

図 3. 罹病期間は抗 HGF 抗体投与群で有意に短縮悪化していた (P=0.0299)。

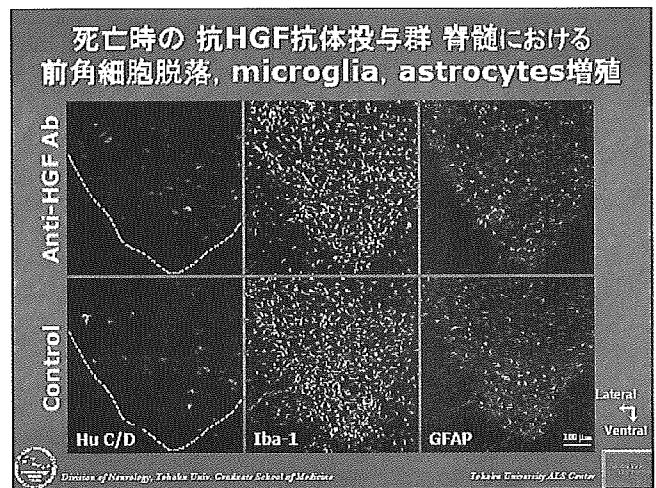


図 5. 死亡時腰髄前角の各種細胞選択的マーカーによる蛍光免疫組織化学 (100×)。上段：抗 HGF 投与群、下段：コントロール。左列：Hu C/D (神経細胞)・点線は灰白質 (前角) と白質の境界を示す, 中列：Iba-1 (ミクログリア), 右列：GFAP (アストロサイト)。死亡時の前角細胞脱落、ミクログリア増殖、アストロサイト増生は両群とも同様であった。

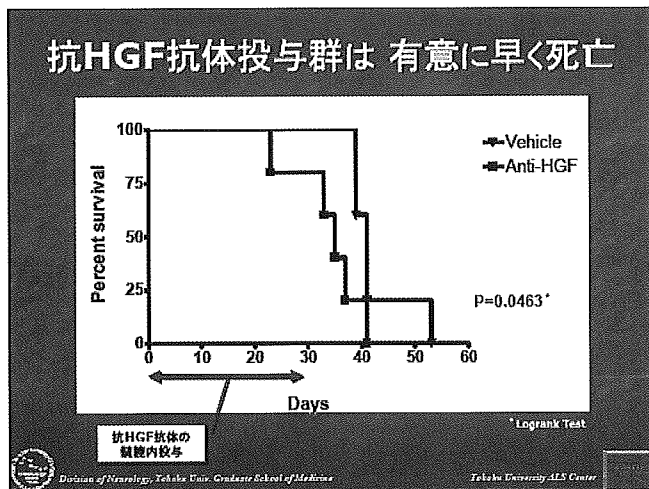


図 4. 抗 HGF 抗体投与群は有意差をもって早期に死亡した (P=0.0463)。

ALS モデルマウスへの IGF-1 髄腔内投与による 脊髄前角運動ニューロン死の抑制

[班 員] 阿部康二

[共同研究者] 永井真貴子、村上哲郎、武久康、太田康之、○奈良井恒、
倉田智子、東海林幹夫、永野功

[所 属] 岡山大学医学部神経内科

[研究趣旨] 発症前の SOD1G93A マウスのくも膜下腔への IGF-1 を投与によって、運動機能障害の発症を遅延させ、生存期間が延長した。また脊髄前角の残存運動ニューロン数が増加した。残存ニューロンの免疫染色により IGF-1 受容体とその主要なシグナル伝達物質である IRS-1 を介した脊髄運動ニューロン死抑制の経路の存在が示唆された。

[目的]

筋萎縮性側索硬化症は運動ニューロンが選択的に変性し、このため筋萎縮・脱力を来し数年の経過で死に至る神経変性疾患である。これまで GDNF, BDNF, IGF-1 などの神経栄養因子の投与などが試みられ、筋脱力症状の進行を緩徐にする、寿命を延ばす効果が報告されてきた。本研究では、IGF-1 を ALS のモデルである変異 SOD1 トランスジェニックマウスのくも膜下腔に投与し、運動ニューロンの延命効果を検討すると同時に作用機序を解明し、新たな治療法の開発を目的とする。

IGF-1 は、受容体 IGF-1R に結合し、 β サブユニットのチロシンキナーゼドメインを介して細胞内へシグナル伝達を行うが、SOD1G93A マウスの脳・脊髄においては、正常対照群と比較して IGF-1R の発現が増加している(Nagano ら)。インスリン受容体基質-1 (IRS-1)はイン

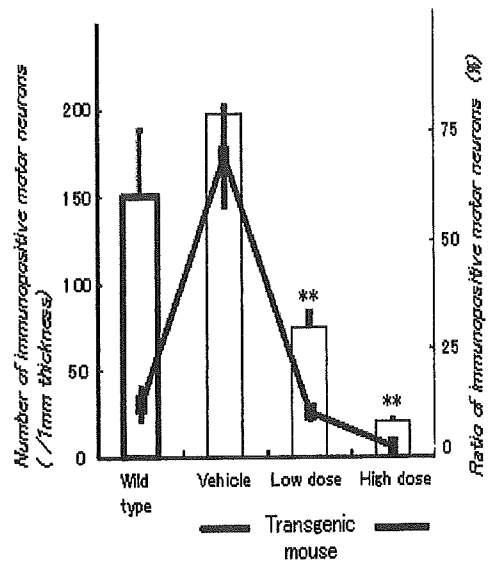
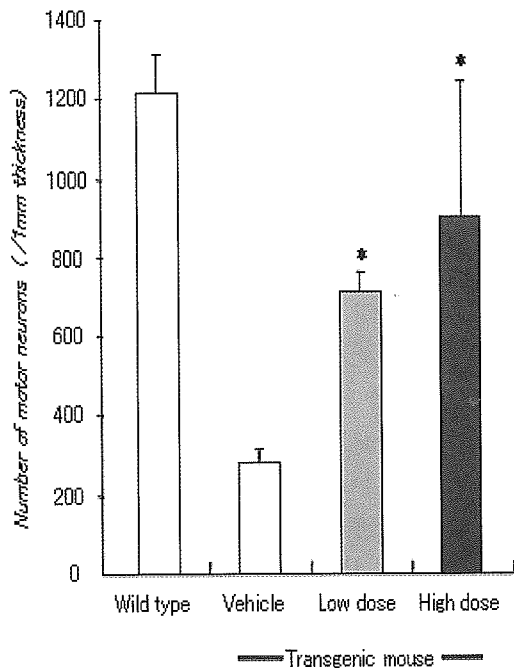
スリン受容体からのシグナル伝達経路にある基質だが、IGF-1 受容体からのシグナル伝達にも関与している。IGF-1 をマウス髄腔内へ直接投与し、運動ニューロン保護作用 および IGF-1R と IRS-1 の変化について検討を行った。

[方法]

G93A mutant human SOD1 遺伝子を導入したマウス (SOD1G93A) を使用した。140 日令のオス SOD1G93A マウスの L4/5 よりくも膜下腔へカテーテルを挿入、IGF-1 を充填した浸透圧ポンプと接続した。IGF-1 は高容量群 (1mg/kg/day)、低用量群 (100 μ g/kg/day) の二群に分け、コントロールには人工髄液を用いた。IGF-1 および人工髄液を 100 日間投与後、240 日齢で 4 %パラフォルムアルデヒドを用いて灌流固定、腰髄を採取した。脊髄運動ニューロンについて Niss1 染色及び、抗 IGF-1R β 抗体、抗 IRS-1 抗体にて免疫染色を行った。

[結果および考察]

IGF-1 投与群ではコントロールと比較して SOD1G93A マウスの運動機能障害の発症を遅延させ、生存期間が延長した。IGF-1 投与群内においても投与量が多いほど発症が遅れる傾向にあった。脊髓前角の残存運動ニューロン数は IGF-1 投与量に応じて増加しており、治療群において、脊髓運動ニューロン死が抑制されたと考えられた。また、IGF-1 治療群ではコントロールと比較して抗 IGF-1R β 抗体及び抗 IRS-1 抗体陽性細胞数の減少が認められた。陽性細胞は、IGF-1 投与量に応じて有意に減少した。IGF-1 脊髓腔内持続注入によって IGF-1 受容体とその主要なシグナル伝達物質である IRS-1 を介した脊髓運動ニューロン死抑制の経路の存在が示唆された。IRS-1 からニューロンの細胞死を抑制するシグナル経路の解明は今後の課題である。



[結論]

IGF-1 治療によって、IGF-1 受容体とその主要なシグナル伝達物質である IRS-1 を介して運動ニューロン死を防ぐ可能性が示唆された。

[参考文献]

1. Narai H et al. J Neurosci Res 82:452-7 (2005)
2. Nagano I et al. J Neurol Sci 235:61-8 (2005)
3. Nagano I et al. Neurol Res 27:768-72 (2005)

逆行性軸索輸送を用いた Bcl-2 発現による ALS モデルマウス の運動神経変性に対する治療効果

内野 誠¹⁾、山下賢¹⁾、箕田修治²⁾、山下太郎¹⁾、前田寧¹⁾、内田友二¹⁾、
宇山英一郎¹⁾

¹⁾熊本大学大学院医学薬学研究部 神経内科学分野

²⁾国立病院機構 熊本再春荘病院 神経内科

研究要旨

抗アポトーシス因子である Bcl-2 を、変異ヒト SOD1 トランスジェニックマウス (G93A マウス) の運動ニューロンに、逆行性軸索輸送により過剰発現させることによる、運動ニューロン変性の抑制効果について検討した。COS7 細胞に、cre-loxP 組み換えにより Bcl-2 の発現カセットを有するアデノウイルスベクター (AxCALNLBcl-2) と、cre recombinase を発現するアデノウイルスベクター (AxCANCre) を注入し、遺伝子発現について観察した。G93A マウスと正常対照マウスの舌筋内に AxCALNLBcl-2 及び AxCANCre を注入し、舌下神経核における Bcl-2 遺伝子の発現について検討した。3. 運動ニューロンに導入した Bcl-2 による、G93A マウスの運動ニューロン変性に対する効果について検討した。Bcl-2 はウェスタンブロット法および免疫蛍光染色法において、cre recombinase が発現しているときのみ検出された。Bcl-2 は G93A マウス及び正常対照マウスにおいて、舌下神経核に検出された。両ベクターを注入した G93A マウスの舌下神経核では、AxCALNLBcl-2 のみを注入したマウスや未注入マウスと比較して、より多くの運動ニューロンが保存されていた。Bcl-2 などの抗アポトーシス因子を、逆行性軸索輸送部位において運動ニューロンに発現させることによって、ALS の遺伝子治療が可能となる可能性が示された。

はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は上位及び下位運動ニューロンが選択的に障害される進行性神経変性疾患であるが、その原因は不明であり有効な治療法は開発されていない。変異ヒト SOD1 トランスジェニックマウスは筋力低下、筋萎縮、脊髄前角細胞の減少と前根の萎縮などヒト ALS 類似の徴候を呈し、ALS のモデルマウスとして用いられており、本マウスの神経変性機序にはアポトーシスの関与が考えられている。今回我々は、抗アポトーシス因子であるヒト Bcl-2 を、変異ヒト SOD1 トランスジェニックマウスの運動ニューロンに、逆行性軸索輸送により過剰発現させ、運動ニューロン変性の抑制効果について検討した。

対象および方法

1. 93 グリシンがアラニンに置換した変異ヒト Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1) トランスジェニックマウス (G93A マウス) 及び正常対照マウスの舌筋内に、LacZ 遺伝子を有する複製能力欠損アデノウイルスベクター (AdLacZ) を注入し、舌下神経核における発現について検討した。

2. COS7 細胞と変異 SOD1 遺伝子を有する初代神経細胞に、cre-loxP 組み換えにより Bcl-2 の発現カセットを有するアデノウイルスベクター (AxCALNLBcl-2) と、cre recombinase を発現するアデノウイルスベクター (AxCANCre) を注入し、遺伝子発現について観察した。また、staurosporine によるアポトーシスへの影響について、propidium iodide 染色により評価した。

3. 10 週齢の G93A マウスと正常対照マウスの舌筋内に AxCALNLBcl-2 を注入し、その 24 時間後に AxCANCre を注入し、逆行性軸索輸送による Adv の舌下神経核への輸送、及び舌下

神経核における Bcl-2 遺伝子の発現について検討した。

4. 本システムにより運動ニューロンに導入した Bcl-2 による、G93A マウスの運動ニューロン変性に対する効果につて、症候が著明となる 25 週齢時の G93A マウスにおいて病理学的に検討した。運動ニューロンに対する外来性 Bcl-2 の効果を定量的に評価するため、大型運動ニューロン数の測定を行った。

結果および考察

1. X-gal 染色では AdLacZ を舌筋に注入後 G93A マウスと正常対照のマウスの舌下神経核において、高度の β -gal 活性を認めた。In situ hybridization 法ではアンチセンス LacZ mRNA プロブを用いた場合に、舌下神経核のいくつかの運動ニューロンにシグナルが検出された。運動ニューロンに導入された LacZ 遺伝子の発現期間の検討では、AdLacZ を舌筋注入後 1、2、および 4 週後の、G93A マウスおよび正常対照マウスの舌下神経核に β -gal 活性が検出された。G93A マウスと正常対照マウスの X-gal 染色の差異には有意差を見出せなかった (図 1)。

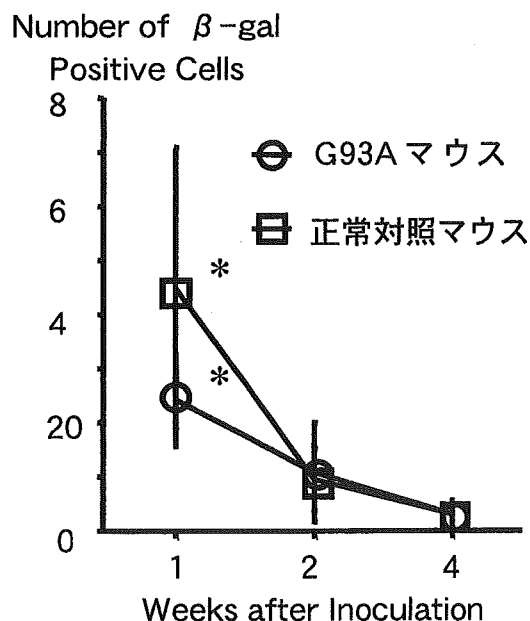


図 1. 逆行性軸索輸送により運動ニューロンに導入された β -gal 遺伝子の発現
AdLacZ を舌筋注入後 1、2、及び 4 週後の 16-28 週齢の G93A マウス及び正常対照マウスの舌

下神経核における β -gal 活性を観察した。 β -gal 活性は観察した全てのマウスの舌下神経核に検出されたが、注入後経時的に有意に減少した。G93A マウスと正常対照マウスの X-gal 染色の差異については、観察した期間内ではいかなる週齢においても有意差は見られなかった。

2. COS7 細胞に AxCALNLBcl-2 と AxCANCre を共感染させると、ウェスタンブロット法および免疫蛍光染色法において、cre recombinase が発現しているときのみ外来性の Bcl-2 が検出された。50 MOI の AxCALNLBcl-2 および 1 MOI の AxCANCre を感染させた神経細胞では、AxCALNLBcl-2 も AxCANCre も感染させていない細胞と比較して、有意な生存細胞の残存を認めた。このシステムによって導入された Bcl-2 の過剰発現によって、STS によって誘導されるアポトーシスから神経細胞が防御されたことが示された。

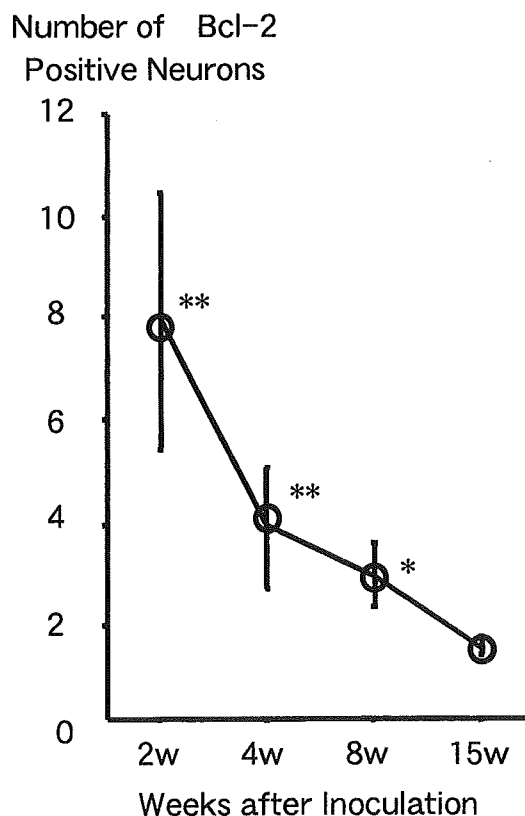


図 2. 逆行性軸索輸送により運動ニューロンに導入された Bcl-2 遺伝子の発現
10 週齢の G93A マウスの舌筋に AxCALNLBcl-2 に続いて AxCANCre を注入し

た。未接種正常対照マウスと比較して、G93A マウスの舌下神経核に、少なくとも 8 週間の観察期間中有意に Bcl-2 が検出された。Bcl-2 陽性ニューロンの数は明らかに経時的に減少し、内因性 Bcl-2 のベースラインまで低下した。

3. Bcl-2 は G93A マウス及び正常対照マウスにおいて、注入部位である舌筋線維とともに脳幹部の舌下神経核にも検出された。AxCALNLBcl-2 と AxCANCre が逆行性に輸送され、舌下神経核において cre recombinase により Bcl-2 が発現したことが示された。Bcl-2 は G93A マウスの舌下神経核において、少なくとも注入 8 週後まで未接種正常対照マウスと比較して有意に検出された (図 2)。

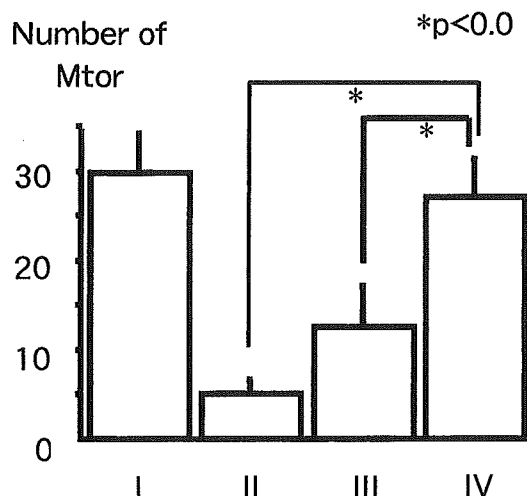


図 3. 逆行性軸索輸送により導入された Bcl-2 発現の運動ニューロン変性に対する効果

症候が著明となる 25 週齢時の G93A マウスに、AxCALNLBcl-2 に続いて AxCANCre を注入し、運動ニューロンに対する外来性 Bcl-2 の効果を定量的に評価するために、大型運動ニューロンの数を測定した。両ベクターを注入した G93A マウスの運動ニューロンの数は、AxCALNLBcl-2 のみを注入したマウスや未注入マウスの運動ニューロンの数に比較して、有意に残存していた。I: 正常対照マウス、II: Without Inoculation、III: AxCALNLBcl-2 Alone、IV: AxCALNLBcl-2 + AxCANCre。

4. 両ベクターを注入した G93A マウスの舌下

神経核では、AxCALNLBcl-2 のみを注入したマウスや未注入マウスと比較して、より多くの運動ニューロンが保存されていた (図 3)。また AxCALNLBcl-2 のみを注入したマウスや未注入マウスでは、神経細胞体およびニューロピル周囲に著明な空胞変性が観察されたのに対し、両ベクターを注入したマウスでは、ニューロピル周囲にわずかに空胞を認めるのみであった。大型運動ニューロン数の測定では、両ベクターを注入した G93A マウスの運動ニューロンの数は、AxCALNLBcl-2 のみを注入したマウスや未注入マウスの運動ニューロンの数と比較して有意に残存していた。このシステムを用いて運動ニューロンに導入した Bcl-2 が、実際に形態学的に G93A マウスの舌下神経核における運動ニューロンの変性、空胞変性を防御したことが示された。

まとめ

Bcl-2 などの抗アポトーシス因子を、導入部位のみならず、逆行性軸索輸送部位において運動ニューロンに発現させること、cre-loxP 発現調節系組み合わせることによって、ALS などの運動ニューロン疾患の遺伝子治療が可能となる可能性が示された。

文献

1. Yamashita S. et al. Neuroscience Letters. 350:17-20, 2003
2. Yamashita S. et al. Neuroscience Letters. 328:289-93, 2002
3. Yamashita S. et al. Gene Therapy. 8:977-86, 2001

siRNA を用いた遺伝子治療における *in vivo* デリバリーの現状

水澤英洋、仁科一隆、日野太郎、齋藤友紀、横田隆徳
東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学

研究趣旨

Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1)に対する small interfering RNA(siRNA)トランスジェーンを作製し、ES 細胞レベルでマウスに導入して、siRNA を過剰に発現したトランスジェニックマウス(TgM)を作製した。このマウスでは全身性に SOD1 タンパクの発現が抑制されていた。

SOD1-siRNA TgM と家族性筋萎縮性側索硬化症(familial amyotrophic lateral sclerosis: fALS)のモデルマウスである SOD1^{G93A} TgM の掛け合わせにより、SOD1-siRNA トランスジェーンと G93A 変異 SOD1 トランスジェーンの両方を有するダブル TgM が作製できた。このマウスにおいて G93A 変異 SOD1 タンパクの発現抑制が認められ、fALS 発症の予防または著明な遅延に成功している。

一方、全身投与で siRNA をニューロンに到達させる方法は未だに極めて困難であるが、hydrodynamics 法を用いた静脈注射によって脳血管関門(blood brain barrier: BBB)における脳血管内皮細胞(brain capillary endothelial cells: BCEC)への siRNA のデリバリーに成功し、BCEC における内因性タンパクの発現とその機能を抑制できることを示した。

はじめに

RNA interference (RNAi) は二本鎖 RNA (double-stranded RNA: dsRNA)によって配列特異的に mRNA が分解され、その結果遺伝子の発現が抑制される現象である。細胞内に導入された dsRNA は約 21 塩基の短い断片である。

siRNA に分断されて、これが RNA-ヌクレアーゼ複合体である RNA induced silencing complex (RISC) の形成を誘導し、アンチセンス鎖の配列に相補的な配列をもつ RNA を分解すると考えられている。

fALS の原因の一つとして SOD1 遺伝子変異 (G93A)があげられ、疾患の発症に変異タンパクの gain of toxic function が関与していることが想定されている。この変異タンパクの発現を抑制することで疾患の発症や進行を防げる可能性があり、本研究では siRNA を用いて *in vivo* における変異遺伝

子の発現抑制を試みた。

一方、siRNA の神経細胞へのデリバリーは依然容易ではない。そのため我々は今回その前段階として、マウスにおける siRNA の静脈内投与による BCEC への導入を試みた。

方法

1) SOD1-siRNA TgM の作製

SOD1 mRNA に対する siRNA 発現断片を作製し、ES 細胞を用いてマウスに導入した。

まずマウス ES 細胞に SOD1-siRNA 発現断片を導入し、高率に SOD1 タンパクの発現を抑制したクローンを選択した。このクローンからキメラマウスを作製し F1 マウス(SOD1-siRNA TgM)を得た。

2) SOD1-siRNA TgM と SOD1^{G93A} TgM の掛け合わせ
SOD1-siRNA TgM と SOD1^{G93A} TgM を体外受精させ

F1 マウス (掛け合わせマウス) を得た。このマウスの尾からタンパクを抽出し、Western blot 法で SOD1 タンパクを検出した。

また SOD1^{G93A}TgM と掛け合わせマウスで歩行障害を発症するまでの期間および生存期間を検討した。

3) 静脈注射による siRNA の BCEC へのデリバリー及び内因性タンパクの発現抑制

SOD1 に対する siRNA を、マウス尾静脈より hydrodynamics 法を用いて静注した。36 時間後に脳を取り出し、vascular rich fraction を調整して、Western blot 法で SOD1 タンパクを検出した。

4) 培養細胞系における siRNA を用いたタンパク発現抑制

マウス BCEC における BBB 排出系の輸送タンパクである organic anion transporter 3 (OAT3) を発現するベクターを用意し、HEK293T 細胞を用いて OAT3 発現ベクターと同時に OAT3 に対する siRNA またはコントロール siRNA を co-transfection した。48 時間後にラジオラベルした OAT3 の基質である [³H]benzylpenicillin の取り込みを評価した。

5) マウスを用いた siRNA 静脈注射による Brain Efflux Index (BEI) 法を用いた OAT3 の輸送機能抑制

大脳皮質に放射標識した基質と内部標準物質を microinjection した後、取り出した脳の放射線量を測定して、両者の脳内残存率から BBB における排出能を評価する。今回 OAT3 の基質として [³H]benzylpenicillin、内部標準物質として [¹⁴C]inulin を用いた。

まず、OAT3 に対する siRNA またはコントロール siRNA を hydrodynamics 法にて投与した。36 時間後に BEI 法で *in vivo* での [³H]benzylpenicillin の排出能を評価した。

結果

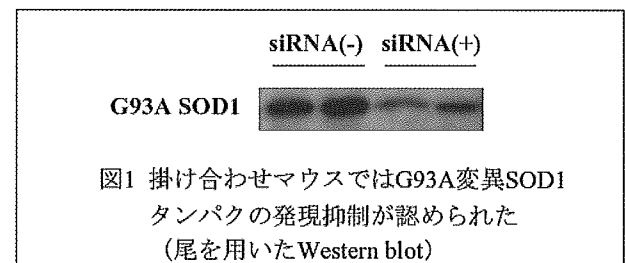
1) SOD1-siRNA TgM の作製

ES 細胞を用いて高率に SOD1 タンパクの発現を

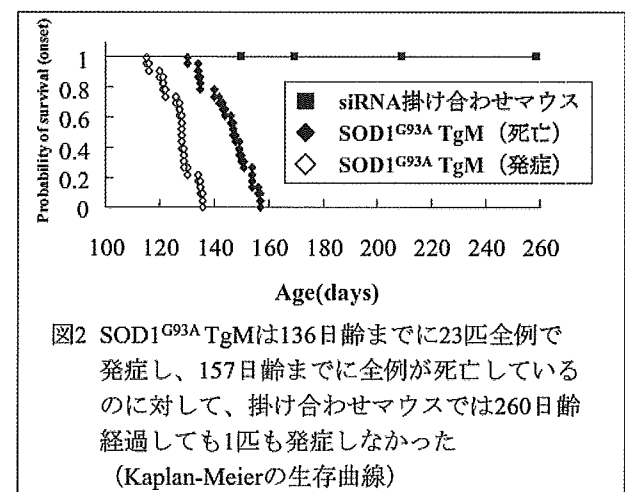
抑制したクローンが得られた。このクローンを microinjection して作製したキメラマウスから生まれた F1 マウスの脳において、SOD1-siRNA トランスジェンの発現が確認され、内因性マウス SOD1 タンパクの発現が抑制された。

2) SOD1-siRNA TgM と SOD1^{G93A}TgM の掛け合わせ

SOD1-siRNA トランスジェンと G93A 変異 SOD1 トランスジェンの両方を有するダブル TgM が得られた。このダブル TgM では G93A 変異 SOD1 タンパクの 70-80% の発現抑制が認められた (図 1)。

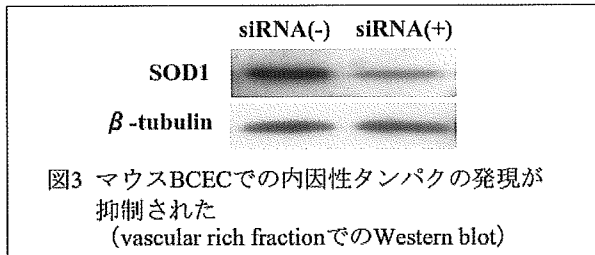


SOD1^{G93A}TgM は 136 日齢までに 23 匹全例で発症し、157 日齢までに全例が死亡しているのに対し、掛け合わせマウスでは 260 日齢経過しても発症しなかった (図 2)。



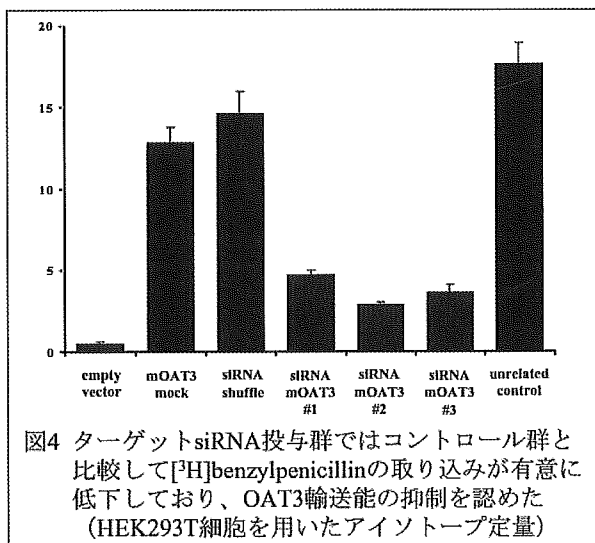
3) 静脈注射による siRNA の BCEC へのデリバリー及び内因性タンパクの発現抑制

hydrodynamics 法で静注後の BCEC にて、内因性タンパクである SOD1 遺伝子の発現が抑制された (図 3)。



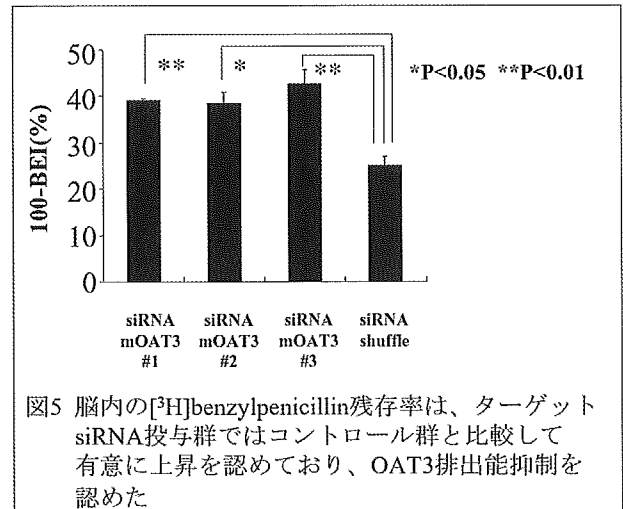
4)培養細胞系における siRNA を用いたタンパク発現抑制

ターゲット siRNA 投与群ではコントロール群と比較して基質の HEK293T 細胞への取り込みが有意に低下しており、培養細胞における OAT3 機能の抑制を認めた (図 4)。



5)マウスを用いた siRNA 静脈注射による Brain Efflux Index (BEI)法を用いた OAT3 の輸送機能抑制

脳内のアイソトープ残存率はターゲット siRNA 投与群でコントロール群と比較して有意に上昇を認めており、*in vivo* における OAT3 排出能抑制を認めた (図 5)。



考察

作製した SOD1-siRNA TgM では中枢神経を含めた全身に siRNA が発現していて、SOD1 タンパクの発現が抑制されていた。

掛け合わせマウスでは G93A 変異 SOD1 タンパクの発現抑制が認められた。また、本研究の SOD1-siRNA では変異 SOD1 遺伝子の発現を完全に抑制することはできないが、SOD1^{G93A} TgM では変異遺伝子のコピー数と生存期間に逆相関があることが知られており、G93A 変異 SOD1 タンパクの発現量を減らすことさえできれば、発症の予防ないし進行の抑制が期待できる。実際 SOD1-siRNA TgM と SOD1^{G93A} TgM の掛け合わせマウスでは G93A 変異 SOD1 タンパクの 70-80%の発現抑制に成功し、これにより fALS の発症予防に成功している(260 日齢段階)。

本研究により siRNA が fALS の強力な治療法となる可能性が示されたが、今後は siRNA をいかに生体内にデリバリーするかが問題となる。現段階で siRNA のニューロンへのデリバリー方法としてウイルスベクターを用いた方法 (脳内局所投与、逆行性軸索輸送) があるが、局所にしか効果がなく、また臨床応用は現行の方法では困難である。一方、カチオニックリポゾーム等の全身投与では今までに BBB を通過した報告はない。そこで本研究ではまず、脳

血管障害や免疫性疾患のみならずアルツハイマー病などの神経変性疾患でも重要なターゲットとなる BCEC へのデリバリーを目標とした。その結果、*in vivo* での BCEC への siRNA デリバリーに成功し、BBB における内因性タンパクの発現を抑制することができた。今後は全身投与で BBB を通過する新規ベクターの開発を検討中である。

まとめ

1) ES 細胞レベルで遺伝子導入することにより、変異 SOD1 mRNA に対する siRNA を過剰に発現した TgM を作製した。この TgM と SOD1^{G93A} TgM を掛け合わせることで、G93A 変異 SOD1 タンパクを高率に抑制でき、fALS の発症を予防することができた。

2) Hydrodynamics 法を用いた静脈注射で siRNA を投与することにより、BCEC における内在性遺伝子である SOD1 や OAT3 の発現を抑制することができた。

文献

- 1) Elbashir SM, et al.: *Nature* 411, 494-498, 2001.
- 2) Saito Y, et al.: *J Biol Chem* 280, 42826-42830, 2005.
- 3) Carmell MA, et al.: *Nat Struct Biol* 10, 91-92, 2003.
- 4) Reaume AG, et al.: *Nat Genet* 13, 43-47, 1996.
- 5) Gurney ME, et al.: *Science* 264, 1772-1775, 1994.
- 6) Guillermo MA, et al.: *Mol Brain Res* 130, 7-15, 2004.
- 7) Kakee A, et al.: *J Pharmacol Exp Ther* 277, 1550-9, 1996.
- 8) Liu F, et al.: *Gene Ther* 6: 1258-1966, 1999.
- 9) Kanda T, et al.: *J Cell Biol* 126: 235-246, 1994.

spinocerebellar ataxia type 2 の一家系

野元正弘¹⁾、西川典子¹⁾、永井将弘¹⁾、矢部勇人¹⁾
中塚晶子¹⁾、森豊浩代子¹⁾、森豊隆志¹⁾、高嶋博²⁾

1) 愛媛大学医学部臨床薬理 創薬治療内科・神経内科 2) 鹿児島大学第三内科

研究趣旨

我々は遺伝子診断で spinocerebellar ataxia type 2(SCA2)と確定診断した一家系を報告した。

発端症例は 58 歳男性で、常染色体優性のパーキンソン病の家族歴を有しており、比較的若年発症の L-dopa 製剤に反応良好なパーキンソン病として加療中に小脳失調症状が出現した。頭部 MRI 検査で小脳と脳幹部の萎縮を認めたため、遺伝子検査を行い SCA2 と診断した。妹は 39 歳時から若年性パーキンソン病として、兄は 14 歳から運動ニューロン疾患として加療中であったが、同検査を施行したところ同様に延長バンドを認めた。以上から本家系が SCA2 であったと判明した。本家系は parkinsonism-predominant な SCA2 であること、同一家系内の同胞間において表現型が多彩であることが特徴的であった。

遺伝性パーキンソン病の患者や、家族歴を有する神経変性疾患の患者では、SCA2 の遺伝子検査をする必要性があると思われた。

はじめに

spinocerebellar ataxia type 2 は遺伝性脊髄小脳変性症の一つであり、SCA2 遺伝子に基づく CAG の 3 塩基リピートの異常増幅による疾患である。本邦における頻度は約 5% とされ、臨床像は小脳運動失調症状が前景となることが多いが進行とともに多彩な症状を呈する。今回、我々はパーキンソニズムで発症し、同胞間で表現型が異なる SCA2 の家系を経験したので報告する。

（対象および）方法

それぞれの患者に対してインフォームドコンセントを行い、書面で同意を得た後に SCA 遺伝子診断を施行した。遺伝子診断は鹿児島大学第三内科の協力を得て行った。

結果

発端症例：H4 年(45 歳)頃から前傾・小刻み歩行が出現し、パーキンソン病と診断された。内服加療を開始され、L-dopa に反応良好であった。進行は緩徐であったが H15 年頃から姿勢反射障害が強くなった。H16 年頃から呂律がまわらなくなり、動揺性歩行が出現したため当科受診した。叔父・叔母・従兄弟・妹がパーキンソン病のため加療中で常染色体優性と思われる家族歴があった(Fig. 1)。神経学的所見では parkinsonism と小脳失調症状を認めた。頭部 MRI では小脳・脳幹の萎縮を認めた(Fig. 2)。家族歴を有しており、臨床症状より多系統の変性を疑ったため、脊髄小脳変性症の遺伝子検索を施行した。SCA1, 3, 6, 7, 8, 12, DRPLA は陰性であったが、SCA2 CAG repeat が 21/43 と一方が病的に延長しており、SCA2 と診断した(Fig. 3)。

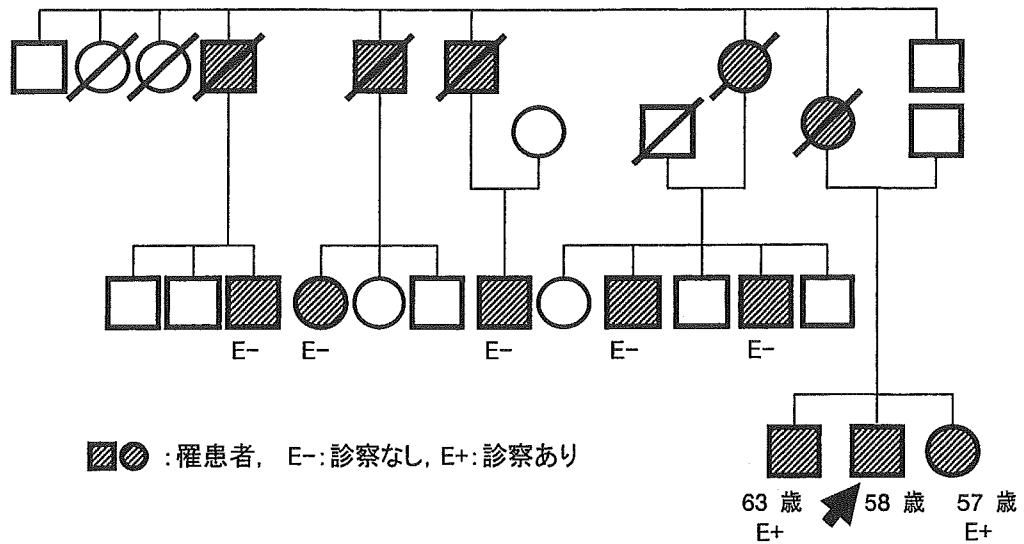


Fig. 1 Family pedigree

兄：14歳時から右上腕の筋萎縮・筋力低下が出現。徐々に進行した。ポリオや筋ジストロフィーが疑われるも診断がつかなかった。55歳頃から左上肢の筋力低下が出現、徐々に悪化したため当科受診した。神経学的には両上肢の2レベルの筋力低下と筋萎縮を認め、深部腱反射は低下していた。失調症状や錐体外路症状は認められなかった。針筋電図では慢性脱神経所見を認めた。頭部MRIやMIBG心筋シンチグラフィーでは異常なかった。運動ニューロン疾患とされていたが、遺伝子検査でSCA2と診断されCAG repeat数は21/41回であった。

妹：39歳時に振戦、歩行障害が出現し、若年性パーキンソン病と診断された。L-dopa 製剤が著効し、進行はごく緩徐であり、発症18年経過してYahr IIIaであった。頭部MRIには異常なく、MIBGではH/M比が早期相1.26、後期相1.09と著明に低下していた。遺伝子検査でSCA2と診断されCAG repeat数は21/41回であった。

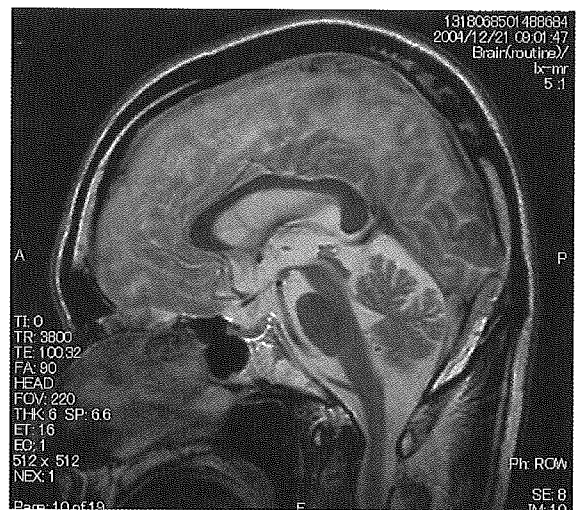


Fig. 2 Sagittal T2-weighted MRI of brain

It shows moderate atrophy of the pons and cerebellum in proband patient.

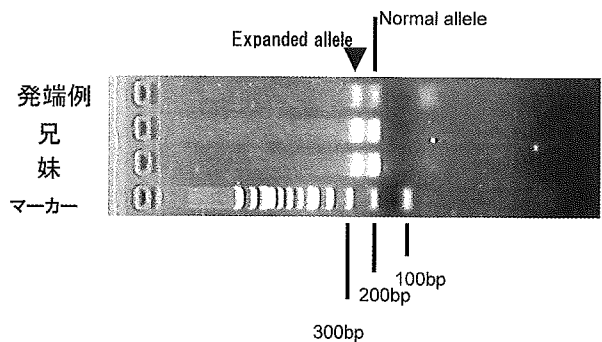


Fig. 3 Agarose gel image of PCR products for SCA2

考察

本家系はパーキンソン病で加療中の患者が多くいたため常染色体優性遺伝のパーキンソン病の家系であると考えられていたが、パーキンソニズムと小脳失調症状を呈した発端症例をきっかけにして SCA2 の家系であると診断できた。近年、本家系のように parkinsonism が前景にたつ SCA2 family の存在が注目されている。このような Parkinsonism-predominant SCA2 では、失調症状は全く出現せず、parkinsonism のみを呈して L-dopa 製剤にも反応が良好であり、全くパーキンソン病として矛盾しないことも多い。Familial parkinsonism の家系に遺伝子検査を行ったところ、1.5%から 8%に SCA2 が陽性であったという報告もあるように、遺伝子検査以外に SCA2 と診断する方法のない症例もある。

本家系では、もう一つの特徴として、同一家系内同胞間における表現型の多彩さが挙げられる。SCA2 は従来からの遺伝性 OPCA に分類されていた一群であり、進行するに従って多彩な症状を来すとされる。また SCA2 は triplet repeat disease であるため表現促進現象を示し、repeat 数と発症年齢に負の相関があることは知られている。しかし本例らの同胞間では、repeat 数に差はないものの、同一疾患とは考え難いほどに発症年齢や表現型が全く異なっていた。SCA2 の表現型を規定する因子として CAG repeat 数以外のものが存在する可能性が示唆される点で興味深い家系であると思われた。

以上から、遺伝性パーキンソン病の患者や、家族歴を有する神経変性疾患の患者では、SCA2 の遺伝子検査をする必要性があると思われる。

まとめ

parkinsonism で発症した SCA2 の症例を報告した。同一家系内での表現型が多彩であった。遺伝性パーキンソン病の患者や、家族歴を有する神経変性疾患の患者では、SCA2 の遺伝子検査をする必要性がある。

文献

- Furtado S. et al. : Movement Disorders, 622~629, 2004
- Pulst SM : Genetics of Movement Disorders, 45~56, 2003
- Gwinn-Hardy K. et al. : Neurology, 800~805, 2000
- Payami H. et al. : Movement Disorder, 425~429, 2002
- Shan DE et al. : Annals of Neurology, 812~815, 2001
- Lu CS et al. : Movement Disorder, 1046~1051, 2002
- Infante J et al. : Movement Disorder, 848~852, 2004

進行性核上性麻痺の特異な臨床症候と治療戦略

松尾秀徳¹⁾，舟川 格²⁾，西宮 仁³⁾，坂本 崇³⁾，湯浅龍彦³⁾

¹⁾ 国立病院機構 長崎神経医療センター 神経内科， ²⁾ 国立病院機構 兵庫中央病院 神経内科

³⁾ 国立精神・神経センター 国府台病院 神経内科

【研究趣旨】

進行性核上性麻痺（PSP）に特異な臨床症候として、易転倒性、眼球運動障害、頸部ジストニア、構音障害、本能的把握反応、摂食行動異常、強迫笑い、精神症状、純粋アキネジアなどがある。これらを理解することは PSP の診断に有用と考えられる。これまで臨床の場では、パーキンソン病類似の臨床症状に対してドパミン作動系の薬剤が用いられることが多かったが、近年では PSP での神経化学的变化やアルツハイマー病とも共通する前頭葉機能の障害に着目して、コリン作動系の薬剤が検討されている。しかし、cholinesterase 阻害剤を用いた臨床試験では有効性は証明できていない。さらに、ムスカリン性アセチルコリン受容体やニコチン性アセチルコリン受容体を刺激する薬剤やコリン作動性神経核である脚橋核を刺激する方法などが検討されている。

はじめに

進行性核上性麻痺（PSP）では眼球運動障害、体幹・頸部の強い筋緊張・ジストニア姿勢など特徴的臨床症候が知られているが、パーキンソン病に比べ初期診断は困難なことが少なくない。PSP の多彩な臨床像を浮きぼりにすることを目的とする。また、PSP に対するこれまでの治療法について文献的なレビューを行い、今後の治療戦略を検討した。

方法

PSP に特徴的、特異的な症状・徴候について自験例について検討した。治療については全国の神経内科のある旧国立療養所での神経内科医を対象に、PSP の治療についてのアンケート調査を行った。内容は、PSP の治療として選択する経口治療薬を頻度の高い順に3つ上げてもらう形で調査した。さらに PSP の治療について文献的なレビューを行った。

結果

1. PSP に特異な臨床症候として、易転倒性、眼球運動障害、頸部ジストニア、構音障害、本能的把握反応、摂食行動異常、強迫笑い、精神症状、純粋アキネジアなどがあり、これらを理解することは PSP の診断に有用と考えられた。

①易転倒性

これは PSP の中核をなす症状であり、多くの例では初発症状となる。この症状は転倒・転落事故に直結するものであり、病棟管理上も注意を要する。この易転倒性の原因はパーキンソニズムとしての姿勢反射障害がベースにある上に、前頭葉性痴呆症状すなわち危険に対する認知度の低下が加わることによる。ちなみに PSP 患者に「転倒することは怖くないか？」と質問すると、多くの患者が、「怖くない」と答えることに驚く。これはパーキンソン病患者が転倒を極端に恐れることと対照的である。PSP で用いられる「ロケット徴候」とは一見無動の患者が急に立ち上がり転倒することであり、転倒時の様子はまさに大木が倒れるが如きである。PSP における転倒の特徴として H17 年度湯浅班班会議で饗場らは、① 転倒転落

の既往がある(21/22例), ②一度転倒したことのある人が頻回に繰り返す, ③転倒場所: 居間 33.3% トイレ 18.8%, ④どんな時: 歩き出し 27.5% 歩行中 26.1%, 方向転換時 23.2% ⑤どのように: バランスを崩す 75.4% ⑥何をしようとして: 移動中 59.4%, ものをとろうとして 20.3% ⑦転倒方向: 後 49.3% 前 33.3% という結果を報告している。

②垂直性眼球運動障害

この症候もほぼ必発である。進行すると眼球運動は全方向性に障害される。しかし、本邦の剖検例での検討ではこの主要な症候も初期においてはむしろ稀である。病初期には、下方が見えにくいことによる特異な姿勢を呈することがある。その他に、Saccade 消失, Smooth pursuit 消失, Optokinetic nystagmus の消失, また、眼瞼痙攣, 眼瞼挙上障害, 眼瞼後退などの眼瞼の異常がしばしば認められる。

③頸部ジストニア

PSP の進行例においては高率に認められるが、初期における頻度は必ずしも高くない。また、これまであまり注目されていなかったが、この姿勢のために睡眠時無呼吸症候群を呈しうることが報告されており、医学管理上注意を要する病態である。

④構音障害

PSP の主要症状の1つであり、病初期から高率に認められる。この構音障害の特徴はパーキンソン病のそれが小声で、抑揚のない単調な話し方で、時には加速現象を認めるのに対し、PSP では比較的抑揚は保たれ音の加速現象は少ないため、小声ではあるがパーキンソン病患者の話ほどには聞き取りにくくはない印象を受ける。むしろ PSP 患者の声はささやくようなかすれ声であることが多い。

⑤本能的把握反応

これは前頭葉症候群の一つで、手掌への触覚刺

激、または対象が手に接近しているという視覚的情報により発現される把握現象である。

症例; 69歳, 男性。

65歳から後方への易転倒性が出現した。67歳時、パーキンソン病と診断され薬物治療が開始されたが、歩行障害、易転倒性、小声は進行した。この頃排尿障害が出現したため膀胱内留置バルーンカテーテルが挿入された。しかし頻回に膀胱内留置カテーテルをさわる行動が多くなった。以下に看護記録を抜粋する。

2月11日: バルーン固定液注入部を根本から引きちぎり、ちぎった先を看護師に差し出す。

2月17日: バルーンチューブと蓄尿バッグの接続部を外している。

2月18日: 訪室するとバルーンカテーテルを持っている。バルーン固定液部を引きちぎって固定液が抜けている。

2月20日: バルーンチューブとバッグの接続部を外している。

2月21日: 訪室するとバルーンカテーテルを自己抜去している。挿入部分に出血なし。

以下も同様の記載が続く。

ゴムでできたバルーンカテーテルを手でちぎるにはかなりの時間を要する。この患者の行為は本能的把握反応に加え、カテーテルがちぎれるまで同じ行為を続けるという反復行為であると思われる。

⑥摂食行動異常

軽症の PSP 患者においては食べ物をおいっばいになるまでほおばり、その後に嚥下しようとすることがある。そのような場合患者・家族に摂食に要する時間を聞くと多くの場合食事時間が非常に短い(食事が速い)と答える。患者自身も速食いを認めることがある。患者にどうして速食いになるのかと尋ねても明確な返答はない。前頭葉ないし側頭葉-皮質下核の神経回路の損傷による症状である保続現象なのかもしれない。

⑦純粋無動症

無動のみを呈する症例群が存在する。これは純粋無動症と呼ばれるが、現在では PSP との関連が論議されている。純粋無動症は今井らにより提唱された疾患概念であるが、最近では PSP の初期ないし比較的早期における一特殊型で頻度は PSP の半数に達するとの報告もある。純粋無動症の随伴症状として眼球運動障害は高率に出現し、頸部のジストニア姿勢、嚥下障害、痴呆も認められることから純粋無動症を呈する症例の多くは神経内科医によっては PSP と診断される可能性もあると考える。

2. PSP の治療

剖検脳の生化学的検討などから、PSP では被殻と尾状核のドーパミンの減少、線条体、無名質および前頭葉の choline acetyltransferase (ChAT) 活性の低下、線条体をはじめ基底核のいくつかの部位でのコリン作動性介在ニューロンの減少、脳内 D2 受容体の減少、セロトニンとノルアドレナリン濃度は正常対照と差がないなどの報告があり、複数の神経伝達物質の異常が示唆されている。

PSP では線条体での ACh vesicular transporter の発現と ChAT 活性の低下が確認され、線条体のコリン作動性介在ニューロンの減少が報告されている。また、脳幹部のコリン作動性神経核である脚橋核 (PPN) と外背側被蓋核 (LTN) で ChAT 活性の低下が報告されており、霊長類の実験動物で PPN を低頻度で電気刺激したり薬剤で刺激したりする実験により、これらの神経核の変性が無動や歩行開始の障害と関連していることが示唆されている。また、Meynert 基底核などの前脳基底部では著明な神経細胞脱落と ChAT 陽性ニューロンの減少が特徴的に認められる。視床や大脳皮質でもコリン作動性ニューロンの減少が報告されている。

文献的に過去の治療法を検索すると、薬物療法としては、ドーパミン作動薬 や amitriptyline を中

心とした三環系抗うつ薬、セロトニン代謝に関連する薬剤、ノルアドレナリン作動薬、コリン作動薬、その他 GABA 作動薬の検討や症例報告がある。全国の神経内科のある国立療養所での入院患者調査で、かなりの数の PSP 患者が治療を受けていることが明らかになった。そこで、これらの施設の神経内科医を対象に、PSP の治療についてのアンケート調査を行った。内容は、PSP の治療として選択する経口治療薬を頻度の高い順に3つ上げてもらう形で調査した。経口治療薬の選択では L-Dopa 合剤の使用がもっとも多く、次いで droxidopa, amitriptyline の順であった。L-Dopa 合剤は第一選択薬として特に高頻度に用いられ、第二選択薬としては amitriptyline が選ばれている頻度が高かった。Droxidopa は第三選択薬として最もよく使用されていた。

前述したように PSP ではいくつかのコリン作動系に病理学的変化があり、コリン作動薬が治療薬として開発されることは必然的である。しかし、中枢性の短時間作用型のコリンエステラーゼ阻害剤の physostigmine や長時間作用性のコリンエステラーゼ阻害剤 donepezil は臨床試験で効果が否定されている。これらの結果からは、現状では cholinesterase 阻害剤は PSP の治療として薦められない。PSP においてはコリン作動性神経の脱落が著明なために cholinesterase 阻害剤の効果が得られなかった可能性はある。シナプス後の受容体を直接刺激する方法として非選択的なムスカリン作動薬を用いた二重盲検交叉試験が施行されたが、運動機能、眼球運動、認知機能の何れも改善はなかった。

このように、PSP における神経伝達物質の補充療法はこれまでのところうまくいっていない。この原因は、大脳基底核や関連領域の神経化学が十分解明されていないことやこのような臨床試験での患者数が少ないために十分な評価ができていない可能性が考えられる。

アルツハイマー病での臨床試験の結果からムスカリン受容体に直接作用する薬剤は、可能性はあるものの、副作用などのために十分な効果は期待できないのが現状である。

PSP におけるニコチン性受容体の状態はよく分かっていないが、線条体や皮質投射線維でのコリン作動系の障害が目立つことを考えると、ニコチン性受容体が減少していることが予想される。パーキンソン病の動物モデルでは、ニコチンはドパミン作動ニューロンを MPTP による障害から保護するように働らしい。アルツハイマー病の動物モデルでは、選択的ニコチン作動薬が認知機能を改善し、さらに、ニコチンがアルツハイマー病動物モデルで β アミロイドの減少させることから神経保護作用がある可能性が示唆されている。実際、ニコチンパッチの使用で非喫煙者やアルツハイマー病患者で注意力が改善することが報告されている。PSP にはパーキンソン病と共通の黒質線条体系の変性と、アルツハイマー病のようなコリン作動系前頭機能障害が存在するのでニコチンの有用性について検討してみる価値があると思われる。

PSP では PPN のコリン作動系の障害が明らかとなっているが、脳幹部の非常に小さな神経核であるため詳細な機能や大脳基底核の神経回路との連絡が十分解明されていない。ラットや霊長類での実験をもとに、PPN の障害が無動や歩行障害と関連し、ここを刺激するとこれらの症状が改善することが報告されている。淡蒼球内節や黒質からの過剰な GABA 作動系による抑制が PPN の機能障害に関連していると考えられており、MPTP によるパーキンソン病の動物モデルでは GABA 拮抗薬の PPN への注入が無動を軽減することがわかっている。これらの知見からは、PPN のコリ

ン作動系を薬理的にまたは外科的方法によりうまく刺激してやることで PSP のもっとも厄介な症状を軽減できる可能性が推測される。

薬物療法以外に、ボツリヌス毒素の局所注射、electroconvulsive therapy (ECT)、経頭蓋磁気刺激の少数例の報告がある。ECT は運動機能の改善を認める症例があるものの、一時的な精神錯乱や球症状の増悪が問題となる。

考 察

PSP の臨床症状は多彩で、とくに初期には典型的な症候が認められず、前述した特異な症候だけが目立つ場合も少なくない。今後、各症候の出現頻度や診断的意義などについて前向き研究を行って検討する必要があると思われる。治療についても症例を集積し、いくつかの薬剤について臨床研究を行う体制を作り評価していくことが必要である。

まとめ

PSP に特異な臨床症候について自験例を呈示することによって概説した。また、文献的に治療法について考察した。

文 献

- 舟川 格 ほか. 医療, 471-476, 2005
- 松尾秀徳. 神経内科, 138-142, 2002
- 松尾秀徳. 医療, 506-512, 2005
- Warren NM et al. Brain, 239-249, 2005.

進行性核上性麻痺とタウ遺伝子

高野弘基¹⁾，西澤正豊¹⁾，高橋均²⁾，柿田明美³⁾，小野寺理³⁾

- 1) 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、
2) 新潟大学 脳研究所 病理学、3) 新潟大学 脳研究所 リソース解析センター

研究要旨 タウ遺伝子 (MAPT) を含む 2cM の領域は連鎖不平衡状態にあり、H1 型と H2 型の 2 つのハプロタイプに大別される。欧米人では孤発性純粋タウオパチーである進行性核上性麻痺 (PSP) 及び皮質基底核変性症 (CBD) と H1 との相関が示されている。H1 のみである日本人で同領域と孤発性純粋タウオパチーとの相関を検討する。方法: PSP 32 例、CBD 10 例、前頭側頭葉型痴呆 (FTD) 16 例、高齢対照 60 例のゲノム DNA を用い、MAPT 領域を網羅する一塩基多型マーカー MAPT 上流 rs962885, イントロン 0 rs242557, rs242562, エクソン 4A C482T, エクソン 6 C139T, イントロン 9 C-47A, MAPT 下流 rs2240756 を解析した。結果と考察: ゲノタイプ分布で、PSP と対照では rs242562 ($P=0.02$)で、PSP と CBD を合わせた群 (PSP+CBD) と対照では rs242557 ($P=0.05$), rs242562 ($P=0.01$)で有意であった。FTD 群では有意差を認めなかった。rs242562 の危険アレルのホモ接合頻度の比較では、PSP と対照では $P=0.007$ でオッズ比=3.53、PSP+CBD と対照では $P=0.003$ でオッズ比=3.64 で、特に強い有意差を認めた。PSP の相関領域は、エクソン 6 C139T より上流と考えられた。PSP+CBD では、相関領域は rs962885 からエクソン 6 C139T の約 130kb と考えられた。

はじめに

進行性核上性麻痺 (PSP) は、50~60 歳代に発症する孤発性の神経変性疾患であり、パーキンソニズムと核上性眼筋麻痺、偽性球麻痺及び前頭葉性と表現される痴呆を特徴とする。病理学的にはタウ蛋白の異常な凝集物、つまりタウ病理を特徴とする。一方、皮質基底核変性症 (CBD) 及び一部の前頭側頭葉型痴呆 (FTLD) などの孤発性の神経疾患もまた、タウ病理を主体としており、これらは包括的に孤発

性純粋タウオパチーと呼ばれる一群を形成するとされる。

タウ遺伝子 (MAPT) を含む約 2cM の領域は強力な連鎖不平衡状態にあり、H1 型と H2 型の 2 つのハプロタイプに二分される¹⁻⁶⁾。この連鎖不平衡は、約 900kb の逆位多型によるためであることが最近明らかにされた⁷⁾。欧米人では PSP 及び CBD と H1 との相関が示されてきているが⁸⁾、日本人は全てが H1 であるため⁹⁻¹¹⁾、H1 と PSP または CBD との相関は検討しえない。

目的

日本人の孤発性純粋タウオパチーと MAPT との相関を検討する。

方法

PSP 32 人、CBD 10 人、前頭側頭葉型痴呆(FTD) 16 人、65 歳以上の正常対照群 60 人のゲノム DNA を用いた。PSP は NINDS-SPSP 臨床診断基準¹²⁾、CBD は Gibbs の診断基準¹³⁾、FTLD は Lund-Manchester 診断基準¹⁴⁾に従って診断した。

H1 型 H2 型の確認については、MAPT イトロン 9 の 238bp の挿入欠失多型を同部位を挟むプライマーにて PCR を行い、PCR 産物をアガロースゲルで電気泳動した¹⁾。MAPT との相関解析用の多型としては、MAPT の上流約 30k の rs962885 [T/C] から、イントロン 0 の rs242557 [A/G]、イントロン 0 の rs242562 [A/G]、エクソン 4A の C482T [T/C]、エクソン 6 の C139T [T/C]、イントロン 9 の C-47A [A/C]、MAPT 下流 150kb の rs2240756 [A/C] を検討した。多型は、[アリル 1 / アリル 2] として表記した。

結果

患者及び対象の全てが H1 型のホモ接合であった。相関解析に用いた各多型は各疾患群で Hardy-Weinberg 平衡からの有意な逸脱はなかった。

ゲノタイプ分布の比較では、PSP と正常対照は rs242562 で有意 ($P=0.02$)であった。PSP と CBD を合わせた群と正常対

照とでは、rs242557 ($P=0.045$), rs242562 ($P=0.011$) で有意差であった。FTD と正常対照、FTD と PSP を合わせた群と正常対照とでは、有意差はなかった。

アリル頻度の比較では、PSP と正常対照では rs962885 ($P=0.026$, T アリルのオッズ比=2.31), rs242557 ($P=0.025$, A アリルのオッズ比=2.00) で有意であった。PSP と CBD を合わせた群と正常対照とでは、rs242557 ($P=0.015$, A アリルのオッズ比=2.03), rs242562 ($P=0.028$, A アリルのオッズ比=1.90), エクソン 4A C482T ($P=0.032$, T アリルのオッズ比=2.15) で有意であった。

アリル頻度で有意に危険アリルと考えられたアリルのホモ接合を他のゲノタイプと比較した場合、PSP と正常対照では、rs962885 ($P=0.043$, オッズ比=2.51), rs242562 ($P=0.007$, オッズ比=3.53) で有意であった。PSP と CBD を合わせた群と正常対照とでは、rs242557 ($P=0.040$, オッズ比=2.46), rs242562 ($P=0.003$, オッズ比=3.64) で有意であった。

非危険アリルが防御的に働く可能性を検討するため、非危険アリルのホモ接合を他のゲノタイプと比較した。PSP と正常対照では有意差はなかった。PSP と CBD を合わせた群と正常対照とでは、rs242557 ($P=0.048$, オッズ比=0.32), エクソン 4A C482T ($P=0.018$, オッズ比=0.37) で有意であった。

考察

PSP と正常対照との比較では、エクソン 4

C482T多型を含みこれより上流の多型が有意差を示し、これより下流の多型では有意差は認められなかった。今回の解析では、最も上流である rs962885 においても、弱いながら PSP との相関が見られるため、相関領域の上流を決定することはできなかった。しかしながら、MAPT イントロン 0 に存在する rs242562 の危険アレルのホモ接合は、P 値も低く、オッズも高く、強く相関するとが示され、この領域に遺伝学的危険因子が存在する可能性が高いと考える。

これまでの病理学的研究では、CBD と PSP の移行型を示すと考えられる例が存在することから、2 疾患に共通の基盤が想定されている。遺伝学的にも CBD が H1 型と相関する研究がある⁸⁾。本研究においても、PSP と CBD を合わせた群を対照群と比較した場合には、rs242562 により強い相関が得られた。また、この解析では、rs962885 では有意差がなく、相関する範囲は、広く見積もったとして、rs962885 からエクソン 6 C139T の間の約 130kb に限定された。

本研究での結果は、欧米人において H1 の影響を除くロジスティック解析結果¹⁵⁾ とに矛盾せず、MAPT イントロン 0 付近に遺伝学的危険が存在する可能性が高いと考える。

結論

H1のみからなる集団である日本人において PSP と 4 遺伝子領域の相関が検出された。相関領域は MAPT エクソン 6 から MAPT の上流に広がっており、上流領域

の限度を確定する必要がある。PSP と CBD が同一の遺伝的危険因子を背景とするか否かは確定できないが、PSP と CBD を合わせて解析すると MAPT エクソン 6 からエクソン 0 の領域に相関が限定される。

文献

- 1) Baker M, et al. Association of an extended haplotype in the tau gene with progressive supranuclear palsy. *Hum Mol Genet.* 8:711-715, 1999
- 2) Higgins JJ, et al. An extended 5'-tau susceptibility haplotype in progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 55:1364-7, 2000
- 3) Ezquerra M, et al. Identification of a novel polymorphism in the promoter region of the tau gene highly associated to progressive supranuclear palsy in humans. *Neurosci Lett.* 275:183-186, 1999
- 4) de Silva R, et al. Strong association of a novel Tau promoter haplotype in progressive supranuclear palsy. *Neurosci Lett.* 311:145-148, 2001
- 5) Pittman AM, et al. The structure of the tau haplotype in controls and in progressive supranuclear palsy. *Hum Mol Genet.* 13: 1267-1274, 2004