	症例数 （男：女）	年　齢 （歳）	罹病期間 （年）	重症度 （H&Y）	L-dopa/DCI （mg）
ドパミンアゴニスト 非使用群（CNT群）	35 （ 13 ： 22 ）	68.2	4.5	2.4	226
ペルゴリド使用群 （ PRG群）	21 （ 8 ：13 ）	69.4	8.8	3.4	347
カベルゴリン使用群 （ CAB群）	18 （ 10 ： 8 ）	68.3	7.2	3.1	325

表 1.

	平均一日 使用量（mg）	平均使用 期間（m）	平均累積 使用量（mg）
ペルゴリド使用群 （ PRG群）	0.9	31.9	664
カベルゴリン使用群 （ CAB群）	2.2	34.9	2143

表 2.　ドパミンアゴニスト使用量

	CNT	PRG	CAB	Dunnett' s test	
				CNT vs PRG	CNT vs CAB
大動脈弁	0.4	0.8	1.2	N.S.	P＜0.05
僧帽弁	0.3	1.0	0.8	P＜0.01	P＜0.05
三尖弁	0.7	1.0	0.8	N.S.	N.S.
複合弁	1.5	2.7	2.8	P＜0.05	N.S.

表3. 各群の弁逆流スコアの比較

CNT：ドパミンアゴニスト非投与群
PRG：ペルゴリド群
CAB：カベルゴリン群

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
神経変性疾患に関する調査研究班　ワークショップ報告書

家族性筋萎縮性側索硬化症２型

池田　穣衛[1)]

1)東海大学大学院医学研究科脳神経疾患研究センター

研究要旨

ALS2 遺伝子は、2001 年に我々の研究グループにより同定された常染色体劣性遺伝形式を示す若年発症型筋萎縮性側索硬化症２型（ALS2）の原因遺伝子である。最近、同遺伝子が家族性 ALS2 に加えて、劣性遺伝形式を示すあるタイプの若年発症型家族性原発性側索硬化症および痙性対麻痺の原因遺伝子であることが明らかとなってきた。*ALS2* 遺伝子変異により引き起こされる家族性 ALS/MND はいずれも劣性遺伝形式を示すことから、その遺伝子産物（ALS2 タンパク質）は神経細胞の生存・維持にかかわる必須因子の一つであることが示唆される。従って、ALS2 タンパク質の分子機能研究は、特定の ALS/MND における発症分子機構の研究を発展させることに留まらず、神経細胞全般の生存・維持にかかわる分子カスケードおよびその異常に起因する神経疾患発症の分子機構解明に大きく貢献するものと考えられる。本研究は、そのような背景のもと、ALS2 タンパク質の生化学的・細胞生物学的解析に加えて、*Als2* 遺伝子ノックアウトマウスの作出およびその分子病態解析を通して、ALS2 タンパク質の分子・細胞・個体レベルでの機能の包括的理解を目指すものである。これまでの研究から、ALS2 タンパク質は低分子量 G タンパク質 Rab5 の活性化因子であり、その作用を介して細胞内ではエンドゾーム・膜小胞の動態調節を担っていることが明らかとなった。今後、神経細胞における ALS2 タンパク質の分子・膜移送調節機能を解明することにより、当該タンパク質の機能的喪失により引き起こされる ALS/MND の発症メカニズムの詳細が明らかにされるものと期待される。

A．研究目的

筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis; ALS）は、上位および下位の運動神経の選択的な変性と筋萎縮を伴う進行性の難治性神経疾患である。近年、我々は上位運動神経変性を主徴とする家族性若年発症型 ALS（ALS2 型）[1)]の原因遺伝子（*ALS2*）を発見した[2)]。その後、欧米における一連の神経疾患遺伝子解析から、*ALS2* 遺伝子は、ALS2 型に加えて上位運動神経変性を特徴とする一群の運動神経変性疾患［若年発症型原発性側索硬化症（PLSJ）、痙性対麻痺（HSP/IAHSP）］の原因遺伝子であることが判明した[2-10)]。従って、*ALS2* 遺伝子はこれら運動ニューロン疾患（MND）に共通した神経細胞死をコントロールする因子として、その分子接点となり得ると考えられる。また、*ALS2* 遺伝子変異により引き起こされる家族性 ALS/MND はいずれも劣性遺伝形式を示すことから、その遺伝子産物（ALS2 タンパク質）は神経細胞の生存・維持にかかわる必須因子の一つであることが示唆される。以上のことから、ALS2 タンパク質の分子機能研究は、特定の ALS/MND における発症分子機構の研究を発展させることに留まらず、神経細胞全般の生存・維持にかかわる分子カスケードおよびその異常に起因する神経疾患発症の分子機構解明にも大きく貢献するものと考えられる。しかし、ALS2 タンパク質の生物機能、即ち上位運動神経の生存および機能維持、上位運動神経細胞内での挙動と役割は未だ不明である。以上の背景を踏まえ、本研究では一群の上位運動神経疾患の原因遺伝子である *ALS2* 遺伝子に注目し、特に遺伝子産物である ALS2 タンパク質の分子機能解析を基軸に、

ALS/MND における選択的な運動神経変性の分子機序の解明と治療薬開発、ALS 治療法・治療薬開発の具体化につながる知見と素材を得ることを目指す。

B．研究方法

（1）孤発性 ALS および痙性対麻痺患集積と資料収集ならびに DNA(SNP)解析

本項目では、本邦の孤発性 ALS および ALS 類似運動ニューロン疾患(原発性側索硬化症、痙性対麻痺、脊髄性筋萎縮症）患者、ならびに健常者の *ALS2* 遺伝子配列を解析し、病態発現における *ALS2* 遺伝子変異・多型の関与について解析した（名古屋大学・祖父江教授、自治医科大学・中野教授、東北大学・青木博士の協力による)。

（2）ALS2タンパク質の分子機能の解析

本項目では、ALS2 タンパク質アミノ酸配列中に存在する３つのグアニンヌクレオチド交換因子（GEF）ドメイン（RLD、DH/PH、および VPS9）に注目して、それら分子機能の解明を目指した。DH/PH ドメインは、Rho 系の低分子量 GTPase の活性化因子であると推定されることから、Rho 情報伝達の神経系での分子機能と ALS2 の DH/PH 自身の触媒活性の検討を行った。一方、VPS9 ドメインは、Rab 系の低分子量 GTPase を基質として機能している可能性を考慮し、ALS2 の VPS9 ドメインの本来の基質の同定を生化学的および細胞生物学的手法により試みた。

（3）ALS2 タンパク質の神経細胞内挙動の解析

本項目では、各種 ALS2 タンパク質発現コンストラクトを培養および初代培養神経細胞に導入し、ALS2 分子の細胞内局在ならびに挙動を経時的に観察した。また、内因性 ALS2 分子を完全に喪失している *Als2* 欠損マウス(*Als2*-null)由来の細胞を用いて、正常および病変型 ALS2 タンパクによる細胞内エンドゾーム動態調節機能、および神経細胞機能（生着、移動、棘突起分化、成長円錐、シナプス構造、生存）への効果を詳細に観察した。

（4）*Als2* 遺伝子欠損マウスの神経病理学的解析

本項目では、*Als2* 遺伝子欠損マウス（ALS2 分子のほぼ全長を欠失）を作出し、行動学的、神経病理学的、および神経生理学的手法により解析した。

（倫理面への配慮）

本研究で計画している全ての遺伝子解析、遺伝子改変実験、動物実験、*Als2* 遺伝子改変マウスの交配と系統樹立及び実験材料の採取については、東海大学ならびに関係各大学における倫理委員会、組換え DNA 実験安全委員会、ならびに動物実験委員会の承認を得た上で実施した。

C．研究結果

（1）*ALS2* 遺伝子の SNP 解析

これまでに、収集した 115 例の患者ならびに 110 名の健常者の各試料についての *ALS2* 遺伝子の全 34 エクソンならびに遺伝子プロモーターの DNA 解析を行った。現在までに見いだされた遺伝子配列多型は、総計 73 ヶ所であった。また、イントロンにおける２ヶ所の欠失および３ヶ所の挿入多型が見いだされた。これらの多型の中には、翻訳されるアミノ酸の置換を伴う SNP（10 ヶ所）や、115 症例中１症例でのみ見いだされているような稀な SNP、あるいはその逆に多型出現頻度の高いものが存在することが明らかとなった。これらの遺伝子配列多型における孤発性 ALS の発症および臨床症候への関与の有無を解析するため、孤発性 ALS 患者と健常者の各遺伝子配列多型頻度をカイ２乗検定法により統計解析を行った。その結果、いずれの多型においても５パーセント未満の危険度での有意性を認めることができなかった。したがって、*ALS2* 遺伝子は、少なくとも本研究で解析した孤発性 ALS 患者群における主要な発症修飾・危険因子ではないと推定された。

（2）ALS2タンパク質の分子機能の解析

これまでの研究により、ALS2タンパク質はそのC末端のMORN-VPS9ドメインを介して低分子量Gタンパク質Rab5を特異的に活性化するRab5GEFであり、その分子活性により細胞内ではエンドゾーム動態調節に関与することが明らかとなった[11)]。さらに、これらの機能にはALS2の多量体形成が必須であることも判明した[12)]。また最近、我々は*ALS2*の新規相同遺伝子*ALS2CL*を同定に成功し[13,14)]、ALS2CLがALS2タンパク質と直接結合すること、ALS2CLがALS2タンパク質の有する初期エンドゾーム融合促進作用を抑制することが判明した。従って、ALS2CLは新規のALS2結合タンパク質であり、生体において ALS2の能動的調節

因子として作用していると想定された（未発表）。

（３）神経細胞におけるALS2タンパク質の発現および細胞内局在

ウエスタンブロット法により、神経系におけるALS2タンパク質の発現を解析した結果、神経系の発達・成熟過程において、ALS2タンパク質の発現は胎児期に低く、生後7―21日後に一過性に上昇し、その後はやや低く保たれることが明らかとなった。培養神経細胞を用いた解析により、ALS2タンパク質は、細胞体、樹状突起、ならびに軸索先端のエンドゾーム様膜状構造体に局在することが明らかとなった。

（４）*Als2*遺伝子欠損マウスの作出ならびに解析

ヒトALS２型の原因遺伝子産物の生体での分子機能を解明するため、マウス相同遺伝子*Als2*ノックアウト（*Als2*-null）マウスを作出した[15]。24ヶ月齢までの継続的観察により、*Als2*-nullマウスは、発育、生殖機能、ならびに行動学的には顕著な異常表現型を示さないことが判明した。しかしながら、詳細な免疫組織学的・電気生理学的解析により、老齢期において進行性の小脳プルキンエ細胞の脱落、運動ニューロンの機能的ならび形態学的異常が見いだされた。また、老齢*Als2*-nullマウスの神経系において、広範な活性グリアおよび星状グリア細胞の増加が観察された。さらに、細胞学的解析により*Als2*-null由来の細胞においては、エンドゾーム動態の変調が生じていることが明らかとなった。

D．考察

本研究において注目する*ALS2*遺伝子は、当初家族性 ALS２型の原因遺伝子として発見されたが、その後の解析によりあるタイプの家族性原発性側索硬化症および痙性対麻痺の原因であることが明らかとなってきた。これまでの*ALS2*遺伝子変異に関する研究から、現時点で合計 12 家系から 12 種類の遺伝子変異が発見され[2-10]、いずれの遺伝子変異も正常なALS2 タンパク質の翻訳あるいは細胞内分布を喪失させるものであると推定されている。従って、患者においては、正常なALS2タンパク質の翻訳、ならびに ALS2 タンパク質の本来発揮すべき機能が損なわれ、それにより運動ニューロン機能障害および細胞死が引き起こされているものと考えられる。

ALS2 タンパク質およびその機能ドメインの分子的役割に関して、これまで我々は、C 末端のMORN-VPS9 領域を介した ALS2 タンパク質の Rab5 低分子量Gタンパク質特異的 GEF 活性の同定、さらにALS2 タンパク質のエンドソーム動態への調節機能の同定などの成果を挙げてきた。また、分子生物学的ならびに生化学的解析により、ALS2 タンパク質自体が多量体形成をすること、多量体形成が ALS2 タンパク質のエンドゾーム動態調節においても必須であることを明らかにした。これらの結果に基づき、ALS2タンパク質はその特異的低分子量Gタンパク質活性化を介して様々な細胞内物質輸送やシグナル伝達に関与している分子であると推定される[11,12]。本研究では、ALS2 タンパク質が有する DH/PH ドメイン機能についても解析を試み、同ドメインが ALS2 タンパク質のC末端 Rab5GEF 活性によるエンドゾーム肥大化作用を顕著に促進すること、また ALS2 タンパク質のN末端に存在する RLD ドメインが DH/PH と MORN-VPS9ドメインのエンドゾームに対する分子作用を抑制的に制御していることを明らかにした。したがって、細胞内において ALS2 タンパク質は、その各ドメインのユニークな分子作用により協調的にエンドゾーム動態調節に寄与していると推定された。最近、生化学的実験により同ドメインが Rac1 と結合するという結果が報告されていることから、これらのエンドゾーム動態調節に Rac1 が関与している可能性が示唆される[16-18]。さらに、本研究でも示したように、ALS2 タンパク質は培養神経細胞において成長円錐の先端に局在し、神経突起成長にも関与していることが明らかにされている[18,19]。今後、さらに解析を継続することにより、ALS2 タンパク質の神経細胞での役割が解明され、その機能喪失により発症する運動ニューロン疾患の発症機序が分子レベルで解明されることが期待される。

本研究では、ヒト ALS２型の原因遺伝子産物の生体での分子機能を解明するため、マウス相同遺伝子*Als2* ノックアウト（*Als2*-null）マウスを作出した[15]。24 ヶ月齢までの継続的観察により、*Als2*-nullマウスは、発育、生殖機能、ならびに行動学的には顕著な異常表現型を示さないことが判明した。この結果は、他のグループにより作製された類似の*Als2*ノックアウトマウスから得られた知見と一致するものであった[20-22]。しかしながら、詳細な免疫組織学

的・電気生理学的解析を行ったところ、老齢期において進行性の小脳プルキンエ細胞の脱落、運動ニューロンの機能的ならびに形態学的異常が見いだされた[15]。さらに、細胞学的解析により *Als2*-null 由来の細胞においては、エンドゾーム動態の変調が生じていることが明らかとなった[15]。マウスにおいて、ALS2の機能的喪失がヒトにおいてみられる様な重篤な疾患症状を呈しない理由に関しては現時点では明確でないが、当該マウスはALS2の生体内での生理機能を解明する上での重要な実験系を供給するものと考えられた。また、我々のグループを含めたいずれの解析においても、遺伝学的背景が一定でないF2マウスを用いて観察・解析しているなどの問題もあるため、今後は戻し交配による純系化、およびその他の遺伝子改変マウスとの交配などの検討が必要であると考えられる。

E．結論

本研究の遂行により、1）ALS2タンパク質は、低分子量Gタンパク質 Rab5 の特異的なグアニンヌクレオチド交換因子（GEF）であこと、2）ALS2 タンパク質は初期エンドゾームに局在し、エンドゾーム融合に関与すること、3）ALS2タンパク質自身は自己結合し（オリゴマー形成）、その複合体形成がALS2タンパク質の分子活性ならびに細胞内機能に必須であること、4）ALS2タンパク質は、神経細胞においては、細胞体、樹状突起、ならびに軸索先端のエンドゾーム様膜状構造体に存在すること、5）*Als2*遺伝子欠失は小脳プルキンエ細胞ならびに運動神経軸索の加齢依存的減少をもたらすこと、などの成果が得られた。近年、多くの神経変性疾患発症の分子機構として細胞内物質輸送系あるいはシグナル伝達系の異常が想定されていることから、*ALS2*遺伝子変異による運動神経細胞機能障害・細胞死も類似の分子メカニズムにより引き起こされている可能性が高い。今後の研究により、ALS2 タンパク質の分子、細胞、および個体レベルでの機能が明らかにされ、ALS およびその関連運動神経疾患の臨床症候の分子的理解、分子診断法、治療法・治療薬開発への道が開かれるものと考えている。

F．文献

1) Ben-Hamida M, et al.：Brain 113, 347-363, 1990.
2) Hadano S, et al.：Nat Genet 29, 166-173, 2001.
3) Yang Y, et al.：Nat Genet 29, 160-165, 2001.
4) Eymard-Pierre E, et al.：Am J Hum Genet 71, 518-527, 2002.
5) Lesca G, et al.：Neurology 60, 674-682, 2003.
6) Gros-Louis F, et al.：Ann Neurol 53, 144-145, 2003.
7) Devon RS, et al.：Clin Genet 64, 210-215, 2003.
8) Kress JA, et al.：Ann Neurol 58, 800-803, 2005.
9) Eymard-Pierre E, et al.：Ann Neurol 59, 976-80, 2006.
10) Panzeri C, et al.：Brain 127, 1710-1719, 2006.
11) Otomo A, et al.：Hum Mol Genet 12, 1671-1687, 2003.
12) Kunita R, et al.：J Biol Chem 279, 38626-38635, 2004.
13) Hadano S, et al.：FEBS Lett 575, 64-70, 2004.
14) Hadano S and Ikeda JE: Methods Enzymol 403, 310-321, 2005.
15) Hadano S, et al.：Hum Mol Genet 15, 233-250, 2006.
16) Topp JD, et al.：J Biol Chem 279, 24612-24623, 2004.
17) Kanekura K, et al.：J Biol Chem 280, 4532-4543, 2005.
18) Tudor EL, et al.：J Biol Chem 280, 34735-34740, 2005.
19) Jacquier A, et al.：Ann Neurol 60, 105-117, 2006.
20) Cai H, et al.：J Neurosci 25, 7567-7574, 2005.
21) Devon RS, et al.：Proc Natl Acad Sci USA 103, 9595-9600, 2006.
22) Yamanaka K, et al.：Ann Neurol 60, 95-104. 2006.

脊髄空洞症の発生機序と治療

阿部俊昭
東京慈恵会医科大学脳神経外科

【定義，概念】

脊髄空洞症（Syringomyelia）とは，脊髄内に細長い空洞が多髄節に渡り形成された状態を指す．

【病態】

空洞の発生機序に関しては，Chiari 奇形などにより惹起された髄液流通障害が，空洞の発生要因とされている．しかし，空洞内の液体がどのような機序により，どの経路をたどり脊髄内に貯留するかに関しては諸説が提唱されているが，いずれの説も定説には至っていない．

【分類，頻度】

脊髄空洞症の発生に関与する基礎疾患としては，Chiari I 型奇形が最も多く，全体の 50%以上を占める．その他脳底部くも膜炎，脊髄くも膜炎，先天性 Magendie 孔閉塞などが挙げられている．

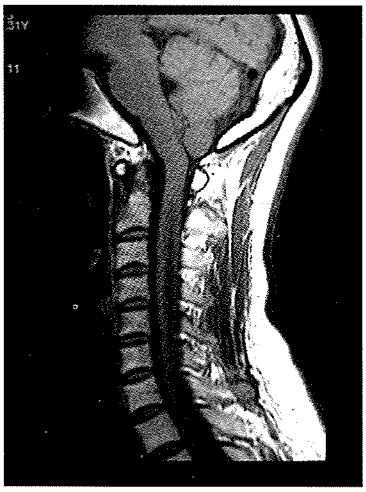
【臨床症状】

片側上肢を中心とした宙吊り型の解離性感覚障害にて発症することが多い．その後同側上肢に脱力と筋萎縮が出現し，やがてこれら症状は対側にも広がる傾向がある．深部腱反射は早期より患側上肢にて消失し，下肢にて亢進する．さらに Horner 症候群，発汗異常，Charcot 関節，手の肥大など，自律神経障害を合併することがあるが，膀胱直腸障害は末期まで出現しない．

小児脊髄空洞症例では側弯症で発症することが最も多く，この際，脊柱は病側に向かって凸になることが多い．

【画像診断】

MRIT1 強調画像にて，辺縁明瞭な水と同じ信号強度を有する脊髄内占拠病変の存在をもって脊髄空洞症と診断する．（図）



【手術方法】

代表的な手術方法は大孔部減圧術（FMD）と空洞−くも膜下腔短絡術（S-S シャント）である．

【手術適応】空洞が大きく神経症候が悪化傾向にある例が手術適応となる．一方，神経症候が悪化傾向にあっても，空洞が小さく脊髄が萎縮している例は手術適応ではない．小児例において，8 歳未満で側弯症を唯一の症状としている Chiari 奇形合併例では高率に空洞の自然消退が報告されている．したがってこれにあてはまる症例は経過を観察し，症状の悪化をもって手術適応とすることが妥当であろう．

【予後】Chiari 奇形合併例が最も手術予後が良好である．一方，くも膜炎の合併は予後不良因子であり，中でも脊髄くも膜炎の合併は最も予後不良であった．すなわちの空洞の縮小が達成された Chiari 奇形合併例では，90%以上の症例において神経症候の悪化が停止し，80%の症例において何らかの症状改善が期待できる．一方，脳底部くも膜炎合併例では 25%の症例で，空洞が縮小した後も術前と比べて徐々ではあるが神経症状の進行が認められた．

Neuroacanthocytosis

佐野　輝[1)]

1）鹿児島大学大学院医歯学総合研究科精神機能病学分野

研究要旨

Neuroacanthocytosis とは、神経症候と有棘赤血球症を併せ持つ疾患に対して包括的に使用される用語であり、中核となる疾患としては有棘赤血球舞踏病（Chorea acanthocytosis; ChAc）と McLeod 症候群があげられる。さらに、少数例の報告ではあるが、Huntington's disease-like 2 (HDL2)および Pantothenate Kinase Associated Neurodegeneration (PKAN)においても同様の病態を示すことがある。これらはいずれも神経変性疾患であり、特に尾状核や被殻などの大脳基底核を侵し、臨床症候として舞踏運動を中心とした movement disorder の側面が強い病態を示す。いずれも病因遺伝子（*VPS13A, XK, JPH3, PANK2*）が明らかにされており、遺伝子診断が応用される。我々は、国際的にみても日本人に頻度が高い ChAc 症例の解析から、その疾患遺伝子 *CHAC*（*VPS13A*）を同定し、さらに遺伝子改変 ChAc モデルマウスを作成して分子的病態の解析から治療研究を行っている。

A.研究目的

舞踏病はハンチントン病に代表される尾状核や被殻の神経変性を来す疾患群であるが、日本においては有棘赤血球舞踏病の報告が多く、国際的にみても有棘赤血球舞踏病の半数以上の報告が日本人症例のものが占める。すなわち、有棘赤血球舞踏病に関する治療研究は日本においては重要なものである。我々は、有棘赤血球舞踏病症例の臨床的観察を続け[1)]、2001 年には有棘赤血球舞踏病の疾患遺伝子である *CHAC*（*VPS13A*）を同定し[2)]、遺伝子改変有棘赤血球舞踏病モデルマウスを作成し[3)]、さらには治療的研究につなげることを試みている。

B.研究方法

有棘赤血球舞踏病の疾患遺伝子の同定に関しては、マイクロサテライトマーカーを用いた遺伝子連鎖解析法で遺伝子座位を絞り込み、予想された座位の約 1 cM の領域にマップされた ESTs (expressed sequenced tags)を RACE 法を用いてフルクローンとするポジショナルクローニング法を使用した。疾患モデルマウスの作成には、129 系の ES 細胞を用いて、ヒトの疾患変異である愛媛欠失変異に相当する *VPS13A* 遺伝子 Exon60 および Exon61 を含む欠失を相同組み換えによって導入し、遺伝子組換え ES 細胞と C57BL/B6 とのキメラ桑実胚からキメラマウスの作成を行った。キメラマウスと C57BL/B6 マウスの交配で F1 世代を得、さらに F2 世代を得て実験に供した。129 系マウス ES 細胞に相同組み換えによる遺伝子改変でヒト疾患変異に相当する欠失を導入し、C57Bl/B6J 系マウスとのキメラマウスを作成し、F2 世代の欠失ホモ接合型 mutant と野生型の 74 週齢を過ぎた頃より mutant マウスが死亡するものが出始めたため、74 週齢以降のマウスを用いて表現型を解析した。表現型の観察には、フットプリント法を用いた歩行の観察、ロタロッドおよびハンギングワイヤを用いた運動能力の評価を行い、オープンフィールドを用いたビデオ自動観察から自発運動量およびソーシャルインターラク

ションの解析を合わせて行った。さらに、形態学的観察から有棘赤血球症の発現を評価し、赤血球浸透圧脆弱性検査で膜脆弱性を評価した。最後に、剖検所見として脳神経系の病理学的観察を行い、線条体の萎縮変性の有無を確認し、免疫組織化学的に各種神経伝達物質関連蛋白質の変化やTUNEL 染色を用いたアポトーシスの解析を行った。また、アミン系およびアミノ酸神経伝達物質に関しては、高速液体クロマトグラフィーによる定量解析も合わせ行った。

遺伝子解析に関しては、愛媛大学医学部および鹿児島大学医学部遺伝子解析倫理委員会の認可を得、三省合同遺伝子解析倫理指針に基づき解析を行った。また、遺伝子組換え操作に関しては、東京大学医科学研究所遺伝子組換え実験委員会の認可を受けた。

C.研究結果

遺伝子連鎖解析では、9 番染色体長腕 9q21 に位置する D9S1674 周辺 1 cM に *CHAC* 遺伝子座位が決定されたため、その近傍にマップされている ESTs (expressed sequenced tags)の解析を開始した（Fig. 1a, b)。患者白血球からの cDNA を用いた解析を進めていると、KIAA0986 (=SHGC30336, Accession number: AB023203)に 260bp の欠失があることが

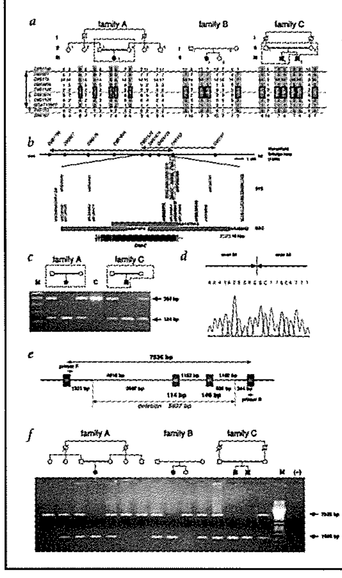


Fig. 1 Genetic and physical mapping and the deletion pattern of *CHAC* in CHAC. ***a***, Identification of an essential linked interval for *CHAC* on chromosome 9q21. Polymorphic markers in the 9q21 region are shown in chromosomal order. The haplotypes of the three CHAC pedigrees are shown under the family trees. Homozygosity and haplotype segregation of D9S1122 and D9S1674 (the boxed haplotype, 2–6) indicates a founder effect of in CHAC families. Bold arrow line, locus region from our study; dotted line, previously published locus region[2]. ***b***, Linkage and physical map of the *CHAC* essential region. Linkage map: bold line, locus region from our study; dotted line, previously published locus region[2]. cen, centromeric; tel, telomeric. Sequence-tagged sites, STS (EST in bold) mapped within the refined linkage mapping interval between D9S1122 and D9S1123 are shown below. Bottom, genomic structure of *CHAC*, with the three BAC clones containing *CHAC* sequence. ***c***, Reverse transcription–polymerase chain reaction (RT-PCR) of leukocyte cDNA from patients and their parents in families A and C. Hatched line, individuals examined in the pedigree trees in *a*. M, 100-bp ladder marker; C, PCR product of a normal control subject. ***d***, Frame-shift mutation in the leukocyte cDNA clone from a patient with CHAC. ***e***, Deletion mutation in genomic DNA in the three CHAC pedigrees. Primers F and R were used for amplification. ***f***, Genomic PCR of the deletion region in the three CHAC families. Normal allele, 7,535 bp; deleted allele, 1,600 bp. The same 5,937-bp segment including exons 60 and 61 is deleted in three CHAC families. The deletion allele has two bases inserted (thymine and cytosine) at the deleted site. M, λ phage cut with the *Eco*130I marker; (–), PCR product without template. We did not detect the deletion in normal Japanese (*n*=200) and Caucasian (*n*=148) chromosomes.

確認され、両親は、ともに欠失を一つ持つヘテロ接合体であり、患者はホモ接合体であった。EST: KIAA0986 が疾患遺伝子の発現断片であることの確証を得たため、5'-RACE 法を用いてこの cDNA の全長配列を決定した。*CHAC*-cDNA は約 10kb からなり、3,095 個のアミノ酸をコード、9 番染色体のドラフトシークエンスと合わせて解析すると、69 個のエクソンからなることを確認した。ChAc 患者遺伝子においては、cDNA 上の 260bp の欠失は、エクソン 60 番および 61 番を含む 5,937bp が欠失していることに起因することが明らかとなった（Fig. 1c, d, e f；愛媛欠失変異)。cDNA 上の 260bp の欠失は、フレームシフトを引き起こし、12 bp 後に終止コドンを発生させるため、C 末端の 271 残基が形成されず、産物は truncated form となることが予想された。我々は、*CHAC* 遺伝子の予想蛋白質を chorein と命名した。Chorein は、3,095 個のアミノ酸からなり、24%の親水性アミノ酸から成る pI 5.58 の蛋白質と予想された。Chorein は、Drosophila の CG2093 や C. elegans の T08G11.1、酵母の VPS13 とホモロジーが認められた。酵母の VPS13 欠失変異体は小胞への蛋白質の輸送が出来なくなることなど、chorein が細胞構造の動態に関わることが予想された。ノーザンブロット解析では、神経系のみならず、骨格筋、心筋、腎臓など多臓器で発現していた。

続いて、我々はマウス *CHAC* 遺伝子をクローニングし、ヒトにおける疾患変異である"愛媛欠失変異"に相当するエクソン 60 番および 61 番を欠失するよう遺伝子ターゲッティング法を用いて疾患モデルマウスを作成した（Fig. 2)。

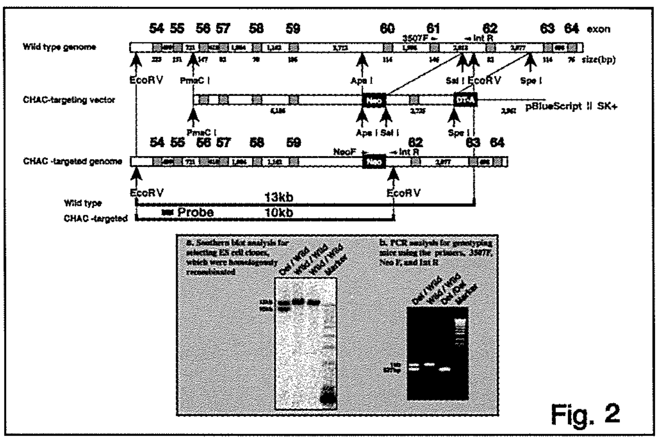


Fig. 2

この疾患モデルマウス（ホモ接合体）は、74 週齢を過ぎた mutant マウスでは末梢血に多数の有棘赤血球を認め赤血球浸透圧抵抗試験で mutant 群は有意に脆弱性が高かった。運動能力は、フットプリント法では mutant 群の歩幅は有意に小さく、ロタロッド解析では mutant 群は有意に早く落下した。行動解析ではオープンフィールド解析で mutant 群で自発運動量の低下、さらにソーシャルインタラクションテストで 2 個体接触時間が mutant 群で有意に短かかった。剖検所見では、mutant では有意に線条体の重量が減少し、中脳・視床・視床下部ではドーパミンが mutant で減少している傾向が認められ、ドパミンの代謝産物 HVA が有意に減少していた。神経病理学的には、mutant 線条体で著明な gliosis と TUNEL 染色陽性細胞を多数認めた。

D.考察

Neuroacanthocytosis とは、神経症候と有棘赤血球症を併せ持つ疾患に対して包括的に使用される用語であり、神経症候からは 2 群に大別される。1 群めは血中のリポ蛋白質の低下に伴う脂質の吸収不全から神経障害と有棘赤血球症を来すもので、無βリポ蛋白血症（Bassen-Kornzweig 症候群）および低βリポ蛋白血症があげられる。これらにおいては、脊髄後索や網膜および末梢神経に障害をもたらし、後索性の失調が症状として現れるが、movement disorder として症状は来さない。2 群めは、主に大脳基底核を侵す疾患群で、中核となる疾患としては有棘赤血球舞踏病と McLeod 症候群があげられる。さらに、国際的にも極めて少数例の報告ではあるが、Huntington's disease-like 2 (HDL2) および Pantothenate Kinase Associated Neurodegeneration (PKAN) においても同様の病態を示すことが報告されている（表 1）。これらはいずれも主に尾状核や被殻などの大脳基底核の神経変性をもたらし、臨床症候として舞踏運動を中心とした movement disorder の側面が強い病態を示す。以上の疾患群では、いずれも病因遺伝子（*VPS13A, XK, JPH3, PANK2*）が明らかにされており、遺伝子診断が応用される。これらの中でも、有棘赤血球舞踏病（ChAc）は国際的にみても約半数の報告例が日本人症例のものであり、日本における治療的研究の進展が待たれる疾患である。さらに、舞踏運動を主徴とする movement disorder という側面から考えた場合、表 2 に記載された疾患群も臨床的には鑑別対象となる[7]。

ChAc には精神症状が強い例も多く、我々も統合失調症と診断された症例を報告した[1]。また、最近経験した家系症例では、*VPS13A* 遺伝子の病因変異をヘテロ接合性に持つ家系構成員に部分症状を示す例を多数認めた。このように、病因遺伝子 *VPS14A* を中心とした総合的解析は、多因子性、特に多遺伝子性の解明には比較的単純化された良いモデルとなると考えられる。我々は遺伝子改

表 1　Neuroacanthocytosis を来す疾患

診断	遺　伝	遺伝子	座位	遺伝子コー	遺伝子変異	有棘赤	有効な血	運動障害	他の神経症	認　知	発症年	民族性
有棘赤血球舞踏病	常染色体劣性あるいは優性	VPS13A	9q21	Chorein	欠失、ノンセンス変異、スプライスサイト変異、ミスセンス変異	+	CK上昇	舞踏運動, パーキンソン症候群, ジストニア（口腔・顔面ジストニア, 歩行ジストニア）	口腔・顔面自咬症, てんかん, 末梢神経障害, 精神症状	+	16-50歳	日本人, フランス系カナダ人には頻度高い
McLeod 症候群	X連鎖	XK	Xp21	XK	欠失、ノンセンス変異、ミスセンス変異	+	CK上昇、Kell and Kxタイピング	舞踏運動, パーキンソン症候群, 口腔・顔面ジストニア	てんかん, 末梢神経障害, ミオパチー, 精神症状, 腱反射消失	(+)	30-70歳	
HDL2	常染色体優性	JPH3	16q24.3	Junctophilin 3	CAG/CTGリピート伸長	(+)	なし	舞踏運動, ジストニア, パーキンソン症候群	腱反射亢進	+	リピート数と逆相関（16-50歳）	アフリカ系二家系のみ
PKAN	常染色体劣性	PANK2	20p13	Pantothenate kinase 2	欠失、ミスセンス変異	(+)	なし	舞踏運動, ジストニア	痙性, 筋強剛, 網膜変性	+	小児期（まれに青年期）	

Huntington病
(CAG expansion in *IT15* or Huntingtin gene on 4p16.3, autosomal dominant)
シデナム舞踏病
(pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection, **PANDAS**)
薬剤誘発性舞踏病(DOPA, DA-agonists, antipsychotics etc.)
Neuroacanthocytosis
・**有棘赤血球舞踏病 (Chorea acanthocytosis, ChAc)**
(*CHAC* or *VPS13A* gene on 9q21, autosomal recessive or dominant)
・**McLeod症候群** (XK gene on Xp21, X-linked recessive)
・**Huntington Disease - like 2 (HDL2)**
(CTG expansion in junctophilin-3 (*JPH3*) gene on 16q24.3、chorea acanthocytosis, autosomal dominant)
・**McLeod 症候群** (*XK* gene on Xp21, X-linked recessive)
その他
・**Huntington Disease - like 1 (HDL1)**
(familial prion disease, *PRNP* gene on 20p12, autosomal dominant)
・**Huntington Disease - like 3 (HDL3)** (autosomal recessive, linked to 4p15.3)
・**Dentatorubral-Pallidoluysian Atropy (DRPLA)**
(CAG expansion in DRPLA gene on 12p13.31, autosomal dominant)
・**Benign hereditary chorea (BHC) without dementia**
(linked to14q, autosomal dominant)
・**Infantile choreoathetosis of Fisher**
(progressive course, autosomal dominant)
・**Lesch-Nyhan syndrome** (*HPRT* gene on Xq26-q27.2 , X-linked recessive)
・**Wilson disease** (*ATP7B* gene on 13q14-q21 , autosomal recessive)
・Aceruloplasminemia (ceruloplasmin gene on 3q25 , autosomal recessive)
・**Familial paroxysmal choreoathetosis**
(acid-sensing ion channel *ASIC* gene on 2q35, autosomal recessive)
・**Benign familial chorea** ?? (autosomal recessive)

表２　舞踏運動を呈する疾患・病態

変モデルマウスの作成に成功した。作成されたChAcモデルマウスはストレイン129系とC57Bl/6系の雑種で作成されたが、ヒト疾患における病理と一致した線条体を中心とした神経変性と有棘赤血球症を発症した。しかし、変性の程度や運動や行動の評価および神経化学的分析結果は個体差が大きく、環境因の差の少なさから背景遺伝子の差による影響がこのような結果をまねいたと考えている。すなわち、これら事実は、ChAc の発症に対して影響を与える modifier 遺伝子（群）の存在を推測させた。

E.結論

「Neuroacanthocytosis」とは、神経症候と有棘赤血球症を併せ持つ疾患に対して包括的に使用される用語であり、中核となる疾患としては有棘赤血球舞踏病（ChAc）と McLeod 症候群があげられる。さらに、Huntington's disease-like 2 (HDL2)および Pantothenate Kinase Associated Neurodegeneration (PKAN)においても同様の病態を示すことがある。これらはいずれも神経変性疾患であり、特に尾状核や被殻などの大脳基底核を侵し、臨床症候として舞踏運動を中心とした movement disorder の側面が強い病態を示す。いずれも病因遺伝子（*VPS13A, XK, JPH3, PANK2*）が明らかにされており、遺伝子診断が応用される。我々は、国際的にみても日本人に頻度が高い ChAc 症例の解析から、その疾患遺伝子 *CHAC*（*VPS13A*）を同定し、さらに遺伝子改変 ChAc モデルマウスを作成してヒトの疾患モデルとしての妥当性をもった発症を確認した。

F.文献

1) S. Ueno et al.: ***Neuroacanthocytosis Syndromes*** (A. Danek eds.), pp. 39-44、Chorea-acanthocytosis with the Ehime-deletion mutation, 2004, Springer, Berlin, Germany
2) S. Ueno et al.: The gene encoding a newly discovered protein, chorein, is mutated in chorea-acanthocytosis. ***Nature Genetics*** 28, 121-122, 2001
3) Y. Tomemori et al.: A gene-targeted mouse model for chorea-acanthocytosis. ***J. Neurochem.*** 92, 759-766, 2005
4) 佐野輝:　有棘赤血球舞踏病 (Chorea-acanthocytosis). 遺伝子医学　6, 437-443, 2002
5) 佐野輝:　有棘赤血球舞踏病 (Chorea-acanthocytosis).　ゲノム医学　2, 251-257, 2002
6) 佐野輝:　有棘赤血球舞踏病の分子遺伝学. Current Insights in Neurological Science 12, 2-4, 2004
7) 佐野輝:　遺伝性舞踏病　Update. 臨床神経学 44, 932-934, 2004

厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患克服研究事業
神経変性疾患に関する調査研究班　平成 18 年度ワークショップ開催報告

日時：平成 18 年 8 月 25 日（金曜日）　10：00〜16：10
場所：東京都千代田区平河町　全共連ビル４階大会議室

当日の参加者数は 81 名，厚生労働省から２名，患者団体等からはパーキンソン友の会より８名，脊髄空洞症友の会より１名であった.
別紙プログラムのとおり，特別講演２題を含む４演題の講演が行われ，さらに JaCALS の進捗状況の説明があった. また，班員に対する事務局からの連絡（学会・論文発表の際の謝辞の必要性，臨床調査個人票がウェブサイトからダウンロード可能になったこと，厚生科研研究費の内訳，特定疾患治療研究事業対象者見直し etc）を行った.
　終始，活発な討論が行われプログラム通りに進行し，16:10 閉会した.

幹事会議事録（H18.8.26）

　平成 18 年度ワークショップ当日の昼食時間を利用して，全共連ビル４階会議室にて開催した.
葛原茂樹，中野今治，祖父江元，久野貞子，長谷川一子，野元正弘の６班員（敬称略）とワークショップの演者，重松祐二，池田穣衛，阿部俊昭，佐野　輝（敬称略）が参加した.

＃　特定疾患治療研究事業対象者見直しに向けて，原発性側索硬化症，球脊髄性筋萎縮症，脊髄性進行性筋萎縮症，有棘赤血球症に伴う舞踏病の各疾患の実態調査を班員に依頼した.

Ⅱ. 研　究　報　告

平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
神経変性疾患に関する調査研究
総括研究報告

主任研究者　葛原茂樹　三重大学医学部教授
分担研究者　32 名　研究協力者　2 名　班友　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）、大脳皮質基底核変性症（ＣＢＤ）、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発展させ、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

神経変性疾患の大部分は、原因や病態が不明で診断法や治療法が確立されていない。神経変性疾患の中で最も患者数の多いパーキンソン病でさえ、対症的な薬物療法や手術療法は確立されてはいるが、発症機序を目標とした根本的治療は全く確立されておらず、病気の進行を抑えることはできないのが現状である。

神経変性疾患は一部の疾患を除いて患者数が少なく、また地域により発生頻度が異なるものもあるため、原因究明および患者実態の把握には全国多施設における研究者の協力が不可欠である。さらに本研究班は、８種類にもおよぶ神経変性疾患を対象としているため、主任研究者１名のほかに、北海道から九州に至る全国の施設から協力を仰いだ分担研究者 32 名および２名の研究協力者、２名の班友を加えた多人数から構成されている。

研究には６名の研究分担幹事を置き、それぞれ PD 関連疾患分科会（水野、久野）、ALS 関連疾患分科会（中野、祖父江）、遺伝素因と遺伝子多型検討分科会（戸田）、HD 分科会（長谷川）を執り行い、これらの総括は主任研究者が行った。

２年目にあたる本年度は次の項目を研究目標とした。

この他に、平成 18 年に日本で開催される「パーキンソン病と運動障害」（京都）と ALS/MND（横浜）の２つの国際学会の成功のために、研究班全体で協力・推進することにした。

１．原因と病態の研究（主として個別研究）

初年度と同様、患者数が多く、医療と介護の点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、神経疫学、神経化学、神経薬理、神経生理、神経治療、神経病理など多方面からの研究を推進する。

２．疫学的研究

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、そして新しい治療法および予防法の開発を目指す。

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 ALS、PD、HD は、特定疾患に指定されてから約 30 年が経過している。さらに平成 15 年度からは PD の中から PSP、SND、大脳皮質基底核変性症（CBD）が分離されて特定疾患治療研究事業対策疾患に編入された（SND は平成 16 年度から運動失調症研究班の多系統萎縮症に）。臨床調査個人票を活用した患者の実態や介護の現状、予後などに関した調査を行う。また発症促進因子や予防因子の検討も行う。

４．平成 18 年に日本で開催される国際学会の成功のために、研究班としても組織委員会、学術発表の両面で協力する。

1) 10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (October28-November2 Kyoto)

2) 7th International Symposium on ALS/MND (November27-December2 Yokohama)

研究成果

１．全体プロジェクト

括弧内はプロジェクトリーダー。#はⅢの平成 18 年度班会議発表演題の演題番号

（１）疫学調査

難治性疾患克服事業の特定疾患治療研究事業に新たに加えることの前準備として、ワークショップで勉強会を開催した。

脊髄空洞症 （講師：東京慈恵医大脳神経外科　阿部俊昭　教授）

Neuroacanthocytosis （講師：鹿児島大精神機能病学　佐野　輝　教授）

次いで、下記の疾患に関する全国規模の疫学調査（一次調査）を行った。今後、二次調査を開始する予定である。

1. 難治性疾患で公費負担対象外の疾患で、公費負担対象の候補
   脊髄性進行性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症（祖父江班員）
   脊髄空洞症（佐々木班員）
2. 難治性疾患の対象になっていない疾患で対象疾患の候補
   Neuroacanthocytosis（長谷川班員）
   原発性側索硬化症（中野班員）

また班会議では、ALS 好発地域での発症年齢・罹病期間（近藤班員#1）、臨床調査個人票を用いた我が国の ALS の状況（祖父江班員#4）、米子市における PD の有病率（中島班員#31）、人間ドック受診者における PD の頻度・有病率（岩崎班員#32）などが報告された。

（２）ALS 発症機序および診断に関する研究

髄液を用いた研究で、免疫・炎症機転の関与が示唆された（阿部班員#11，吉良班員#12）。剖検脊髄前角細胞を用いた研究で、Bunina 小体形成に transferrin の関与が示唆され（岡本班員#13）、GluR2 Q/R 部位での RNA 編集率低下が認められた（郭班員#14）。

臨床面からは、非典型例（池田班員#2）、新旧診断基準の比較（岩崎班員#3）に関しての報告がなされた。また ALS 機能障害度と進行の予測に関する電気生理学的研究として、横隔膜誘発電位（林班員#8）、運動単位数推定（MUNE）（内藤班員#9，#10）が報告され、Surrogate Marker のひとつとしての可能性が示唆された。

（３）告知・緩和・終末期医療

ALS において、告知に対する患者満足度（大生研究協力者#5）、国立病院機構神経内科医の緩和ケア（湯浅班員#6）、totally locked-in state の全国調査（林班員#7）が報告され、変性班として緩和ケアの実践的な方法を作成することが提案された。ハンチントン病では、本人および家族に対する遺伝カウンセリングの実態が報告された（長谷川班員#26）。

（４）PD 発症機序および診断に関する研究

PD 発症に影響する PD 関連遺伝子（梶班員#42，水野班員#43，#48，長谷川班員#44，佐々木班員#45，戸田班員#46，高野班員#47）、および環境要因（下濱班員#33，佐々木班員#49）が及ぼす影響に関する研究成果が発表された。診断（臨床徴候）に関しては、首下がりと腰曲がり（中野班員#28）、遂行機能（水谷班員#29）、MIBG 心筋シンチグラム（池田班員#37，澤田班員#38，葛原主任研究者#39）との関連性の研究結果が報告された。

（５）パーキンソン病における治療法の評価と見直し

近年、海外ではドパミンアゴニストの副作用として心臓弁膜症が問題となっている。本邦における頻度を検討するため、まず班員の代表施設において調査（久野班員，野元班員）したが、今後、調査施設を拡大して、神経変性班としての治療指針を提案する予定である。

また、今まで施設単位での評価が主体であった外科治療（深部刺激療法）に対する有効性と患者満足度を調査した（久野班員）。８月のワークショップと班会議（久野班員#30）で報告された。

アマンタジンの薬物動態（野元班員#34）、アポモルフィンの運動合併症状に対する作用（野元班員#36）、セレギリンのドパミン代謝に及ぼす影響（近藤班員#35）が班会議で報告された。

（６）培養細胞、動物モデルを用いた発症機序、治療に関する研究

変異 SOD1 モデル動物を用いた ALS に関する研究が多数発表された（祖父江班員#18，青木班員#19，吉良班員#20，内野班員#21，中島班員#22，池田研究協力者#23）。PD に関しては、neurosin が α-synuclein を切断すること（中川班員#50）、Vitamin E 欠損による脂質酸化はマウスの MPTP 感受性に影響を及ぼさないことが指摘された（水澤班員#51）。ハンチントン病モデルマウスでは、Na チャネル β4 サブユニットが発現抑制を強く受ける遺伝子であることが判明した（貫名班員#27）。

（７）病理学的検討

認知症を伴う ALS や前頭側頭葉変性症（FTLD）では、脊髄前角細胞内や大脳皮質神経細胞内にユビキチン陽性封入体が蓄積するが、同タンパクが TDP-43 であると 2006 年に同定された。変性班の施設でも ALS や FTLD（橋詰班員#16）、紀伊半島の ALS/PD 痴呆複合（葛原主任研究者#40）を対象に免疫染色を用いた検討が行われ、TDP-43 陽性封入体を認めた。また家族性 ALS（中野班員#15，高橋班員#17）や高齢者ブレインバンクにおける PD（村山班員#41）での病理学的研究が発表された。

（８）PSP と CBD

PSP と CBD の発症に関与する遺伝学的危険因子が存在するタウ遺伝子内の領域が推定された（高野班員#24）。神経病理学的には CBD と考えられたが、非定型的な臨床経過を辿った２例が報告された（高橋班員#25）。

Ⅱ．個別研究

平成 18 年 12 月 15 日－16 日にわたって、東京・全共連ビルにおいて班会議を開催し、研究発表 51 演題と、昼食セミナーとして新たに難治性疾患克服事業の特定疾患治療研究事業に加えるべき疾患の診断基準，調査結果の報告がされた。演題を疾患別に見ると、ALS 関連 23 演題、パーキンソン病関連 24 演題、進行性核上性麻痺・大脳皮質基底核変性症関連・その他 2 演題、ハンチントン病 2 演題という構成であった。内容を下に記すが、詳細については研究報告書の内容を参照されたい。

Ⅲ．平成 18 年度班会議発表演題

＜疾患・課題別分類＞　＃は演題番号

1．ALS 関連
　1）臨床・生理・病理：＃1-10
　2）疾患モデル動物・治療：＃18-23
　3）生化学・病理：＃11-17

2．ハンチントン病
　1）臨床：＃26
　2）モデル動物：＃27

3．パーキンソン病関連
　1）臨床：＃28-32, 37-39
　2）遺伝子：＃42-48
　3）生理学・生化学：＃49-51
　4）病理：＃40, 41
　5）動物モデル・治療：＃33-36

4．進行性核上性麻痺・大脳皮質基底核変性症・その他
　1）遺伝子：＃24
　2）病理：＃25

＜個別研究課題＞

内容は本報告書の「研究発表」の項目に掲載

1．近藤　智善：筋萎縮性側索硬化症の発症要因の検討
　―発症年次による発症年齢・罹病期間の変化について―
2．池田　修一：過去 5 年間に一側上肢の神経原性筋萎縮を主徴として入院した 33 例の臨床像とその後の経過について
3．岩崎　泰雄：筋萎縮性側索硬化症の診断に至るまで～新旧診断基準の比較検討～

4．祖父江　元：臨床調査個人票からみた我が国の ALS
5．葛原　茂樹：ALS データベース研究第 4 報：基礎集計と告知内容の検討および今後の方向性
6．湯浅　龍彦：筋萎縮性側索硬化症に対する緩和医療～当院での経験と国立病院機構 29 施設 77 名の神経内科医師へのアンケート調査結果から
7．林　　秀明：アンケートによる現在の ALS・TPPV 患者での TLS の全国実態調査と神経病院での TLS について
8．林　　秀明：筋萎縮性側索硬化症における横隔膜運動誘発電位―その有用性と限界―
9．内藤　　寛：筋萎縮性側索硬化症の Surrogate Marker として神経生理検査は有用か (1) MUNE と Neurophysiological Index の比較
10. 内藤　　寛：筋萎縮性側索硬化症の Surrogate Marker として神経生理検査は有用か (2) 臨床指標との相関
11. 阿部　康二：ALS 患者髄液中の MCP-1 および MCP-1/VEGF 比の検討
12. 吉良　潤一：運動ニューロン疾患患者髄液サイトカインの網羅的解析
13. 岡本　幸市：筋萎縮性側索硬化症における transferrin の発現に関する検討
14. 郭　　　伸：孤発性 ALS の脊髄前角における RNA 編集異常と病型
15. 中野　今治：新しい SOD1 遺伝子変異を認めた家族性筋萎縮性側索硬化症(FALS)の症例：剖検結果をふまえて
16. 橋詰　良夫：筋萎縮性側索硬化症と前頭側頭葉変性症のユビキチンと TDP-43 による再評価
17. 高橋　　均：非 SOD1 家族性筋萎縮性側索硬化症：古典型の病理像を示し、下位運動ニューロンに Bunina 小体とユビキチン陽性封入体を認めた 1 家系
18. 祖父江　元：変異 SOD1 の神経細胞毒性の発現機序―ジスルフィド結合の重要性
19. 青木　正志：ALS モデルラット脊髄における細胞外環境の変化
20. 吉良　潤一：変異 SOD1-Tg マウスにおける神経細胞死の解析
21. 内野　　誠：外来性ヒト Bcl-2 による変異 SOD1 マウスの運動ニューロン変性抑制機序
22. 中島　健二：筋萎縮性側索硬化症モデルマウスにおける細胞移植の検討
23. 葛原　茂樹：ALS 治療薬の開発に向けて
24. 高野　弘基：進行性核上性麻痺とタウ遺伝
25. 高橋　　均：皮質下白質に著明なタウの蓄積を認めた皮質基底核変性症の 2 剖検例
26. 長谷川一子：ハンチントン病患者と家族からみた医療の課題
27. 貫名　信行：ハンチントン病モデルマウスにおけるナトリウムチャネル β 4 サブユニットの発現抑制
28. 中野　今治：パーキンソン病における“首下がり”と“腰曲がり”についての検討
29. 水谷　智彦：パーキンソン病における遂行機能障害の影響要因についての多変量ロジスティック解析による検討
30. 久野　貞子：パーキンソン病における外科治療の有効性と患者満足度調査結果
31. 中島　健二：鳥取県米子市のパーキンソン病の疫学（第 2 報）

32. 岩崎　泰雄：人間ドックを契機に診断されるパーキンソン病の頻度と有病率の調査
33. 下濱　　俊：ニコチンとドーパミン神経保護
34. 野元　正弘：パーキンソン病治療における塩酸アマンタジン薬物動態の個体差
35. 近藤　智善：Selegiline の dopamine (DA) 代謝に及ぼす影響の検討
　　―中枢 DA 作動性副作用対策の見地から―
36. 野元　正弘：パーキンソン病の運動合併症状に対する塩酸アポモルフィン療法
37. 池田　修一：髄液中α-synuclein 定量と[^{123}I]-MIBG 心筋シンチグラムの組み合わせによるパーキンソニズムの鑑別
38. 澤田　秀幸：パーキンソン病診断における MIBG 心筋シンチグラムの意義
39. 葛原　茂樹：紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症／パーキンソン痴呆複合における MIBG 心筋シンチの検討
40. 葛原　茂樹：紀伊筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン痴呆複合の病理所見
41. 村山　繁雄：高齢者ブレインバンクにおける、パーキンソン病/ 認知症を伴うパーキンソン病/ Lewy 小体型認知症の年次変化：34 年間での検討
42. 梶　　龍兒：ミトコンドリア遺伝子の発現に対するパーキンの役割
43. 水野　美邦：LRRK2 の機能解析
44. 長谷川一子：抗 LRRK2 抗体作成の試み－1
45. 佐々木秀直：パーキンソン病患者血清に分泌される DJ-1 の動態に関する検討
46. 戸田　達史：パーキンソン病関連遺伝子探索と機能解析
47. 高野　弘基：認知障害を伴う遺伝性パーキンソニズムにおけるα-synuclein 遺伝子重複の検討
48. 水野　美邦：α-synuclein のドパミン神経毒性に対する UCH-L1 の効果
49. 佐々木秀直：ロテノン細胞毒性に対する 17-AAG（17-Allylaminogeldanamycin)の保護効果の検討
50. 中川　正法：Neurosin (kallikrein-6)はα-synuclein の NAC domain を切断する
51. 水澤　英洋：Vitamin E ノックアウトによる脂質酸化は A beta 蓄積を亢進させるが, MPTP 感受性は変化させない

Ⅳ. その他の活動（巻末に資料を綴じ込み）

・特定疾患治療研究事業対象疾患見直しに関する全国調査開始（H18. 10）
・MIBG 心筋シンチのパーキンソン病診断における有用性全国調査調査開始（H18. 12）
・麦角ドパミンアゴニストによる心臓弁膜症についての全国調査調査開始（H19. 1）