)第3回パーキンソン病フォーラム (2003年8月30日 千葉)
永井将弘, 野元正弘, 野村拓夫, 張捷, 矢部勇人, 中塚晶子, 金田三佳
マクロライド系抗生物質クラリスロマイシンのカベルゴリン血中濃度への影響
- 14)日本神経学会中国四国地方会 (2003年12月6日 岡山)
矢部勇人, 永井将弘, 中塚晶子, 野元正弘, 森豊隆志, 奥田文悟
片頭痛に合併した脳幹部梗塞の一例とその治療
- 15)第24回日本臨床薬理学会年会 (2003年12月11-12日 横浜)
永井将弘, 張捷, 中塚晶子, 矢部勇人, 野元正弘
カルビドパ合剤とベンセラジド合剤の違いによるパーキンソン病患者L-Dopa血中濃度の変化
- 16)厚生労働省班会議「神経変性疾患に関する調査研究」(2003年12月20-21日 東京)
①中塚晶子, 永井将弘, 矢部勇人, 森豊隆志, 野元正弘
パーキンソン病治療薬と薬物相互作用-CYP3A4 阻害薬のヘルゴリド血中濃度への影響
②永井将弘, 中塚晶子, 矢部勇人, 森豊隆志, 野元正弘
カルビドパ合剤とベンセラジド合剤の違いによるパーキンソン病患者L-Dopa血中濃度の変化
- 17)厚生労働省班会議「日本発の新しい抗パーキンソン作用薬 zonisamide の臨床研究」
(2004年2月7日 東京)
野元正弘, 張捷, 矢部勇人, 中塚晶子, 永井将弘, 森豊隆志
パーキンソン病モデルサルにおけるゾニサミドの抗パーキンソン病作用薬
- 18)第5回中・四国セレギリン研究会 (2004年2月14日 島根)
森豊隆志, 永井将弘, 矢部勇人, 中塚晶子, 野元正弘
TDMを用いた塩酸アマンタジンでの治療
- 19)第3回産学連携フォーラム (2004年2月19日 東京)
野元正弘, 荒木博陽, 森豊隆志, 末丸克矢, 永井将弘, 山崎知恵子
創薬・育薬実施体制の構築
- 20)第77回日本薬理学会年会 (2004年3月8-10日 大阪)
野元正弘, 永井将弘, 矢部勇人, 中塚晶子, 森豊隆志
カルビドパ合剤とベンセラジド合剤の違いによるパーキンソン病患者レボドパ血中濃度の変化
- 21)第45回日本神経学会総会 (2004年5月11-14日 東京)
①永井将弘, 野元正弘, 張捷, 矢部勇人, 中塚晶子, 森豊隆志
急性に強いふるえをきたしたパーキンソン病の一例
②中塚晶子, 矢部勇人, 永井将弘, 森豊隆志, 野元正弘
麦角系ドパミン受容体作動薬の薬物相互作用
③森豊隆志, 永井将弘, 矢部勇人, 岡留格, 森豊浩代子, 中塚晶子, 野元正弘
治療薬物モニタリング(TDM)を用いた塩酸アマンタジンによるパーキンソン病の治療
- 22)第76回日本神経学会中国・四国地方会 (2004年6月19日 岡山)

- 矢部勇人, 山下泰治, 永井将弘, 野元正弘, 森豊隆志, 立花一朗
 発症5ヶ月後に初めてMRIで異常所見を確認できたアトピー性脊髄炎の1例
- 23) 第22回日本神経治療学会総会 (2004年6月24~25日 札幌)
 永井将弘, 矢部勇人, 森豊隆志, 野元正弘
 塩類下剤酸化マグネシウムのL-ドパ製剤体内吸収に及ぼす影響
- 24) 第19回平成15年度喫煙科学研究財団助成研究発表会 (2004年7月15日 東京)
 永井将弘, 矢部勇人, 中塚晶子, 森豊隆志, 野元正弘
 喫煙がパーキンソン病治療薬の作用・動態に与える作用の研究
- 25) 第4回パーキンソン病フォーラム (2004年8月28日 東京)
 CYP3A4阻害薬によるパーキンソン病治療効果の増強
 中塚晶子, 永井将弘, 矢部勇人, 森豊浩代子, 森豊隆志, 野元正弘
- 26) 第25回日本臨床薬理学会年会 (2004年9月17-18日 静岡)
 ①永井将弘, 中塚晶子, 矢部勇人, 森豊隆志, 野元正弘
 グレープフルーツジュース, クラリスロマイシン併用がドパミン受容体刺激薬カベルゴリン
 血中濃度に及ぼす影響について
 ②中塚晶子, 永井将弘, 成木由佳, 岡本千恵, 西内尚子, 岡田明美, 山崎知恵子,
 矢部勇人, 森豊浩代子, 森豊隆志, 野元正弘
 試験薬による治療効果は治験参加における満足度の必要事項ではない
- 27) 2nd Japan-China Joint Meeting of Basic and Clinical Pharmacology
 第2回日中薬理・臨床薬理 Joint Meeting (2004.September.19,shizuoka)
 Clarithromycin, a CYP3A4 inhibitor, increased the antiparkinsonian effect of cabergoline,
 an ergote dopamine agonist in the treatment of Parkinson's disease
 Akiko Nakatsuka, Masahiro Nagai, M.D.,Ph.D., Hayato Yabe, M.D.,
 Takashi Moritoyo M.D.,Ph.D., and Masahiro Nomoto, M.D.,Ph.D.
- 28) 9th International Symposium on the Treatment of Parkinson's Disease
 (2004.September.25-26,Kobe).
 Moritoyo T, Shinozaki T, Moritoyo H, Sone Y, Nagai M, Nomoto M.
 A case with tremor in the right arm.

2) 海外

口頭発表	2 件
原著論文による発表	12 件
それ以外 (レビュー等) の発表	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) Iwata S, Nomoto M, Fukuda T.

Regulation of GAP-43 (Neuromodulin) protein and mRNA in nigrostriatal dopaminergic neurons after the partial destruction of dopaminergic terminals with

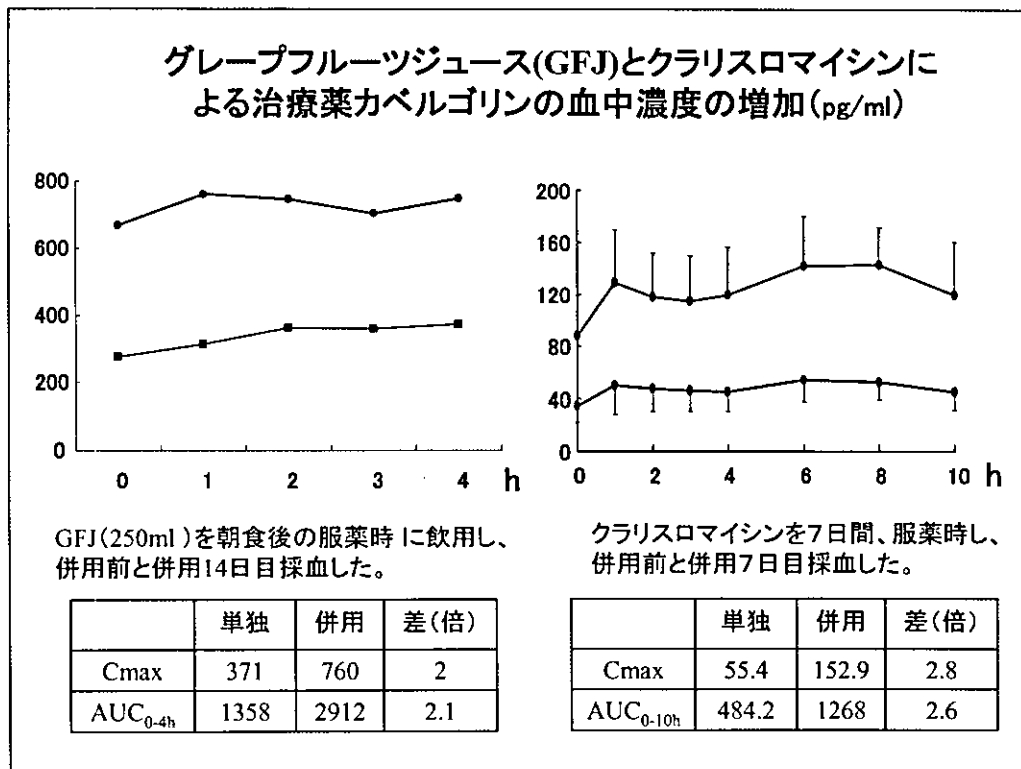
- intrastratial 6-hydroxydopamine. *Synapse* 39:16-22, 2001.
- 2) Ohtani H, Nomoto M, Douchi T
Chronic estrogen treatment replaces striatal dopaminergic function in ovariectomized rats. *Brain Reserch* 900:163-168, 2001.
 - 3) Oyoshi T, Nomoto M, Hirano H, and Kuratsu J.
Pathodynamics of Nitric Oxide Production Within Implanted Glioma Studied With an In Vivo Microdialysis Technique and Immunohistochemistry
Journal of Pharmacological Science 91:15-22,2003.
 - 4) Nomoto M.
Clinical pharmacology and neuroprotection in Parkinson's disease.
Parkinsonism & Related Disorders 9(2): S55-S58, 2003.
 - 5) Jie Zhang, Fu-rong Qu, Nakatsuka A, Nomura T, Nagai M, Nomoto M.
Pharmacokinetics of L-dopa in Plasma and Extracellular Fluid of Striatum in Common Marmosets. *Brain Research* 993: 54-58,2003.
 - 6) Iwata S, Nomoto M, Morioka M, Miyata A.
Gene expression profiling in the midbrain of striatal 6-hydroxydopamine-injected mice. *Synapse* 51: 279-286,2004.
 - 7) Hichiya H, Kuramoto S, Yamamoto S, Shinoda S, Hanioka N, Narimatsu S, Asaoka K, Miyata A, Iwata S, Nomoto M, Satoh T, Kiryu K, Ueda N, Naito S, G.T.Tucker, S.W.Ellis.
Cloning and functional expression of a novel marmoset cytochrome P450 2D enzyme, CYP2D30: comparison with the known marmoset CYP2D19.
Biochemical Pharmacology 68: 165-175,2004.
 - 8) Nomoto M, Nagai M, Nakatsuka A, Yabe H, Moritoyo T, Motritoyo H.
Bioavailability of a dopamine receptor agonist, cabergoline increases through drug interaction with clarithromycin, a macrolide.
Movement Disorders 19: S277-S278,2004.
 - 9) Nomoto M, Nomura T, Nakatsuka A, Nagai M, Yabe H.
Parmacokinetic study on the interaction between cabergoline and clarithromycin in healthy volunteers and patients with parkinson's disease.
Clinical Pharmacology and Therapeutics 75(2): S79,2004.
 - 10) Nomura T, Zhang J, Natatsuka A, Nomoto M.
Drug monitoring in the blood and the brain on the treatment of parkinsonism-levodopa.
Movement Disorders 17: S44,2002.
 - 11) Nagai M, Nakatsuka A, Yabe H, Nomoto M.
Neuroprotection in Parkinson's Disease and Clinical Pharmacology.
Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology 26: 79-82,2003.
 - 12) Shimizu T, Iwata S, Morioka H, Masuyama T, Fukuda T, Nomoto M.
Antinociceptive mechanism of L-DOPA. *Pain*,110: 246-249,2004.

学会発表

- 1) 2004 ASCPT Annual Meeting (2004.March.24-27,Miami)
Nomoto M, Nakatsuka A, Nagai M, Yabe H.
Pharmacokinetic study on the interaction between cabergoline and clarithromycin in healthy volunteers and patients with parkinson's disease.
- 2) 8th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (2004.June.13-17, Rome)
Nomoto M, Nagai M, Nakatsuka A, Yabe H, Moritoyo T, Motritoyo H.
Bioavailability of a dopamine receptor agonist, cabergoline increases through drug interaction with clarithromycin, a macrolide.

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他



まとめ

わが国で最も用いられているドパミン受容体作動薬のカベルゴリンの生物学的利用率が、グレープフルーツ飲用により上昇することを明らかにできた。また、上気道感染症時等に汎用されるクラリスロマイシン併用によっても、2倍以上に上昇した。パーキンソン病症状にも軽度の改善が見られた。

方法:パーキンソン病患者において100%GFJ(約250ml)を14日間、朝食後のカベルゴリン服薬時に飲用し、併用前と併用14日目採血した(n=5)。また、健常人において、カベルゴリンの単独服用とクラリスロマイシンの併用服用を行ない、7日目に採血した(n=10)。カベルゴリンの血中濃度はHPLC(LC/MS/MS)法にて測定した。検討は倫理委員会の承認を得て行なった。

結果:グレープフルーツ飲用により、吸収量は2倍に上昇した。また、クラリスロマイシンの併用により、2.7倍に上昇した(Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test)。パーキンソン病患者の症状をUPDRSにより評価したところ軽度改善した。

考察:診療で用いられる治療薬の約半数は肝、腸管に分布するチトクロームP450で代謝され、また腸管のG-glycoproteinで排出される。パーキンソン病治療に用いられる麦角系アルカロイドもその器質である。グレープフルーツやクラリスロマイシンはこのCYP3A4やGgpを阻害することから、カベルゴリンの代謝を抑制し、吸収を増加させ、生物学的利用率を上昇させたと考えられる。

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：橋本隆男 信州大学医学部第三内科

0. 分担研究者研究課題

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

1. 研究目的

パーキンソン病に対する定位脳手術のドーパミン誘発性ジスキネジアの効果を調べ、ジスキネジア抑制のストラテジーを検討する。

2. 研究方法

視床下核または淡蒼球内節刺激術を受けたパーキンソン病患者を対象とし、ジスキネジアの長期効果と短期効果を比較した。

（倫理面への配慮）

研究の目的と危険性について説明し、インフォームドコンセントを得たうえで行った。

3. 研究結果及び考察

淡蒼球刺激術 2 例では、長期、短期ともにジスキネジアは完全に抑制された。視床下核刺激術 5 例では、ジスキネジアは長期効果として 3 例で抑制されたが、2 例では不変であり、短期効果では 2 例で刺激による増悪を認めた。うち 1 例は、淡蒼球破壊術を追加して抑制する必要があった。

4. 評価

1) 達成度について

定位脳手術の術式によるジスキネジア抑制効果の違いを明らかにした。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

ジスキネジアの治療指針を確定することは、パーキンソン病の QOL を向上させるために重要である。

3) 今後の展望について

ジスキネジアを抑制する具体的な方法を明らかにし、患者の病状や治療状況に応じた治療指針を確立する。

4) 研究内容の効率性について

十分なジスキネジア症例数を検討するためには、多施設共同研究が望ましい。

5. 結論

定位脳手術後にジスキネジアが十分抑制されない場合があり、治療抵抗性の要因となる。対策には、術式の選択、刺激方法、薬剤の投与方法などを検討する必要がある。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表	6 件
原著論文による発表	10 件
それ以外 (レビュー等) の発表	6 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 橋本隆男：晩期 Parkinson 病の機能的外科的治療法。神経内科 56: 407-412, 2002
- 2 橋本隆男：パーキンソン病患者の淡蒼球ニューロン発火パターン異常。Prog Med 23: 2808-2814, 2003
- 3 橋本隆男：大脳基底核の神経回路。内科 93 (別刷)：623-627, 2004
- 4 橋本隆男：定位脳手術の種類と適応。診断治療 92: 819-824, 2004
- 5 橋本隆男：脳深部刺激療法の患者選択、パーキンソン病の治療適応時期。脳 21 7: 290-293, 2004

学会発表

- 1 橋本隆男, 森田洋, 渡会恵, 池田修一, 多田剛：舞踊運動に対する定位脳手術効果とその神経機序。第 45 回日本神経学会総会。2004

2) 海外

口頭発表	2 件
原著論文による発表	8 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

- 1 Hayashi R, Hashimoto T, Tada T, Ikeda S. Effects of unilateral pallidotomy on voluntary movement, and simple and choice reaction times in Parkinson's disease. Mov Disord, 18: 515-523, 2003
- 2 Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, Patrick SK, Vitek JL. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. J Neurosci 23: 1916-1923, 2003
- 3 Hagiwara N, Hashimoto T, Ikeda S: Static balance impairment and its change after pallidotomy in Parkinson's disease. Mov Disord 19: 437-445, 2004
- 4 Vitek JL, Hashimoto T, Peoples J, DeLong MR, Bakay RAE. Acute stimulation in the

external segment of the globus pallidus improves parkinsonian motor signs. Mov Disord
19: 907-915, 2004

学会発表

なし

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9）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：長谷川一子 国立病院機構相模原病院神経内科

0. 分担研究者研究課題

相模原パーキンソニズムの原因遺伝子の探索

1. 研究目的

相模原パーキンソニズムは常染色体優性遺伝性パーキンソニズムであるが、临床上は通常の孤発性パーキンソン病と鑑別がしがたい一群である。この家系の遺伝子座について PARK8 として報告した。本研究の目的はこの家系の原因遺伝子の同定にある。

2. 研究方法

家系内発症者、非発症者、非血縁家族、正常コントロール血液より抽出した DNA を用いて PARK8 の遺伝子本体を同定すべく、この領域にマップされている 125 遺伝子 (1, 064 exons) について PCR-direct sequencing を行い、候補領域の既知、未知遺伝子について疾患との関連を検討し、遺伝子を同定する。

(倫理面への配慮)

遺伝子検索については国立病院機構相模原病院の倫理審査を受診し、受理された。また、個人情報管理については厳密に行っている。

3. 研究結果及び考察

PCR-direct sequencing を行い、平成 16 年 10 月にはその約 90% の作業を終えた。この段階で、海外の研究グループから、PARK8 に連鎖する原因遺伝子を同定したとの報告がなされた。この遺伝子について相模原家系を検証した結果、報告されている一家系と一致する変異が明らかとなった。健常コ

ントロールではこの遺伝子変異は認められず、オリジナル PARK8 家系の病因遺伝子として投稿中である。なお、この遺伝子の機能や局在を検討するために、現在、ポリクロナル抗体の作成を開始した。

PARK8 の遺伝子の同定は、欧米との競争であった。若干の遅れをとったが、相模原パーキンソニズムの原因遺伝子を同定することができた。欧米に遅れをとった最大の原因は、常染色体優性遺伝様式をとり、PARK8 に連鎖する家系が我が国では報告されておらず、このため、候補領域の絞り込みができずに、多数の遺伝子について検討せざるを得なかった点にある。今後、このような遺伝子探索を行ううえでは、国内の協体制の整備がまず、必要であると考え。

4. 評価

1) 達成度について

原因遺伝子同定が行え、十分達成できたと考える。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

遺伝性パーキンソニズムの発症機序の解明や新規治療薬の開発に PARK8 の原因遺伝子の同定は寄与するものと考え。

3) 今後の展望について

原因遺伝子の機能解析がパーキンソン病発症機構について検討する。

4) 研究内容の効率性について

比較的短期間に目的が達成でき、効率が比較的よかったものと考え。

5. 結論

PARK8 の原因遺伝子は LARK2/DRDN である。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表	8 件
原著論文による発表	1 件
それ以外 (レビュー等) の発表	37 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) 長谷川一子:その他の遺伝性パーキンソン病家系と遺伝子. 脳の科学(増刊号パーキンソン病のすべて)194-205, 2004
- 2) 長谷川一子, 船山学, 古和久幸, 小幡文弥:新しい優性遺伝の家族性 Parkinson 病. 医学のあゆみ 208:521-525, 2004.
- 3) 日本神経学会治療ガイドライン Ad Hoc 委員会:パーキンソン病治療ガイドライン 2002.
- 4) 長谷川一子:ドパミンアゴニスト. 脳の科学(増刊号パーキンソン病のすべて)288-296, 2004.

学会発表

- 1) 長谷川一子, 船山学, 太田悦郎(北里大)ら:相模原パーキンソニズムの遺伝子探索 (5) 第45回日本神経学会 東京
- 2) 堀内恵美子, 長谷川一子:untingon' s disease に対する carbamazepine (CBZ) の効果 第45回日本神経学会 東京
- 3) 長谷川一子:不随意運動と筋電図 第41回に本臨床神経整理学会技術講習会 東京
- 4) Kazuko Hasegawa, Emiko Horiuchi: zonisamide for restless legs syndrome. Ist international symposium on dopaminergic and nondopaminergic mechanisms in Parkinson' s disease. Osaka

2) 海外

口頭発表	3 件
原著論文による発表	9 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) K Hasegawa, M Funayama, H Kowa et al: Sagamihara Parkinsonism. 15th international congress on Parkinson' s disease. Finland

論文発表

- 1) Funayama M, Hasegawa K, Kowa H, Saito M, Tsuji S, Obata F. A new locus for Parkinson's disease (*PARK8*) maps to chromosome 12p11.2-q13.1. Ann Neurol 51:296-301,2002.
- 2) Ohta E, Toyosima I, Funayama M, Ichinose H, Hasegawa K, Obata F: A new mutation (Thr106Ile) of the GTP cyclohydrolase 1 gene associated DYT5 dystonia (Segawa Disease). Move Disord in press

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 |

解説資料は主任研究者報告書資料（厚労省提出資料6）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：林 秀明 都立神経病院

0. 分担研究者研究課題

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

1. 研究目的

呼吸筋麻痺までの臨床病理像を基盤にした今迄の「Charcot ALS」が全 ALS 臨床経過の一部であることから、呼吸筋麻痺を通じた ALS の全臨床病理像を明確にし、この新しい ALS の視点で、患者・家族の療養・ケアを含めた ALS 医療を構築していく。

2. 研究方法

呼吸筋麻痺後の随意運動障害とそれに伴うコミュニケーション障害を臨床的徴候として評価分析し病的対応を行う。（倫理面への配慮）

患者・家族との信頼関係を早期に構築し、臨床的徴候を適確に引きだし、医療的な処置等はインフォームド・コンセントを充分にとりながら進めていく。

3. 研究結果及び考察

ALS の呼吸筋麻痺を越え重度コミュニケーション障害（TLS と MCS）を含めた全臨床経過を臨床的観察と病理学的な病変分布を運動発達の見点から、障害の特徴を明らかにした。

4. 評価

1) 達成度について

呼吸筋麻痺後を含めた ALS の臨床・病理像の蓄積から、ALS の全体像が見えてきたが、ALS 医療の構築には更に

時間が必要である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

日本の呼吸筋麻痺後の長期的な ALS の臨床・病理像や療養・ケアの実績を国際学会や論文に纏め、欧米からも注目されている。また、日本では社会的にも、TLS を含めた全臨床を踏まえた呼吸筋麻痺後の ALS 療養・ケアは緊急に対応すべき課題となっている。

3) 今後の展望について

これらの課題の成果は、ALS の医学の進展、ALS 患者の医療福祉療養環境の整備に確実に繋げられる。

4) 研究内容の効率性について

当院の長年にわたる経過観察が必須で時間をかけながら取組まなければならない課題であるが、確実な成果につながる。

5. 結論

呼吸筋麻痺を越え、TLS・MCS 等の重度コミュニケーション障害を含めた ALS の全臨床経過の臨床病理学的な基盤を提示できた。呼吸筋麻痺後を含めた ALS の新たな視点で、呼吸筋麻痺後を含めた ALS 患者・家族への実践的な医療福祉対応の根拠を示すことができた。

6. 研究発表

1) 国内

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

「ALS の緩和ケア」について 林 秀明 JALSA 61:35-42,2004.

ALS の重度コミュニケーションについて 林 秀明 難病と在宅ケア 10:8-10, 2004

2) 海外

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

Hayashi H, Oppenheimer EA: ALS patients on TPPV: totally locked-in state, neurologic findings and ethical implication. Neurology 61: 139- 141, 2003.

学会発表

Hayashi H.: Respiratory failure in ALS is not necessarily terminal–The new view of ALS. 12th international symposium on ALS/MND. 11/Nov-19/Nov. in Oakland SanFrancisco in USA, 2001. ALS and other motor neuron disorders 2 Suppl .2 S3,2001.

Hayashi H.: The severely impaired communication in the total course of ALS. 15th international symposium on ALS/MND. 1/Dec-4/Dec. in FPhiladelphia in USA, 2004. ALS and other motor neuron disorders Suppl .2 16-17, 2004.

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

特になし。

1. 特許取得
2. 実用新案登録
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 5) 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：水澤英洋 東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学

0. 分担研究者研究課題

- 1) siRNA を用いた家族性筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の遺伝子治療
- 2) DJ-1 変異による Parkinson 病の発症機序の解明。

1. 研究目的

- 1) G93ASOD1 mRNA に特異的な siRNA を作製。
- 2) siRNA による G93ASOD1 トランスジェニックマウス (TgM) の G93ASOD1 の発現抑制。
- 3) DJ-1 の酸化ストレスや小胞体ストレスによる細胞死に対する防御作用の検証。

2. 研究方法

- 1) 培養細胞を用いて G93ASOD1 mRNA に特異的な siRNA を作製して、G93ASOD1 による細胞死の抑制効果を検証する。
- 2) SOD1 に対する siRNA の過剰発現 TgM を作製し、G93A SOD1 TgM と掛け合わせる。
- 3) 培養細胞を用いて、酸化ストレスや小胞体ストレスによる細胞死に対する DJ-1 の関与を検討する。

(倫理面への配慮)

ヒトを用いた遺伝子治療はない。全ての動物実験は、東京医科歯科大学動物実験委員会の動物実験指針に基づいた計画書を作成し、委員会で承認された実験についてのみ実施する。

3. 研究結果及び考察

- 1) G93ASOD1 mRNA に特異的な siRNA の作製に成功して、G93ASOD1 による細胞死の抑制できた。

- 2) SOD1 siRNA の過剰発現 TgM を作製でき内因性の SOD1 のノックダウンに成功した。これを G93A SOD1 TgM と掛け合わせるにより、G93ASOD1 発現抑制に成功した。
- 3) DJ-1 は酸化ストレスや小胞体ストレスによる細胞死を防御する働きがあることと、変異 DJ-1 はその機能が失われていることを示した。

4. 評価

1) 達成度について

目的はほぼ達成できた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

1) と 3) については英文論文を発表できた。2) については現在論文作製中である。

3) 今後の展望について

現在、siRNA と G93A SOD1 TgM と掛け合わせマウスの ALS 症状を観察しており、発症を予防できれば、ALS モデルマウスで初めての治療成功の報告になると期待している。

4) 研究内容の効率性について

効率よく研究成果が出せた。

5. 結論

- 1) siRNA を用いた G93ASOD1 による ALS の遺伝子治療の可能性を示した。
- 2) 変異 DJ-1 では酸化ストレスや小胞体ストレスによる細胞死を防御する機能が失われていることが Parkinson 病の発症機

序に関係している可能性がある

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表 1件

原著論文による発表 0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

横田隆徳、水澤英洋: siRNAを用いたC型肝炎の遺伝子治療。Molecular Medicine 41: 36-43(2003)

学会発表

横田隆徳、水澤英洋、その他: 変異遺伝子特異的な siRNA を用いた遺伝子治療。第45回日本神経学会総会、2004年東京

2) 海外

口頭発表 0件

原著論文による発表 5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

1. Y. Li, T. Yokota, K. Taira, H. Mizusawa: siRNA-based inhibition of mutant ataxin 3 gene Expression; potential use for gene therapy of Machado-Joseph disease. Ann. Neurol. 56:124-129 (2004)
2. T. Yokota, M. Miyagishi, T. Hino, R. Matsumura, T. Andria, M. Urushidani, R.V. Rao, R. Takahashi, Bredesen, D.E., Taira, K., H. Mizusawa: siRNA-based inhibition Specific for mutant SOD1 with single nucleotide alternation in mammalian cells, compared with ribozyme and DNA enzyme.

Biochem. Biophys. Res. Com.314:283-291 (2004)

3. T. Yokota, N. Sakamoto, N. Enomoto, Y. Tanabe, H. Maekawa, M. Miyagishi, K. Taira, M. Watanabe, H. Mizusawa: Inhibition of intracellular hepatitis C Virus replication by synthetic and vector-derived small interfering RNAs. EMBO report 4:602-608(2003)

4. T. Yokota, K. Sugawara, K. Ito, R. Takahashi, H. Ariga, H. Mizusawa: Down regulation of DJ-1 enhances cell death by oxidative stress, ER stress, and proteasome inhibition. Biochem. Biophys. Res. Com. 312:1342-1348(2003)

5. T. Yokota, Y. Nishiwaki, M. Hiraoka, M. Miyagishi, K. Taira, M. Isobe, H. Mizusawa, M. Yoshida: Introduction of short interfering RNA to silence endogenous E-selectin in vascular endothelium leads to successful inhibition of leukocyte adhesion. Biochem. Biophys. Res. Com. 310:1062-1066 (2003)

学会発表 なし

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得

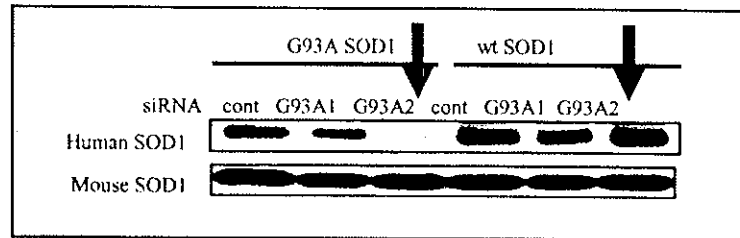
「変異MJD遺伝子の発現を特異的に抑制する siRNA」特願 2004-122475

2. 実用新案登録

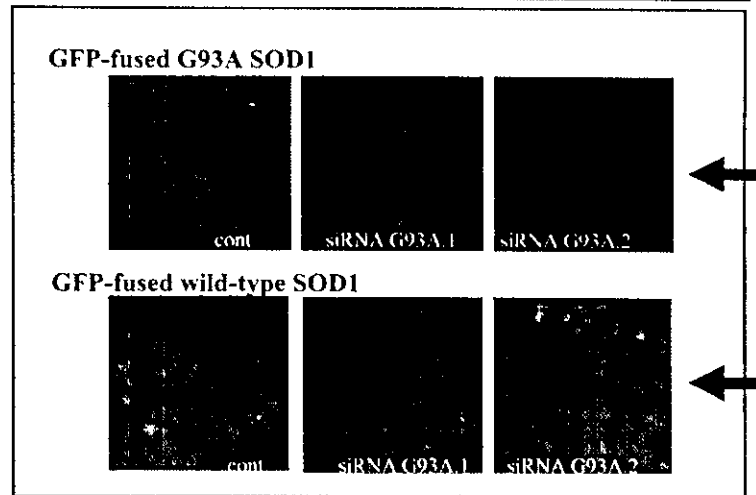
3. その他

1) 変異SOD1特異的なsiRNAの作製

ウェスタンブロット

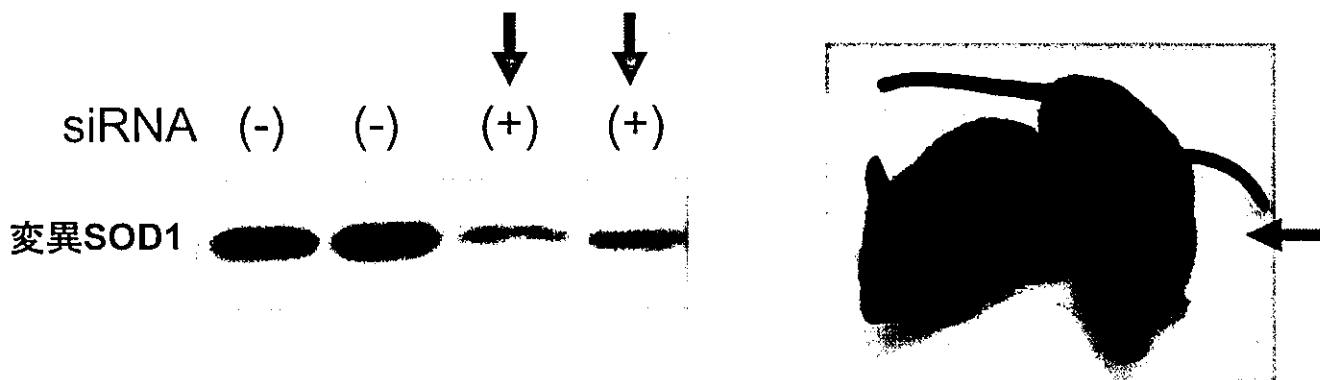


培養細胞での
GFP融合SOD1の
発現(緑)



変異SOD1 (G93A)の発現を抑制して(矢印)、正常SOD1の発現に影響しない(矢印) siRNA (siRNA G93A2)が作製できた。

2) siRNAによるトランスジェニックマウスの変異SOD1発現抑制



変異SOD1 (G93A)過剰発現トランスジェニックマウスの変異SOD1の発現をsiRNAによる抑制した(矢印) マウス(矢印)の作製に成功した。