

新規抗パーキンソン病薬ゾニサミドの神経保護作用に関する臨床研究  
—パーキンソン病モデルサルによる検討—

分担研究者	南部 篤	自然科学研究機構生理学研究所	教授
研究協力者	橘 吉寿	自然科学研究機構生理学研究所	助手
	喜多 均	テネシー大学医学部	教授

ゾニサミドの抗パーキンソン病作用の機序を明らかにする目的で、パーキンソン病モデルサルにゾニサミドを投与し大脳基底核のニューロン活動の変化を調べる、脳スライス標本を用い黒質緻密部ニューロンに対するゾニサミドの作用を調べる実験を行った。その結果、ゾニサミドはパーキンソン病の際、淡蒼球や視床下核で観察されるバースト発射や振動活動を正常化させること、またゾニサミドは黒質緻密部ニューロンのK（カリウム）電流を抑制し、バースト発射を起こさせることが明らかとなった。

南部 篤・自然科学研究機構生理学研究所・教授

### A. 研究目的

抗てんかん薬として日本で開発されたゾニサミドが抗パーキンソン病作用を持つことが解ってきたが、その作用機序については不明な点が多い。本研究では、（1）パーキンソン病モデルサルにゾニサミドを投与し、大脳基底核のニューロン活動の変化を調べる、（2）脳スライス標本を用い、黒質緻密部ニューロンに対するゾニサミドの作用を調べる、ことによりゾニサミドの作用機序を明らかにする。

### B. 研究方法

（1）タイワンザルを用い、まず正常な状態で、淡蒼球内節・外節、視床下核から単一ニューロン活動を記録し、自発発射パターンを調べておく。次に MPTP 神経毒を一側の内頸動脈に注入することにより、ヘミパーキンソン病モデルを作成する。その後、上記と同様の手法で、パーキンソン病の際の淡蒼球や視床下核のニューロン活動を記録する。さらに、ゾニサミドやL-ドパを全身投与（静脈内投与）し、症状の改善、ニューロン活動の変化を調べる。本実験は、自然科学研究機構岡崎3機関動物実験委員会で承認され、また「自然科学研究機構岡崎3機関における動物実験に関する指針」に従って行われた。

（2）これまでの霊長類を使った研究からゾニサミドはドパミンの作用を増強するように働いていることがわかっているため、黒質緻密部のドパミン作動性ニューロンへの作用を調べた。通常の方法によりラットの黒質緻密部を含むスライスを作成し、ドパミン作動性ニューロンからパッチ電極を用い、セルアタッチ記録、細胞内記録を行った。また、一部の実験では、細胞内カルシウムのイメージングを行った。これらスライスの実験は、共同研究者の喜多 均教授（米国テネシー大学医学部）が実施したものであり、NIH のガイ

ドラインにそって行われた。

### C. 研究結果

（1）正常な淡蒼球ニューロンにおいて、バースト発射や発振活動を示すものは殆どない。他方、パーキンソン病モデルサルにおいては、淡蒼球外節にはバースト発射をするニューロンが、内節や視床下核には発振活動を示すニューロンが多く観察された。次に、このようなニューロンより活動を記録しながら、ゾニサミドを静脈内投与したところ、臨床症状の改善は殆どみられなかったが、バースト発射や発振活動が減少し、正常化する傾向が見られた。

（2）ゾニサミドは黒質緻密部の一部のニューロンにバースト発射を起こさせた。バースト発射のメカニズムは、K（カリウム）電流の抑制と考えられた。しかし、ゾニサミドは、様々なK電流（例えば、漏洩電流、A電流、Ca依存性K電流など）を抑制するので、どの成分を抑制したか同定には至らなかった。もうひとつの可能性としてCa（カルシウム）電流、とくにT型が挙げられるが、そもそも黒質緻密部には、このチャンネルが少ない。さらにゾニサミドによってCa電流が大きく変化しないこと、Caイメージングによって発火による細胞内Ca上昇をみても大きな変化がないことなどにより、Caの関与は少ないと考えられた。

### D. 考察

今回、ゾニサミド単独投与によって、淡蒼球ニューロンや視床下核ニューロンの自発発射パターンが正常化される傾向があることが示された。これまでの研究から、パーキンソン病モデル動物で見られたようなバースト発射や発振活動が、振戦の原因やさらには無動の原因であることが強く示唆されている。また、淡蒼球の異常発射には、視床下核からのグルタミン酸作動性入力が重要な役割を果たしていることがわかっている。さらに、L-ドパの静脈内投与によって、臨床症状の改善と共に、ニューロン活動も正常化することは知

られている。以上の結果から、ゾニサミド単独投与においても、効果は強くないが、抗パーキンソン病作用があると考えられる。

また、ゾニサミドが黒質緻密部のドパミン作動性ニューロンのKチャンネルをブロックさせることにより、バースト発射を起こさせることを示している。一般的にバースト発射の際、神経伝達物質の放出が増強されると考えられる。一方、霊長類を用いた実験で、ゾニサミドを用いるとL-ドパの作用が増強されるような作用を示した。これらを考え合わせると、ゾニサミドによって黒質緻密部ニューロンがバースト発射を示し、その結果、より多くのドパミンが放出されることにより、パーキンソン病が改善したのではないかと考えられた。

## E. 結論

ゾニサミド単独投与では症状を改善する程の効果はないが、ニューロン活動を正常化させる傾向にあることから、ゾニサミド単独でも抗パーキンソン病作用があると考えられる。また、その作用機序としては、ゾニサミドによって黒質緻密部ニューロンがバースト発射を示し、その結果、より多くのドパミンが放出されることにより、パーキンソン病が改善した可能性がある。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Kita H, Chiken S, Tachibana Y, Nambu A (2006) Origins of GABA<sub>A</sub> and GABA<sub>B</sub> receptor mediated responses of globus pallidus induced after stimulation of the putamen in the monkey. *J Neurosci* 26: 6554-6562

Miyachi S, Lu X, Imanishi M, Sawada K, Nambu A, Takada M (2006) Somatotopically arranged inputs from putamen and subthalamic nucleus to primary motor cortex. *Neurosci Res* 56: 300-308

Kita H, Chiken S, Tachibana Y, Nambu A (2007) Serotonin modulates pallidal neuronal activity in the awake monkey. *J Neurosci* 27: 75-83

Nambu A (2007) Globus Pallidus internal segment. GABA and the Basal Ganglia: From Molecules to Systems. Eds Tepper JM, Abercrombie ED, Magill PJ, Bolam JP (in press)

南部 篤 (2006) DBS に神経生理学が寄与できること. *臨床脳波* 48: 327-336

南部 篤 (2007) 大脳基底核をめぐる6つの問題. *Annual Review 2007 神経* 15-26

### 2. 学会発表

Nambu A (2006) Basal ganglia oscillations and movement disorders. The 11<sup>th</sup> Otto Loewi Conference, The Rhythmic Brain, February 22, 2006, Eilat, Israel.

南部 篤 (2006) 定位脳手術の神経生理学的基盤

第29回日本神経科学大会 2006年7月21日 京都

知見聡美、田風、高田昌彦、長谷川一子、南部篤 (2006) ジストニアモデルマウスにおける小脳プルキンエ細胞も活動 第29回日本神経科学大会 2006年7月19日 京都

畑中伸彦、高良沙幸、橘吉寿、高田昌彦、南部篤 (2006) 運動課題遂行中のサルにおける線条体ニューロン活動へのGABA作動性調節 第29回日本神経科学大会 2006年7月19日 京都

宮地重弘、澤田香織、岡戸晴生、南部 篤、高田昌彦 (2006) 黒質ドーパミンニューロンにおけるカルビンディン強制発現によりパーキンソン病が抑制される 第29回日本神経科学大会 2006年7月20日 京都

橘 吉寿、岩室宏一、高田昌彦、南部 篤 (2006) パーキンソン病にみられる異常な淡蒼球ニューロン活動を改善する新たな可能性 第29回日本神経科学大会 2006年7月20日 京都

高良沙幸、畑中伸彦、橘吉寿、高田昌彦、南部篤 (2006) 運動野から入力を受けるサル線条体ニューロンの運動課題遂行中の活動様式 第29回日本神経科学大会 2006年7月21日 京都

Takada M, Miyachi S, Sawada K, Inoue K, Okado H, Nambu A (2006) Recruitment of calbindin into dopaminergic nigrostriatal neurons protects against the onset of Parkinsonian motor signs. 36th Annual Meeting of Society for Neuroscience, October 16, 2006, Atlanta, USA

Yumoto N, Lu X, Miyachi S, Nambu A, Fukai T, Takada M (2006) Neural activity dependent on prediction and detection of elapsed time in macaque area 9. 36th Annual Meeting of Society for Neuroscience, October 17, 2006, Atlanta, USA

Lu X, Miyachi S, Ito Y, Nambu A, Kitazawa S, Takada M (2006) Somatotopic organization of inferior olive as evidenced by multisynaptic inputs to primary motor cortex. 36th Annual Meeting of Society for Neuroscience, October 17, 2006, Atlanta, USA

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 実験的振戦に対する Zonisamide の効果の薬理学的解明

(分担) 研究者 近藤 智善<sup>1)</sup>  
研究協力者 浜 喜和<sup>1)</sup>、梶本 賀義<sup>1)</sup>、三輪 英人<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>和歌山県立医科大学神経内科

### 研究趣旨

Zonisamide (ZNS) はパーキンソン病振戦や本態性振戦に対して有効であることが示唆されている。当該研究では ZNS の抗振戦作用を明らかにするために、コリン作動薬によって誘発される実験的振戦(律動的顎運動)モデルにおいて、ZNS 単独投与、レセルピン前投与あるいは Haloperidol 前投与下で ZNS を投与し、ZNS の振戦に対する効果を検討した。どの実験においても ZNS によって有意に実験的振戦(律動的顎運動)が抑制された。ZNS の実験的振戦に対する作用機序は、ドパミンないし他のモノアミン系が介在したものではないと考えられた。

### A. 研究目的

Zonisamide (ZNS) の抗振戦作用を明らかにするため、実験的振戦にする ZNS の効果を検討した。

### B. 研究方法

ZNS または生食を前投与したラットに、tacrine (アセチルコリンエステラーゼ阻害薬) を投与して顎部律動的運動 tremulous jaw movements (TJMs) を誘発し、ZNS の効果を検討した。さらに、reserpine 投与によるモノアミン欠乏、haloperidol 投与によるカタレプシー状態における抗 TJMs 作用も検討した。当該研究は和歌山県立医科大学の動物実験倫理委員会にて承認されている。

### C. 研究結果

ZNS は tacrine 誘発 TJMs を用量依存的に抑制した。さらに、この効果は、reserpine 投与によるモノアミン欠乏状態、haloperidol 過剰投与によるカタレプシー状態においても有意に認められた。

### D. 考察

ZNS には tacrine 誘発 TJMs を抑制する作用があり、その作用機序はドパミンまたはモノアミン系を介す

るものではないと推定される。これまでの先行実験より、ZNS がハルマリン振戦(本態性振戦モデル)にも有効であることが明らかにされており、ZNS が様々なタイプの振戦に対して有効である可能性がある。

### E. 結論

ZNS には非特異的な抗振戦作用がある可能性は注目に値し、新たな臨床的効能として期待される。

### F. 健康危険情報 なし

### G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 浜 喜和, 梶本賀儀, 森田修平, 中西一郎, 三輪英人, 近藤智善. Zonisamide の抗振戦作用に関する実験的検討. 第6回パーキンソン病フォーラム, 東京, 2006

### H. 知的財産権の出題・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

## パーキンソン病の遺伝子多型と発症リスクおよびゾニサミドの薬剤効果の研究

(分担) 研究者 戸田達史<sup>1)</sup>

研究協力者 水田依久子<sup>1)</sup>、佐竹渉<sup>1)</sup>、孫浩<sup>1)</sup>、猪子英俊<sup>2)</sup>、長谷川一子<sup>3)</sup>、渡邊雅彦<sup>4)</sup>、武田篤<sup>5)</sup>、山本光利<sup>6)</sup>、服部信孝<sup>7)</sup>、村田美穂<sup>8)</sup>

<sup>1)</sup>大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝学、<sup>2)</sup>東海大学分子生命科学2、

<sup>3)</sup>国立病院機構相模原病院神経内科、<sup>4)</sup>筑波大学医学系研究科神経内科、

<sup>5)</sup>東北大学医学系研究科神経内科、<sup>6)</sup>香川県立中央病院神経内科、<sup>7)</sup>順天堂大学脳神経内科、

<sup>8)</sup>国立精神・神経センター武蔵病院神経内科

我々は多因子遺伝疾患である孤発性パーキンソン病 (PD) 感受性遺伝子を明らかにするために、種々のアプローチを進めてきた。ゲノムワイドマイクロサテライト関連解析では 124-250 人単位の pooled DNA と、27, 158 個の MS マーカーを用いて、1-3 次スクリーニングを完了し、 $P < 0.0001$  の MS を 3 個発見した。多数の候補遺伝子、SNP マーカーを用いた関連解析により、孤発性 PD の確実な感受性遺伝子として *SNCA* を同定することができた。プール SNP array 手法は、患者対照各 500 人の、100 K SNP 関連解析を、超短期間・低コストで行うことを可能にした。また中国の AD-PD 家系を見出し新規 PARK 家系であると考えられた。

### A. 研究目的

高齢化に伴い患者数の増加が予測される孤発性 PD の疾患感受性遺伝子を明らかにするとともに Zonisamide の薬効に影響する SNP を同定し、テーラーメイド化をめざす。

### B. C. 研究方法、研究結果

①ゲノムワイドマイクロサテライト関連解析

124-250 人単位の pooled DNA と、27, 158 個の MS マーカーを用いて、1-3 次スクリーニングを完了し、候補領域を 280 個所に絞り込んだ。113 個の MS に関して、個別検体を用いた関連の検証が終了し、 $P < 0.0001$  の MS を 3 個発見した。

②100 K SNP array と pooled DNA を用いた関連解析

アレル頻度が既知の混合検体を作成し、100 K SNP array の定量性を観察したところ、RAS 値と、アレル頻度は強い正の相関を示した。PD 患者 500 人と対照 500 人から成る pooled DNA を作成し、100 K SNP array のシグナル強度より、RAS 値を算出、推定アレル頻度を算出し、関連解析を行った。有意な関連が予想された SNP について、個別検体を用いて、TaqMan 法で関連を検証したところ、 $P = 6.6 \times 10^{-4}$  の関連を示す SNP を見出した。さらに、周辺の Tag SNP 解析により、 $P = 5.7 \times 10^{-5}$  の関連を示す SNP を発見した。

③新規 PARK 家系の発見

中国における、AD 形式で 3 世代にわたり連鎖する PD 大家系を見出した。既知の AD-PD

遺伝子は、*SNCA*、*LRRK2* のみであるが、これら近傍 (数百 kb 内) の MS を用いて連鎖解析を行ったところ、本家系との連鎖は棄却された。

### D. E. 考察、結論

プール SNP array 手法は、患者対照各 500 人の、100 K SNP 関連解析を、超短期間・低コストで行うことを可能にした。また中国の AD-PD 家系は新規 PARK 家系であると考えられた。

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

1. 論文発表

Mizuta I et al. *Hum Mol Genet* 15:1151-1158, 2006

Nishioka K et al. *Ann Neurol* 59:298-309, 2006

Tomiyama H et al. *Mov Disord* 21:1102-1108, 2006

Funayama M et al. *Neuroreport* (in press)

Satake W et al. *Neuroreport* (in press)

2. 学会発表

日本神経学会 2006

日本人類遺伝学会 2006

アメリカ人類遺伝学会 2006

北米神経科学会 2006

2th GEO-PD 2006

### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特になし

## 腎不全患者における RLS の頻度

分担研究者:長谷川一子 国立病院機構相模原病院神経内科

研究協力者:岩本康之介 国立病院機構相模原病院神経内科

### 研究要旨

Restless leg syndrome はさまざまな誘引により発症するとされているが、現在の段階では原因はすべて把握できていない。Restless leg syndrome (以下 RLS) の病態は鉄代謝、ドパミン系代謝との関連が示唆されている。日常診療においては RLS を見る場合一次性 RLS は頻度が少なく、多くは二次性 RLS である。二次性 RLS の中では腎障害患者が多く、特に透析患者で頻度が高い。今回、透析患者における RLS の疫学調査を、相模原の 4 透析施設でアンケート法により実施した。透析中の腎不全患者は 402 例で、回収率は 100%であった。調査の結果、透析患者における RLS 402 例中 129 例で、有病率は 32.1%と高率であった。また、透析導入年齢が若いほど RLS の有病率は高く、透析年数が長いほど有病率は高いことが明らかとなった。一部の透析施設においては、透析液の変更により症状改善を認めた症例もあり、透析効率自体が症状発現に関与している可能性も考えられた。今後さらに経過観察を行い現在未治療の症例や、十分な治療効果が得られていない症例に対しゾニサミドなどの、薬物療法の有効性を含め検証する予定である。

### A. 研究目的

Restless leg syndrome は脚(時には腕にも)の不快感を訴え、この不快感はしばしば「腕の内部を蟻が這いずり回るような感覚」と表現される。この不快感から逃れるために脚を動かさずにはいられない衝動に突き動かされ、動き続ける状態となる。不快感は蟻が這いずり回る感覚の他に、正座した後の痺れに似た、じんじん・びりびり感、筋肉の痙攣、痛みといった他の種類の不快であることもある。これらの不快感は、静かに座っている時、またはベッドに横になっている時に出現する。このため、大多数の患者では睡眠障害を生じたり、長時間の会議、旅行などが不可能となることが多い。

RLS はさまざまな誘引により発症するとされているが、発症病理は不明な点が残されている。現在のところ、RLS の発症には鉄代謝やドパミン系代謝の異常との関連が示唆されている。欧米に比較して、わが国の日常診療においては、一次性 RLS を診療する機会は少なく、多くは二次性 RLS である。その中でも腎

不全患者—特に透析患者のしめる割合は大きい印象があるが、透析患者における RLS の実態調査は現在のところない。我々は昨年までに一次性 RLS の治療薬としてゾニサミドの有効性を示してきた。今後、わが国における RLS の多くを占める透析患者の RLS に対してゾニサミドの有効性を検討していくために、本年度は透析患者における RLS の疫学調査を行った。

### B. 研究方法

相模原の 4 透析施設において透析中の腎不全患者 402 例を対象としてアンケート調査を実施した。質問項目は 1995 年 International RLS Study Group の診断基準を基本とし①足の不快感、痛みなどにより足を動かしたい気持ちになったことはあるか?②足を落ち着きなく動かすことがあるか?③足の症状は安静で悪化し、足を動かすと改善するか?④症状は夜間に悪化するか?の 4 項目と、Restless Legs Syndrome Rating Scale を参考に、症状の発症時間、症状増悪の有無の 2 項目、二次性 RLS の鑑別疾患と

して血液透析中であるため貧血の有無を鉄剤の内服を行っているかを「はい」「いいえ」方式で、透析の導入時年齢と現在の年齢について記載する合計8問の調査票である。なお、本調査を行うに当たり、独立行政法人国立病院機構相模原病院の倫理審査を受診し、承認された。すなわち、調査を行うに当たり、アンケートの趣旨、内容、方法、研究目的を説明し、同意を得た。また、個人情報の管理については十分な注意を行って調査を行った。

### C. 研究結果

相模原地区の主要な4透析施設における402症例に対して有病率、年齢、透析年数をアンケート調査した(回収率は100%)。RLSの有病率はそれぞれの透析施設において、154例中64名、110例中36例、112例中22例、26例中7例で、有病率は夫々41%、32.7%、19.6%、26.9%であった。集計では402例中129例、有病率は32.1%と高率であった。

RLS有病者の内訳は、118例中男性47例、女性71例で、非有病者284例中男性167例、女性117例で、それぞれ有病率は男性22%、女性38%で、性別では男性有病率に比べ女性有病率と女性の有病者率が高かった。透析導入時年齢では、40歳以下では56例中18例(有病率47.3%)、41~50歳では58例中16例(38%)、51~60歳では136例中35例(34.65%)、61歳~70歳では156例中34例(27.86%)、71歳以上では105例中22例(26.5%)であった。すなわち、透析導入時年齢が若いほど、RLSの有病率は高かった。さらに、透析年数における有病率の差についても検討した。透析年数が1年未満では72例中5例(有病率7.46%)、1~10年では246例中63例(34.42%)、11~20年では119例中41例(52.56%)、21~30年では41例中13例(64.28%)、31年以上では4例中0例(0%)であった。透析年数におけるRestless Legs Syndromeの有病率については31年以上の症例数が少なく優位とは言えないが、透析年数が長いほど有病率が高かった。

平均透析年数および平均年齢を図1で示した。表

からも有病者の平均透析年数は全体に比べ高く、平均年齢は逆に低いことが示された。

図1) 平均透析年数および平均年齢

施設	A	B	C	D	平均
透析(有病者)	9.7	9.11	12.54	7.23	9.85
透析(全体)	9.2	6.4	10.5	6.03	8.63
年齢(有病者)	59.2	51.5	56.5	62.7	56.7
年齢(全体)	55.4	52	70	48.9	59.4

なお、Aの透析施設において透析液の変更後症状が消失した患者が154例中12例に認められた。これらの症例についての詳細を検討すると、1例は甲状腺機能亢進症を有していたが、他の11例については特に合併疾患を認めていなかった。血液透析液の成分については透析液の変更前後で明らかな差異はないものの、溶解液の差異、夫々の濃度の差異などが症状発現に関与している可能性も考えられた。

### D. 考察

今回相模原における4透析施設においてアンケート調査を行った結果402例中129例、有病率は32.1%と腎不全により透析を行っている患者の有病率は高率であった。欧米では一次性RLSの有病率を全人口の5~10%前後とする報告が多い。加齢とともにRLSの有病率は増加し、女性に有病率が多いと報告されている。欧米以外のRLSの有病率は低く、トルコ3.19%、インド1.5%、シンガポール0.6%である。Mizunoらの日本人65歳以上、健常人での有病率は男性で0.48%、女性で1.16%、総合で1.06%、Sukegawaら睡眠障害、うつ病患者2023名におけるRLS有病率では5.8%、対照で2.4%であった。すなわち、今回透析患者について得られたRLSの有病率は予想以上に高率であった。透析患者にRLSが高頻度である病因として、一次性RLSの病因とされるホルモンバランス、鉄、フェリチン濃度、ドパミン系代謝障害などのうち、鉄代謝、貧血などが特に関与していることは否定できない。ドパミン代謝と鉄代謝との関

連も示唆されており、両者の異常により透析患者では RLS の有病率が高率となると思われる。ドパミン系での鉄欠乏状態との関与が考えられている。今回の症例の中には Hb13.0g/dl 程度で貧血が軽度であってもフェリチンが低値の患者では Restless Legs Syndrome は症状が強い傾向があった。

さらに、A 透析施設においては透析液の変更により症状が改善した 12 症例が認められた。前述したように、1 例は甲状腺機能亢進症を合併しているものの他 11 例について合併症は認めておらず血清フェリチン濃度についても 8 例については低下を認めなかった。鉄代謝の関与が少ないと考えた場合、透析液成分、使用している水など透析効率自体の変化が症状改善に関与している可能性があると考えられた。

## E. 結論

透析病院4施設、全 402 例に対しアンケート調査を行った。現在 RLS 症状がある患者はそれぞれ4施設で 154 例中 52 例、110 例中 23 例、112 例中 15 例、26 例中 6 例。過去症状を有していた人数と合わせて、402 例中 129 例と有病率は 32.1%と一般人の有病率対して高頻度であった。RLS 症例 129 例中男性 47 例、女性 71 例と女性に多く、透析年数が高いほど有病率は高く、年齢が若いほど有病率は高い結果であった。

また、4施設中1施設において透析液の変更を行っており、透析液変更前、変更後にて症状の消失を認めた例が 154 例中 12 例認めた。甲状腺機能亢進症を有する患者をのぞいた 11 例については血液透析液の成分、濃度などが症状発現に関与している可能性も考えられ、今後、前方視野的な臨床研究を継続する必要がある。

また、現在未治療の症例、および難治性の症例に対しゾニサミドなどの薬物療法の有効性を含め検証していく予定である。

## [参考文献]

1:Restless legs syndrome:a community based

study of prevalence, severity, and risk factors. Neurology. 2005.;64: 1920.

2.Tan EK, Seah A, See SJ, et al. Restless legs syndrome in an Asian population:A study in Singapore. Mov Disord2001;16:577-9

3:Mizuno S, Miyaoka T, Inagaki T, et al. Prevalence of restless legs syndrome in non-institutionalized Japanese elderly. Psychiatry Clin Neurosci 2005;59:461-5

4:Sukegawa T, Itoga M, Seno H, et al. Sleep disturbances and depression in the elderly in Japan. Psychiatry Clin Neurosci 2003;57:265-70

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

H. 論文発表, 学会発表 なし

I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

### Ⅲ 開催会議



# 18年度班会議

日時：2007年2月10日（土） 11:00～16:00

場所：ホテルはあといん乃木坂健保会館 311号室  
107-0062 東京都港区南青山 1-24-4

議題：研究成果発表

出席者：村田美穂、浅沼幹人、岩本康之介、金澤一郎、久保 円、近藤智善、  
橘 吉寿、戸田達史、南部 篤、野元正弘、長谷川一子、浜 喜和、  
町田 裕、三輪英人、宮崎育子、遠藤史人、小貫祥子、堤 悦子、藤田晶子  
(以上 19名)

## ～プログラム～

11:00～ ご挨拶 村田美穂

11:10～11:35 基底核ニューロンの発振活動からゾニサミドの作用機序を探る  
○南部 篤, 橘 吉寿 生理学研究所・生体システム研究部門

11:35～12:00 実験的振戦に対するゾニサミドの効果  
(Tacrine-induced tremulous jaw movements に対する効果)  
○近藤智善, 三輪英人, 浜 喜和, 梶本賀儀 和歌山県立医科大学神経内科

12:00～12:25 パーキンソン病の遺伝子多型と発症リスクおよびゾニサミドの薬剤効果の研究  
○戸田達史<sup>1</sup>, 水田依久子<sup>1</sup>, 佐竹 渉<sup>1</sup>, 孫 浩<sup>1</sup>, 猪子英俊<sup>2</sup>, 長谷川一子<sup>3</sup>,  
渡邊雅彦<sup>4</sup>, 武田 篤<sup>5</sup>, 山本光利<sup>4</sup>, 服部信孝<sup>7</sup>, 村田美穂<sup>8</sup>  
1. 大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝学 2. 東海大学医学部分子生命科学 2  
3. 相模原病院神経内科 4. 筑波大学医学系研究科神経内科 5. 東北大学医学系  
研究科神経内科 6. 香川県立中央病院神経内科 7. 順天堂大学医学部神経内科  
8. 国立精神神経センター武蔵病院神経内科

12:25～13:25 昼食

- 13:25~13:50** ゾニサミドの神経細胞保護機構に関する検討  
○町田 裕, 服部信孝 順天堂大学医学部脳神経内科
- 13:50~14:15** ゾニサミドのドパミンキノン毒性に対する保護効果ならびに脳内グルタチオン増加作用の発現機序  
○浅沼幹人, 宮崎育子 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科神経情報学
- 14:15~14:40** プロテアソーム阻害薬投与時のサルの行動とドパミン神経細胞の検討  
○野元正弘, 久保 円, 西川典子 愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科
- 14:40~15:05** Zonisamide の神経保護作用の臨床的評価  
○村田美穂 国立精神・神経センター武蔵病院神経内科
- 15:05~15:30** 腎不全患者におけるR L Sの頻度  
○岩本康之介<sup>1</sup>, 堀内恵美子<sup>1</sup>, 長谷川一子<sup>1</sup>, 吉田 熙<sup>2</sup>, 高橋裕一郎<sup>3</sup>, 永岡 隆<sup>4</sup>, 小林直之<sup>5</sup>  
1. 国立病院機構相模原病院神経内科 2. 相模原循環クリニック  
3. 腎健クリニック 4. 相模原クリニック 5. ニーレンクリニック
- 15:30~16:00** 総 合 討 論

## IV 班 構 成 員 名 簿

# 「新規抗パーキンソン病薬ゾニサミドの 神経保護作用に関する臨床研究班」

(H18-難治-一般-005)

## 平成18年度班構成員

	氏名	所属	職名
主任研究者	村田 美穂	国立精神・神経センター武蔵病院神経内科	部長
分担研究者	浅沼 幹人	岡山大学大学院医歯学総合研究科 神経制御学講座神経情報学	助教授
	近藤 智善	公立大学法人和歌山県立医科大学医学部 神経内科学	教授
	戸田 達史	大阪大学大学院医学研究科遺伝医学講座 臨床遺伝学	教授
	南部 篤	岡崎大学共同利用機関法人自然科学研究機構 生理学研究所生体システム研究部門	教授
	野元 正弘	愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科学	教授
	長谷川一子	独立行政法人国立病院機構相模原病院 神経内科	医長
	服部 信孝	順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科	教授
事務局	小貫 祥子 工藤 里美 (H18.11.30まで) 藤田 晶子	国立精神・神経センター武蔵病院 第2病棟部長室 〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1 Tel. 042-346-2712(3419) Fax. 042-346-1735	

## V 研究成果の刊行に関する一覧

## 研究成果の刊行に関する一覧表（平成18年度）

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Nambu A.	Globus Pallidus internal segment.	Tepper JM, Abercrombie ED, Magill PJ, Bolam JP	GABA and the Basal Ganglia: From Molecules to Systems.	Elsevier		2007	In press
宮崎育子, 浅沼幹人.	カテコールアミン神経特異的酸化ストレスとしてのキノン体毒性とその防御.	吉川敏一	酸化ストレスフリーラジカル医学生物学の最前線 Ver. 2	医歯薬出版	東京	2006	241-244
近藤智善.	パーキンソン病の内科的治療.	山口 徹, 北原光夫, 福井次矢,	今日の治療指針2006年版 [ポケット版]	医学書院	東京	2006	665-667
近藤智善.	パーキンソン病の内科的治療.	山口 徹, 北原光夫, 福井次矢,	今日の治療指針2006年版 [デスク版]	医学書院	東京	2006	665-667
近藤智善.	パーキンソン病治療薬.	矢崎義雄	治療薬Up-to-Date 2006	メディカルレビュー社	東京	2006	69-71
近藤智善.	パーキンソン病の治療ガイドライン.	水野美邦	神経4 パーキンソン病, 最新医学別冊, 新しい診断と治療のABC 39	最新医学社	大阪	2006	222-231
戸田達史.	神経変性疾患解明へ向けた遺伝学的アプローチ.	深水昭吉	実験医学増刊「分子メカニズムから解き明かす 疾患のサイエンス—癌, 循環器, 生活習慣病, アレルギー, 神経変性疾患など, あらゆる疾患の全容と臨床応用の可能性に迫る」	羊土社	東京	2006	181-189
南部 篤.	大脳基底核をめぐる6つの問題.	柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田誠, 清水輝	Annual Review 2007 神経	中外医学社	東京	2007	15-26

		夫、寺本 明					
村田美穂, 塚本 忠.	神経変性疾患 パーキンソン 病.	北村 聖	臨床病態学	ヌーヴェ ルヒロカ ワ	東京	2006	105-112
村田美穂.	ドバミン作動 薬の効果と安 全性に関する エビデンス.	水野美邦	別冊 神経4 パ ーキンソン病	最新医学 社	大阪	2006	107-114
村田美穂.	パーキンソン 病ー最近の話 題ー.	水野美邦	別冊 神経4 パ ーキンソン病	最新医学 社	大阪	2006	232-240

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Diaz-Corrales FJ, <u>Asanuma M</u> , Miyazaki I, Miyoshi K, Ogawa N.	Centrosome overduplication induced by rotenone treatment affects the cellular distribution of p53 tumor suppressor protein in the neuroblastoma B65 cell line.	Psychiat Clin Neurosci	60	S26-34	2006
Miyazaki I, <u>Asanuma M</u> , Diaz-Corrales, FJ, Fukuda M, Kitaichi K, Miyoshi K, Ogawa N.	Methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity is regulated by quinone formation-related molecules.	FASEB J	20	571-573	2006
Narimatsu S, Yonemoto R, Saito K, Takaya K, Kumamoto T, Ishikawa T, <u>Asanuma M</u> , Funada M, Kiryu K, Naito S, Yoshida Y, Yamamoto S, Hanioka N.	Oxidative metabolism of 5-methoxy- <i>N,N</i> -diisopropyltryptamine (Foxy) by human liver microsomes and recombinant cytochrome P450 enzymes.	Biochem Pharmacol	71	1377-1385	2006
Miyoshi K, Onishi K, <u>Asanuma M</u> , Miyazaki I, Diaz-Corrales FJ, Ogawa N.	Embryonic expression of pericentrin suggests universal roles in ciliogenesis.	Dev Genes Evol	216	537-542	2006
<u>Asanuma M</u> , Miyazaki I.	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Parkinson's disease: possible involvement of quinone formation.	Expert Rev Neurother	6	1313-1325	2006
Tanaka K, Ogawa N, <u>Asanuma M</u> .	Molecular basis of 6-hydroxydopamine-induced caspase activations due to increases in oxidative stress in the mouse striatum.	Neurosci Lett	410	85-89	2006
Miyoshi K, <u>Asanuma M</u> , Miyazaki I, Matsuzaki S, Tohyama M, Ogawa	Characterization of pericentrin isoforms in vivo.	Biochem Biophys Res Commun	351	745-749	2006



N.					
Asanuma M, Miyazaki I, Higashi Y, Diaz-Corrales FJ, Shimizu M, Miyoshi K, Ogawa N.	Suppression of p53-activated gene, PAG608, attenuates methamphetamine-induced neurotoxicity.	Neurosci Lett	(in press)		
Adachi K, Miwa H, Kusumoto H, Shimazu S, <u>Kondo T.</u>	Effects of subchronic treatmnt with selegiline on L-DOPA-induced increase in extracellular dopamine level in rat striatum.	J Pharmacol Sci	101	286-292	2006
Miwa H, Kubo T, Suzuki A, Kihira T, <u>Kondo T.</u>	A species-specific difference in the effects of harmaline on the rodent olivocerebellar system.	Brain Res	1068	94-101	2006
<u>Kondo T.</u>	Drug intervention for freezing of gait resistant to dopaminergic therapy: A pilot study.	Parkinsonis m & related Disord	12	S63-S66	2006
Miwa H, Kubo T, Suzuki A, <u>Kondo T.</u>	Intragastric proteasome inhibition induces alpha-synuclein-immunopositive aggregations in neurons in the dorsal motor nucleus of the vagus in rats.	Neurosci Lett	401	146-149	2006
Suzukamo Y, Ohbu S, <u>Kondo T.</u> , Kohmoto J, Fukuhara S.	Psychological adjustment has a greater effect on health-related quality of life than on severity of disease in Parkinson's disease.	Mov Disord	21	761-766	2006
Miwa H, Hiwatani Y, <u>Kondo T.</u>	Drug discarding: A problematic therapeutic event in Parkinson's disease.	Mov Disord	(in press)		
Mizuno Y, Kanazawa I, Kuno S, Yanagisawa N, Yamamoto M, <u>Kondo T.</u>	Placebo-controlled, double-blind dose-finding study of entacapone in fluctuating parkinsonian patients.	Mov Disord	(in press)		
Mogi M, <u>Kondo T.</u> , Mizuno Y, Nagatsu T.	p53 protein, interferon-gamma, and NF-kappaB levels are elevated in the parkinsonian brain.	Neurosci Lett	(in press)		
Mizuta I, Satake W, Nakabayashi Y,	Multiple candidate gene analysis identifies $\alpha$ -synuclein as a	Hum Mol Genet	15	1151-11 58	2006

Ito C, Suzuki S, Momose Y, Nagai Y, Oka A, Inoko H, Fukae J, Saito Y, Sawabe M, Murayama S, Yamamoto M, <u>Hattori N</u> , <u>Murata M</u> , <u>Toda T</u> .	susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease.				
Taniguchi M, Kurahashi H, Noguchi S, Sese J, Okinaga T, Tsukahara T, Guicheney P, Ozono K, Nishino I, Morishita S, <u>Toda T</u> .	Expression profiling of muscles from Fukuyama-type congenital muscular dystrophy and laminin- $\alpha$ 2 deficient congenital muscular dystrophy; is congenital muscular dystrophy a primary fibrotic disease?	Biochem Biophys Res Commun	342	489-502	2006
Taniguchi M, Kurahashi H, Noguchi S, Fukudome T, Okinaga T, Tsukahara T, Tajima Y, Ozono K, Nishino I, Nonaka I, <u>Toda T</u> .	Aberrant neuromuscular junctions and delayed terminal muscle fiber maturation in $\alpha$ -dystroglycanopathies.	Hum Mol Genet	15	1279-1289	2006
Hino-Fukuyo N, Haginoya K, Hayashi YK, Nishino I, Murakami T, Nonaka I, Togashi K, Tanaka S, Takayanagi M, Yokoyama H, Sakamoto O, Abe T, <u>Toda T</u> , Inuma K	A case of Fukuyama-type congenital muscular dystrophy with a very mild mental deficit.	Neuromuscul Disord	16	274-276	2006
Tomiyama H, Li Y, Funayama M, <u>Hasegawa K</u> , Yoshino H, Kubo S, Sato K, Hattori T, Lu CS, Inzelberg R, Djaldetti R, Melamed E, Amouri	Clinicogenetic study of mutations in LRRK2 exon 41 in Parkinson's disease patients from 18 countries.	Mov Disord	21	1102-1108	2006

R, Gouider-Khouja N, Hentati F, Hatano Y, Wang M, Imamichi Y, Mizoguchi K, Miyajima H, Obata F, <u>Toda T</u> , Farrer MJ, Mizuno Y, <u>Hattori N</u> .					
Mori T, Kurahashi H, Shinka T, Nakahori Y, Taniguchi M, <u>Toda T</u> , Iwamoto T.	Candidate genes for male factor infertility-validation.	Fertil Steril	86	1553-15 54	2006
Xiong H, Kobayashi K, Tachikawa M, Manya H, Takeda S, Chiyonobu T, Fujikake N, Wang F, Nishimoto A, Morris GE, Nagai Y, Kanagawa M, Endo T, <u>Toda T</u> .	Molecular interaction between fukutin and POMGnT1 in the glycosylation pathway of $\alpha$ -dystroglycan.	Biochem Biophys Res Commun	350	935-941	2006
Kanagawa M, <u>Toda T</u> .	The genetic and molecular basis of muscular dystrophy: roles of cell-matrix linkage in the pathogenesis.	J Hum Genet	51	915-927	2006
Popiel HA, Nagai Y, Fujikake N, <u>Toda T</u> .	Protein transduction domain-mediated delivery of the aggregate inhibitor peptide QBPI suppresses polyglutamine-induced neurodegeneration in vivo.	Mol Ther	15	303-309	2007
Funayama M, Li Y, Tomiyama H, Yoshino H, Imamichi Y, Yamamoto M, <u>Murata M</u> , <u>Toda T</u> , Mizuno Y, <u>Hattori N</u> .	LRRK2 G2385R variant is a risk factor for parkinson disease in Asian population.	Neuroreport	(in press)		
Saito F, Masaki T, Saito Y, Nakamura A, Takeda S, Shimizu T, <u>Toda T</u> ,	Defective peripheral nerve myelination and neuromuscular junction formation in fukutin-deficient chimeric mouse.	J Neurochem	(in press)		

Matsumura K.					
Satake W, Mizuta I, Suzuki S, Nakabayashi Y, Ito C, Watanabe M, Takeda A, Hasegawa K, Sakoda S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T.	Fibroblast growth factor 20 gene and Parkinson's disease in the Japanese population	Neuroreport	(in press)		
Nagai Y, Inui T, Popiel HA, Fujikake N, Hasegawa K, Urade Y, Goto Y, Naiki H, Toda T.	A toxic monomeric conformer of the polyglutamine protein.	Nat Struct Mol Biol	(in press)		
Kita H, Chiken S, Tachibana Y, Nambu A.	Origins of GABA <sub>A</sub> and GABA <sub>B</sub> receptor mediated responses of globus pallidus induced after stimulation of the putamen in the monkey.	J Neurosci	26	6554-6562	2006
Miyachi S, Lu X, Imanishi M, Sawada K, Nambu A, Takada M.	Somatotopically arranged inputs from putamen and subthalamic nucleus to primary motor cortex.	Neurosci Res	56	300-308	2006
Kita H, Chiken S, Tachibana Y, Nambu A.	Serotonin modulates pallidal neuronal activity in the awake monkey.	J Neurosci	27	75-83	2007
Nakatsuka A, Nagai M, Yabe H, Nishikawa N, Nomura T, Moritoyo H, Moritoyo T, Nomoto M.	Effect of clarithromycin on the pharmacokinetics of cabergoline In healthy controls and in patients with Parkinson's disease.	J Pharmacol Sci	100	59-64	2006
Nomoto M, Nagai M.	Pharmacological consideration of the symptoms resistant to Dopaminergic Therapy.	Parkinsonism & related Disord	12	S83-S87	2006
Nomoto M, Nagai M, Nakatsuka A, Nishikawa N, Yabe H, Moritoyo H, Moritoyo T, Nomura	Pharmacokinetic characteristics of agents applied in the treatment of Parkinson's disease.	J Neurol	253 (S3)	53-59	2006