

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：水谷智彦 日本大学医学部内科学講座神経内科部門

0. 分担研究者研究課題

神経変性疾患における神経病理学的研究

1. 研究目的

様々な神経変性疾患に認められる異常を形態学的に解明し、疾患の病態と治療についての手がかりを得ようとするものである。

2. 研究方法

様々な神経変性疾患患者の剖検脳からパラフィン包埋切片を作成し、ルーチン染色および各種抗体を用いた免疫組織化学染色を行って光顕的に検索する。必要があれば、confocal laser microscopy を用い、また、電顕的に検索する。

（倫理面への配慮）

剖検脳の検索に関しては、剖検時に患者の遺族から承諾を得ている。

3. 研究結果及び考察

①神経変性疾患脳の上皮細胞にユビキチン陽性封入体を認めた。これは種々の疾患にみられ、また、対照脳にも存在することから、成人脳の上皮細胞に普遍的にみられることが判明した。このことを明らかにしたのは本報告が初めてである。
②神経変性疾患を含む各種疾患脳について ballooned neuron を検索したところ、従来報告されている病態以外に、発症 10 日以降の脳梗塞巣の周囲の神経細胞にも α B crystallin (α BC) の認められることが判明した。 α BC の発現について脳梗

塞巣を経時的に調べた報告は今までになく、今回の知見は脳梗塞を併発した神経変性疾患の病理像の解釈にも重要である。
③神経変性疾患を含む種々の神経疾患患者脳の下オリーブ核を病理学的に検討した結果、 α BC 陽性神経細胞は神経細胞の腫大が起こる下オリーブ核の仮性肥大ではしばしばみられるが、神経変性疾患脳では起きても例外的であることが判明した。 α BC の発現は、種々のストレスに対する神経細胞の反応機序を解明する上で重要である。

4. 評価

1) 達成度について

3-①は Acta Neuropathologica 106:129, 2003、3-②は Acta Neuropathologica 105:549, 2003 にてそれぞれ報告している。3-③については、来年度の日本神経病理学会にて発表予定である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

3-①、③-2、③-3 (下オリーブ核仮性肥大における α BC の発現) の知見はいずれも国内外を含めてこれまで報告されておらず、オリジナリティの高いものである。

3) 今後の展望について

3-①で述べた上皮細胞ユビキチン陽性封入体の機能解明を目指し、また、 α BC を発現する神経細胞異常をさらに形態学的に研究して α BC 発現の意義を検討す

る。

3点から、これまで円滑に研究を進めることが出来た。

4) 研究内容の効率性について

①当大学および関連病院には種々の疾患の剖検脳が約800例ある、②当研究室には神経病理標本を作成する技術員と標本作成設備を備えた研究室がある、③当大学には電顕・confocal laser microscopyを備えた共同利用研究部門がある、という

5. 結論

神経変性疾患とそれに関連して起こる病態について神経病理学的検討を加え、オリジナリティの高い成果を出すことができた。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表	34件
原著論文による発表	34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

1. 小川克彦, 鈴木 裕, 大石 実, 水谷智彦, 中山智祥: Pure cerebellar ataxia を呈した Machado-Joseph 病と考えた2症例の臨床的検討, 神経内科, 57 (3): 260-264, 2002.
2. 望月葉子, 水谷智彦, 中野亮一, 福島隆男, 本間 琢, 根本則道, 武井和夫: Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1) 遺伝子変異 (H43R) をともなった家族性筋萎縮性側索硬化症の臨床病理像, 臨床神経学, 43 (8): 491-495, 2003.
3. Mochizuki Y, Mizutani T, Tajiri N, Oinuma T, Nemoto N, Kakimi S, Kitamoto T: Creutzfeldt-Jakob disease with florid plaques after cadaveric dura mater graft, Neuropathology, 23, 136-140, 2003.
4. 南 正之, 水谷智彦: パーキンソン病と鑑別すべき変性疾患—レビー小体型痴呆, 診断と治療, 92 (5): 784-787, 2004.

学会発表

1. 河西竜太, 高橋輝行, 塩田宏嗣, 小林美智代, 山田 勉, 根本則道, 山田 寛, 水谷智彦: 下肢の痙縮・痴呆で発症、経過中、パーキンソニズムを呈し、軽度の脳内石灰化がみられた1例, 第22回日本痴呆学会学術集会, 東京, 2003.
2. 高橋輝行, 田村正人, 森田昭彦, 中山智祥, 水谷智彦: 小脳性運動失調・注視方向性眼振・構音障害・腱反射亢進を認め、神経症候的に spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) が疑われたが、遺伝子検索にて SCA2 と判明した一例, 第166回日本神経学会関東地方会, 東京, 2003.

3. 河西竜太, 水谷智彦, 山田 寛, 南 正之, 垣見重雄, 山田 勉, 羽鳥 努, 秋間道夫: 上衣細胞におけるユビキチン陽性封入体についての検討, 第44回日本神経病理学会学術研究会, 名古屋, 2003.

2) 海外

口頭発表	8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)

論文発表

1. Minami M, Mizutani T, Kawanishi R, Suzuki Y, Mori H: Neuronal expression of alpha B crystallin in cerebral infarction, *Acta Neuropathologica*, 105: 549-554, 2003.
2. Kawanishi R, Mizutani T, Yamada H, Minami M, Kakimi S, Yamada T, Hatori T, Akima M: Ubiquitin-positive inclusions in ependymal cells. *Acta Neuropathologica*, 106: 129-136, 2003

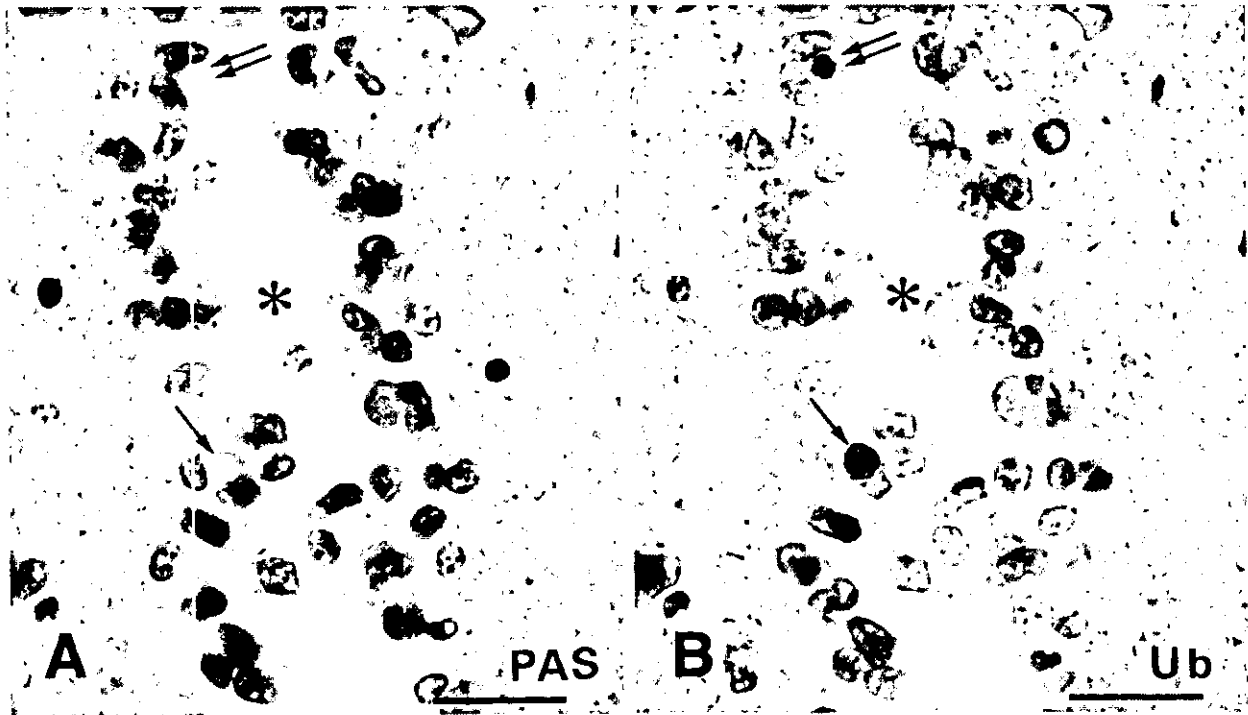
学会発表

1. Kawanishi R, Mizutani T, Yamada H, Minami M, Kakimi S, Yamada T, Hatori T, Akima M: Ubiquitin-positive inclusions in ependymal cells, 15th International Congress of Neuropathology, Turin, Italy, 2003.

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得: 特になし。
2. 実用新案登録: 特になし。
3. その他

「神経変性疾患にみられた上皮細胞のユビキチン陽性封入体」に関する研究



延髄中心管 (図A・Bの*)にある上皮細胞の細胞質にPASで弱陽性に染色される封入体 (図A・Bの矢印) (図Aの↓は図Bの↓に、図Aの↓↓は図Bの↓↓にそれぞれ対応する) が認められる。写真撮影した後この標本を脱色し、抗ユビキチン抗体にて染色すると、PAS陽性物質はユビキチン (Ub) 陽性に染色された。

このユビキチン陽性封入体 (UbIs) は直径4~11 μ mで、様々な程度に epithelial membrane antigen (EMA) にも染色された。Ub陽性封入体は、延髄・脊髄の中心管上皮細胞と上皮下細胞にみられ、脳室部では少なかった。

解説

上皮細胞における UbIs は、様々な年齢の正常脳の“tanyocytes”では報告されているが、上皮細胞では正常の乳児脳にみられたと Dickson らが 1990 年に半行記載しているにすぎず、殆ど知られていない。我々は 42 例の種々の神経疾患 (ND) と 10 例の非神経疾患 (non-ND) を対象に、脳・脊髄から連続切片を作成し、抗 Ub 抗体を一次抗体とした免疫染色と様々な染色法を用いて、上皮細胞における UbIs について検討した。UbIs は PAS 染色で淡く染色されたが、他の組織化学染色法、HE 染色および Ub・EMA 以外の種々の抗体を用いた免疫染色では染色されなかった。UbIs は上皮細胞だけでなく上皮下細胞にもみられた。UbIs は種々の ND と non-ND に様々な頻度でみられ、疾患特異性は無かった。本研究は、成人脳の上皮細胞に UbIs が普遍的に認められることを示した最初の報告である。この UbIs がどのような意義を有しているのかは、今後、検討すべき重要な課題である。

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：湯浅龍彦 国立精神・神経センター国府台病院

0. 分担研究者研究課題

進行性核上性麻痺の臨床的研究

1. 研究目的

進行性核上性麻痺 PSP の診断基準を整備し、それに乗っ取ってわが国の PSP の臨床的特徴を明らかにする。

2. 研究方法

（研究1）剖検で確定診断されたパーキンソニズムを呈する神経変性疾患において、神経臨床研究班進行性核上性麻痺(PSP)の一次登録基準の sensitivity と specificity を検討した。

（研究2）先の診断基準に合致する進行性核上性麻痺患者を登録し有効な回答の得られた136例について解析を行った。

（研究3）これまでの常識を打ち破ってPSPの脳画像所見を正常圧水頭症の観点から再検討した。

（倫理面への配慮）

患者から新たに採血したり、日常の診療以外に負担を課す研究でなく、従来の臨床資料に基づいた臨床研究であり、倫理面には十分配慮した。

3. 研究結果及び考察

（研究1）一次登録基準の sensitivity は 89%、specificity は 87%であった。“除外項目に抵触せず、大前提を満たすもので主要症候3項目を満たすもの”と改訂した場合、sensitivity は 83%とやや劣るが、specificity は 97%と上昇した。神経臨床研究班 PSP 一次登録基準を possible PSP、改訂基準を probable PSP として用いることを提案し、葛原班にて一部訂正した後にはわが国の診断基準として採用された。

（研究2）これまでの報告同様男性がやや多く、発症年齢では最も若い年齢が48歳で、これは男性・女性とも各1例で、40歳台は3例（2.2%）、50歳代が19例（14.0%）、60歳代が84例（61.8%）、70歳代が28例（20.6%）、80歳代が2例（1.5%）であった。発症時の症状では、歩行障害、易転倒性で発症する例が多く、続いて上肢の症状、言葉に関する症状で、眼症状は約1/4にとどまった。

その後の症状の推移を見ると、歩行障害は有るが独歩可能な段階で、39例中眼球運動制限は87.2%に対して、嚥下障害無し59.0%、会話でコミュニケーション可能69.2%であった。続いて車椅子移動レベルになると、眼球運動障害は92.7%になり、嚥下障害無しは22.0%に減った。さらに臥床状態となると眼球運動全方向制限78.6%、経口摂取不能85.7%、コミュニケーション71.4%となった。

（研究3）PSP症例の画像所見を再検討し、今回明らかになったことは、1) PSPのおよ

そ 10～15%に iNPH を示唆する画像所見の合併をみとめた。逆に iNPH と診断された例の画像所見に PSP 的な画像所見の混在（合併）を高率 6 割強に認めた。そして、PSP の PVH の成立に脳脊髄の循環動態の異常の関与が示唆された。

4. 評価

1) 達成度について

わが国独自の PSP 診断基準の整備を行い、神経変性班としての基準を提案できた（達成度 99%）、診断基準に基づいて本邦の PSP の臨床的特徴を明らかにした（達成度 70%）。PSP の病態に髄液循環動態障害という新たな視点を追加し、今後の治療研究に結びつけたい（達成度 60%）。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

PSP という難病をとにかく特定疾患事業の一角に追加できた社会的意義は計り知れないほど大である。学術的成果は、わが国の診断基準が整備できたのであるから、今後の成果に待つ。例えば PSP の分子遺伝学的研究を行うにしてもわが国の診断基準ができたことで可成り進むものと思われる。

3) 今後の展望について

PSP の分子遺伝学的研究への発展、PSP の病態治療への展開が期待できる。

4) 研究内容の効率性について

臨床と行政に直結した成果が示されていて、極めて効率的である。

5. 結論

過去 3 年間精神・神経委託研究費神経臨床班（湯浅班）との共同歩調の下、PSP について有用な成果が示された。

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	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）

湯浅龍彦：進行性核上性麻痺のかかえる臨床的問題点．神経内科 56(2);113-119, 2002.

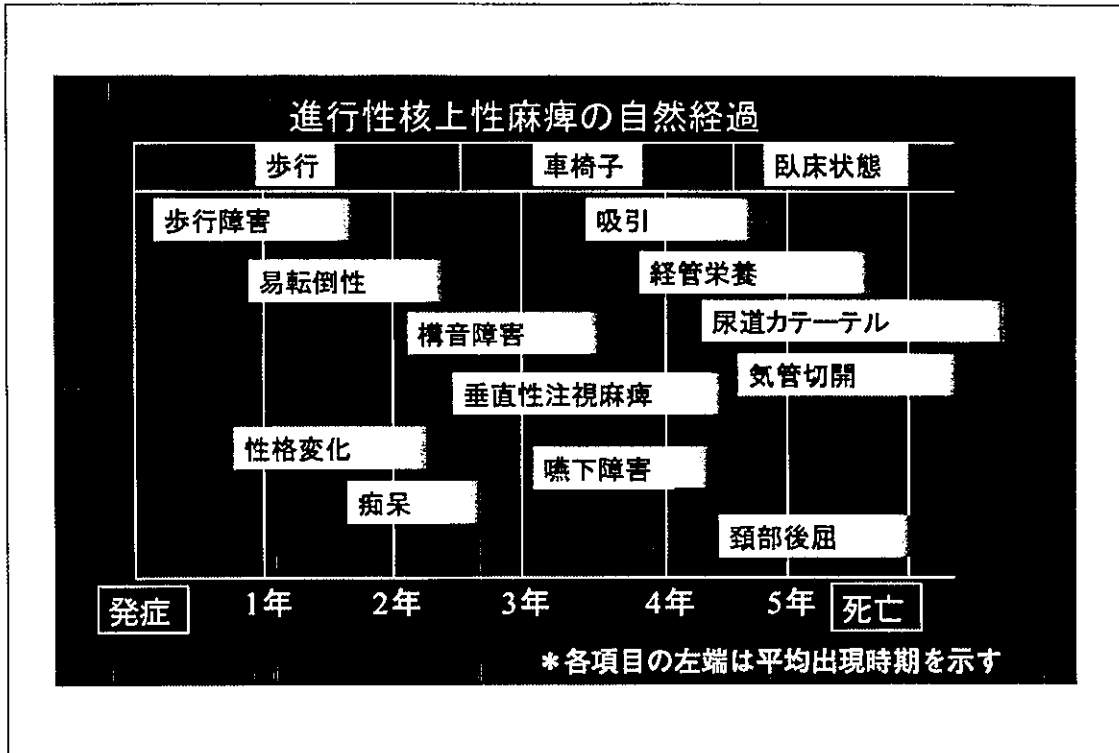
西宮仁：進行性核上性麻痺の疫学．神経内科 56(2);120-124, 2002

論文発表

学会発表

2) 海外

該当なし



本邦進行性核上性麻痺 PSPの臨床経過

今回本研究班で新たに整備された診断基準に則って進行性核上性麻痺 (PSP)症例を登録し本邦症例136例について臨床解析を行った。

これまでの報告同様PSPは男性にやや多く、発症年齢の年代別で40歳台は3例(2.2%)、50歳代が19例(14.0%)、60歳代が84例(61.8%)、70歳代が28例(20.6%)、80歳代が2例(1.5%)であった。

初発症状では、歩行障害、易転倒性で発症する例が多く、続いて上肢の症状、言葉に関する症状で、眼症状は約1/4にとどまった。

その後の症状の推移は、独歩可能な段階では、眼球運動制限は87.2%、嚥下障害無しが59.0%、会話でコミュニケーション可能例が69.2%であった。続いて車椅子移動レベルになると、眼球運動障害は92.7%、嚥下障害無しは22.0%に減った。

臥床状態になると眼球運動全方向制限78.6%、経口摂取不能85.7%、コミュニケーションの障害は71.4%であった。

Ⅱ．各年度の総括研究報告と 研究成果に関する一覧表

総括研究報告と研究成果に関する一覧表

目 次

1.平成 14 年度（2002 年度）

総括研究報告(平成 14 年度研究報告書より抜粋)-----	136
業績一覧-----	144

2.平成 15 年度（2003 年度）

総括研究報告(平成 15 年度研究報告書より抜粋)-----	168
業績一覧-----	176

3.平成 16 年度（2004 年度）

総括研究報告(平成 16 年度研究報告書より抜粋)-----	204
業績一覧-----	210

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）

神経変性疾患に関する調査研究

総括研究報告

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講座(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病棟部部长
森若 文雄 国立療養所札幌南病院医長
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26名、他の研究班との連絡班員2名

研究目的

本研究班は、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）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA；Kennedy-Alter-Sung病）、脊髄空洞症、進行性核上性麻痺（PSP）、線条体黒質変性症（SND）、ライソゾーム病の8疾患に代表される神経変性疾患に関して、基礎的ならびに臨床的研究を進展させ、特定疾患に係る科学的根拠を集積・分析し、医療に役立てることを目的とする。

研究方法と研究組織

神経変性疾患には、病因・病態が不明で診断法や治療法が確立されていない疾患が多い。病気の原因解明には、全国多施設協力による患者の実態調査と疫学的解析、および分子生物学的レベルまで踏み込んだ病因・病態の解明が必要である。そのような研究を実施する組織として、神経変性疾患に関する調査研究班は主任研究者1名、分担研究者7名を軸に、研究協力者26名、他の研究班との連絡班員2名からなる研究体制を組織した。研究の総括は主任研究者が当り、その下に研究分担者が責任者となって、PD関連疾患分科会（水野、森松）、ALS関連疾患分科会（中野、祖父江）、重症度・QOLの評価法検討分科会（森若、川井）、遺伝素因と遺伝子多型検討分科会（戸田）を設け、研究協力者が参加する形をとった。連絡班員は、QOL評価法の検討のために、京都大学・福原教授（特定疾患のアウトカム研究班主任研究者）、特定疾患の見直しと遺伝子研究の調整のために東京大学・辻教授（運動失調症研究班主任研究者）の参加を要請した。今期の重点項目は以下の3つとして、研究班全体のプロジェクト研究と、各研究者独自の個別研究に取り組んだ。

1. 原因と病態の研究（主として個別研究）

患者数が多く、医療と介護の面で研究成果が期待されているALS、PD、およびこれらの関連疾患を中心に、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

などの多方面からの研究を推進する。

2. 疫学的研究、診断基準と治療指針、予防法の研究（研究班全体のプロジェクト）

全国規模のデータの集積と研究協力のもとに神経変性疾患研究を推進することにより、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、新しい治療法と予防法の開発を目指す。特定疾患指定疾患については、臨床調査個人票を活用して、疫学調査や発症促進因子・予防因子の解析を行う。（特定疾患のアウトカム研究班の協力を得る）

3. 特定疾患治療研究事業対策への取り組み（研究班全体のプロジェクト）

本研究班の研究対象である8疾患の中の3疾患（ALS、PD、HD）が特定疾患に指定されてから約30年が経過した。その間の診断法の進歩や新しい疾患概念の提唱の結果、PDの中からPSP、SND、皮質基底核変性症（CBD）が分離され、ALSとほぼ同義に用いられていた運動ニューロン疾患の中から、原発性側索硬化症（PLS）、SBMAや脊髄性進行性筋萎縮症（SPMA）が分離され、新しい疾患として確立された。これらは既指定の疾患以上に実態把握や原因解明が遅れている神経難病であるので、早期の特定疾患治療研究事業対策疾患指定を目指し、実態調査と診断基準作成を行う。（疾患分類については、運動失調症研究班と調整する）

研究成果

I. 全体プロジェクト

疫学的研究、診断基準と治療指針作成を、特定疾患治療研究事業対策への取り組みと組み合わせて、研究班全体のプロジェクトとして検討した。

1) 全国規模の神経難病データ集積と、患者のADL、QOL調査

本研究班の研究期間の3年間に、研究班参加研究者施設と特定疾患臨床調査個人票を活用して、ALSのデータバンクづくり（リーダーは祖父江、中野今治、中野亮一班員）と、パーキンソン病患者のADLやQOLの調査（リーダーは水野班員）を実施することを決めた。QOL調査の手始めとして、班会議の第一日目昼に、京都大学・福原教授（特定疾患のアウトカム研究班主任研究者）によるセミナー「患者立脚アウトカム研究：何に使えるか？」を開催した。

2) パーキンソン病関連疾患等の特定疾患への組み入れのための行動

厚生省健康局疾病対策課からの特定疾患の見直しと個人調査票、診断基準の改定の協力要請を受けて、主任研究者が分担研究者を中心に研究協力者で作るワーキンググループを編成し、ALS、PD、HDについて、見直しを行った。その趣旨は、ALS、PD、HDの診断基準と個人調査票を、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、それぞれにALS、PD、HD以外の希少な関連疾患（PLS、SBMA、SND、PSP、CBDなど）を含めること、個人調査票と診断基準は別表とするというものであった。各検討委員から集まった素案を主任研究者が調整して、3月に厚生労働省に提出した。この中から、3月末時点で、SND、PSP、CBDが新たに特定疾患指定の対象になることが発表された。これを踏まえて、疾患概念、診断基準、個人調査票の最終案について、検討中である。

II. 個別研究

平成15年2月14日～15日に平成14年度研究班の班会議・研究報告会を開催した。研究会では35題の個別研究が報告され、班会議では主任研究者から3年間の研究の進め方と共通テーマ、及び特定疾患の見直しについての基本方針が説明された。

1. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS)

1) 筋萎縮性側索硬化症の病態と治療に関する臨床的研究

ALSの運動ニューロン障害の客観的評価法はまだ確立していない。郭班員[1]は、MRI核磁気共鳴テンソル画像と磁気刺激による中枢運動伝導時間測定を組み合わせた方法により、ALSの錐体路変性の程度と臨床症状を比較し、両者の間に相関を認めた。内藤班員[2]はspike-triggered averaging法により測定した下位運動ニューロンの運動単位数が、臨床経過とよく相関することを確認し、臨床経過追跡や治療薬の効果の客観的評価法として使用できることを指摘した。荒崎班員[3]は、本検査法をALS患者に対する新しい治療薬(COX-2阻害薬)の臨床治験の効果の客観的評価法として導入した治験計画を紹介した。梶班員[4]は、ALS患者に対する大量メチルコバラミン療法の長期効果を検討し、投与群の方が非投与群に比較して生存期間/呼吸器使用に至るまでの期間を延長できる可能性を示した。

岡本班員[5]は、ALS患者の全身酸化ストレスの評価に脂溶性抗酸化物質である血漿中CoQ-10の酸化還元状態の測定が有用である可能性を示した。田中班員[6]は、痴呆を伴うALS症例の海馬傍回や歯状回に出現するユビキチン封入体の構成成分を、脳内ユビキチン化蛋白複合体の分布様式から定量的に検討した結果を報告した。水谷班員[6]は、従来は正常乳児脳の上皮細胞に見られるとされていたユビキチン陽性封入体が、成人脳の上皮細胞にも認められることを明らかにし、疾患特異性はないことを示した。

2) 非定型筋萎縮性側索硬化症の病態と病因の研究

中川班員[8]は、常染色体優性遺伝の近位筋優位型運動感覚ニューロパチー沖縄型の原因遺伝子座と滋賀県で発見された類似疾患家系の原因遺伝子がいずれも第3染色体長腕セントロメア近傍に存在することを見出し、両疾患が共通の遺伝子座にマッピングされる可能性を示した。吉良班員[9]は、若年発症でALSの臨床像を示し病理学的には多系統変性症の病像を呈する、SOD1遺伝子変異を認めない新しい家族性ALSを報告した。高橋班員[10]は上位運動ニューロン変性と前頭側頭葉萎縮を示した剖検例を呈示し、原発性側索硬化症の疾患概念について問題提起を行った。葛原班員[11]は、紀伊半島ALS/パーキンソン痴呆複合の発症要因に関連して、10歳代に多発地区から他地区に移住し34-54年後に発症した3症例を呈示し、遺伝素因の重要性を指摘した。中野亮一班員[12]は、孤発性ALS発症感受性遺伝子同定のための全ゲノム領域を対象に関連解析を実施し、9ヵ所の存在候補領域を見出した。

3) 筋萎縮性側索硬化症の神経細胞死と変性に関する研究

中野今治班員[13]は、ALSの運動ニューロン死がアポトーシスか否かを決定するために、アポトーシスカスケードの最終産物であるcaspase-3の発現をALS患者の脊髄において検討し、発現増強を認めなかったことから、古典的アポトーシス経路を介した細胞死の可能性は否定的で

あると結論した。林班員[14]は、ALS例と対照例の脊髄において、ミトコンドリアから放出されるcaspase活性物質であるSmac/DIABLOの発現を免疫組織化学的に検討し、ALSのspheroidへの蓄積は運動ニューロン死への関与を示唆しているとした。祖父江班員[15]は、遺伝子プロファイリングにより孤発性ALS脊髄において発現が増加している遺伝子からクローニングされたdorfinの分布を、ALS以外の疾患において検討し、dorfinはレビー小体やグリア細胞封入体にも認められ、様々な神経疾患の病態に関わっている可能性を報告した。

4) トランスジェニックマウスや培養細胞を用いた実験的研究

青木班員[16]は、ヒトにおいて臨床型が全く異なる別々の家族性ALS原因遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを作成し、それぞれが臨床症状や経過においてヒトの病型をよく再現していることを報告した。阿部班員[17]は、G93A変異型SOD1トランスジェニックマウスに低酸素刺激を与えてVEGFを誘導し、変異型SOD1マウスにおいてVEGF誘導阻害があることを見出し、運動ニューロン死の一因となっている可能性を示唆した。水澤班員[18]は、SOD1ペクターと、変異SOD1遺伝子の発現を特異的に抑制するsiRNAおよび発現型siRNAを培養細胞に共発現させ、これが変異SOD1 messenger RNA切断にはribosomeやDNA enzymeよりも細胞内で有効であることを示し、ALSの遺伝子治療に応用できる可能性を述べた。岩崎班員[19]は、低分子化合物T-588の顔面神経引き抜き損傷後に生じる運動ニューロン変性に対する保護作用を検討し、ChAT活性と運動ニューロン死が有意に抑制されることを確認し、ALS患者への臨床応用への可能性を報告した。

2. パーキンソン病と関連疾患

1) パーキンソン病の機能評価と薬物治療に関する臨床的研究

パーキンソン病の非運動症状に対する研究が数件報告された。橋本班員[20]は、淡蒼球破壊術時に視索誤凝固を防ぐために施行される微小電極による視索からのVEP記録を利用することにより、パーキンソン病患者の重症度と罹病期間における変化をしらべ、VEP潜時との間に相関がないことを報告した。加知班員[21]は、脳磁図を用いてPD患者の顔の視覚認知機能を検査し、未知の顔の認識障害が存在すること、その基盤は一次視覚野から紡錘状回までの視覚処理機能の異常にあることを示唆する知見を得た。川井班員[22]は深部脳刺激療法実施中のPD患者における刺激中と非刺激時の病態の解析を行い、刺激中に一部の例に神経心理学的症状の悪化を認めたことから、本法実施に当たって注意を喚起した。近藤班員[23]は、PD患者のすくみ足の評価尺度としてGiladiらが開発した質問票の日本語訳（JFOGQ）が使用可能であることを確認し、さらにこの票によりドネペジルのすくみ足に対する効果を評価し、一部の例で有効であったことを報告した。野元班員[24]は、カベルゴリン血中濃度がマクロライド系抗生物質併用により数倍に上昇することを報告し、薬物療法における臨床薬剤学的検討の必要性について述べた。

2) パーキンソン病の実験動物モデルを用いた研究

久野班員[25]は、MTPT処理カニクイザルのパーキンソン病モデルを用いて、PD患者に認められる心筋シンチグラムの取り込み低下機序を検討したが、サルモデルでは取り込み低下は認め

られなかった。水野班員[26]は、PDの黒質神経細胞死における炎症性サイトカインの関与を調べる目的で、C57Blackマウスとcaspase 11ノックアウトマウスにMPTPを投与して作製したPDモデルにおいて、TH陽性神経細胞死の抑制効果を調べ、ノックアウトマウスでは細胞死、マイクログリア活性化、IL-beta、iNOSの抑制効果を認め、炎症性の細胞死経路が存在する可能性を示した。森若班員[27]は、日本脳炎ウイルス感染により作製したパーキンソン病モデルラットを用いて、内因性MAO粗大物質イサチンとセレギリンの脳内ドパミン濃度に及ぼす影響を調べ、どちらも線条体ドパミン濃度を上昇させ運動機能を改善するという結果を得て、イサチンの新しい治療薬としての可能性を示した。

3) α シヌクレイン

下濱班員[28]は、ラットC6グリオーマ細胞にヒト α シヌクレインを過剰発現させた系において、NGFとBDNFの誘導を検討し、BDNF誘導能が野生型 α シヌクレインにはあるのに対して変異型にはないことを示し、 α シヌクレインの神経保護的機能に言及した。中島班員[29]は、酸化ストレス関連蛋白でユビキチン結合能を持つp62がレビー小体の構成タンパク質であることを免疫沈降法により確認した上で、MG132処理PC12細胞による実験的封入体モデルを用いて、p62が封入体形成に関与し細胞死抑制的に働いている可能性を示した。

4) 疫学、遺伝子検索

久野班員[30]は、1978年と2001年に京都府下の同じ地域で同じ方法で実施したPDの有病率調査を比較し、粗有病率は10万人当たり49.5から156.4へ増加し(年齢補正後には1.8倍の増加)、男女比は9:4から17:21へと男女比の逆転が見られ、特に80歳以上の高齢女性患者の増加が顕著であったことを報告した。長谷川班員[31]は、神奈川県相模原地区の常染色体優勢遺伝パーキンソニズム家系の原因遺伝子(park 8)の遺伝子座を12p11.23-q13.11にまで絞込み、この領域内に含まれる各エクソンの検討状況について報告した。戸田班員[32]は、PDの疾患感受性遺伝子同定を目指し、PD患者のゲノムワイド関連解析を実施し、マイクロサテライト多型による関連解析によって数百の有意なマーカー部位が見出されたので、二次スクリーニングへと研究を進めていることを報告した。

5) 進行性核上性麻痺 (PSP) と皮質基底核変性症 (CBD)

湯浅班員[33]は、全国各施設から集められた剖検によるPSP確定例を対象に、厚生労働省研究班作成の登録基準のsensitivityとspecificityを検討し、両方を改善した新しいPSP診断基準を作成して呈示した。これは本研究班が要望しているPSP、CBDの特定疾患指定における基礎資料になる内容である。森松班員[34]は、CBDの皮質性感覚障害の客観的検出法確立を目指して、感覚刺激下で機能的MRIを撮像し、正常対象やPSP例と比較したが、疾患間や左右差は認められなかったことを報告し、より複雑な刺激法の必要性を示唆した。

6) ハンチントン病 (HD)

貫名班員[35]は、HDの原因遺伝子産物ハンチンチンプロモーター制御下で150グルタミン(Q)を含むエクソン1-EGFP融合タンパク質を発現するトランスジェニックマウスラインを確立し、その遺伝子発現を解析した結果、視床下部と線条体の機能障害を起こしていることを示唆する知見を得た。

考察

本研究班の対象疾患はPDやALSに代表される神経変性疾患8疾患であり、神経細胞死が長期にわたって進行していくものばかりである。近年の分子生物学と分子遺伝学の進歩により、神経細胞変性には遺伝子機能の異常が大きく関与していることがあきらかになってきた。家族例の遺伝子解析から、ALSやPDにも遺伝子異常が原因のものがあることが判明し、細胞レベルやトランスジェニックマウスなどを使って、遺伝子機能とその異常による発症機構が解明されつつある。しかし、神経変性疾患の大部分は孤発性であり、遺伝子だけが病気を決めているわけではなく、後天性因子や環境要因も発症に大きく影響していることが推定される。本研究班の分担研究者と研究協力者は、個別研究としてこれらの課題に取り組み、それぞれの分野で大きな実績をあげている。

このような疾患の原因解明には、家族例の遺伝学的研究や疾患集積地の研究が非常に重要であり、少数例であっても遺伝子異常や原因因子が判明すれば、それを糸口により広範囲な疾患の発症機構が解明できる可能性がある。本研究班からは、劣性遺伝若年性パーキンソニズム、家族性ALS、相模原地区の優性遺伝パーキンソニズム、沖縄型運動感覚ニューロパチー、紀伊半島のALS・パーキンソン痴呆複合など、わが国固有の疾患について世界的に注目される研究が生まれ研究が発展している。一方、孤発例に関しては多数例を対象に、易罹患性を決める遺伝子多型や、共通の生活習慣や環境因を検討することが、原因解明に不可欠である。全国の広範な地域の主だった神経変性疾患診療施設の研究者を一同に集めている本研究班は、このような困難な課題の研究を推進する上で非常に有利な組織であり、多施設が共同研究を行うことによって、稀な疾患であっても質の揃った一定数の臨床例や研究材料を集めることが可能である。ALSやPDに関してはこのような目的に合致するデータバンクを作ることを目指して、ワーキンググループを組織し活動を始めた。

医療の現場では、神経難病の患者さんのADLとQOLの向上に役立つ情報提供、すべての神経難病を特定疾患対策事業へ乗せていくことが重要である。本研究班全体のプロジェクトとして、特定疾患のアウトカム評価班と連携をとりながら、ALSとPDについては多数例についてADLとQOLの評価を実施する準備を進めている。また、特定疾患対策事業の対象疾患であるALS以外の運動ニューロン疾患（球脊髄性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症、原発性側索硬化症）、PD以外の変性パーキンソニズム（線条体黒質変性症、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症など）、HD以外の変性型舞蹈病（有棘赤血球症を伴う舞蹈病など）を特定疾患に指定することは、患者数の正確な把握と実態調査、疫学的研究、原因と治療のための研究推進のために不可欠であり、実際に困窮している患者の要望にも沿ったものである。本研究班はそのために努力してきたが、今年度末になり線条体黒質変性症、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症のPD関連の3疾患が特定疾患に指定されることが発表され、目標の一部は達成された。

残る2年間は、個別研究を一層推進するとともに、研究班全体のプロジェクトの具体化と実施に着手する予定である。

まとめ

本研究班の対象疾患である筋萎縮性側索硬化症（ALS）、パーキンソン病（PD）、ハンチントン舞蹈病（HD）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA；Kennedy-Alter-Sung病）、脊髄空洞症、進行性核上性麻痺（PSP）、線条体黒質変性症（SND）、ライソゾーム病の8疾患について、研究班の目標・目的、主任研究者1名、分担研究者7名、研究協力者26名から成る研究組織と研究方法を述べ、

全体プロジェクトと個別研究について本年度の成果と今後の課題を総括した。

<該当する個別研究課題>

1. 郭 伸：拡散テンソルMRIと磁気刺激を用いたALS患者の錐体路機能評価
2. 内藤 寛：Spike-triggered averaging法によるMUNEの臨床応用
3. 荒崎圭介：ALSに対するCOX-2阻害薬の効果判定—二重盲検法による治験の単一施設における組織化—
4. 梶 龍児：筋萎縮性側索硬化症に対する大量メチルコバラミン療法の長期効果
5. 岡本幸市：血漿中抗酸化物質による筋萎縮性側索硬化症患者の酸化ストレスの評価
6. 田中順一：筋萎縮性側索硬化症大脳皮質ユビキチン化蛋白複合体の同定に関する研究
7. 水谷智彦：神経変性疾患にみられた上衣細胞のユビキチン陽性封入体に関する研究
8. 中川正法：近位筋優位型遺伝性運動感覚ニューロパチー（HMSN）の臨床的、遺伝学的検討
9. 吉良潤一：SOD1遺伝子変異を認めない若年性家族性筋萎縮性側索硬化症の一家系に関する研究
10. 高橋 均：原発性側索硬化症とは？：上位運動ニューロン優位の変性と前頭側頭葉萎縮を示した一剖検例
11. 葛原茂樹：離村後長期間を経て発症した紀伊ALS／パーキンソン痴呆複合の3症例
12. 中野亮一：孤発性ALSの疾患感受性遺伝子同定のための全ゲノム領域を対象とした関連解析
13. 中野今治：筋萎縮性側索硬化症（ALS）におけるアポトーシス関連蛋白Caspase-3の発現解析
14. 林 秀明：筋萎縮性側索硬化症（ALS）の脊髄運動ニューロンの細胞死の経路：Smac/DIABLOの関与について
15. 祖父江元：筋萎縮性側索硬化症をはじめとする神経変性疾患におけるDorfinの役割
16. 青木正志：臨床的特徴のあるCu/Zn SOD遺伝子変異（L84VおよびH46R）を導入したトランスジェニックマウスの病態解析
17. 阿部康二：変異型SOD1トランスジェニックマウスにおけるVEGF発現の特異的障害
18. 水澤英洋：siRNAを用いた変異SOD1による筋萎縮性側索硬化症の遺伝子治療
19. 岩崎泰雄：成体ラット顔面神経損傷モデルに対するT-588（低分子化合物）の運動神経保護作用
20. 橋本隆男：パーキンソン病における視索記録flash VEPに関する研究
21. 加知輝彦：パーキンソン病の認知機能—脳磁図を用いて—
22. 川井 充：深部脳刺激療法実施中のパーキンソン病患者における刺激オンおよびオフ時の病態の解析
23. 近藤智善：パーキンソン症候群のすくみ足評価と薬物治療の試みに関する研究
24. 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ペルゴリン血中濃度への影響
25. 久野貞子：MPTP処理したカンクイザルのパーキンソン病モデルにおける¹²³I-MIBG心筋シンチグラムを用いた心交感神経の検討
26. 水野美邦：パーキンソン病モデルにおける黒質神経細胞死メカニズムの検討
27. 森若文雄：パーキンソン病モデルラットの運動機能と脳内ドーパミン濃度に及ぼす内因性MAO阻害物質イサチンと合成MAO阻害薬セレギリンの比較研究
28. 下濱 俊：グリア細胞における α -synucleinの機能

29. 中島健二：細胞内封入体形成過程におけるp62および α -synucleinの役割
30. 久野貞子：京都府パーキンソン病疫学調査（第二報）
31. 長谷川一子：相模原地区における家族性パーキンソニズムの原因遺伝子の探索
32. 戸田達史：パーキンソン病におけるマイクロサテライト多型を基盤としたゲノムワイド関連解析
33. 湯浅龍彦：進行性核上性麻痺臨床診断基準（神経臨床研究班）のsensitivityとspecificity
34. 森松光紀：感覚刺激による皮質障害検出の試みーfunctional MRIを用いてー
35. 貫名信行：ハンチントン病マウスモデル脳における遺伝子発現変化の検討

英文単行本

著者名	題名	書名	(編集者名)	発行社名	(発行地名)	出版西暦年	頁
Mizuno Y, Hattori N, Shimura H, Kitada T, Kubo S, Wang M, Satpl K, Suzuki T, Chiba T, Tanaka K, Asakawa S, Minoshima S, Shimizu N	Etiology, pathogenesis, and genetics of Parkinson's disease.	In Mapping the Progress of Alzheimer's and Parkinson's Disease	Mizuno Y, Fisher A, Hanin I	Kluwer Academic / Plenum Publishers	New York	2002	239-244
Eibol B, Kobayashi T, Atac FB, Hattori N, G•er G, Mizuno Y	Familial Parkinsonism with apathy, depression and central hypoventilation (Perry's syndrome).	In Mapping the Progress of Alzheimer's and Parkinson's Disease	Mizuno Y, Fisher A, Hanin I	Kluwer Academic / Plenum Publishers	New York	2002	285-290
Mizuno Y, Asakawa S, Suzuki T, Hattori N, Minoshima S, Chiba T, Yoshino H, Shimizu N, Tanaka K.	28. Parkin Mutations (Park2)	In Genetics of Movement Disorders	Pulst SM	Academic Press	San Diego	2002	297-301
Hattori N, Asakawa S, Shimura H, Kubo S, Sato K, Kitami T, Chikaoka- Kawamura Y, Imai Y, Takahashi R, Suzuki T, Tanaka K, Shimizu N, Mizuno Y	Ubiquitin-proteasome pathway is a key to understanding of nigral degeneration in autoromal recessive juvenile Parkinson's disease	In Mapping the Progress of Alzheimer's and Parkinson's Disease	Mizuno Y, Fisher A, Hanin I	Kluwer Academic / Plenum Publishers	New York	2002	291-296
Schlossmacher MG, Prosch MP, Gai WP, Sharma N, Medina M, Ochiishi T, Shimura H, Hattori N, Mizuno Y, Hyman BT, Selkoe DJ, Kosik KS.	Colocalization of parkin with a-synuclein in the Lewy bodies of Parkinson's disease.	In Mapping the Progress of Alzheimer's and Parkinson's Disease		Kluwer Academic / Plenum Publishers	New York	2002	297-300

著者名	題名	書名	(編集者名)	発行社名	(発行地名)	出版西暦年	頁
Shimura H, Schlossmacher MG, Hattori N, Prosch MP, Tockenbacher A, Schneider R, Mizuno Y, Kosik K, Selkoe DJ.	Ubiquitination of a novel form of α -synuclein by parkin.	In Mapping the Progress of Alzheimer's and Parkinson's Disease	Mizuno Y, Fisher A, Hanin I	Kluwer Academic / Plenum Publishers	New York	2002	301-304
Ozawa K, Muramatsu S, Fujimoto K, Ikeguchi K, Shen Y, Wang L, Okada T, Mizukami H, Hanazono Y, Kume A, Ichinose H, Nagatsu T, Terao K, Nakano I	Gene therapy for Parkinson's disease using AAV vectors.	In Mapping the Progress of Alzheimer's and Parkinson's disease.	Mizuno et al	Kluwer Academic	Plenum Publishers	2002	459-462
Arasaki K	MUNE by intraneural microstimulation and the effects of averaging of unitary muscle action potentials	Motor Unit Number Estimation	Mark Bromberg	Elsevier	Holland	2003	46-50
Arasaki K	Correlation between MUNE obtained by the intraneural microstimulation technique and the Appel clinical rating scale	Motor Unit Number Estimation	Mark Bromberg	Elsevier	Holland	2003	253-257
Arasaki K	MUNE by intraneural microstimulation: animal studies	Motor Unit Number Estimation	Mark Bromberg	Elsevier	Holland	2003	308-313
Iwasaki Y, Ikeda K, Kinoshita M	Molecular and cellular mechanism of glutamate receptors in relation to amyotrophic lateral sclerosis.	Current Drugs Targets- CNS & Neurological Disorders 1				2002	511-518
Maruyama W, Yamada T, Washimi Y, Kachi T, Yanagisawa N, Ando F, Shimokata H, Naoi M	Neutral (R)salsolinol n- methyl-transferase as a pathogenic factor of Parkinson's disease.	Mapping the Progress of Alzheimer's and Parkinson's Disease	Mizuno Y et al	Kluwer Academic Plenum Publishers	New York	2002	277-280
Kondo T	Neuroprotection by dopamine agonists and application of immunophilin ligands.	Advances in Behavioral Biology Vol 51	Mizuno Y, Fisher A and Hanin I	Kluwer Academic/Pl enum Publishers		2002	391-396
Sawada H, Shimohama S	Neuroprotective effects of estrogen in nigral dopaminergic neurons	Neuroplasticity, Development, and Steroid Hormone Action	Honda RJ, Hayashi S, Terasawa E, Kawata M	CRC Press LLC	Boca Raton	2002	93-100

英文原著

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
Saito Y, Geyer A, Sasaki R, <u>Kuzuhara S</u> , Nanba E, Miyasaka T, Suzuki K, Murayama S.	Early-onset, rapidly progressive familial tauopathy with R406W mutation.	Neurology	58	811-813	2002
Machii K, Ugawa Y, Kokubo Y, Sasaki R, <u>Kuzuhara S</u> .	Somatosensory evoked potential recovery in Kii amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism dementia complex(Kii ALS/PDC).	Clin Neurophysiol	114	564-568	2003
Kokubo Y, Ito K, <u>Kuzuhara S</u>	Ophthalmomyiasis-like pigmentary retinopathy in ALS/PDC in the Kii peninsula of Japan	Neurology	60(10)	1725-1726	2003
Kokubo Y, <u>Kuzuhara S</u>	Neurological study on amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex in the Kii peninsula of Japan	Arch Neurol,	60(9)	1257-1261	2003
Hyun DH, Lee M, Hattori N, Kubo S, <u>Mizuno Y</u> , Halliwell B, Jenner P.	Effect of wild-type or mutant Parkin on oxidative damage, nitric oxide, antioxidant defenses, and the proteasome.	J Biol Chem	277(32)	28572-28577	2002
Kobayashi H, Krüger R, Markopoulou K, Wszolek Z, Chase B, Taka H, Mineki R, Murayama K, Riess O, <u>Mizuno Y</u> , Hattori N.	Haploinsufficiency at the α -synuclein gene underlies phenotypic severity in familial Parkinson's disease.	Brain	126	32-42	2003
Kobayashi K, Mori H, Okuma Y, Dickson D W, Cookson N, Tsuboi Y, Motoi Y, Tanaka R, Miyashita N, Anno M, Narabayashi H, <u>Mizuno Y</u> .	Contrasting genotypes of the tau gene in two phenotypically distinct patients with P301L mutation of frontotemporal dementia and Parkinsonism linked to chromosome 17.	J Neurol	249	669-675	2002
Kobayashi T, Ota S, Tanaka K, Ito Y, Hasegawa M, Umeda Y, Motoi Y, Takanashi M, Yasuhara M, Anno M, <u>Mizuno Y</u> , Mori H.	A novel L266V mutation of the tau gene causes frontotemporal dementia with a unique tau pathology	Ann Neurol	53	133-137	2003
Miwa H. <u>Mizuno Y</u> .	Enlargements of somatosensory-evoked potentials in progressive supranuclear palsy	Acta Neurol Scand	106	209-212	2002
Miwa H. Kondo T. <u>Mizuno Y</u> .	Bell's palsy-induced blepharospasm	J Neurol	249	452-454	2002
Miwa H. <u>Mizuno Y</u> . Kondo T.	Familial hemifacial spasm: report and cases and review of literature.	Journal of the Neurological Sciences	193	97-102	2002