

た。

2) Neurosin による α -synuclein の主たる切断部位は NAC domain の中央部に相当する K80/T81 間であった。

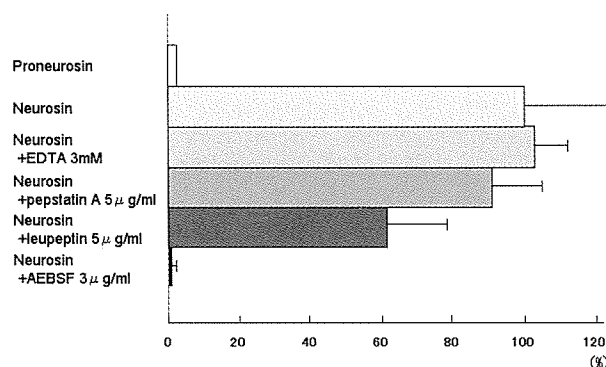


図1. .今回作成・精製した neurosin の基質ペプチド分解活性 (n=3)

Proneurosin には活性はなかった。Neurosin の活性は leupeptin によって部分的に阻害され、AEBSF によって完全に阻害された。

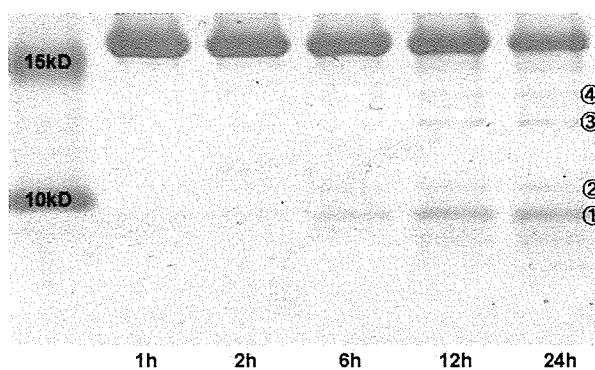


図2. Neurosin による α -synuclein の分解

α -synuclein は特定の部位で切断された。Neurosin によって分解された α -synuclein 由来の断片ペプチドには、約 9kD の major fragment (①)と 10kD から 13kD の minor fragment (②から④)が確認された。

3) 野生型と変異型 α -synuclein との比較では、A30P 変異が neurosin による分解を受けにくい傾向がみられた。

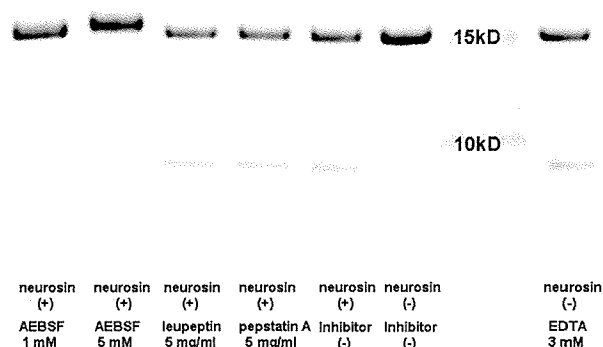


図3. 各種 protease inhibitor による neurosin の α -synuclein 分解活性阻害

図中の各 protease inhibitor を添加して neurosin の α -synuclein 分解活性の変化を検討した。

AEBSF は 1mM、5mM とも neurosin の活性を阻害した。それ以外の protease inhibitor は分解活性に影響を与えなかった。

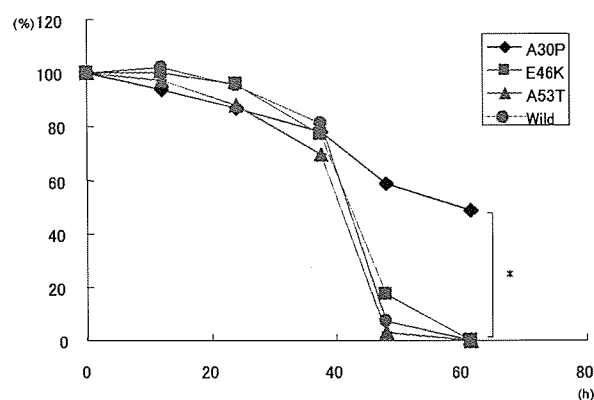


図4. Neurosin による野生型および変異型 α -synuclein 分解活性の比較 (n=5)

A30P 変異は neurosin による分解を受けにくい傾向がみられた ($p < 0.01$ Turkey's test).

F. 文献

1. M. G. Spillantini, et al. *Nature* 388: 839-840, 1997.
2. R. Kruger, et al. *Nat. Genet.* 18: 106-108, 1998.
3. M. H. Polymeropoulos, et al. *Science* 276: 2045-2047, 1997.
4. J. J. Zarranz, et al. *Ann. Neurol.* 55: 164-173, 2004.
5. A. B. Singleton, et al. *Science* 302: 841, 2003.
6. M. C. Chartier-Harlin, et al. *Lancet* 364: 1167-1169, 2004.
7. P. Ibanez, et al. *Lancet* 364: 1169-1171, 2004.
8. K. K. Chung, et al. *Trends. Neurosci.* 24: S7-14, 2001.
9. Y. Imai, et al. *Cell.* 105: 891-902, 2001.
10. H. Shimura, et al. *Science.* 293: 263-269, 2001.
11. H. Osaka, et al. *Hum. Mol. Genet.* 12: 1945-1958, 2003.
12. K. Ancolio, et al. *Neurosci. Lett.* 285: 79-82, 2000.
13. K. S. McNaught, et al. *Ann Neurol.* 56: 149-162, 2004.
14. J. H. Kordower, et al. *Ann Neurol.* 60:264-268, 2006.
15. A. J. Mishizen-Eberz, et al. *Biochemistry.* 44: 7818-7829, 2005.
16. K. Yamashiro, et al. *Biochim. Biophys. Acta.* 1350: 11-14, 1997.
17. A. Iwata, et al. *Hum. Mol. Genet.* 12: 2625-2635, 2003.
18. W. Choi, et al. *FEBS. Lett.* 576. 363-368, 2004.

G. 健康危惧情報：なし

H. 学会発表：なし

I. 知的財産権の出願・登録状況

- 1.特許取得：なし
- 2.実用新案登録：なし
- 3.その他：なし

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

水澤 英洋¹⁾

西田 陽一郎¹⁾，任 勇日²⁾，望月 秀樹²⁾，横田 隆徳¹⁾

¹⁾ 東京医科歯科大学 脳神経病態学(神経内科)

²⁾ 順天堂大学 脳神経内科

研究要旨

Vitamin E 欠損による慢性脂質過酸化が負荷されたマウス(*Ttpa*^{-/-}マウス)に MPTP を投与しパーキンソン病モデルマウスを作製した。線状体のドーパミン含有量を生化学的に定量し、黒質神経細胞の tyrosine hydroxylase (TH)陽性細胞を免疫組織化学的に定量したが、脂質過酸化による表現型の増悪は認めなかった。一方、アルツハイマー病モデルマウス(*APP*^{sw}マウス)と *Ttpa*^{-/-}マウスとを掛け合わせ、掛け合わせマウス (*Ttpa*^{-/-}*APP*^{sw}マウス) の認知機能を評価し、大脳 A beta を定量したところ、表現型の増悪を認めた。これらの結果より、脂質過酸化はマウスの MPTP による黒質線状体ドーパミン神経細胞変性への感受性には影響を及ぼさないが、アルツハイマー病モデルマウスの発症・増悪の一因となっていることが判明した。

A.研究目的

パーキンソン病の病因において酸化ストレスは重要な役割を担っていると言われていたが、パーキンソン病患者に対する vitamin E の有効性は確立していない。そこで、パーキンソン病の発症機序における酸化ストレスの関与を明らかにするため、MPTP 投与によるパーキンソン病モデルマウスに vitamin E 欠損による脂質過酸化負荷を与え、変異 APP を過剰発現するアルツハイマー病モデルマウスの場合と比較検討することとした。

B.研究方法

α -tocopherol (α -Toc)は vitamin E の同族体のうち主な生理的活性を担っており、脂質の抗

酸化作用をもつ radical scavenger として働くことが知られている。その α -Toc を輸送する蛋白であり、主として肝臓に発現している α -tocopherol transfer protein (α -TTP)をコードする遺伝子をノックアウトしたマウス (*Ttpa*^{-/-}マウス)を作製し、中枢神経を含めた全身に慢性 vitamin E 欠乏による脂質過酸化が負荷されたマウスを作製する。

14 ヶ月齢の *Ttpa*^{-/-}、*Ttpa*^{+/-}、*Ttpa*^{+/+}マウス (wild-type マウス) に 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) 15 mg/kg を 5 日間連続して腹腔内に投与した。21 日後に脳を採取し、生化学的に線状体のドーパミン含有量を定量、免疫組織化学的に黒質神経細胞の tyrosine hydroxylase (TH)陽性細胞を定量し、

各群で比較検討した。

また、スウェーデン型変異をもつアミロイド前駆蛋白(APPsw)を過剰発現したアルツハイマー病モデルマウス(Tg 2576 ; APPswマウス)と *Ttpa*^{-/-}マウスとを掛け合わせ、掛け合わせマウス (*Ttpa*^{-/-}APPswマウス) の認知機能を Morris 型水迷路試験などの行動解析で評価、大脳 A beta を免疫組織化学的に定量し、APPswマウスと比較検討した。

C.研究結果

Ttpa^{-/-}マウスの大脳・小脳・脊髄の Western blotting では wild-type (WT)マウスに比べ 4-hydroxy-2-nonenal (HNE)の亢進を認めた。また、同諸臓器にて malondialdehyde (TBARS) も WT に比べ *Ttpa*^{-/-}マウスで上昇し、それらが α -Toc 過剰食で改善を認めた。なお、神経細胞へのリポフスチンの沈着も WT に比べ *Ttpa*^{-/-}マウスで著明であり、それが α -Toc 過剰食で改善していた。これらの結果より、*Ttpa*^{-/-}マウスの中枢神経には著明な脂質過酸化が負荷されていることが確認された。

そこで 14 ヶ月齢の *Ttpa*^{-/-}、*Ttpa*^{+/-}、*Ttpa*^{+/+}マウス(WTマウス)に MPTP を投与し、パーキンソン病モデルマウスを作製したが、HPLC で測定した線状体ドーパミン含有量はそれぞれ 21.61 ± 2.11 , 23.47 ± 1.97 , 26.08 ± 2.25 nmol/g tissue であり群間の有意差は認めなかった (表 1)。また、黒質 TH 陽性細胞数もそれぞれ 8121 ± 1150 , 7787 ± 571 , 7905 ± 426 個であり群間の有意差を認めなかった。

一方、アルツハイマー病モデルマウスに対する脂質過酸化の影響の検討では、出産直後より α -Toc 欠乏食で飼育された *Ttpa*^{-/-}APPsw マウスは若年齢での Morris' 型水迷路試験や novel object recognition 試験において APPswマウスと比し認知機能低下の発症が早まっており、また、高月齢での Morris 型水迷路試験や

contextual fear conditioning 試験において *Ttpa*^{-/-}APPswマウスは APPswマウスと比し認知機能低下の重症度の増悪を認めた。これらの認知機能低下は、 α -Toc 過剰食で部分的に改善を認めた。行動解析にて脂質過酸化による認知機能の低下を認めた *Ttpa*^{-/-}APPsw マウスでは大脳皮質・海馬における A beta 沈着 (老人斑) も APPswマウスと比し有意に増加していた。

D.考察

今回の MPTP 投与方法によるパーキンソン病モデルマウスにおいて線状体ドーパミン含量や黒質 TH 陽性細胞数を指標とした場合、MPTP によってもたらされる黒質線状体ドーパミン神経細胞変性の、vitamin E 欠損という脂質過酸化に起因する差は明らかではなかった。一方、vitamin E 欠損による脂質過酸化は、アルツハイマー病モデルマウスの発症・増悪の一因となっていると考えられた。

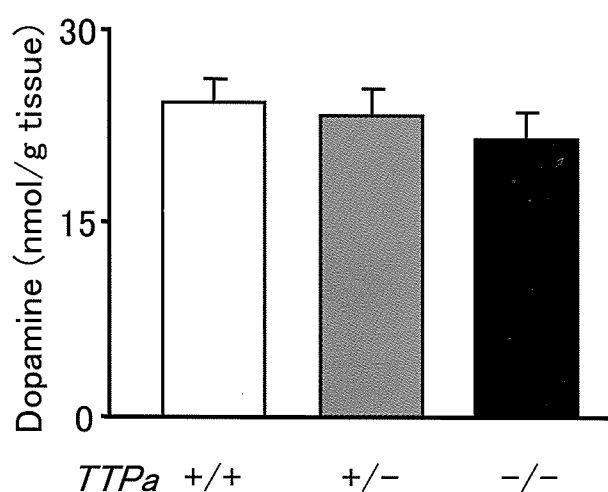


表 1 線状体ドーパミン量への脂質過酸化の影響
線状体ドーパミン量は遺伝子型の間で有意差は認めなかった。

E.結論

Vitamin E 欠損による脂質過酸化は、マウスの MPTP 感受性には影響を及ぼさないが、ア

ルツハイマー病モデルマウスの表現型は増悪させる。

特記事項なし。
3.その他
特記事項なし。

F.文献

- 1) Ren YR, et al. *Journal of Neurochemistry*. 1810-1816, 2006.
- 2) Nishida Y, et al. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 530-536, 2006.

G.健康危険情報

特記事項なし。

H.学会発表

- 1) 西田陽一郎, ほか:慢性酸化ストレスはアルツハイマー病(AD)の A β の排泄を低下させる. 第 47 回日本神経学会総会, 東京. 2006 年 5 月
- 2) 斉藤友紀, ほか:siRNA を用いた SOD 変異による ALS の遺伝子治療. 第 47 回日本神経学会総会, 東京. 2006 年 5 月
- 3) 水澤英洋:RNAi を用いた神経難病の治療戦略. 日本組織細胞化学会第 31 回組織細胞化学講習会, 東京. 2006 年 8 月
- 4) Yokota T, et al. Transgenic siRNA halts ALS in mouse model. 36th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Atlanta, USA. Oct, 2006

I.知的所有権の取得状況

1.特許取得

- 1) A β の排泄機構の機能低下によるアルツハイマー病の新規モデル非ヒト動物 (特願 2005-119052 号)
- 2) A- β の排泄機構の機能低下によるアルツハイマー病の新規モデル非ヒト動物 (国際出願番号: PCT/JP2006/308085)

2.実用新案登録

12月15日(金)

主任研究者挨拶

厚生労働省疾病対策課御挨拶

時間	演題番号	演題名	演者
9:30			
9:35			
9:40	A1		座長：近藤智善
	1	筋萎縮性側索硬化症の発症要因の検討 一発症年次による発症年齢・罹病期間の変化について一	紀平為子
	2	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	内藤康介
	3	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	狩野 修
	4	臨床調査個人票からみた我が国のALS	熱田直樹
10:40	A2		座長：湯浅龍彦
	5	ALSデータベース研究第4報：基礎集計と告知内容の検討	大生定義
	6	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	土井静樹
	7	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	川田明広
11:25	A3		座長：内藤 寛
	8	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-	清水俊夫
	9	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	朝日 理
	10	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	内藤 寛
12:10～13:10		ランチョン	
13:10	A4		座長：阿部康二
	11	ALS 患者髄液中の MCP-1 および MCP-1/VEGF比の検討	村上哲郎
	12	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	吉良潤一
	13	筋萎縮性側索硬化症におけるtransferrinの発現に関する検討	水野裕司
	14	孤発性ALSの脊髄前角におけるRNA編集異常と病型	日出山拓人
14:10	A5		座長：中野今治
	15	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	河又千鶴
	16	ユビキチン陽性封入体を指標とする筋萎縮性側索硬化症と前頭側頭葉変性症の再評価	吉田真理
	17	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	高橋 均
14:55～15:20		コーヒーブレイク	
15:20	A6		座長：吉良潤一
	18	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	丹羽淳一
	19	ALSモデルラット脊髄における細胞外環境の変化	青木正志
	20	変異SOD1-Tgマウスにおける神経細胞死の解析	山崎 亮
16:05	A7		座長：内野 誠
	21	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	山下 賢
	22	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	渡辺保裕
	23	ALS治療薬の開発に向けて	池田穰衛
16:50	A8		座長：高橋 均
	24	進行性核上性麻痺とタウ遺伝子	高野弘基
	25	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	坂井健二
17:20	A9		座長：眞名信行
	26	ハンチントン病患者と家族からみた医療の課題	武藤香織
	27	ハンチントン病モデルマウスにおけるナトリウムチャンネルβ 4サブユニットの発現抑制	小山文隆
17:50	A10		座長：久野貞子
	28	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	菱田良平
	29	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	亀井 聡
	30	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	村田美穂

12月16日(土)

時間	演題番号	演題名	演者
9:00	B1		座長： 中島健二
	31	鳥取県米子市のパーキンソン病の疫学（第2報）	楠見公義
	32	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	池田 憲
9:30	B2		座長： 野元正弘
	33	ニコチンとドーパミン神経保護	下濱 俊
	34	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	永井将弘
	35	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—	近藤智善
10:30	B3		座長： 長谷川一子
	37	髄液中 α -synuclein定量と $[^{123}\text{I}]$ -MIBG心筋シンチグラムの組み合わせによるパーキンソンニズムの鑑別	兼子一真
	38	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	澤田秀幸
11:15	B4		座長： 村山繁雄
	40	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	葛原茂樹
	41	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	仙石鎌平
11:45~12:50	ランチオン(班員連絡会議)		
12:50	B5		座長： 佐々木秀直
	42	ミトコンドリア遺伝子の発現に対するパーキンの役割	三ツ井貴夫
	43	LRRK2の機能解析	波田野琢
	44	抗LRRK2抗体作成の試みー1	一瀬 宏
	45	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	辻 幸子
13:50	B6		座長： 戸田達史
	46	パーキンソン病関連遺伝子探索と機能解析	戸田達史
	47	認知障害を伴う遺伝性パーキンソンニズムにおける α -synuclein遺伝子重複の検討	池内 健
14:35	B7		座長： 中川正法
	49	ロテノン細胞毒性に対する17-AAG (17-Allylaminogeldanamycin)の保護効果の検討	岸本利一郎
	50	Neurosin (kallikrein-6)は α -synucleinのNAC domainを切断する	徳田隆彦
15:20	51	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	西田陽一郎
	主任研究者挨拶		

1演題:発表10分+討論5分

両日とも昼食をご用意しております

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 年度班会議

平成 18 年度班会議 開催報告

神経変性疾患に関する調査研究班による平成 18 年度班会議は、平成 18 年 12 月 15 日（金曜日）と 16 日（土曜日）の 2 日間にわたり、東京都千代田区平河町の全共連ビル 4 階大会議室にて開催された。

総演題数は 51 で、参加者数は 15 日 104 名（厚生労働省から 1 名）、16 日 95 名、であった。16 日には厚生労働省健康局の林様よりご挨拶があった。

15 日午前 9 時半から始まった班会議は、両日とも活発な討論が行われプログラム通りに進行し、16 日午後 3 時 20 分に閉会した。

班員連絡会議事録 (H18.12.15-16)

平成 18 年度班会議の昼食時間を利用して、班員連絡会議を全共連ビル会議室にて開催した。

討議事項

12 月 15 日（金曜日）

1. 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
 - 1) 現在、難治性疾患として登録されており、今後、公費負担の対象にすべき疾患
 - ・脊髄性進行性筋萎縮症（祖父江班員）
 - ・球脊髄性筋萎縮症（祖父江班員）
 - ・脊髄空洞症（佐々木班員）
 - 2) 今後、難治性疾患克服研究事業に含めるべき疾患
 - ・有棘赤血球を伴う舞踏病（長谷川班員）
 - ・一次性ジストニー（長谷川班員）
 - ・原発性側索硬化症（中野班員）
2. 「パーキンソン病および関連神経変性疾患の生前同意における脳バンクの構築に関する研究」班開設についてのアナウンス（久野班員）
3. ドパミンアゴニストによる心臓弁膜症の頻度調査の提案（野元班員）
4. MIBG 心筋シンチのパーキンソン病診断における有用性に関する調査の提案（葛原主任研究者）

12 月 16 日（土曜日）

1. 研究報告書作成依頼
2. 2007 年度のワークショップおよび班会議のアナウンス

ワークショップ：平成 19 年 8 月 24 日（金） 東京：都市センターホテル 6 階 601 会議室

班会議：平成 19 年 12 月 21 日（金）・22 日（土） 東京：都市センターホテル 5 階 オリオン

事務局 谷口 彰 記

Ⅲ. その他（関連資料など）

調査票 1

難治性疾患克服研究事業 主任研究者への調査<総括票>

1. 難治性疾患克服研究事業（121疾患）の対象疾患で、特定疾患治療研究事業（医療費の公費負担、45疾患）の対象となっていない疾患の実態について、別紙の調査票2（疾患名がファイル名となっております）にご記入下さい。
2. 1の疾患のうち、事業の4要件（希少性、原因不明、治療法未確立、長期の生活への支障）をすべて厳格に満たし、長期に医療費が高額であるなど、研究の遂行に当たって医療費の公費負担対象とすべき優先順位が、現在公費負担対象となっている疾患と同等以上と考えられる疾患があれば、理由とともにご記入下さい。

疾患名 1. 脊髄性筋萎縮症

疾患名 2. 球脊髄性筋萎縮症

疾患名 3. 脊髄空洞症

理由 事業の4要件を満たす

3. これまで難治性疾患克服研究事業（121疾患）の対象疾患となっていない疾患のうち、事業の4要件に照らして、今後難治性疾患克服研究事業の対象疾患とするべきと考えられる疾患がありましたら、ご記入下さい。また、それぞれの疾患の実態について、1と同様の調査票（その他.doc）にご記入下さい。

疾患名 1. 有棘赤血球を伴う舞踏病（Neuroacanthocytosis）

疾患名 2. 一次性ジストニー（dystonia）

疾患名 3. 原発性側索硬化症

注）英語付きの疾患名は、神経学会用語集に従った。
用語集は現在改定中のため、変更の可能性あり。

疾患名:

Q1. 我が国の患者の人数はどれくらいですか。

人数 約 人
出典 難病情報センターホームページ http://www.nanbyou.or.jp/kenkyuhan/kenkyuhan_gate.htm
 その他 出典
時期

(最近の疫学調査等をもとにした推計値をご記入下さい。出典をクリックして選択してください。難病情報センターのホームページに掲載されている情報が最新の場合はこれをご記入いただき、これよりも新しい推計がある場合には出典・調査時期を併せてご記入下さい。)

Q2. 疾患の原因はどの程度解明されていますか。(3行程度以内)

[記入例] 患者の約5%は家族性(常染色体劣性遺伝)で、原因となる遺伝子異常として〇〇が判明している。その他の患者については自己免疫機序が推定されるが、原因及び発病の機序は未解明である。

Q3. 疾患の主な症状にはどのようなものがありますか。(3行程度以内)

[記入例] 肺病変による呼吸困難、咳嗽、血痰、喘息様の喘鳴等がみられる。気胸、胸水や腹水を認めることもある。

Q4. 疾患の主な合併症にはどのようなものがありますか。(3行程度以内)

[記入例] 関節炎、虹彩炎・結膜炎等の合併症をきたすことがある。また、約30%の患者で発症から30年以内に病変の癌化がみられる。

Q5. 治療の種類と効果はどの程度ですか。

効果の高いものから、主な治療の名称(治療薬の種類等)をご記入の上、治療効果、効果を示す患者の割合を選択してください。

治療法の名称	治療効果の度合	効果を示す患者の割合
1 <input type="text"/>	(選択してください) ▼	(選択してください) ▼
2 <input type="text"/>	(選択してください) ▼	(選択してください) ▼
3 <input type="text"/>	(選択してください) ▼	(選択してください) ▼
4 <input type="text"/>	(選択してください) ▼	(選択してください) ▼
5 <input type="text"/>	(選択してください) ▼	(選択してください) ▼
6 <input type="text"/>	(選択してください) ▼	(選択してください) ▼

(記入例 ▼ ▼)

「著効を示す」・「効果がある」は、予後改善や進行の抑制など、疾患自体に効果がある場合に選択してください。疾患の進行は抑制しないが、症状のみ緩和する場合は「症状を緩和する」を選択してください。

Q6. 疾患の経過 (口内をクリックしてください)

Q6-1. 発症が最も多くみられる年齢 (1つを選べない場合のみ複数回答可)

- 1 60歳以上の高齢者に多い
- 2 成人(20歳以上~60歳未満)に多い
- 3 小児(20歳未満)に多い
- 4 先天的な疾患

Q6-2. 生命予後 (1つを選択)

- 1 健常者とほぼ同等
- 2 健常者より寿命が短い、寿命は概ね60歳以上である
- 3 一部の患者では若年(60歳未満)での死亡のリスクがある
- 4 多くの患者は若年(60歳未満)で死亡する

Q6-3. 長期間の生活状況 (複数回答可)

(経過中で半数以上の患者に3年以上続く状態のみ記入してください。)

- 1 苦痛(呼吸困難、痛みなど)が継続することが多い。
- 2 ADLの障害が著しく介助を要することが多い。
- 3 若年(60歳未満)で就労が困難になることが多い。
- 4 外出、通学等の社会生活への著しい支障が継続することが多い。
- 5 症状が極めて不安定で、急激な増悪をきたすことが多い。
- 6 入院の期間が長い。
- 7 6には当てはまらないが、頻繁に入退院を繰り返す。
- 8 通院の頻度が高い(月2回以上)。
- 9 外来の医療費が高い。(月5万円(3割負担で1.5万円)以上が継続)
- 10 外来の医療費が特に高い。(月10万円(3割負担で3万円)以上が継続)
- 11 上記のいずれでもない。

※その他特記すべき事項があればご記入下さい。

Q6-4. (Q6-3のいずれかが当てはまる場合のみ) その状態が継続する典型的な期間

- 1 3年~5年
- 2 5年~10年
- 3 10~20年
- 4 20年以上

Q7. この疾患が難病の4要件(希少性、原因不明、治療法未確立、生活への長期の支障)をどの程度満たすか、及び患者の生活に与える影響の大きさについて、上記以外に参考になる情報があればご記入下さい。

内容について確認させていただくことがありますので、ご記入者のお名前、ご連絡先をご記入ください。

ご氏名	祖父江 元
ご所属	名古屋大学医学部神経内科
連絡先電話番号	052- [redacted]
E-mail address	[redacted]

疾患名:

Q1. 我が国の患者の人数はどれくらいですか。

人数 約 人
出典 難病情報センターホームページ http://www.nanbyou.or.jp/kenkyuhan/kenkyuhan_gate.htm
 その他 出典
時期

最近の疫学調査等をもとにした推計値をご記入下さい。出典をクリックして選択してください。難病情報センターのホームページに掲載されている情報が最新の場合はこれをご記入いただき、これよりも新しい推計がある場合には出典・調査時期を併せてご記入下さい。)

Q2. 疾患の原因はどの程度解明されていますか。(3行程度以内)

患者はすべて男性であり、アンドロゲン受容体(AR)遺伝子第1エクソン内のCAGリピートの異常延長が判明している。遺伝子産物である変異ARが神経細胞の核内に集積して神経細胞の機能を障害し細胞死に至ると考えられている。神経細胞を中心に細胞死が生じる機序は未解明である。

〔記入例〕患者の約5%は家族性(常染色体劣性遺伝)で、原因となる遺伝子異常として〇〇が判明している。その他の患者については自己免疫機序が推定されるが、原因及び発病の機序は未解明である。

Q3. 疾患の主な症状にはどのようなものがありますか。(3行程度以内)

成人男性に発症し、四肢近位部の筋力低下・筋萎縮と球麻痺を主症状とする。筋力低下発症の前に手指振戦や筋痛などを自覚している症例が多い。緩徐進行性の経過をたどり、車椅子上あるいは寝たきりの生活になることが多い。

〔記入例〕肺病変による呼吸困難、咳嗽、血痰、喘息様の喘鳴等がみられる。気胸、胸水や腹水を認めることもある。

Q4. 疾患の主な合併症にはどのようなものがありますか。(3行程度以内)

末期には誤嚥性肺炎を繰り返し呼吸器感染症、窒息が死因となることが多い。女性化乳房や肝機能障害、耐糖能異常などをしばしば合併する。

〔記入例〕関節炎、虹彩炎・結膜炎等の合併症をきたすことがある。また、約30%の患者で発症から30年以内に病変の癌化がみられる。

Q5. 治療の種類と効果はどの程度ですか。

効果の高いものから、主な治療の名称(治療薬の種類等)をご記入の上、治療効果、効果を示す患者の割合を選択してください。

治療法の名称	治療効果の度合	効果を示す患者の割合
1 <input type="text"/>	(選択してください) ▼	(選択してください) ▼
2 <input type="text"/>	(選択してください) ▼	(選択してください) ▼
3 <input type="text"/>	(選択してください) ▼	(選択してください) ▼
4 <input type="text"/>	(選択してください) ▼	(選択してください) ▼
5 <input type="text"/>	(選択してください) ▼	(選択してください) ▼
6 <input type="text"/>	(選択してください) ▼	(選択してください) ▼

(記入例 効果がある ▼ 大半の患者 ▼)

「著効を示す」・「効果がある」は、予後改善や進行の抑制など、疾患自体に効果がある場合に選択してください。疾患の進行は抑制しないが、症状のみ緩和する場合は「症状を緩和する」を選択してください。

Q6. 疾患の経過 (□内をクリックしてください)

Q6-1. 発症が最も多くみられる年齢 (1つを選べない場合のみ複数回答可)

- 1 60歳以上の高齢者に多い
- 2 成人(20歳以上～60歳未満)に多い
- 3 小児(20歳未満)に多い
- 4 先天的な疾患

Q6-2. 生命予後 (1つを選択)

- 1 健常者とほぼ同等
- 2 健常者より寿命が短い、寿命は概ね60歳以上である
- 3 一部の患者では若年(60歳未満)での死亡のリスクがある
- 4 多くの患者は若年(60歳未満)で死亡する

Q6-3. 長期間の生活状況 (複数回答可)

(経過中で半数以上の患者に3年以上続く状態のみ記入してください。)

- 1 苦痛(呼吸困難、痛みなど)が継続することが多い。
- 2 ADLの障害が著しく介助を要することが多い。
- 3 若年(60歳未満)で就労が困難になることが多い。
- 4 外出、通学等の社会生活への著しい支障が継続することが多い。
- 5 症状が極めて不安定で、急激な増悪をきたすことが多い。
- 6 入院の期間が長い。
- 7 6には当てはまらないが、頻繁に入退院を繰り返す。
- 8 通院の頻度が高い(月2回以上)。
- 9 外来の医療費が高い。(月5万円(3割負担で1.5万円)以上が継続)
- 10 外来の医療費が特に高い。(月10万円(3割負担で3万円)以上が継続)
- 11 上記のいずれでもない。

※その他特記すべき事項があればご記入下さい。

Q6-4. (Q6-3のいずれかが当てはまる場合のみ) その状態が継続する典型的な期間

- 1 3年～5年
- 2 5年～10年
- 3 10～20年
- 4 20年以上

Q7. この疾患が難病の4要件(希少性、原因不明、治療法未確立、生活への長期の支障)をどの程度満たすか、及び患者の生活に与える影響の大きさについて、上記以外に参考になる情報があればご記入下さい。

内容について確認させていただくことがありますので、ご記入者のお名前、ご連絡先をご記入ください。

ご氏名	祖父江 元
ご所属	名古屋大学神経内科
連絡先電話番号	052- XXXXXXXXXX
E-mail address	XXXXXXXXXX

疾患名:

Q1. 我が国の患者の人数はどれくらいですか。

人数 約 人
出典 難病情報センターホームページ http://www.nanbyou.or.jp/kenkyuhan/kenkyuhan_gate.htm
 その他 出典
時期

最近の疫学調査等をもとにした推計値をご記入下さい。出典をクリックして選択してください。難病情報センターのホームページに掲載されている情報が最新の場合はこれをご記入いただき、これよりも新しい推計がある場合には出典・調査時期を併せてご記入下さい。)

Q2. 疾患の原因はどの程度解明されていますか。(3行程度以内)

50%はChiari奇形1型による。残りの50%はくも膜炎、外傷、血管障害、腫瘍、変性疾患などに続発する。Chiari奇形1型に伴う空洞の形成機序として、髄液動態に関してガードナーの仮説やウィリアムスの仮説がある。しかし、これら学説と矛盾する例もあるので、空洞の成因として確立した定説はない。

[記入例] 患者の約5%は家族性(常染色体劣性遺伝)で、原因となる遺伝子異常として〇〇が判明している。その他の患者については自己免疫機序が推定されるが、原因及び発病の機序は未解明である。

Q3. 疾患の主な症状にはどのようなものがありますか。(3行程度以内)

空洞の位置と広がりにより症状が異なる。頸髄レベルの空洞の頻度が高く、典型例では手の脱力と萎縮、解離性感覚障害、ホルネル徴候、側彎症、痙性対麻痺、自律神経障害などをきたす。空洞が延髄に拡大すると嚔下、発声、呼吸機能が障害される。疼痛を伴うこと有り、息むと誘発される。

[記入例] 肺病変による呼吸困難、咳嗽、血痰、喘息様の喘鳴等がみられる。気胸、胸水や腹水を認めることもある。

Q4. 疾患の主な合併症にはどのようなものがありますか。(3行程度以内)

頭蓋脊椎骨移行部分の奇形、水頭症、側彎症や二分脊椎などの奇形、神経原性関節などを合併する。特に頭蓋脊椎骨移行部分の奇形ではキアリ奇形の頻度が高い。感覚障害は温覚と痛覚が初期より障害されるので、四肢に熱傷や外傷を伴いやすい。

[記入例] 関節炎、虹彩炎・結膜炎等の合併症をきたすことがある。また、約30%の患者で発症から30年以内に病変の癌化がみられる。

Q5. 治療の種類と効果はどの程度ですか。

効果の高いものから、主な治療の名称(治療薬の種類等)をご記入の上、治療効果、効果を示す患者の割合を選択してください。

治療法の名称	治療効果の度合	効果を示す患者の割合
1 大後頭孔部減圧術	効果がある ▼	大半の患者 ▼
2 空洞 - クモ膜下腔シャント術	効果がある ▼	大半の患者 ▼
3 空洞 - 腹腔シャント術	効果がある ▼	大半の患者 ▼
4	(選択してください) ▼	(選択してください) ▼
5	(選択してください) ▼	(選択してください) ▼
6	(選択してください) ▼	(選択してください) ▼

(記入例 効果がある ▼ 大半の患者 ▼)

「著効を示す」・「効果がある」は、予後改善や進行の抑制など、疾患自体に効果がある場合に選択してください。疾患の進行は抑制しないが、症状のみ緩和する場合は「症状を緩和する」を選択してください。

Q6. 疾患の経過 (□内をクリックしてください)

Q6-1. 発症が最も多くみられる年齢 (1つを選べない場合のみ複数回答可)

- 1 60歳以上の高齢者に多い
- 2 成人(20歳以上～60歳未満)に多い
- 3 小児(20歳未満)に多い
- 4 先天的な疾患

Q6-2. 生命予後 (1つを選択)

- 1 健常者とほぼ同等
- 2 健常者より寿命が短い、寿命は概ね60歳以上である
- 3 一部の患者では若年(60歳未満)での死亡のリスクがある
- 4 多くの患者は若年(60歳未満)で死亡する

Q6-3. 長期間の生活状況 (複数回答可)

(経過中で半数以上の患者に3年以上続く状態のみ記入してください。)

- 1 苦痛(呼吸困難、痛みなど)が継続することが多い。
- 2 ADLの障害が著しく介助を要することが多い。
- 3 若年(60歳未満)で就労が困難になることが多い。
- 4 外出、通学等の社会生活への著しい支障が継続することが多い。
- 5 症状が極めて不安定で、急激な増悪をきたすことが多い。
- 6 入院の期間が長い。
- 7 6には当てはまらないが、頻繁に入退院を繰り返す。
- 8 通院の頻度が高い(月2回以上)。
- 9 外来の医療費が高い。(月5万円(3割負担で1.5万円)以上が継続)
- 10 外来の医療費が特に高い。(月10万円(3割負担で3万円)以上が継続)
- 11 上記のいずれでもない。

※その他特記すべき事項があればご記入下さい。

起立性低血圧、発汗障害の頻度が高い。進行例では排尿・排便障害、皮膚潰瘍、関節症などをきたす。四肢の機能、起立・歩行機能、排尿などの自律神経機能障害、慢性疼痛などの感覚障害などが日常生活や就労の障害なる。

Q6-4. (Q6-3のいずれかが当てはまる場合のみ) その状態が継続する典型的な期間

- 1 3年～5年
- 2 5年～10年
- 3 10～20年
- 4 20年以上

Q7. この疾患が難病の4要件(希少性、原因不明、治療法未確立、生活への長期の支障)をどの程度満たすか、及び患者の生活に与える影響の大きさについて、上記以外に参考になる情報があればご記入下さい。

治療法は外科手術が有効であり、進行停止や空洞縮小が認められている。しかし、全例に有効とは限らない。延髄空洞症を除いて、障害は四肢に限局しており高次脳機能は障害されない。脊髄空洞症に因る機能障害は一旦出現すると、回復は不完全であり残存機能障害が社会復帰の妨げになる。その意味では早期診断と手術適応例の発掘により、未治療例の機能障害を予防もしくは軽減できる可能性があるかと期待される。

内容について確認させていただくことがありますので、ご記入者のお名前、ご連絡先をご記入ください。

ご氏名	佐々木秀直
ご所属	北海道大学医学研究科神経内科学分野
連絡先電話番号	011- <input type="text"/>
E-mail address	<input type="text"/>

疾患名: **有棘赤血球を伴う舞踏病 (Neuroacanthocytosis)**

Q1. 我が国の患者の人数はどれくらいですか。

人数 約 **100** 人
 出典 難病情報センターホームページ http://www.nanbyou.or.jp/kenkyuhan/kenkyuhan_gate.htm
 その他
 出典 **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」全国調査**
 時期 **2006年11月**

最近の疫学調査等をもとにした推計値をご記入下さい。出典をクリックして選択して下さい。難病情報センターのホームページに掲載されている情報が最新の場合はこれをご記入いただき、これよりも新しい推計がある場合には出典・調査時期を併せてご記入下さい。

Q2. 疾患の原因はどの程度解明されていますか。(3行程度以内)

ニューロアcantサイトーシスにはLevin-Critchley症候群, McLeod症候群などが含まれるが、これらについては病因遺伝子であるCHAK遺伝子やXK遺伝子の変異が明らかとされている。しかし、病因遺伝子の機能解析や臨床症状との関連などは不明である。その他の病型については未知の部分が多い。

[記入例] 患者の約5%は家族性(常染色体劣性遺伝)で、原因となる遺伝子異常として〇〇が判明している。その他の患者については自己免疫機序が推定されるが、原因及び発病の機序は未解明である。

Q3. 疾患の主な症状にはどのようなものがありますか。(3行程度以内)

Levin-Critchley症候群では口周囲の不随意運動で発症し、唇、舌に咬傷を見ることが多い。これらにより、構音障害、嚥下障害をきたす。四肢では舞踏運動とジストニア、筋萎縮がみられる。McLeod症候群ではこれに加え、心筋障害を来す。

[記入例] 肺病変による呼吸困難、咳嗽、血痰、喘息様の喘鳴等がみられる。気胸、胸水や腹水を認めることもある。

Q4. 疾患の主な合併症にはどのようなものがありますか。(3行程度以内)

Levin-Critchley症候群では軽度の認知障害、行動の変化、てんかん発作を伴う。McLeod症候群では半数の症例で皮質下認知障害や行動障害を認める。

[記入例] 関節炎、虹彩炎・結膜炎等の合併症をきたすことがある。また、約30%の患者で発症から30年以内に病変の癌化がみられる。

Q5. 治療の種類と効果はどの程度ですか。

効果の高いものから、主な治療の名称(治療薬の種類等)をご記入の上、治療効果、効果を示す患者の割合を選択してください。

治療法の名称	治療効果の度合	効果を示す患者の割合
1 薬物療法	症状を緩和する ▼	一部の患者 ▼
2	(選択してください) ▼	(選択してください) ▼
3	(選択してください) ▼	(選択してください) ▼
4	(選択してください) ▼	(選択してください) ▼
5	(選択してください) ▼	(選択してください) ▼
6	(選択してください) ▼	(選択してください) ▼

(記入例 **在宅酸素療法** 効果がある ▼ 大半の患者 ▼)

「著効を示す」・「効果がある」は、予後改善や進行の抑制など、疾患自体に効果がある場合に選択してください。疾患の進行は抑制しないが、症状のみ緩和する場合は「症状を緩和する」を選択してください。

疾患名:

Q1. 我が国の患者の人数はどれくらいですか。

人数 約 人

出典 難病情報センターホームページ http://www.nanbyou.or.jp/kenkyuhan/kenkyuhan_gate.htm
 その他

出典

時期

最近の疫学調査等をもとにした推計値をご記入下さい。出典をクリックして選択してください。難病情報センターのホームページに掲載されている情報が最新の場合はこれをご記入いただき、これよりも新しい推計がある場合には出典・調査時期を併せてご記入下さい。)

Q2. 疾患の原因はどの程度解明されていますか。(3行程度以内)

一次性ジストニアの大半を占める孤発性ジストニーは原因不明。遺伝性ジストニーは一次性の4%であるが、そのうち4疾患で原因遺伝子とその変異が明らかになっている。そのうち日本で多いのはGCH1のミスセンス変異である。GCH1はドパミン系の補酵素である。

[記入例] 患者の約5%は家族性(常染色体劣性遺伝)で、原因となる遺伝子異常として〇〇が判明している。その他の患者については自己免疫機序が推定されるが、原因及び発病の機序は未解明である。

Q3. 疾患の主な症状にはどのようなものがありますか。(3行程度以内)

ジストニーと呼ばれる不随意運動を生じることが必須である。ジストニーは骨格筋の持続のやや長い収縮によって生じ、ジストニー姿勢(異常姿勢、異常肢位)とジストニー運動(ゆっくりとした運動)からなる。これらが定型的にみられ、随意運動が妨げられる。病型により出現部位が異なる。また、一定の運動により発現する動作特異性ジストニーもある。

[記入例] 肺病変による呼吸困難、咳嗽、血痰、喘息様の喘鳴等がみられる。気胸、胸水や腹水を認めることもある。

Q4. 疾患の主な合併症にはどのようなものがありますか。(3行程度以内)

DYT1ジストニーでは骨格変形、脊椎側弯、内反尖足が、DYT5ジストニーでは成長遅延がある。孤発性では振戦の合併が多い。

[記入例] 関節炎、虹彩炎・結膜炎等の合併症をきたすことがある。また、約30%の患者で発症から30年以内に病変の癌化がみられる。

Q5. 治療の種類と効果はどの程度ですか。

効果の高いものから、主な治療の名称(治療薬の種類等)をご記入の上、治療効果、効果を示す患者の割合を選択してください。

治療法の名称	治療効果の度合	効果を示す患者の割合
1 <input type="text" value="ボツリヌス毒素注射"/>	<input type="text" value="著効する"/>	<input type="text" value="一部の患者"/>
2 <input type="text" value="薬物療法"/>	<input type="text" value="症状を緩和する"/>	<input type="text" value="一部の患者"/>
3 <input type="text" value="脳深部刺激療法"/>	<input type="text" value="著効する"/>	<input type="text" value="一部の患者"/>
4 <input type="text" value=""/>	<input type="text" value="(選択してください)"/>	<input type="text" value="(選択してください)"/>
5 <input type="text" value=""/>	<input type="text" value="(選択してください)"/>	<input type="text" value="(選択してください)"/>
6 <input type="text" value=""/>	<input type="text" value="(選択してください)"/>	<input type="text" value="(選択してください)"/>

(記入例)

「著効を示す」「効果がある」は、予後改善や進行の抑制など、疾患自体に効果がある場合に選択してください。疾患の進行は抑制しないが、症状のみ緩和する場合は「症状を緩和する」を選択してください。

