

遺伝子診断・研究のガイドラインと神経変性疾患への適応上の問題点

吉田邦広

信州大学医学部附属病院脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

要旨

遺伝子診断・研究において遺伝カウンセリングの重要性はいくつかのガイドラインに明記されている。神経変性疾患は遺伝的要因の関与が大きく、臨床的には有効な治療法がないために慢性進行性の運動障害、知能・精神障害を呈する疾患が多い。このような疾患特性ゆえに、神経変性疾患の遺伝子医療においては、より一層きめ細かい遺伝カウンセリングが望まれる。神経変性疾患へのガイドライン適応上の問題はこの遺伝カウンセリングのあり方に集約できるのではないかと考える。罹患者の確定診断のみならず、家系内血縁者の出生前診断や発症前診断など多様化する遺伝学的検査のニーズに適切に対応していくためには看護職や心理職を含めたチームとしての遺伝カウンセリング体制が不可欠である。このためには病気をよく知る神経内科医が遺伝子医療への認識を高め、チームの推進力を担うべきである。また同時に学会を通して、遺伝カウンセリングに対する財政的措置を含む医療政策的なサポートの実現に向けて働きかけていくことが必要と考える。

A.背景

今や診療、研究を問わず医学における遺伝子情報の重要性は益々増大してきている。ヒト遺伝子情報は生涯変わることのない究極の個人識別情報であるとともに一定の割合で家系内の血縁者に共有されている。また生物学的な観点から言えば、ヒトを特徴づける人類共有の財産でもある。当然ながらこのような遺伝子情報を扱うにあたっては遵守すべき基本ルール(ガイドライン)がある。遺伝子診断・研究に関連したガイドラインとしては、それぞれ遺伝医学関連 10 学会による「遺伝学的検査のためのガイドライン」(2003年8月)(以下、

10 学会ガイドライン)と文部科学省、厚生労働省、経済産業省による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(2001年3月)がある。また厚生労働省による「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」(2004年12月)の中にも「遺伝情報を診療に活用する場合の取扱い」という項目が設けられている。これらのガイドラインでは遺伝子診断・研究においては高い倫理意識のもとに医学的に、あるいは社会的に有用なものに限って行うことが求められている。特に、原則として結果が被検者に開示される遺伝学的検査の要件として、10

学会ガイドラインでは分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性が十分なレベルにあることをあげている。またいずれのガイドラインにおいても遺伝カウンセリングの重要性が強調されている。

本稿では主として、神経変性疾患の遺伝子診療におけるガイドライン適応上の問題点について考える。

B. 遺伝子医療における神経変性疾患

神経変性疾患は元来、遺伝的要因の関与が大きい疾患群である。また臨床的にその多くは 1) 中高年以降に発症する、2) 慢性進行性の運動障害と知能・精神障害を主症状にする、3) 有効な予防法や治療法が確立されていない、という特性を持つ。このような特性は遺伝子医療という面から見るといくつかの留意すべき問題をもたらす。1) は発症の時点ですでに遺伝的リスクが下の世代に拡散していることを意味する。2) は罹患者自身からインフォームド・コンセントを得にくくする大きな要因である。また通院に時間と介助を要する、長期にわたって患者－医師関係が築かれる、などの理由により一般に主治医とは独立した立場での遺伝カウンセリングが行いにくい。3) に関連しては、遺伝学的検査により診断を確定することが本当に有用か(臨床的有用性に対する疑問)という論議もあり得る。また血縁者に対する発症前診断や出生前診断といった対応がより困難な課題に向き合わざるを得なくなるという可能性もある。すなわち神経変性疾患においては、たとえ罹患者の確定診断目的であっても留意すべきいくつかの問題があることを認識しておく必要がある。このような神経変性疾患の特性を踏まえて、被検者にとっていかに適切、かつ有効な遺伝カウ

ンセリングを行なえるか、という点がガイドライン適応上の最も重要な問題ではないかと考える。

C. 神経変性疾患と遺伝カウンセリング

遺伝カウンセリングには大きく 3 つの局面、要素がある。医学的な情報提供、自発的な意思決定、心理的な支援である。情報提供では医学的知識の乏しい患者・家族に検査の利益、不利益を判り易く伝えることが必要である。遺伝学的検査の不利益として、不可侵で神聖なイメージが根強い“遺伝子”に踏み込まれるという落ち着かなさ、結果を変えられないという無力感、という患者側の心理面にも配慮すべきである。実際的には血縁者の遺伝的リスクが判明することからこれまでに築きあげた家族関係(親子、夫婦、兄弟姉妹関係)に新たな心理的負荷をもたらす可能性がある。さらには血縁者の発症前診断、保因者診断、出生前診断につながるという可能性にも触れておくべきではないかと思う。自発的な意思決定は、偏りのない十分な情報提供があつて初めて可能になる。遺伝学的検査にあたっては、いかなる強要もあつてはならない。このことは主治医とは独立した第三者的立場での遺伝カウンセリングが推奨される所以である。また心理支援は検査前・後いずれの時期においても必要である。

D. 神経変性疾患と家系内非罹患者の遺伝子診断

遺伝子医療において、倫理的・社会的問題が大きいのは、やはり非罹患者の遺伝子診断である。成人発症の神経変性疾患では出生前診断はまだそれほど現実的な問題とはなっていない。ただし遺伝性神経難疾患の中でも

Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD)に対する出生前診断、保因者診断は遺伝子医療の現場では日常的に遭遇する課題である。また DMD の良性型である Becker 型筋ジストロフィー(BMD)に対する出生前診断は“病気の重篤さ”を誰がどのように判断するかという問題を提起する好例である。さらに筋強直性ジストロフィー(DM1)や歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)などのトリプレット・リピート病では表現促進現象のために子の世代が親の世代よりも早く発病することがあり得る。特に前者では DMD と同様に出生前診断や着床前診断がしばしば社会的な話題にもなる。出生前診断は生命の選別や障害者差別などの倫理的・社会的問題と当事者の自由意思が絡み合い、遺伝子医療の中でも最も対応に苦慮する問題である。やはり社会的常識や感性、ガイドラインに照らしながら多職種が協議して当事者に向き合っていくような遺伝カウンセリング体制が構築されることが不可欠である。

一方、発症前診断は神経変性疾患にとってより現実的な問題である。この課題に関しては、2006年に全国の大学病院など特定医療機関にアンケート調査を実施したり。その結果、2004年4月～2006年3月の2年間に遺伝性神経疾患の発症前診断に関連して受診したクライアントは全国46施設で総計322名にのぼった。対象疾患はDM1が最多で150名、次いで脊髄小脳変性症86名、球脊髄性筋萎縮症40名、Huntington病31名などであった。神経変性疾患に対する遺伝子診断の普及とともに潜在的な発症前診断に対する遺伝カウンセリングのニーズはかなりあることが判明した。このようなクライアントに対応する職種としては、その専門性にかかわらず臨床遺伝

専門医が中心であり、一方、神経内科医や看護職、心理職の関与は必ずしも十分とは言えない現状であった。今回の調査では医師以外の他職種の参加は遺伝カウンセリングの現場の担当者から最も強く要望されていることも明らかとなった。

E. 遺伝カウンセリングにおける非医師の役割

筆者は当院に遺伝子診療部が設立された1996年以降、神経疾患の遺伝カウンセリングに当たってきたが、個人的には医師のみでの遺伝カウンセリングには限界があると感じている。やはり遺伝カウンセリングは看護職や心理職を含めた多職種によるチーム医療であると思う。医師以外の他職種が参加する利点はいくつか上げられる。まず医師による paternalistic になりがちな対応を緩和し、クライアントの語りを引き出すという役割を期待できる。このことによりクライアントの満足度を高めることができよう。次に欧米諸国に対して遅れている遺伝子医療に関連した社会心理学的な研究を推進する原動力となり得る。また医師の時間や労力を節約できる分、医師が医師以外にはできない医療行為に専心する時間を確保できるという利点もある。このような他職種を含めた遺伝カウンセリング・チーム体制の確立は神経変性疾患のみならず、遺伝子診断・研究をよりよく進めていくためには必須ではないかと考える。

F. 結論

遺伝子診断・研究のガイドラインを神経変性疾患へ適応する上での問題点は、被検者(あるいは研究協力者)に対して適切、かつ有効な遺伝カウンセリングを行うためのチーム医療体制が十分に構築されていない点ではないかと

考える。このためには以下のことを提言したい。①個々の神経内科医が当該ガイドラインの主旨を再認識し、遺伝カウンセリング・マインド(積極的傾聴と共感的理解)を高める、②個々の施設において神経内科医が中核となり、看護職、心理職を含めた遺伝カウンセリング・チーム作りを行う。また日本神経学会に対しては、③学会主導で、当該ガイドラインの精神を踏襲しながらも、より身近で実用的、

かつ神経疾患に特化した遺伝カウンセリング・マニュアルを作成する、④遺伝医学関連学会と協調して、非医師(心理職など)が遺伝子医療の現場で働きやすいような環境整備、財政的支援を関係省庁に働きかける。

F.文献

- 1) Yoshida K, et al. J Hum Genet 52: 675-679, 2007.

TDP-43 の基礎と病態

長谷川成人

東京都精神医学総合研究所、分子神経生物学研究チーム、首都大学東京、連携大学院

研究要旨

TAR DNA-binding protein 43 kDa (TDP-43)は不均一核内リボ核酸蛋白、heterogeneous nuclear ribonucleoprotein (hnRNP)の一種であり、核に局在し、RNA や他の hnRNP と結合し、RNA の安定化や選択的スプライシング、転写調節などのプロセスに参与するタンパク質である¹⁻³⁾。我々、及び Neumann らは前頭側頭葉変性症(FTLD)、及び筋萎縮性側索硬化症(ALS)に出現するユビキチン陽性封入体の構成タンパク質として TDP-43 を同定した^{4,5)}。患者、及び対照剖検脳から Triton-X, Sarkosyl といった界面活性剤に不溶の画分を調製し、電気泳動後、分離されたタンパク質を質量分析で網羅的に解析した。その結果、アルツハイマー病(AD)脳からタウ、レビー小体型認知症(DLB)脳から α シヌクレインが同定された。また FTLD 脳の低分子領域において、TDP-43 のペプチドが頻度高く検出された⁴⁾。そこで2種類の抗 TDP-43 抗体を入手して免疫組織染色を行ったところ、いずれの抗体も正常の核染色に加えて、FTLD 脳のユビキチン陽性封入体、ALS 脊髄の skein 様封入体を濃染した⁴⁾。さらに FTLD 脳の不溶性画分に、正常にはみられない TDP-43 の分解物と思われるバンド、レーン全体にスメア状に染まる反応、見かけ上分子量の大きい 45kDa のバンドがイムノブロットで検出された。45kDa バンドは脱リン酸化試験の結果から異常リン酸化分子であることが示唆された⁴⁾。TDP-43 の異常蓄積が FTLD, ALS における神経変性と深くかかわっている可能性が考えられる。

A.研究目的

アルツハイマー病(AD)をはじめ、多くの神経変性疾患では、変性部位の細胞内に異常構造をとったタンパク質の蓄積病変が観察される。またそれらの多くは細胞内の異常タンパク質のプロテアソーム系分解を促進するユビキチンが部分的に結合している。またこれらの蓄積タンパク質は遺伝学的にも病気の発症、病態と深く関わっていることが示されている。前頭側頭葉変性症の一群(FTLD-U)には、タウ陰性ユビキチン陽性封入体の出現が⁶⁾、また筋萎縮性側索硬化症(ALS)の脊髄には ALS に特徴的な病理構造物の一つである skein 様封入体出現することが知られている⁷⁻⁹⁾が、それらユビキチン陽性病理構造物の構成タンパク質は不明であった。

我々は患者脳の不溶性画分を質量分析により網羅的に解析するプロテオミクスの手法を用いて、これらの異常構造物の構成タンパク質を同定することを目的とした。

B.研究方法

FTLD-U の患者脳、またその対照脳から、0.8M NaCl, Triton, Sarkosyl といった界面活性剤で順次抽出し、それらに溶けない画分を調製し、その不溶性画分を蛋白変性剤である 7M Guanidine-HCl で溶解した。透析後、電気泳動でタンパク質を分離し、分離したバンドをある一定間隔毎に切り出して、トリプシンで消化した。消化ペプチドはナノフロー LC を装着した質量分析に供し、網羅的に解析した。

C. 研究結果

AD脳不溶性画分の低分子バンドから、アミロイドβ蛋白、レーン全体からタウ蛋白が、またDLBの15kDaのバンドから、αシヌクレインのペプチドが同定された。このようにそれぞれの疾患で蓄積が明らかになっている異常タンパク質がきっちりと同定されることを確認した上で、FTLD-Uで頻度高く検出される分子がないか、注意深く検討した。その結果、FGGNPGGFGNQGGFGNSRという配列のペプチド断片がFTLD-Uの低分子領域に頻度高く検出され、対照脳や他の疾患では検出されなかった。この配列はTDP-43の276-293アミノ酸に相当するものであったことから、TDP-43の抗体を購入し、FTLD剖検脳組織の免疫組織染色を行った。その結果、海馬歯状回の円形の封入体、及び大脳皮質の変性突起様の異常構造物が強く染色され、TDP-43の蓄積が確認された⁴⁾。TDP-43は核タンパク質であるため、正常のニューロンの核が染色されるが、封入体を有する細胞の核は陰性になる傾向が観察された。またTDP-43とユビキチンの二重染色を行い、共焦点顕微鏡による観察で、それぞれのタンパク質が共局在することを確認した⁴⁾。

続いてFTLD脳不溶性画分のイムノブロット解析を行った結果、患者脳、及び対照脳のすべての症例に共通に見られる43kDaのバンドが検出されたのに加え、FTLD-U患者の脳には正常にみられない、いくつかの異常所見が観察された。高分子側のレーン全体がスメア状に染まる反応、22-28kDa、30-35kDaの分解物と思われる反応、さらには43kDaバンドよりも見かけ上分子量が大きい45kDaのバンドが検出された⁴⁾。45kDaのバンドは、λプロテインホスファターゼで脱リン酸化処理を行うとバンドの移動度が変化したり消失したりしたことから、異常にリン酸化されたTDP-43であることが強く示唆された。

続いてALSの脊髄について免疫組織染色を行って検討したところ、ALSの特徴的病理構造物の一つであるskein-like inclusionやround dense inclusionが強く染色された。またグリア細胞内のTDP-43蓄積も観察された⁴⁾。

続いてグアムパーキンソンdementia complex (G-PDC)におけるTDP-43の蓄積病変について解析した。その結

果、海馬領域において、FTLD-UやALSと同様の円形の神経細胞内封入体が、前頭・側頭葉皮質では表層優位に丸い神経細胞内封入体が観察された。また、ピプラーム切片の免疫組織染色では、大脳白質にコイル状やスレッド状などの多彩な形態の陽性構造物が多発している像が観察された¹⁰⁾。また、イムノブロット解析では、FTLDやALSと同様に、45kDa、スメア、低分子量断片がG-PDCにおいても観察された。不溶性タウはADと同じ60, 64, 68kDaのトリプレットバンドのパターンを示した。タウとTDP-43の関係は症例数が少ないので明確ではないが、タウ蓄積の多い症例ではTDP-43の所見は少ない傾向が観察された¹⁰⁾。

D. 考察

本研究で明らかとなったFTLDやALSにおけるTDP-43の蓄積を考慮し、神経病理学的観点から考えると、ピック小体を伴うピック病はリン酸化されたタウが蓄積するタウオパチーに分類され、ピック小体を伴わないピック病、ALS-D、ALSで大脳の封入体を伴う例、古典的なALSは、TDP-43蓄積症(pure TDP-43 proteinopathy)としてまとめることが可能かもしれない。G-PDCはタウオパチーとTDP-43 proteinopathyの両方の病理過程を有するcombinedあるいはoverlap TDP-43 proteinopathyと考えられる。AD、DLBにTDP-43陽性構造が見られる例をどうとらえるかは今後の課題であるが、それぞれ、ADとFTLD-Uの、DLBとFTLD-Uの合併としてとらえることが可能と考えられる。

これまで家族性FTLDの連鎖解析、遺伝子解析から、以下の遺伝子の関与が示されている。主要なものとしてMAPT(タウ)、PGRN(プログラニューリン)^{11,12)}(いずれも第17番染色体17q21)、また、頻度はかなり低くなるが、第9番染色体Ch.9p21-p12のvalosin-containing protein (VCP)(ER関連蛋白のユビキチンプロテアソーム分解に関与するAAA-type ATPase)¹³⁾や、第3番染色体のcharged multivesicular body protein 2B (CHMP2B)(エンドソームのESCRTIII複合体の成分)¹⁴⁾と第9番染色体の遺伝子が報告されている。タウの変異を有する患者ではこれまでほぼ例外なくタウの蓄積が示されていることから、タウの機能、発現の異常が直接タウの蓄積につながる機序が

示唆される。この場合はTDP-43の蓄積は認められない。PGRN変異の症例、VCP変異を有する症例、及び第9番染色体に連鎖する家系の患者にはTDP-43の蓄積が報告されている¹⁵⁾。PGRN遺伝子変異、VCPの変異を有する場合、変異によってPGRNやVCPの正常機能が低下することにより、いくつかの過程を経てTDP-43が異常リン酸化や断片化などの修飾を受け、異常TDP-43が蓄積する経路が考えられる。孤発性の場合、加齢や環境要因によって、PGRNやVCPの機能に障害が起こるか、あるいは直接TDP-43の異常修飾がおこる可能性が考えられる。神経変性の機序は不明であるが、細胞内に蓄積したTDP-43が何らかの毒性を發揮し、toxic gain-of-functionによって神経変性がおこる可能性と、TDP-43が修飾を受けることで本来の核への局在が細胞質などにmislocationすることによって、正常の生理機能が喪失し、loss-of-functionで神経細胞が変性する機序が考えられる。

E. 結論

FTLD-Uに出現するユビキチン陽性封入体の構成成分としてTDP-43を同定した。また、ALSの特徴的病変であるskein様封入体もTDP-43が構成タンパクであることを明らかにした。患者脳に蓄積しているTDP-43は異常にリン酸化されていることが強く示唆された。FTLD-UとALSはTDP-43の異常という共通の分子病理基盤を有することが示された。TDP-43は正常神経細胞の核に局在するが封入体が形成された細胞の核には局在しない。G-PDCの脳皮質には円形の神経細胞内封入体を主体とするTDP-43陽性構造が、また脳白質において多彩なTDP-43陽性構造物が観察された。TDP-43とタウの蓄積は同一の細胞に生じにくいことが示された。G-PDCに蓄積するTDP-43も異常リン酸化されていることが示唆された。

F. 文献

1. Ayala Y, et al, J Mol Biol 348:575-588, 2005
2. Buratti E, et al, J Biol Chem 280:37572-37584, 2005
3. Buratti E, et al, EMBO J 20:1774-1784, 2001
4. Arai T, et al, Biochem Biophys Res Commun

- 351:602-611, 2006
5. Neumann M, et al, Science 314:130-133, 2006
6. Taniguchi S, et al, Neuropathol Appl Neurobiol. 30:1-18, 2004.
7. Leigh PN, et al, Neurosci Lett. 93, 197-203, 1988
8. Lowe J. et al, Neurosci Lett. 94, 203-10, 1988
9. Piao YS, et al, Brain Pathol. 13:10-22, 2003.
10. Hasegawa M, et al, Brain.130:1386-94, 2007
11. Baker M, et al, Nature 442:916-919, 2006
12. Cruts M, et al, Nature 442:920-924, 2006
13. Watts GD, et al, Nat Genet. 36:377-81, 2004.
14. Skibinski G, et al, Nat Genet. 37:806-8, 2005
15. Neumann M, et al, J Neuropathol Exp Neurol 66:152-157, 2007

ALS と frontotemporal lobar degeneration (FTLD)における TDP-43

吉田眞理、橋詰良夫¹⁾

1) 愛知医科大学加齢医科学研究所神経病理

研究要旨

ユビキチン陽性封入体を示す孤発性筋萎縮性側索硬化症(ALS)、認知症を伴う ALS(ALS-D)、原発性側索硬化症(PLS)、前頭側頭葉変性症(FTLD-U)、および人工呼吸器装着後に広範囲に変性が進む(広範型 ALS)の上位・下位運動ニューロン、前頭側頭葉皮質、基底核、脳幹部を TDP-43 の免疫染色で検討した。ALS、ALS-D、PLS、FTLD-U は TDP-43 陽性 skein-like inclusions、NCIs、DNs、NNIs、GCIs を認め、TDP-43 の凝集を共通基盤とする疾患群 TDP-43 proteinopathy のサブタイプであると考えられた。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS) と前頭側頭葉変性症 (FTLD) の下位運動ニューロンや前頭側頭葉皮質の神経細胞に出現するユビキチン陽性封入体の構成蛋白が TDP-43 であることが同定された。孤発性 ALS、認知症を伴う ALS (ALS-D)、原発性側索硬化症(PLS)、前頭側頭葉変性症(FTLD-U)、および人工呼吸器装着後に広範囲に変性が進む(広範型 ALS)の上位・下位運動ニューロン、前頭側頭葉皮質、扁桃核、基底核、視床、脳幹部などを TDP-43 の免疫染色で検討した。

B. 研究方法

愛知医大加齢医科学研究所の剖検例 3452 例中、認知症のない孤発性 ALS 12 例(平均 70.6 歳)、ALS-D 26 例(平均 62.8 歳)、PLS 3 例(平均 68.7 歳)、FTLD-U 5 例(平均 71.6 歳)、広範型 ALS 6 例(平均 68.3 歳)、コントロール 3 例(平均 52.0 歳)、アルツハイマー病などの他の神経変性疾患 15 例(平均 68.6 歳)の脊髄、脳幹部、基底核、前頭側頭葉皮質、中心前回をユビキチン(polyclonal, Dako)、TDP-43 (polyclonal, protein Tech, 1:3000) で検討した。

C. 研究結果

TDP-43 では正常な神経細胞の核は微細顆粒状に陽性に染色された(図 1A)。TDP-43 陽性封入体を示す病的細胞は正常な核の染色性が消失して様々なタイプの封入体を形成した。ユビキチン陽性を示す下位運動ニューロンの skein-like inclusion (図 1B)、前頭側頭葉皮質や海馬歯状回顆粒細胞に出現する胞体内封入体(NCI)、変性神経突起(DNs)、核内封入体(NNIs)はすべて TDP-43 陽性を示した(図 3,4,5)。さらにオリゴデンドログリアの胞体にも TDP-43 陽性封入体(GCIs)を認めた(図 1C)。孤発性 ALS では、下位運動ニューロンに加えて、中心前回の Betz 巨細胞や中型、小型の錐体細胞にも NCI を認めた。また脊髄前角や中心前回に GCIs を認めた。大脳皮質や基底核、脳幹部の運動系を越えた神経細胞にも少数の NCIs がみられた。ALS-D 26 例中 25 例は前頭側頭葉に NCIs を認めたが、1 例では多数の DNs の出現していた。FTLD-U 5 例中 4 例は DNs 優位の出現を認め 1 例では多数の NNIs を認めた。PLS では NCIs と DNs 両者の出現を認めた。広範型 ALS では NCIs と DNs 両者の出現を認めた。

D. 考察

2004 年にわれわれはユビキチン陽性封入体の

NCIsとDNsの出現タイプからALS-D、PLS、FTLD-Uは異なる表現形を示すことを指摘した。2007年に発表されたFTLD-Uの診断と分類指針では、TDP-43陽性封入体のパターンから4つのタイプに分類されている。タイプ1は主としてDNs、タイプ2はNCIs、タイプ3はDNsとNCIs、NNIsを持つこと、家族性FTLD-Uの遺伝子異常との関連では9番染色体に関連したものはタイプ2、プログリンの遺伝子異常はタイプ3、多数のNNIsを示すVCPの遺伝子異常はタイプ4に分類されている。今回検討したFTLD-Uはタイプ1、大部分のALS-Dはタイプ2、PLSとALS-Dの1例はタイプ3に相当すると考えられた。タイプ2ではより下位運動ニューロン障害の障害が顕著で、TDP-43の変性過程は未知の部分が多いが、ALSと共通した蛋白凝集機序が関連していることが推測された。また、認知障害のない孤発性ALSにおいても、運動ニューロン系を越えてTDP-43陽性封入体がみられること、グリア細胞内にも封入体を認めることは、運動ニューロン系を越えた分子細胞レベルの障害を示している。広範型ALSではTDP-43陽性封入体が運動ニューロン系を越えてみられ、広範化とTDP-43凝集との関連性が示唆された。

E. 結論

ALS、ALS-D、PLS、FTLD-UはTDP-43陽性 skein-like inclusions、NCIs、DNs、NNIs、GCIsを認め、TDP-43の凝集を共通基盤とする疾患群TDP-43 proteinopathyのサブタイプであると考えられた。

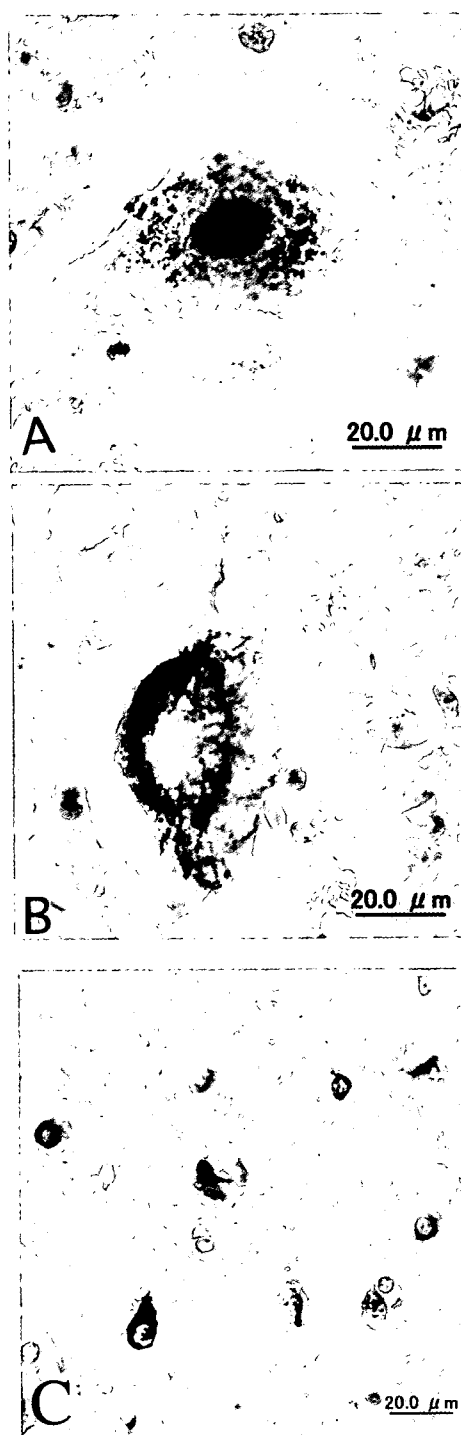


図1 A 正常な脊髄前角細胞の核は微細顆粒状にTDP-43陽性を示す
 B TDP-43陽性 skein-like inclusions
 C TDP-43陽性 GCIs

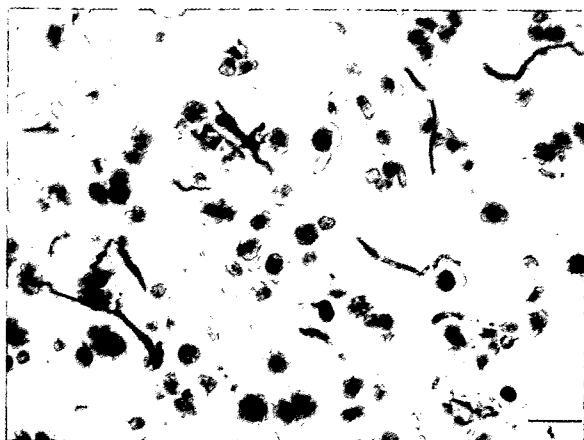


図2 TDP-43 陽性神経突起 (DNs)

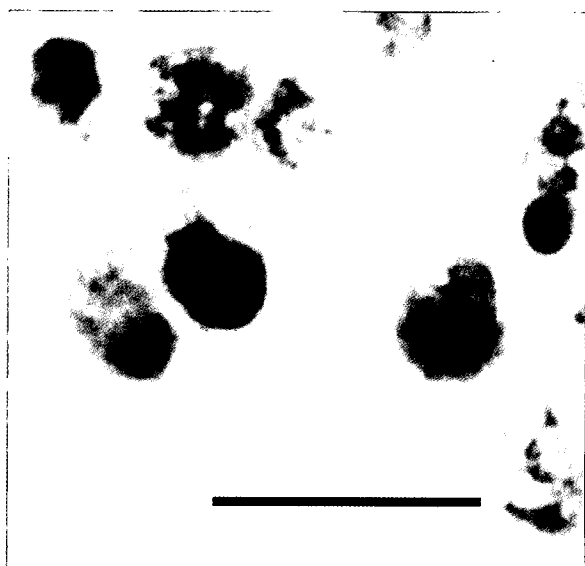


図3 TDP-43 陽性神経細胞胞体内封入体 (NCIs)



図4 TDP-43 陽性核内封入体 (NNIs)

F.文献

- 1) 湯浅亮一: 臨床神経 4:529-534、1963
- 2) Mitsuyama Y et al: Arch Neurol 36:592-593, 1979
- 3) Neary D et al: J Neurol Neurosurg Psychiatry 53:23-32, 1990
- 4) Okamoto K et al: Neurosci Lett: 129:233-236, 1991
- 5) Nakano I et al: Neuropathology 12:69-77, 1992
- 6) 吉田眞理 ほかに: 臨床神経 32:1193-1202、1992
- 7) Iseki E et al: J Neurol Sci 159:194-201,1998
- 8) Ikeda K et al: Acta Neuropathol (Berl) 104:21-28,2002
- 9) Yoshida M:Neuropathology, 24:87-102,2004
- 10) Sampathu DM et al: Am J Pathol 169: 1343-1352, 2006
- 11) Neumann M et al: Science 314:130-133, 2006
- 12) Arai T et al: BBRC 351: 602-611, 2006
- 13) Cairns NJ et al: Acta Neuropathol 114:5-22, 2007
- 14) Tan CF et al: Acta Neuropathol 2007
- 15) Higashi S et al: Neurosci Lett 419:213-218, 2007

家族性筋萎縮性側索硬化症における TDP-43 (SOD1-related と SOD1-unrelated 症例の病変比較)

高橋 均¹⁾, 譚 春鳳¹⁾, 柿田明美²⁾

¹⁾ 新潟大学脳研究所病理学分野, ²⁾ 同 生命科学リソース研究センター

研究要旨 近年、孤発性筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の下位運動ニューロンに出現するユビキチン陽性封入体の構成タンパクとして 43-kDa TAR DNA-binding protein (TDP-43) が同定された。そこで我々は、このタンパクが家族性 ALS でみられる特徴的神経細胞内封入体においても発現されているか否かを免疫組織化学的に検討した。その結果、SOD1 変異を有した 2 例の下位運動ニューロンを中心として認められたユビキチン陽性のレビー小体様封入体は TDP-43 陰性であり、全中枢神経系を通して TDP-43 陽性異常構造物は全く観察されなかった。一方、孤発性 ALS と同様の組織像を示した 2 例については、下位運動ニューロンのユビキチン陽性封入体は TDP-43 陽性であり、孤発性 ALS と全く同様の所見が得られた。なお、プニナ小体は TDP-43 陰性であった。SOD1 変異を伴う家族性 ALS はその発症、病態機序において、孤発性 ALS とは大きく異なっていることが示唆された。

目的

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は神経難病の代表的疾患のひとつである。本症は原則的には孤発性とされるが、同様の臨床的疾患は常染色体優性あるいは劣性の遺伝形式を伴って起こることがある (家族性 ALS)。そのもっとも多い遺伝子異常が SOD1 変異である。

古くから病理学的には後索型および古典型として多くの家族性 ALS 剖検例が蓄積されてきたが、今日、SOD1 変異を示す例の多くが後索型であり、一方、いまだ原因遺伝子が不明な例に孤発性 ALS と全く同様な病理像、つまり古典型がみられることが知られている。

近年、孤発性 ALS の下位運動ニューロンに出現するユビキチン陽性封入体の構成タンパクとして 43-kDa TAR DNA-binding protein (TDP-43) が同定された。生化学的には、その TDP-43 はリン酸化されていることも示された^{1,2)}。今回我々は、上述した家族性 ALS 剖検例 (SOD1-related および 古典型、SOD1-unrelated) において、TDP-43 の病的発現の有無を免疫組織化学的に検討した。

対象と方法

以下の 4 グループに示された剖検例の脳・脊髄を対象とした。1. SOD1 変異を伴う

家族性 ALS の 2 例 (40 歳、女性: Ala4Thr 変異; 58 歳、男性: Asp101Tyr 変異)。2. SOD1 変異を認めない古典型家族性 ALS の 2 例 (77 歳、女性³⁾; 62 歳、男性⁴⁾)。3. 孤発性 ALS の 3 例 (57 歳、男性; 76 歳、男性; 67 歳、男性)。4. 正常対照 3 例 (80 歳、男性; 55 歳、女性; 75 歳、女性)。

多くの解剖学的部位を含むホルマリン固定・パラフィン包埋切片について、ふたつの抗 TDP-43 抗体 (polyclonal: ProteinTecGroup Inc., Chicago, IL, USA; monoclonal: Abnova Corporation, Taipei, Taiwan) を用いた免疫組織化学的検索を行った。また、ユビキチン・TDP-43 および cystatin C・TDP-43 に関する二重免疫蛍光染色も行った。

結果

今回使用した 2 種類の抗 TDP-43 抗体を用いた免染の結果に本質的な差は見出せなかった。全例で、神経細胞やグリア細胞における TDP-43 の正常な顆粒状の核内陽性染色が得られた。一般に、胞体内 TDP-43 陽性封入体を有する細胞の核は TDP-43 陰性となって認められた。以下、その結果を列記する。

1. 孤発性 ALS では、下位運動ニューロン

内に認められたスケイン様あるいは円形のユビキチン陽性封入体が TDP-43 陽性であった。プニナ小体は TDP-43 陰性であった。興味あることに、TDP-43 陽性胞体内封入体は、下位運動ニューロン以外にも認められた(例えば、下オリーブ核、淡蒼球、視床など: これらの部位ではユビキチン陽性封入体は確認できなかった)。さらに、上位、下位運動神経核を中心にグリア細胞の胞体内にも TDP-43 陽性封入体が観察された。図 1. a-h。

2. 正常対照例では、全く胞体内陽性染色は認められなかった。

3. SOD1 変異を伴う家族性 ALS 例では、下位運動神経核を中心に胞体内にユビキチン陽性のレビー小体様封入体や腫大した神経突起が認められた。これらの構造物は TDP-43 陰性であった。加えて、検索したいずれの部位においても、胞体内 TDP-43 陽性所見は認められなかった。図 1. i-l。

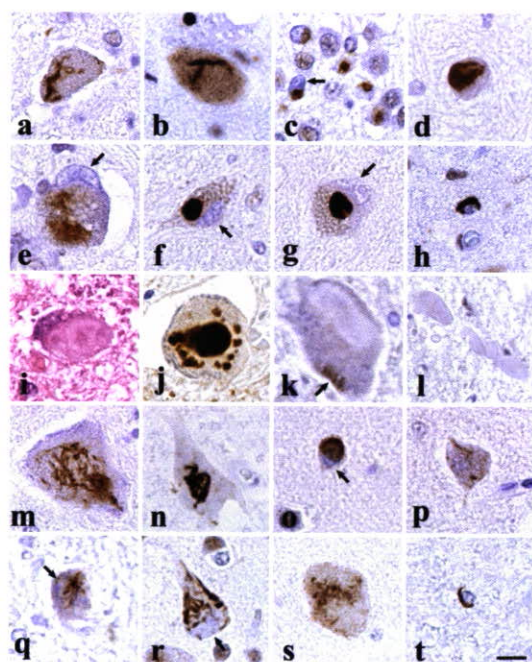


図 1. 孤発性 ALS: a 顔面神経核, b 胸髄前角, c 海馬歯状回, d 下オリーブ核, e 中脳網様体, f 淡蒼球, g 視床, h グリア細胞(運動野)。家族性 ALS (SOD1-related): 腰髄前角の胞体内レビー小体様封入体 (i) はユビキチン陽性 (j) である。胞体内レビー小体様封入体 (k) および腫大した神経突起は TDP-43 陰性 (l)。家族性 ALS (SOD1-unrelated): m 顔面神経核, n 頸髄前角, o 被殻, p 下オリーブ核, q 淡蒼球, r 運動野(中型細胞), s Betz 巨細胞, t グリア細胞

(頸髄前角)。a, c-g, k-m, o-s: polyclonal anti-TDP-43; b, h, n, t: monoclonal anti-TDP-43; i: H-E; j: ubiquitin。Bar=10 μ m. (Acta Neuropathol 113: 535-542,2007)

4. SOD1 変異を認めない古典型家族性 ALS 例では、上述した孤発性 ALS と全く同様の所見が得られた。すなわち、その組織像と併せ、TDP-43 免疫染色においても、家族性および孤発性の両者は全く区別できなかった。図 1. m-t。

5. 二重免疫蛍光染色で、孤発性 ALS および家族性 ALS (SOD1-unrelated) において認められたユビキチン陽性構造物は TDP-43 陽性、また cystatin C 陽性プニナ小体は TDP-43 陰性であることを確認した。図 2。

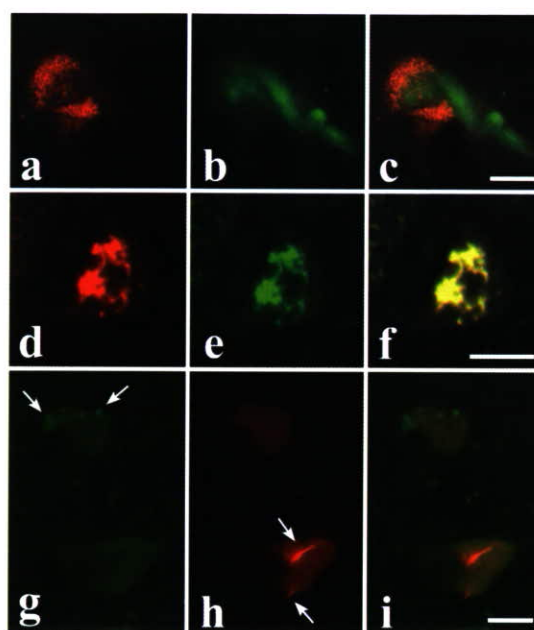


図 2. 家族性 ALS (SOD1-related): 腰髄前角細胞内レビー小体様封入体は TDP-43 陰性(リポプスチンの自家蛍光に注意) (a), ubiquitin 陽性 (b), 双方の重なりはない (c)。家族性 ALS (SOD1-unrelated): 顔面神経核運動ニューロン内スケイン様封入体は TDP-43 陽性 (d), ubiquitin 陽性 (e), 双方が重なる (f)。孤発性 ALS: 顔面神経核運動ニューロン内 cystatin C 陽性プニナ小体(矢印)(g)と TDP-43 陽性スケイン様封入体 (h), 双方の重なりはない (i)。Bars=10 μ m. (Acta Neuropathol 113: 535-542,2007)

考察

今回の検索で、孤発性 ALS の下位運動ニューロンに認められる特徴的なユビキチン陽性封入体が TDP-43 陽性であることを確認した

^{1, 2)}。併せて、これまでユビキチン陽性封入体の認められていなかった部位(運動野の Betz 巨細胞を含む)においても TDP-43 陽性の胞体内封入体が出現していることを見出した。このことを踏まえて、今後、多くの症例で TDP-43 陽性封入体の正確な分布を検索し、ALS 病変の広がりを検討することが必要である。

家族性 ALS については、SOD1-related および SOD1-unrelated (古典型)の剖検例について TDP-43 陽性構造物出現の有無を検討したが、前者で特徴的細胞病理とされるユビキチン陽性レビー小体様封入体ならびに腫大した神経突起は TDP-43 陰性であった。最近、SOD1 モデルマウスにおいても、TDP-43 は全く陰性との報告がある⁵⁾。また、SOD1 変異 (I113T) の 1 剖検例において、下位運動ニューロン胞体内にユビキチン陽性、TDP-43 陽性の封入体を認めたとの報告があるが⁵⁾、我々としては、その検索結果に多少の疑問をもたざるを得ない。

一方、今回の TDP-43 の検索結果からも、孤発性 ALS と同様の組織所見を示す古典型、SOD1-unrelated 家族性 ALS の原因遺伝子の同定は、今後の ALS 研究の発展にとって極めて重要な課題であると思われた。

最後に、これまで、タウオパチーやシヌクレイノパチーとしてまとめられている多くの疾患において神経細胞のみならず、グリアの

細胞病理が明らかにされてきた経緯があるが、ALS もグリア細胞(その形態から、多くはオリゴデンドログリア)において TDP-43 陽性封入体が観察された。この点において、ALS は neuro-glial proteinopathy of TDP-43 と呼べる疾患かもしれない。

結論

SOD1 変異を有する家族性 ALS では、TDP-43 陽性異常構造物は認められなかった。従って、SOD1 変異を有する家族性 ALS は、孤発性 ALS と区別し難い臨床所見を呈するが、その発症、病態機序は孤発性 ALS のそれと大きく異なっていることが示唆された。

付記：ここに記載した内容は、すでに論文として発表したものである (Acta Neuropathol 113: 535-542, 2007)。⁴⁾ その詳細については、是非、原著に当たっていただきたい。

文献

- 1) Neumann M et al.: Science 314: 130-133, 2006
- 2) Arai A et al.: Biochem Biophys Res Commun 351: 602-611, 2006
- 3) Tagawa A et al. acta Neuropathol 113: 205-211, 2007
- 4) Tan C-F et al.: Acta Neuropathol 113: 535-542, 2007
- 5) Robertson J et al.: Neurosci Lett 420: 128-132, 2007

紀伊半島 ALS/parkinsonism-dementia complex (ALS/PDC) における TDP-43 蓄積

報告者氏名： 葛原茂樹¹⁾、小久保康昌¹⁾、村山繁雄²⁾、斉藤裕子²⁾、長谷川成人³⁾

1) 三重大学神経内科、2) 東京都老人研神経病理、3) 東京都精神研

研究要旨

紀伊半島 ALS/PDC の剖検 6 例（ALS、PDC の 3 例ずつ）において、TDP-43 の存在をホルマリン固定の脳と脊髄標本において免疫組織学的に、未固定凍結保存脳においては、生化学的に検討した。全例において TDP-43 陽性構造物を認め、生化学的にも蓄積を確認した。紀伊 ALS と PDC は病態生化学的にも一連のスペクトル上にある疾患で、combined tauopathy and TDP-43 tauopathy と考えられる。両方の蛋白に異常を生じさせる原因が、更に上流に存在することが推定される。

A. 研究目的

ピック球が認められない前頭側頭型脳葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration: FTLD)、および孤発性の筋萎縮性側索硬化症 (ALS) では、海馬歯状回にユビキチン陽性封入体が出現する¹⁾。2006 年に Neumann ら²⁾、Arai ら³⁾ は、ユビキチンと反応する抗原タンパクが TDP-43 であることを明らかにした。免疫組織化学的に抗 TDP-43 抗体が反応するのは、タウ陰性の FTDL と孤発性 ALS の海馬歯状回細胞の細胞質内と核内の封入体、ALS の脊髄前角細胞内封入体 (skein-like inclusion および顆粒状あるいは球状の封入体) で、グリア細胞の一部にも封入体が認められた。さらに長谷川ら⁴⁾ は、グアムの parkinsonism-dementia complex (PDC) においても、TDP-43 陽性封入体が海馬だけでなく大脳皮質の神経細胞、グリア、さらに大脳白質にも広範に認められることを報告した。我々は、紀伊半島の一部に高集積する ALS/PDC 症例において、TDP-43 の出現を検討した。

B. 研究方法

免疫組織化学には、紀伊 ALS/PDC の剖検例 6 例 (ALS、PDC を 3 例ずつ) の海馬を含む側頭

葉と脊髄のホルマリン固定、パラフィンブロック材料を、抗 TDP-43 抗体、抗タウタンパク抗体 (AT8)、抗アミロイドβタンパク抗体、抗α-シヌクレイン抗体を用いて免疫組織化学に検討した。また、脳の新鮮凍結材料を用いてウエスタンブロットを実施した。

(倫理面への配慮)

死亡例検体が対象であるが、十分配慮した。

C. 研究結果

6 症例の所属家系、臨床病型、脳重、運動ニューロン病変、NFT 病変、TDP-43 陽性構造物の有無を表 1 に示す。TDP-43 陽性封入体は、ALS 症例と PDC 症例の両方とも、海馬歯状回と脊髄全角細胞に認められた。以下に典型例の臨床経過と病理所見を示す。

[症例] 死亡時 63 歳女性。臨床的には上肢遠位部の筋萎縮から始まった古典型 ALS で、全経過 5 年で死亡した。脳重 1140g で、上位と下位の運動ニューロンの変性に加えて、脳全体に多数の NFT が認められた。

タウ蛋白免疫組織化学では、脳全体に多数の NFT とタウ陽性神経突起を認め、脊髄前角細胞内

表1 6症例のまとめ

家系	臨床診断	脳重 (g)	ALS 病変 上位/下位	NFT	老人斑	レビー小 体	TDP-43 アンモン角/脊髄
H	ALS	1190	3+/3+	1+	-	-	2+/2+
F	ALS	1275	1+/1+	3+	-	-	2+/2+
A	D+ALS	1300	-/2+	3+	-	-	3+/1+
A	PDC	935	1+/2+	3+	-	-	3+/2+
D	PDC	1085	1+/2+	3+	-	-	1+/1+
A	PDC+ALS	960	2+/3+	3+	-	-	3+/1+

*家系のアルファベットは家系名を示す。

*臨床診断 ALS: ALS 症状だけが認められたもの。 D+ALS: 認知症が先行した ALS。

PDC: パーキンソニズムと認知症だけが認められたもの。

PDC+ALS: パーキンソン認知症複合の症状の経過中に ALS 症状が加わったもの。

にも NFT が認められた。TDP-43 免疫組織化学では、海馬歯状回に封入体を認め、このような細胞では核の反応を欠いていた(図1)。脊髄では、前角細胞の skein-like inclusion が陽性であり、その他に細胞質内に顆粒状、小塊状の陽性封入体を認めた(図2)。核内封入体は見出せなかった。

[新鮮凍結脳材料のウェスタンブロット]

既に FTD や ALS で報告されているように、紀伊 ALS/PDC 症例では^{2) 3)}、45kDa の部分に濃いバンドが認められ、更にそこからスメア状に薄い反応が認められた(図3)。

D. 考察

紀伊半島の ALS/PDC⁵⁾ C はグアム島の ALS/PDC⁶⁾ と共に、中枢神経系にリン酸化されたタウ蛋白を主成分とするアルツハイマー神経原線維変化(NFT)が広範かつ大量に出現する tauopathy として知られている。この所見は PDC 症例だけでなく ALS 症例にも見られるがその程度は様々で、特徴的な病的所見であるという通説に対して、チャモロ人に特有な単なる背景所見であるとする異論^{7) 8)}もある。

ALS と、ピック球を欠く非タウ型 FTDL では、ユビキチン陽性封入体(motor neuron disease-inclusion)が出現し、近年では FTDL から

motor neuron disease (MND)までを一連の疾患として把握する傾向がある¹⁾。2006年に抗ユビキチン抗体認識抗原として TDP-43 が同定された。TDP-43 陽性封入体が認められるのは、孤発性および遺伝性の非タウ型 FTLD 例(progranulin 遺伝子変異例を含む)と、孤発性 ALS および非 SOD1 遺伝子変異型 ALS⁹⁾、およびグアム PDC である⁴⁾。本研究では紀伊の ALS と PDC について、抗 TDP-43 抗体を用いて従来 ALS と FTD、およびグアム PDC 例に確認されている部位に TDP-43 陽性封入体を認め、生化学的にもウェスタンブロットにより、その存在が確認された。

最初に述べたように、ALS/PDC は従来からβアミロイド蓄積を伴わない tauopathy と考えられてきたが、NFT の分布と、脳と脊髄の病変の広がりには必ずしも一致していなかった。今回、従来タウ蛋白に加えて、新たに TDP-43 という ALS と非タウ蛋白型 FTLD に疾患特異性を持つタンパクが、紀伊 ALS/PDC の全例に認められた。タウと TDP-43 により、紀伊 ALS/PDC の特異な病理と病態を説明する異常タンパクが出揃ったように思われる(図4)¹⁰⁾。従来はタウ蛋白との関連で進められてきた本症の病態と原因の解明に、新しい方向からのアプローチが可能になったこ

とにより、原因不明の本症の研究の新たな発展が期待される。

E. 結論

(10ポイント程度)

紀伊 ALS/PDC は、神経病理学的・生化学的には、combined tauopathy and TDP-43 proteinopathy without amyloidogenesis と見なすことができる。これは本症のパーキンソニズム、ALS、前頭側頭葉病変とよく対応している。原因は環境因か遺伝子か不明であるが、タウ蛋白と TDP-43 の両方に影響する因子の存在が推定される。

F. 文献

- 1) Katsuse O et al. Informa, Abingdon, UK, pp193-199,2006
- 2) Neumann M, et al. Science 314:130-133, 2006
- 3) Arai T, et al. Acta Neuropathol (Berl.) 105: 489-498,2003
- 4) Hasegawa M, et al. Brain 130:1386-94,2007
- 5) Kuzuhara S, et al. Ann Neurol 49:501-11, 2001
- 6) Hirano A, et al. Brain; 84:662-79,1961
- 7) Anderson FH, et al. Brain 102:65-77,1979
- 8) Oyanagi K, et al. Acta Neuropathol;(Berlin) 88:405-12, 1994
- 9) 葛原茂樹. Brain & Nerve 59:165-1074,2007

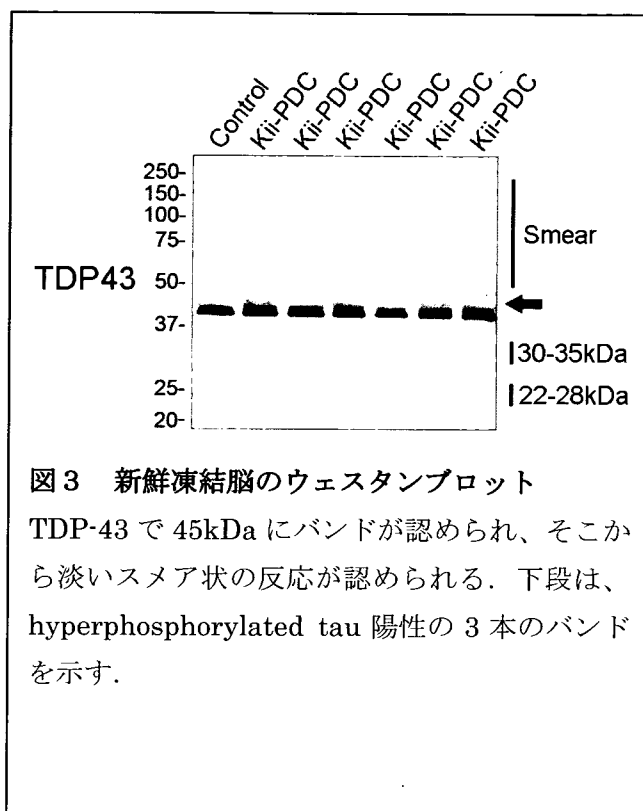


図3 新鮮凍結脳のウェスタンブロット

TDP-43 で 45kDa にバンドが認められ、そこから淡いスメア状の反応が認められる。下段は、hyperphosphorylated tau 陽性の 3 本のバンドを示す。

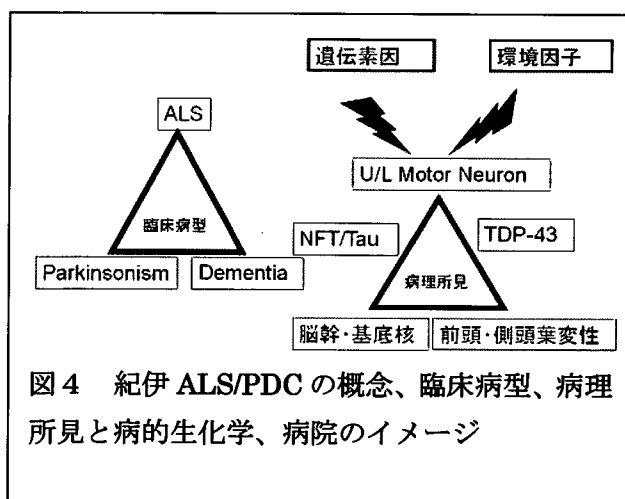


図4 紀伊 ALS/PDC の概念、臨床病型、病理所見と病的生化学、病院のイメージ

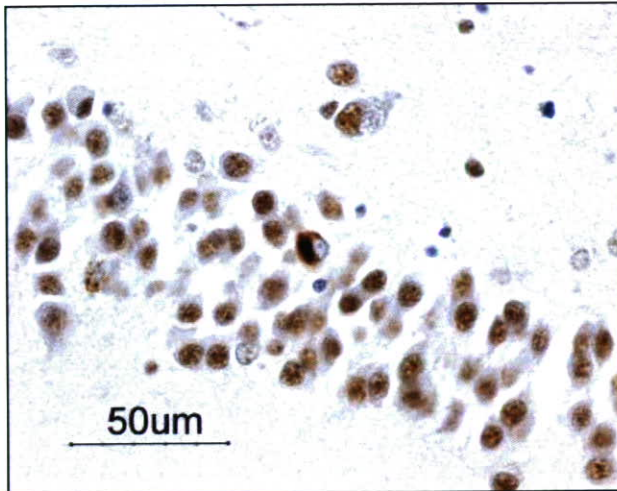


図1 紀伊 ALS 症例海馬歯状回の TDP-43 免疫組織化学染色
TDP-43 陽性封入体のある細胞（矢印）では、核が染色されない。

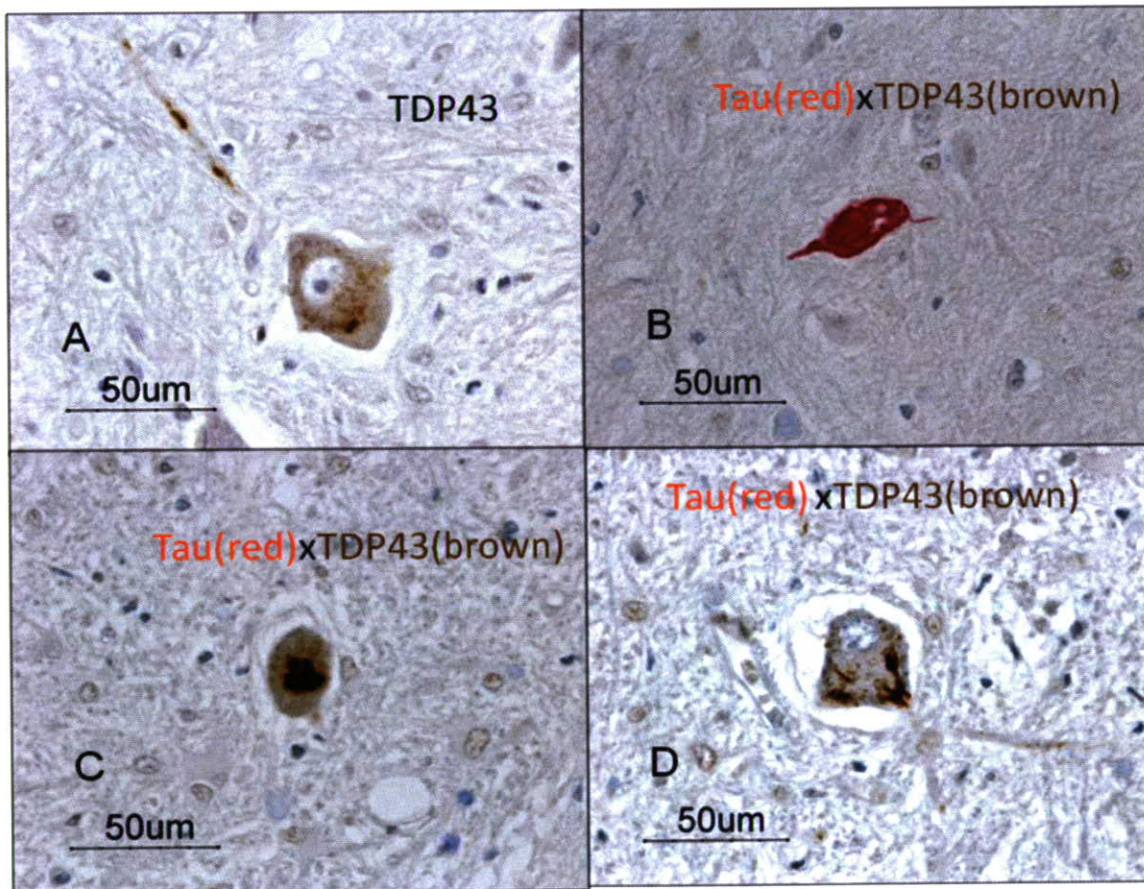


図2 紀伊 ALS 例の脊髄のタウ蛋白（赤）と TDP-43（褐色）の二重免疫染色
TDP-43 陽性の細胞質内と突起内の小顆粒状（A）、大顆粒状（C）、skein-like inclusion(D)とタウ蛋白陽性の細胞質内神経原線維変化（B）

II. 研究報告

12月21日(金)

主任研究者挨拶

9:30

9:35

厚生労働省疾病対策課御挨拶

時間	演題番号	演題名	演者
9:40	A1		座長: 佐々木秀直
	1	筋萎縮性側索硬化症の臨床診断における問題点	辻 幸子
	2	脊髄性筋萎縮症 (Spinal Muscular Atrophy:SMA) の臨床の分析	伊藤万由里
	3	筋萎縮性側索硬化症の大脳病変 - 3 Tesla MRI 拡散テンソル画像による解析 -	千田 謙
	4	ALSデータベース研究総括と提言: 神経難病のQOL測定 - 米国PROガイドライン導入の動きの中で -	大生定義
	5	ALS多発地における疾患関連要因の検討 - 血中元素について -	紀平為子
10:55	A2		座長: 内藤 寛
	6	ALS患者の固視による温度眼振の増強反応について	林 秀明
	7	筋萎縮性側索硬化症における正中神経刺激体性感覚誘発電位とsensory gating	清水俊夫
	8	筋萎縮性側索硬化症における細径経鼻内視鏡を用いた経皮内視鏡的胃瘻造設術の経験	野中道夫
	9	ALS surrogate markerとしてのMUNEとneurophysiological indexの比較 (1) 相互の相関, 臨床指標との相関	朝日 理
	10	ALS surrogate markerとしてのMUNEとneurophysiological indexの比較 (2) 同一例での経時変化	内藤 寛
12:10~13:10		ランチョン(JaCALS)	
13:10	A3		座長: 高橋 均
	11	ALS脊髄前角細胞におけるTDP-43の免疫染色性とGolgi装置との関係	藤田行雄
	12	孤発性筋萎縮性側索硬化症(SALS)と認知症を伴うALSにおけるTDP-43の発現	吉田眞理
	13	長期の臨床経過を示した筋萎縮性側索硬化症における神経細胞内TDP-43異常発現とその分布に関する免疫組織化学的検討	西平 靖
	14	頸椎症性脊髄症におけるグリア及び神経細胞内タウ陽性構造物	清水 宏
14:10	A4		座長: 岩崎泰雄
	15	家族性筋萎縮性側索硬化症2型原因遺伝子産物ALS2の機能解析	國田竜太
	16	High-Resolution DNA Melting法により検出された新規SOD1遺伝子変異	河又千鶴
	17	ALSモデルマウスにおけるオートファジーについて	森本展年
	18	Wobblerマウスに対するatorvastatinの運動神経保護効果	岩本康之介
15:10~15:30		コーヒーブレイク	
15:30	A5		座長: 内野 誠
	19	変異SOD1の小胞体内蓄積をターゲットとした家族性筋萎縮性側索硬化症の遺伝子治療の開発	山下 賢
	20	変異SOD1結合蛋白の網羅的検索	渡辺保裕
	21	孤発性ALSの運動ニューロン変性におけるDynactin1の役割	和座雅浩
	22	ALSモデルラットにおける軸索機能評価	川畑佳子
	23	ALSラットモデル脊髄における軸索再生阻害因子の発現変動	水野秀紀
16:45	A6		座長: 郭 伸
	24	変異SOD1 ^{G93A} 遺伝子導入マウスへのG-CSF治療	田中正人
	25	G-CSFによる変異SOD-Tgマウス単球系細胞機能回復と神経細胞死の関与	山崎 亮
	26	AMPA受容体のRNA編集異常と孤発性ALSの運動ニューロン死	日出山拓人
	27	変異遺伝子特異的なRNA干渉法のin vivoへの応用	久保寺隆行
17:45	A7		座長: 長谷川一子
	28	小児発症ハンチントン病の問題点	長谷川一子
	29	ナトリウムチャンネル $\beta 4$ サブユニットプロモーター制御下で蛍光タンパク質を発現するトランスジェニックマウスの作製とその解析	小山文隆

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19年度班会議 プログラム (敬称略)

12月22日(土)

時間	演題番号	演題名	演者
9:00	B1		座長: 戸田達史
	30	パーキンソン病の感受性遺伝子探索 -FGF20とゲノムワイド関連解析-	佐竹 渉
	31	多数の候補遺伝子上のSNPを用いた関連解析によるパーキンソン病感受性遺伝子 <i>calbindin1</i> の同定および <i>α-synuclein</i> , <i>FGF20</i> との統計学的相互作用解析	水田依久子
	32	プレセニリン1変異による難溶性シヌクレイン蓄積の分子機序の検討	池内 健
	33	α-Synucleinおよびその分解酵素であるneurosinの検討	徳田隆彦
10:00	B2		座長: 服部信孝
	34	MPTP誘発パーキンソン病モデルマウスにおけるrhG-CSFの神経保護作用	望月秀樹
	35	抗LRRK2抗体作製の試み- (2)	一瀬 宏
	36	PARK9の臨床的特徴とその遺伝子産物の機能解析	久保紳一郎
	37	新規パーキンソン結合蛋白におけるミトコンドリア関連機能の検討	三ツ井貴夫
11:00	B3		座長: 下濱 俊
	38	神経変性とプロテアソーム阻害	澤田秀幸
	39	ロテノン負荷セルロプラスミン欠損マウスにおける運動障害と脳病理・生化学的变化に関する検討	兼子一真
	40	ドーパミンニューロンに対するニコチンの神経保護作用: ロテノンによるパーキンソン病モデルマウスでの解析	下濱 俊
	41	ホモシステイン毒性に対するドーパミン神経細胞の脆弱性	今村恵子
12:00~13:00		ランチオン(班員連絡会議)	
13:00	B4		座長: 近藤智善
	42	パーキンソン病患者における腰曲がり現象の検討	村田頼也
	43	べき型自己相関関数によるアキネジアの定量的解析	潘 衛東
	44	パーキンソン病の非運動症状に関する研究: (1) パーキンソン病うつ症状の評価スケールの検討、(2) パーキンソン病の痛みに関する実態調査	湯浅龍彦
	45	認知症を伴わないパーキンソン病(Non demented Parkinson's disease: ND-PD)におけるBehavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS)による遂行機能障害(Executive dysfunction:ExD)の各要素別の解析	亀井 聡
	46	麦角ドーパミンアゴニスト関連心臓弁膜症についての全国アンケート調査結果	永井将弘
14:15	B5		座長: 野元正弘
	47	大脳皮質変性を伴う神経疾患の臨床像と ¹¹ C-フルマゼニル(FMZ)-PET所見	矢部一郎
	48	FMT-PETによるパーキンソン病の画像診断	村松慎一
	49	高齢パーキンソン病患者のL-dopa血中濃度パターン	村田美穂
	50	パーキンソン病の上部消化管機能とL-dopaの動態	西川典子
15:15	B6		座長: 村山繁雄
	51	嗅球は、Lewy小体病理が最初に出現する部位のひとつである	仙石隼平
	52	紀伊ALS/PDCのMIBG心筋シンチグラフィと心臓交感神経の病理学的検討	小久保康昌
15:45		主任研究者挨拶	

1演題:発表10分+討論5分(予定)
 両日とも昼食をご用意しております