

ている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について
本疾患の遺伝子については、我々および米国 NIH とドイツの研究グループとの間で国際的な競争があったが、初めて TAF1 が疾患遺伝子であることを証明できた。また、本疾患での病理所見は、世界で初めてジストニアを説明するものであるとの評価を得ており、2008 年の国際運動障害学会（シカゴ）でこれに関するシンポジウムが生まれ我々の研究グループが講演に招待されている。遺伝子検査が簡単なサザンブロット法でおこなうことができ国際的にも遺伝相談に役立っている。

3) 今後の展望について
遺伝子の転写障害に基づくと考えられているハンチントン病や SCA17 などを含めて、今回見つかった神経特異的な転写関連蛋白の発現低下が神経変性をきたす可能性をはじめて示すことができた。今後、*lubag* 病のみならず、他の神経変性疾患の原因究明に道をひらく可能性がある。またジストニアの発症機序として、従来から示されている感覚運動連関とその可塑性の異常が分子レベルでさらに解明されることが期待できる。

4) 研究内容の効率性について
欧米のグループが 15 年以上かかって解明できなかった本症の遺伝子の解明が、現地の Lee 博士らの献身的な協力により、約 3 年で完結でき、研究費も欧米のグループよりもわずかで遂行できたと考えられる。

5. 結論
世界で初めてジストニアを説明できる病理学的な所見（線条体ストリオゾームの選択的な変性）を *lubag* 病において報告し、また初めてその疾患遺伝子が TAF1 であることを見出した。わが国でも発症が予測される *lubag* 病の遺伝子検査・相談を可能にし、ジストニアやパーキンソン症候群の病態解明に寄与し今後より原因的な治療法開発につながることを期待される。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表 33 件
原著論文による発表 11 件

それ以外（レギュラー等）の発表 4 件

そのうち主なもの

（発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入）

論文発表

佐光亘、梶 龍兒（7 人中 4 番目）：パーキンソン病に伴う首下がり・前屈症に対する両側視床下核深部脳刺激術。機能的脳神経外科 46(1):62-63, 2007

学会発表

田宮元、梶 龍兒（15 人中 3 番目）：X 連鎖ジストニア・パーキンソンニズムのゲノム解析。日本人類遺伝学会第 52 回大会, 2007 年 9 月, 東京

2) 海外

口頭発表 14 件
原著論文による発表 16 件
それ以外（レギュラー等）の発表 0 件
そのうち主なもの
（発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入）

論文発表

Makino S, Kaji R (16 人中 2 番目): Reduced neuron-specific expression of the TAF1 gene is associated with X-linked dystonia-parkinsonism. Am J Hum Genet. 80(3):393-406, 2007

Goto S, Kaji R (14 人中 14 番目): Functional anatomy of the basal ganglia in X-linked recessive dystonia-parkinsonism. Ann Neurol. 58(1): 7-17, 2005

学会発表

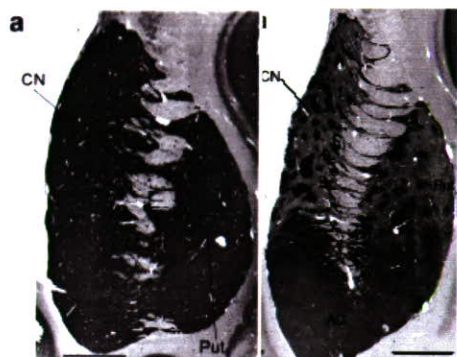
Kaji R (7 人中 1 番目): Reduced Expression of TAF-1 Gene in Striatal Neurons of Patients with DYT3 (X-Linked Dystonia-Parkinsonism). 58th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Apr, 2006 San Diego, USA.

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

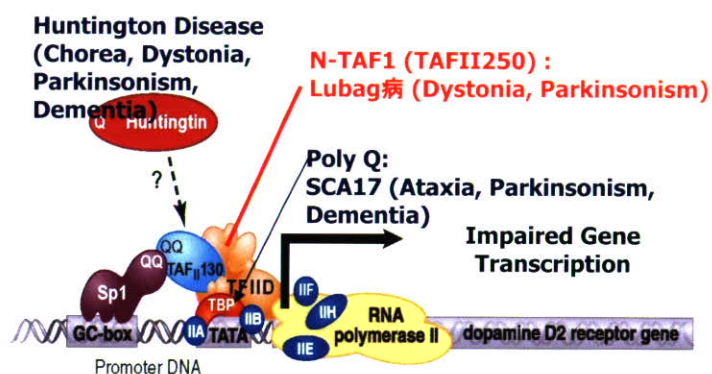
1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

伴性劣性ジストニア・パーキンソニズム(*lubag*病)における ジストニアの病理学的な基盤と疾患遺伝子の解明

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
徳島大学 神経内科 梶 龍兒



ジストニアを呈した*lubag*病患者の線条体病変(右)。
正常(左)とくらべて斑状の残存するmatrixが見られる。
Striosomeはすべて消失している
(Goto et al. Ann Neurol 2005)



*lubag*病の疾患遺伝子産物N-TAF1は神経系での可塑性の調節や神経伝達に関係した遺伝子(DRD2など)の発現に関与していると考えられ、同様の神経細胞での転写障害で同じ基底核疾患であるHuntington病やSCA17も発症することが知られている。
(Makino et al. Am J Hum Gen 2007)

解説

- ・世界で初めてジストニアを説明できる病理学的な所見(線条体ストリオゾームの選択的な変性)を*lubag*病において報告し、また初めてその疾患遺伝子がTAF1であることを見出した。
- ・わが国でも発症が予測される*lubag*病の遺伝子検査・相談を可能にし、ジストニアやパーキンソン症候群の病態解明に寄与し今後より原因的な治療法開発につながることを期待される。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）総合研究報告書

研究課題：神経変性疾患に関する調査研究

課題番号：H17-難治-一般-015

主任研究者：国立精神・神経センター武蔵病院 葛原茂樹

分担研究者：九州大学大学院医学研究院神経内科 吉良潤一

分担研究者研究課題

変異 SOD1G93A 遺伝子導入マウスに対する G-CSF 治療

1. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は現段階では原因不明の疾患で、有効な治療法がない。病因仮説の一つとして、免疫・炎症機転の関与があげられている。我々は ALS 患者群では、非炎症性神経疾患患者群に比べ、髄液中顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)が有意に上昇していることを見出した。さらに、運動ニューロン培養細胞系(NSC34細胞)を用いた実験より、G-CSFは、神経細胞障害ストレスに対し防御的な作用があることを証明した。ALS患者髄液でのG-CSFの上昇は、生体内での運動ニューロン変性に対する防御反応の一つと考えられる。G-CSFはALSに対する治療薬の一つとなる可能性が期待される。そこで、本研究では、ALSモデルマウスに対しG-CSFを皮下投与し、その神経保護作用を解析した。

また、ALSにおけるG-CSFの直接的な神経保護作用や単球系細胞の役割は不明であったため、G-CSFの神経保護作用と単球系細胞機能への影響も検討した。

2. 研究方法

① 変異 SOD1G93A 遺伝子導入(mSOD1(G93A)-Tg)マウスに対し、ヒト G-CSF (100 μ g/kg)を、対照群として生理食塩水を、生後10週目より死亡するまで5日連日皮下投与(2日休薬)し、生存期間を比較した。②両群より、各臨床ステージにおけるマウスのL5前根を摘出し2% osmium 溶液で固定・Epon 包埋した後にトルイジンブルー染色し、L5前根の正常大径有髄線維数を両群で比較した。③同様に、両群から、脊髄の可溶性タンパク分画を抽出した後にウェスタンブロットを行い、bcl-2 蛋白発現量を比較した。④ mSOD1(G93A)-Tg マウスおよび同腹仔のNTGマウスにおいて、舌下神経切断後の神経細胞数を経時的に比較し、さらに G-CSF の慢性皮下

投与による神経細胞死の抑制、および神経細胞を取り囲むミクログリアの性質を免疫組織学的に検討した。また、単球系細胞機能を評価するために、マウス腹腔マクロファージおよび初代培養ミクログリアを用い、これらの活性化の違いおよび組織浸潤能の変化、神経保護因子の発現などを比較検討した。

(倫理面への配慮)

遺伝子改変マウスを使用するため、動物愛護、生命倫理に十分配慮し、九州大学動物実験倫理委員会にて既に承認されている。

3. 研究結果及び考察

G-CSF 投与群では平均 141.3 日 \pm 7.1 日と、生理食塩水投与群 133.7 \pm 8.1 日に対し、生存期間の延長を認めた ($p < 0.05$)。無症状期でも少数の神経線維の変性を認めるが、両群で有意差はなかった。しかし、麻痺症状出現早期では、両群ともに線維数の減少を認めたが、G-CSF 投与群で有意に残存数が多かった ($p < 0.05$)。脊髄の bcl-2 蛋白発現量は、麻痺症状出現早期、死亡期いずれにおいても G-CSF 投与群で高く、死亡期では有意であった ($p < 0.05$)。

舌下神経切断後の神経細胞は徐々に減少するが、G-CSF 慢性皮下投与により、切断40日後の神経細胞死が有意に抑制された(非切断側との割合: G-CSF 投与群 vs 非投与群 (NTG)=38.5% vs 19.7%、(mSOD1-Tg)=33.0% vs 12.4%)。舌下神経細胞を取り囲むミクログリアは、GDNF を発現していた。この GDNF の発現は、変異 SOD1-Tg マウスでは低下していたが、G-CSF の投与により回復した。また、腹腔マクロファージの組織浸潤能は mSOD1-Tg マウスで低下しており、LPS 刺激による活性化も mSOD1-Tg マウスマクロファージで減弱

していた。この組織浸潤能低下および活性化減弱は、G-CSF 投与により有意に改善した。初代培養ミクログリアについては現在解析中である。

4. 評価

1) 達成度について

研究の達成度としては、比較的順調に進んでいると考えられる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

G-CSF が ALS に対する治療薬の一つとなる可能性が期待され意義があると考えられる。

3) 今後の展望について

今後は ALS 患者に G-CSF を投与して、有害事象の発生の有無や病状の進行の抑制の有無について検討する予定である。

4) 研究内容の効率性について

臨床応用が見込まれ、効率的に行われたと考える。

5. 結論

G-CSF には mSOD1 (G93A)-Tg マウスの病状の進行を抑制する作用を認めた。

mSOD1 (G93A)-Tg マウスでは発症以前から単球系細胞の機能低下を認めた。舌下神経切断モデルにおける神経細胞死は G-CSF 慢性皮下投与により抑制されるが、G-CSF 投与により単球系細胞機能も回復することから、G-CSF の神経保護作用の発現には単球系細胞の機能回復が深く関与していることが示唆された。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表 15 件

原著論文による発表 0 件

それ以外 (ビュー等) の発表 0 件

そのうち主なもの

論文発表

学会発表

田中正人, 山崎亮, 吉良潤一. 変異 SOD1 (G93A) 遺伝子導入マウスへの G-CSF 補充療法. 第 48 回日本神経免疫学会総会. 2007 年 5 月

山崎亮, 田中正人, 吉良潤一. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における単球系細胞の組織浸潤能低下. 第 48 回日本神経免疫学会総会 2007 年 5 月

2) 海外

口頭発表 5 件

原著論文による発表 2 件

それ以外 (ビュー等) の発表 0 件

そのうち主なもの

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

論文発表

Tanaka M, Kikuchi H, Ishizu T, Minohara M, Osoegawa M, Motomura K, Tateishi T, Ohyagi Y, Kira J: Intrathecal upregulation of G-CSF and its neuroprotective actions on motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis. J Neuropathol Exp Neurol 65: 816-825, 2006

Shi N, Kawano Y, Tateishi T, Kikuchi H, Osoegawa M, Ohyagi Y, Kira J: Increased IL-13-producing T cells in ALS: positive correlations with disease severity and progression rate. J Neuroimmunol 182: 232-235, 2007

学会発表

Tanaka M, Kikuchi H, Ishizu T, Minohara M, Osoegawa M, Kira J: Increased MCP-1, IL-5 and G-CSF in the cerebrospinal fluid from patients with motor neuron disease. The 57th American Academy of Neurology. 2005.04.

Tanaka M, Kikuchi H, Ishizu T, Minohara M, Osoegawa M, Tateishi T, Kira J, Changes in granulocyte colony stimulating factor and its receptor in the CNS of amyotrophic lateral sclerosis. The 8th international congress of neuroimmunology. 2006.10.

Tanaka M, Kikuchi H, Tateishi T, Motomura K, Kira J, Changes in granulocyte colony stimulating factor and its receptor in the CNS of amyotrophic lateral sclerosis. The 17th international symposium on ALS/MND. 2006.11.

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

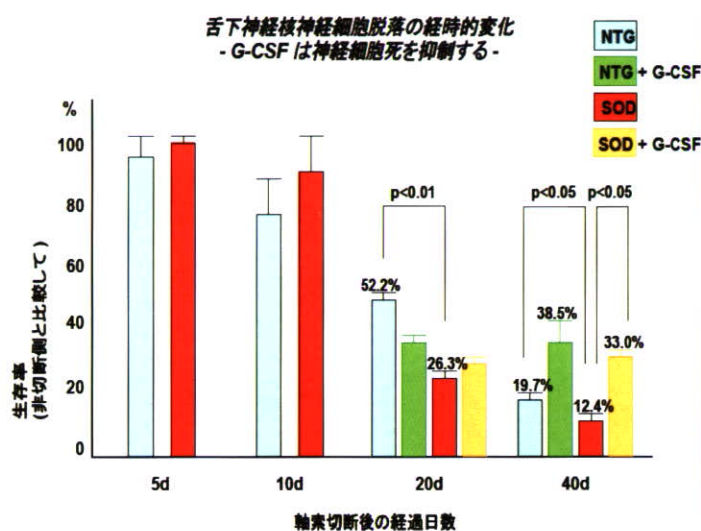
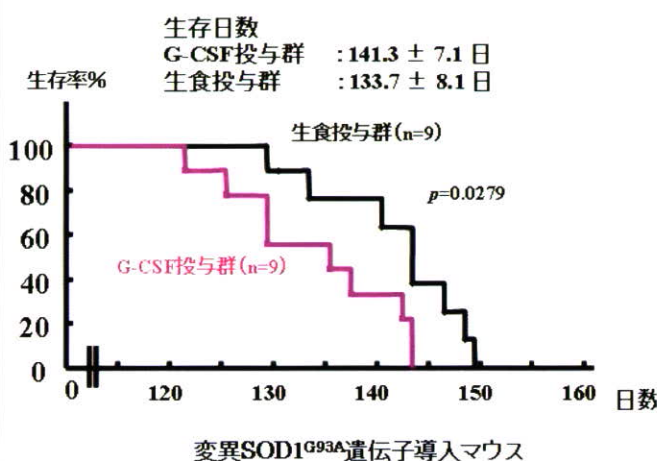
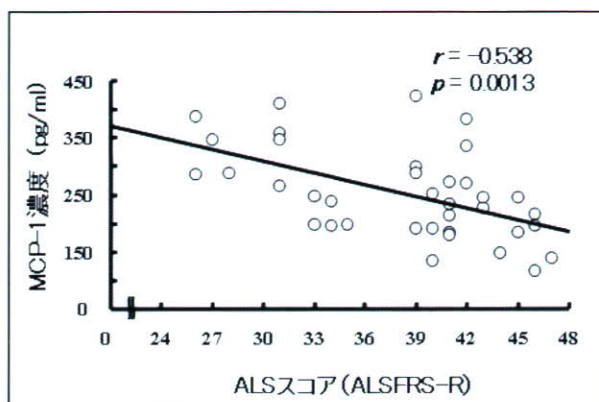
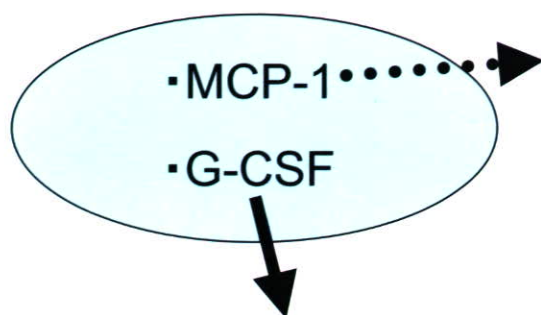
1. 特許取得 特になし

2. 実用新案登録 特になし

3. その他 特になし

〈筋萎縮性側索硬化症〉

ALS髄腔内上昇サイトカイン



解説

1. 筋萎縮性側索硬化症の髄液中で単球走化因子(MCP-1)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)が上昇していた。
2. ALS重症度と相関したMCP-1は神経障害的な作用を有すると考えられた。
3. G-CSF皮下投与は、ALSモデルマウスに対して延命効果を認めた。
4. G-CSFは舌下神経軸索切断モデルにおける舌下神経核細胞の脱落を抑制した。

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
 九州大学 吉良潤一

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）総合研究報告書

研究課題：神経変性疾患に関する調査研究

課題番号：H17-難治-一般-015

主任研究者：国立精神・神経センター武蔵病院 葛原茂樹

分担研究者：和歌山県立医科大学神経内科 近藤智善

分担研究者研究課題

A, B. パーキンソン病（PD）の診断・治療に関する研究

C. 筋萎縮性即策硬化症（ALS）発症・経過に及ぼす外的要因の検討

1. 研究目的

A. PDの早期診断法としての中脳超音波検査について日本人を対象に検討する。

B. 治療薬セレジリンの脳内作用時間についてラットを用いて検討する。

C. ALSの発症・経過に及ぼす要因の検討

2. 研究方法

A. PDに対する中脳超音波検査を行い対照と比較する。

B. ラットを対象に微量脳灌流法を用いてドパミン代謝物からみたセレジリンの脳内作用期間について検討する。

C. 和歌山県におけALS患者について疫学的に調査する。

（倫理面への配慮）

A. 超音波検査は非介入検査であり、個人情報の保護など、倫理上問題なる所はない。

B. ラットの実験は和歌山県立医科大学動物実験規定に則って許可を得て行っている。

C. 和歌山県立医大の倫理委員会の承認を得ている。

3. 研究結果及び考察

A. 超音波検査上の黒質高輝度変化が日本人パーキンソン病患者で高く、診断診断上有用であることが明らかとなった。

B. セレジリンの脳内作用時間は中止後少なくとも2週間つづき、その副作用の迅速な消失のためにはL-DOPA減量が有用であることを示した。

C. 年次ごとに発症年齢の高齢化、呼吸筋麻痺発現までの期間の短縮がみられ、ALS病態の変遷が伺われた。

4. 評価

1) 達成度について

A, B. ともほぼ目標が達成された。

C. 目標は達成されたが、病態変遷の要因の検討がさらに必要。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

A. 中脳超音波検査のPD診断への応用は、まだ一般化されておらず、国際的にみても学術的価値が高い。非侵襲的検査であり、画像所見で診断がつくことから、社会的意義も高い。

B. セレジリンに関するこの種の研究はなく、臨床的意味で学術的に一定の意義がある。臨床において薬物治療上応用されるはずで、社会的に意義がある。

C. ALSの病態の年次による変遷を明らかにした。病因論的に学術的意義がある。

3) 今後の展望について

A. 中脳超音波検査はPDの早期診断法として一般応用される可能性が高い。

B. セレジリンの臨床使用に際して参考となることから、社会的意義がある。

C. ALSの病因について環境要因を再調査する必要がある。

4) 研究内容の効率性について

研究 A, B, C はいずれも費用の点で安価であり、臨床応用の意味からは、A, B は即戦力的研究といえ、効率性は高い。

5. 結論

A. 中脳超音波検査は、非侵襲的であり、PD の診断を従来の理学所見ではなく、画像診断を可能とするもので、PD の早期診断法として重要である。PD 早期診断上、本研究の貢献するところ大であると考えられる。

B. セレジリン治療時の副作用発現時の対策の根拠を実証した研究である。

ALS の病因との関連で環境要因を再調査する必要がある

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表 3 件

原著論文による発表 0 件

それ以外 (レビュー等) の発表 5 件

そのうち主なもの

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

論文発表

1) 厚生の指標 52:29-33, 2005

2) 脳と神経 58:199-204, 2006

3) 脳と神経 58:779-784, 2006

4) Medical Practice 8:1366-1373, 2007

5) Clinical Neuroscience 25:67-69, 2007

2) 海外

口頭発表 3 件

原著論文による発表 4 件

それ以外 (レビュー等) の発表 1 件

そのうち主なもの

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

論文発表

1) Amyotrophic Lateral Sclerosis 6: 94-99, 2005

2) Amyotrophic Lateral Sclerosis 6: 155-163, 2005

3) Pharmacol Sci 101:286-292, 2006

4) Intern Med 46(18):1527-1531, 2007

5) J Neurol 254 (Suppl4):IV/15-IV/20, 2007

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

なし

パーキンソン病の中脳超音波エコー検査

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

公立大学法人和歌山県立医科大学神経内科 近藤智善

研究の概要と成果

日本人パーキンソン病患者を対象に中脳超音波検査を行いその黒質の高輝度変化について、他のパーキンソニズム患者、正常対照と比較した。

パーキンソン病では、90%の頻度で黒質の高輝度変化が確認された。他のパーキンソニズム患者や正常対照では高輝度変化は15%以下であった。

この検査は非侵襲的であり、臨床徴候に依存した従来の診断法を画像所見から支える検査法として、画期的で、極めて有用と考えられた。

図 1

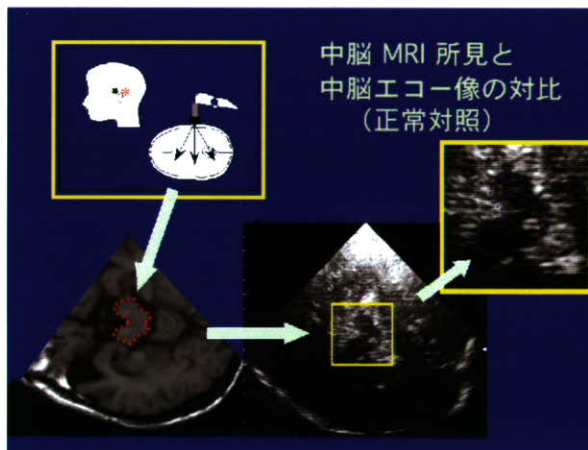


図 2

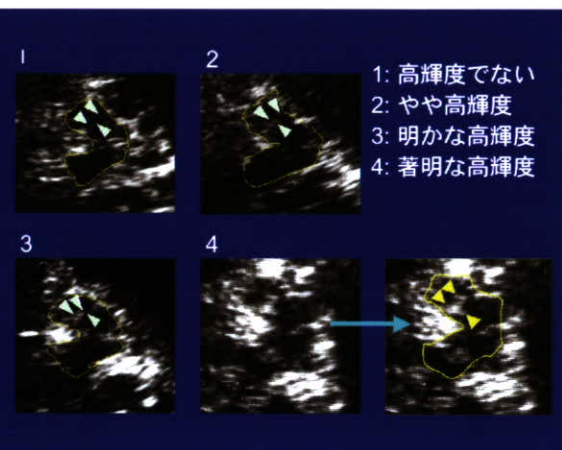


図 3

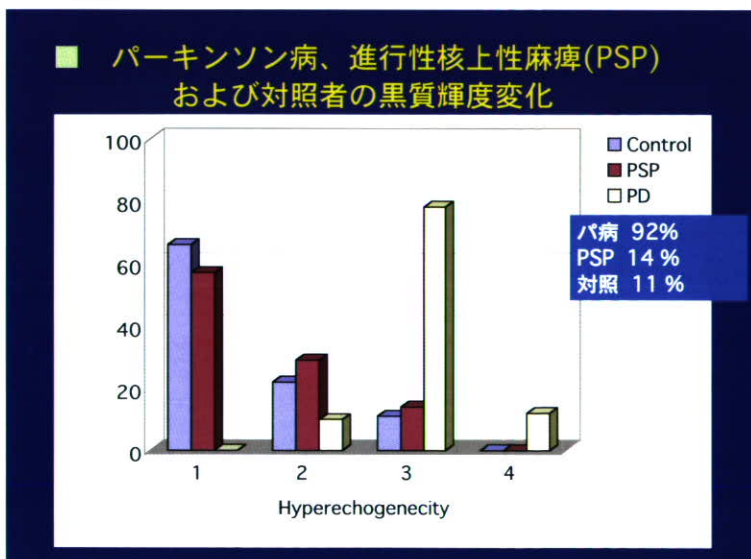


図 1 : 健常人の中脳 MRI 像と中脳超音波検査所見の対比

図 2 : 中脳黒質超音波検査における高輝度変化の定性的比較のための grading

図 3 : パーキンソン病では 92% で 3 度以上の高輝度を示すが、他のパーキンソニズム例や正常対照では高輝度変化は 15% 未満であった。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）総合研究報告書

研究課題：神経変性疾患に関する調査研究

課題番号：H17-難治-一般-015

主任研究者：国立精神・神経センター武蔵病院 葛原茂樹

分担研究者：北海道大学大学院医学研究科神経内科学 佐々木秀直

分担研究者研究課題：北海道地区の神経変性疾患の疫学と病態分野分子生物学

1. 研究目的

選択的ニューロン死のメカニズム

パーキンソン病(PD)及びALSの臨床的検討

2. 研究方法

①ラット脊髄スライスカルチャーを用いて、プロテアソーム阻害薬や小胞体ストレスを負荷して、運動ニューロンの選択的変性を検討した。

②ドパミン作動性細胞 SH-SY5Y 培養系を用いて薬物の影響を検討した。

③PDにおける酸化ストレスの指標としての血中DJ-1濃度を測定した。

④PDの自律神経機能障害について¹³C呼気試験法による胃排出機能を検討した。

⑤大脳皮質変性疾患の高次脳機能評価とフルマゼニールPET検査を行なった。

⑥ALSの臨床診断について、日本の臨床診断基準と国際診断基準との一致率を自験例により検討した。

(倫理面への配慮)

血液提供と検査に関して、研究倫理審査で承認された説明書により依頼し、文書で同意を得た。

3. 研究結果及び考察

①脊髄スライス培養モデルを用いた実験では、運動ニューロンはプロテアソーム障害には脆弱であるが、小胞体ストレスに対する反応は一様でなかった。この結果は運動ニューロン変性を抑制するための標的機構として小胞体ストレスよりはプロテアソーム系がより重要である可能性を示唆している。

②ドパミン作動性細胞培養系を用いてロテノンの神経細胞毒性をHsp90阻害剤である17-AAGが阻止することを明らかにした。すなわち、17-AAGには細胞保護効果があるこ

とを示した。

③PD患者群において、他のグループの報告結果と異なり、血清DJ-1タンパク量は対照群と有意差を認めなかった。

④PD患者4例の検討では胃排泄能は対象と差を認めなかった。

⑤偽性球麻痺の病態と責任病巣の分布については現在検討中である。

⑥国際基準によるALS臨床診断率向上に胸髄領域の症候学的評価と傍脊柱筋の筋電図検査を積極的に行なう必要がある。

4. 評価

1) 達成度について

①in vitro培養系による実験により、選択的神経細胞死の機序、細胞毒性や保護効果を示す物質の探索に有効な実験系を確立した。

②PD重症度と相関する自律神経機能や生化学的指標を検索した。

③ALSの早期診断率を高めるための課題を明らかにした。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

①神経変性疾患においては、in vitro実験系が今後の研究の基盤を成す。

②治験評価や臨床診断に重症度と相関する簡便なバイオマーカーが必要とされている。

3) 今後の展望について

診断と治療法開発・評価に貢献できる課題として、選択的神経細胞死の機序、重症度と相関するバイオマーカー開発、鑑別診断における偽性球麻痺の症候学的意義、三点に着目している。

4) 研究内容の効率性について

DJ-1に関する研究は、試料収集と濃度測定に複数の施設が協力して迅速になされた成果である。

5. 結論

バイオマーカー探索、並びに偽性球麻痺を主徴とする大脳皮質変性疾患の研究を継続する。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表	4 件
原著論文による発表	0 件
それ以外(レビュー等)による発表	0 件

論文発表(うち主なもの)

該当なし

学会発表

1. 岸本利一郎、緒方昭彦、菊地誠志、他：パーキンソン病患者における¹³C呼吸試験法胃排出能評価。第46回日本神経学会総会、2005年5月25日～27日、鹿児島
2. 辻 幸子、新保和賢、田代 淳、他：プロテオソーム障害による脊髄運動ニューロン変性。第46回日本神経学会総会、2005年5月25日～27日、鹿児島
3. 田代 淳、菊地誠志、新保和賢、他：ラット脊髄器官培養系における脊髄神経細胞に対する小胞体ストレス誘導薬剤の影響。第47回日本神経学会総会、2006年5月11日～13日、東京
4. 辻 幸子、田代 淳、岸本利一郎、他：培養脊髄を用いたプロテオソーム障害下でのERストレス応答の検討。第48回日本神経学会総会、2007年5月16日～18日、名古屋

2) 海外

口頭発表	1 件
原著論文による発表	3 件
それ以外(レビュー等)の発表	0 件

そのうち主なもの

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

論文発表

1. Tsuji S, Kikuchi S, Shinpo K, et al: Proteasome inhibition induces selective motor neuron death in organotypic slice cultures. J Neurosci Res 82:443-451, 2005
2. Tashiro J, Kikuchi S, Shinpo K, et al: Role of p53 in neurotoxicity induced by the endoplasmic reticulum stress agent

tunicamycin in organotypic slice cultures of rat spinal cord. J Neurosci Res 85:395-401, 2007

3. Maita C, Tsuji S, Yabe I, et al: Secretion of DJ-1 into the serum of patients with Parkinson's disease. Neurosci Lett 2007 (in press).

学会発表

1. Tsuji S, Kikuchi S, Tashiro J, et al: Bone marrow stromal cells promote proliferation of potential neuronal stem cells in organotypic spinal cord slice cultures. 16th International Symposium on ALS/MND, Des 8-10, 2005, Dublin, Ireland

7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

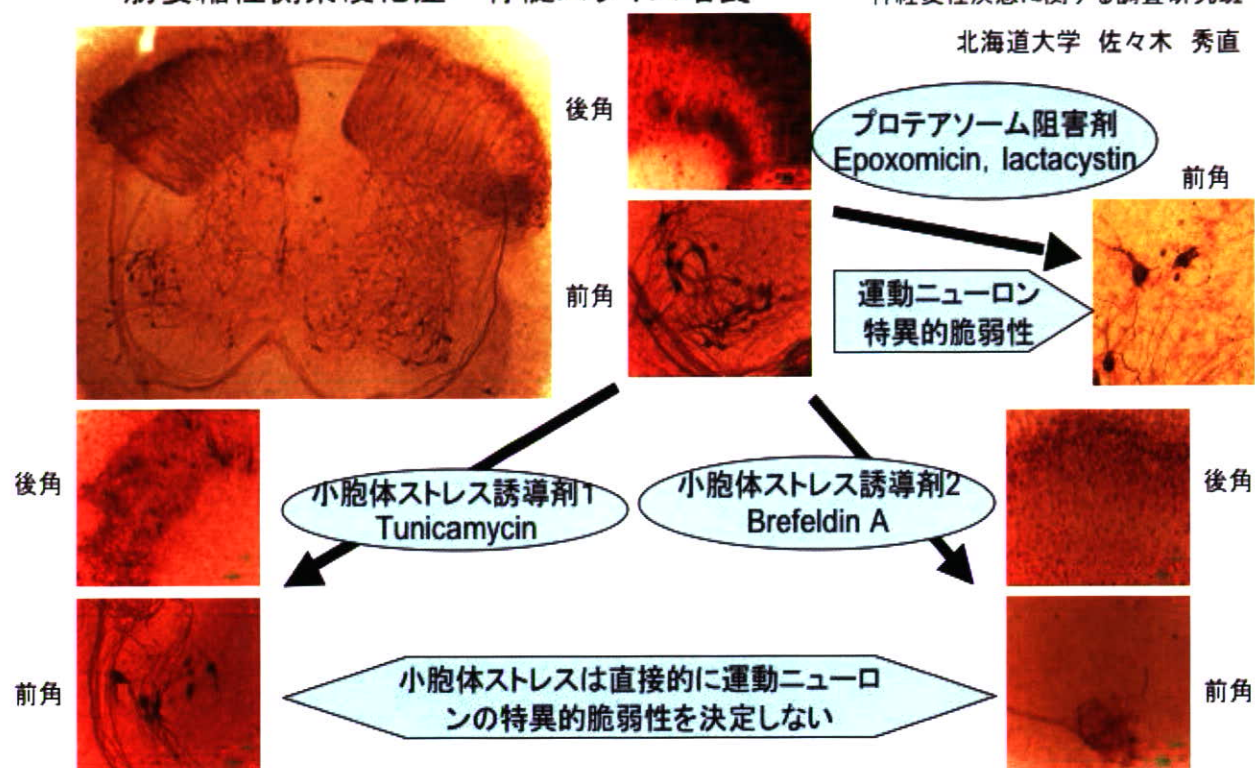
1. 特許取得 : 該当無し
2. 実用新案登録: 該当無し
3. その他 : 該当無し

筋萎縮性側索硬化症研究 -細胞生物学的検討-

★★

筋萎縮性側索硬化症 -脊髄スライス培養-

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
北海道大学 佐々木 秀直



解説

運動ニューロンの選択的変性に関与している分子機構を明らかにする目的で、ラット脊髄スライスカルチャーを用いて以下の検討を行なった。

(上段右)培養組織を選択的プロテアソーム阻害剤であるepoxomicinとlactacystinに暴露すると、後角ニューロンは温存され、前角ニューロンのみ変性した。(下段左)一方、小胞体ストレス誘導剤Tunicamycinに暴露すると後角ニューロンが変性し、前角ニューロンは温存された。(下段右)同じく、小胞体ストレス誘導剤Brefeldin Aに暴露すると後角ニューロンは保たれ、前角ニューロンが変性した。以上の結果は、運動ニューロンの特異的脆弱性に関して、プロテアソーム障害の方が小胞体ストレスより深く関与している可能性を示唆している。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）総合研究報告書

研究課題：神経変性疾患に関する調査研究

課題番号：H17-難治-一般-015

主任研究者：国立精神・神経センター武蔵病院 葛原茂樹

分担研究者：

国立病院機構宇多野病院 臨床研究部 澤田秀幸

分担研究者研究課題

パーキンソン病診断の生物学的指標に関する研究

1. 研究目的

パーキンソン病では、脳 MRI においても異常所見がなく、臨床診断は、病歴と神経学的所見、治療薬への反応に基づいて行われている。今後、パーキンソン病に対する神経保護的研究を行う際には、客観的な指標をもとにした早期診断が必要である。本研究では、MIBG 心筋シンチグラムにおける心への取り込み低下がパーキンソン病診断にどの程度の精度を持つかを明らかにすることである。

2. 研究方法

宇多野病院関西脳神経センターおよび京都大学神経内科を受診し、錐体外路症候を呈した連続 403 例に MIBG 心筋シンチグラムと UK brain bank Parkinson's disease criteria による診断を行い、H/M 低下の閾値を変化させた場合の感度、特異度をプロットし、ROC 曲線を作成し、これをもとにもっとも診断に有用な閾値を決定した。また、2 病院間での一致度も検討した。

（倫理面への配慮）

データ解析に当たっては、連結可能匿名化を行った。

3. 研究結果及び考察

病院間一致度は早期像 H/M で 1.03 (SD, 0.09)、後期像 H/M で 1.10 (0.18) で、早期像の一致度が高かった。早期像 H/M はパーキンソン病群で 1.66 (0.33) は、非パーキンソン病群で 2.39 (0.49)、後期像 H/M はパーキンソン病群で 1.44 (0.39)、非パーキンソン病群で 2.42 (0.62) といずれもパーキンソン病群で低下していた。パーキンソン病群では、早期像、

後期像いずれも H/M は、罹病期間、H-Y 重症度、UPDRS-3 の増大とともに低下し、有意な負の相関を認めた。早期像 H/M と後期像 H/M の ROC 曲線下面積は、0.89、0.89 で、もっとも診断に有用な閾値は早期像 H/M 1.92、後期像 H/M 1.68 で、感度は、それぞれ、81.3%、84.3%、特異度は 85.0%、89.5% であった。本研究での結果をもとに陽性尤度比を求めると早期像 H/M では 5.4、後期像 H/M では 8.0 となった。嗅覚検査法 (B-SIT) では 3.5 であることから同等以上に優れた診断指標であると考えられる。

4. 評価

1) 達成度について

過去の報告と同様に、パーキンソン病では有意に H/M の低下が認められた。これまでの検討では、H/M の低下が罹病期間や重症度と負の相関を持つかどうか結論が得られていなかったが、本研究では緩やかであるが、有意な負の相関が示され、MIBG がパーキンソン病の生物学的診断指標となりうるということが支持され、一定の成果が得られた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

REM 睡眠行動障害、むずむず足症候群など、従来、パーキンソン病とは異なる疾患と考えられてきた疾患群でも MIBG の心筋への取り込み低下が報告されており、本研究の成果によりこれらの 3 疾患には共通した病態があることを示している点、また、発症前診断の手懸かりになること示した点に意義がある。

3) 今後の展望について

MIBG は放射性同位元素を用いるため、利用困難な医療機関があること、被験者への被爆を伴うこと、また、費用がかかることなどからスクリーニング検査には適さない。心への交感神経節後線維は頸・胸髄交感神経節細胞を起始細胞とするが、頸髄交換神経節の節後線維は瞳孔散大筋に分布するため、この部分にも障害がある可能性があり、研究者らはこの点に注目して、瞳孔散大筋を薬理的に検査する手法が有用であることを示した。今後、これを発展させることによりスクリーニング検査に適したバイオマーカーが得られる可能性がある。

4) 研究内容の効率性について

研究は分担研究者が宇多野病院に着任してからの検査成績をもとに短期間で効率的に解析しえた。

5. 結論

末梢神経である脊髄交感神経節後線維の脱落はパーキンソン病診断の生物学的マーカーになりうるが、非 RI 検査の開発が望まれる。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表	3 件
原著論文による発表	0 件
それ以外 (レビュー等) の発表	1 件
そのうち主なもの	
(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)	

論文発表

1. 澤田秀幸. パーキンソン病における交感神経節後線維の障害. 自律神経. 44: 180-186, 2007

学会発表

1. 澤田秀幸ほか. 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. 第 59 回日本自律神経学会総会 (2006 年、東京)
2. 中野栄子ほか. パーキンソン病診断における MIBG 心筋シンチグラムの診断精度. 第 1 回 movement disorder japan 学術集会 (2007 年、東京)
3. 澤田秀幸ほか. 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. 第 48 回日本神経学会総会 (2007 年、名古屋)

2) 海外

口頭発表	4 件
原著論文による発表	2 件
それ以外 (レビュー等) の発表	0 件
そのうち主なもの	
(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)	

論文発表

1. Sawada H, Yamakawa K, Yamakado H, et al. Cocaine and phenylephrine eye drop test for Parkinson disease. JAMA 293: 932-4. 2005
2. Yamamoto N, Sawada H, Izumi Y, et al. Proteasome inhibition induces glutathione synthesis and protects cells from oxidative stress: relevance to Parkinson disease. J. Biol. Chem. 282: 4364-72, 2007

学会発表

1. Sawada H, et al. Cardiac metaiodobenzyl-guanidine (MIBG) scintigraphy as a peripheral biomarker for the diagnosis of Parkinson disease. 1st Asian and Oceanian Parkinson's disease and Movement Disorders Congress (Singapore, 2007)
2. Oeda T, et al. High risk group for valvular regurgitation by dopamine agonists in Parkinson disease patients. 1st Asian and Oceanian Parkinson's disease and Movement Disorders Congress (Singapore, 2007)
3. Sawada H, et al. Cardiac metaiodobenzyl-guanidine (MIBG) scintigraphy as a peripheral biomarker for the diagnosis of Parkinson disease. 5th Congress of the International Society for Autonomic Neuroscience. (Kyoto 2007)
4. Sawada H, et al. Risk factors for psychosis in Parkinson disease. 3rd International Symposium on Dopaminergic and Nondopaminergic Mechanisms in Parkinson's Disease. (Osaka, 2007)

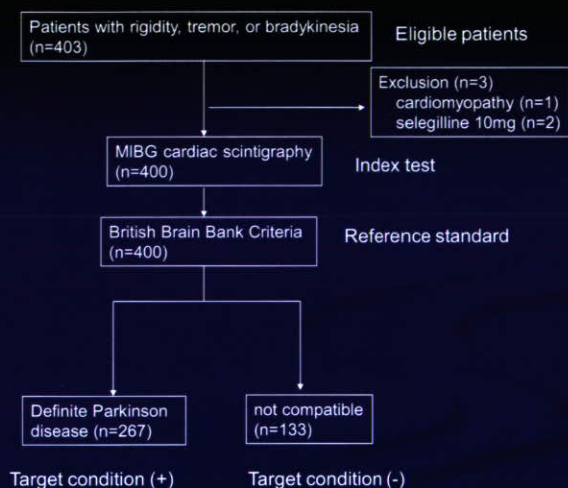
7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

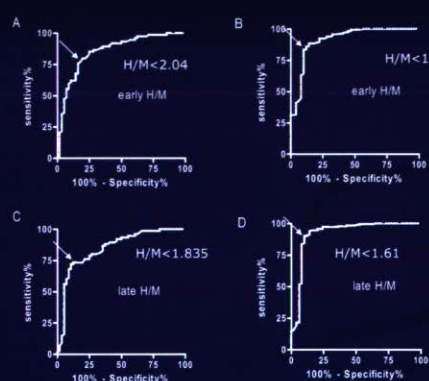
工業所有権:「パーキンソン病診断キットおよびパーキンソン病診断方法」(特願 2003-405942, 平成 15 年 12 月 4 日出願)

パーキンソン病診断の生物学的指標に関する研究

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
NHO宇多野病院臨床研究部 澤田秀幸



発症3年以内の早期例(A, C)と
4年以上の中～後期例(B, D)におけるROC曲線



MIBG心筋シンチは診断に有用だが、RI被爆を伴う。
今後、瞳孔機能検査などの非侵襲的スクリーニング検査に発展させる必要がある。

解説 パーキンソン病では、脳MRIにおいても異常所見がなく、臨床診断は、病歴と神経学的所見、治療薬への反応に基づいて行われている。今後、パーキンソン病に対する神経保護的研究を行う際には、客観的な指標をもとにした早期診断が必要である。

本研究では、錐体外路症候を呈する403例について、UK brain bankの診断基準を標準診断とし、心臓へのMIBGの取り込み(H/M)低下による診断精度を調べた(左図)。H/Mのカットオフ値を変え、感度および特異度を求め、ROC曲線を作成した(右図)。発症から3年以内の症例においてもMIBGの取り込み低下が診断指標になりうることを示している。

研究課題：神経変性疾患に関する調査研究

課題番号：H17-難治-一般-015

主任研究者：国立精神・神経センター武蔵病院 葛原茂樹

分担研究者：札幌医科大学医学部神経内科学 下濱 俊

分担研究者研究課題

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

1. 研究目的

疫学研究によりパーキンソン病(PD)と喫煙とに負の相関があることよりニコチンの神経保護作用が示唆される。ニコチン性受容体を刺激することが中脳黒質のドーパミンニューロンに対して神経保護効果を持つか否かを検討した。

2. 研究方法

ニコチン性受容体刺激による神経保護作用は *in vitro* と *in vivo* の両方で評価した。ミトコンドリア電子伝達系複合体 I の阻害薬であるロテノンを PD の疾患モデル作製に使用した。*in vitro* ではラット中脳初代培養細胞において、ロテノンによる神経毒性に対するニコチンの保護効果がどのニコチン性受容体を介しているか、またその細胞内シグナル伝達経路について検討した。加えて *in vivo* では 8 週齢オス C57BL6 マウスに連日 28 日間ロテノンを経口投与して疾患モデル動物を作製し、その疾患モデルに対するニコチンの作用について検討した。

(倫理面への配慮)

動物実験に関しては、京都大学医学部および札幌医科大学ならびに京都薬科大学の内部規程にそって動物倫理を遵守して行なった。

3. 研究結果及び考察

中脳初代培養細胞において、ロテノンはドーパミンニューロンに対して選択的に毒性を示し、ロテノン毒性に対してニコチンは容量依存性に保護効果を示した。この保護作用は $\alpha 7$ ニコチン性受容体、 $\alpha 4\beta 2$ ニコチン性受容体それぞれの拮抗薬で阻害された。さらに、PI3K 阻害剤である LY294002、Akt 阻害剤である Triciribine により阻害された。ロテノン経口投与マウスモデルでは運動機能の低下と中脳黒質ドーパミンニューロン数の減少がみられ、これらはニコチンの同時皮下投与によ

り改善した。ニコチン性受容体刺激はロテノン毒性に対し *in vitro* と *in vivo* の両方でドーパミンニューロンに対し保護的に働くと考えられた。

4. 評価

1) 達成度について

計画していた研究目的を達成できた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

疫学研究によりパーキンソン病と喫煙とに負の相関があることからニコチンの神経保護作用が示唆されていた。本研究から、ニコチン性受容体刺激によりロテノン誘発ドーパミンニューロン変性が抑制されることが細胞レベルおよび動物レベルで確認された。パーキンソン病の今後の治療法の開発に新たな視点を提供したことに重要な意義がある。

3) 今後の展望について

パーキンソン病のドーパミンニューロン変性におけるミトコンドリア complex I 活性低下、プロテアソーム活性、封入体形成および内因性カテコールアミンに対するニコチン性受容体介在シグナル系の役割を明らかにすることにより、パーキンソン病の発症メカニズムを解明し、新規治療法開発への道を開く。

4) 研究内容の効率性について

研究は、班員および共同研究者の連携のもとに極めて効率的に実施された。

5. 結論

ニコチンによる中脳ドーパミンニューロン保護には少なくとも $\alpha 7$ および $\alpha 4\beta 2$ ニコチン性受容体を介した細胞生存シグナル伝達経路の活性化の関与が示唆され、パーキンソン病の動物モデルにおいて有効であることが示された。パーキンソン病に対するニコチン性受容体作動薬の臨床応用が期待される。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表 10 件

原著論文による発表 0 件

それ以外 (レビュー等) の発表 4 件

そのうち主なもの

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

論文発表

澤田秀幸、下濱 俊：レビー小体型痴呆の生化学、*Cognition and Dementia* 4 : 34-39, 2005

澤田秀幸、山川健太郎、下濱 俊、高橋良輔、赤池昭紀、北村佳久、谷口隆之：レビー小体：神経保護的か？臨床神経学 46:893, 2006

下濱 俊：パーキンソン症候群の臨床：日本老年医学会雑誌 44:64-567, 2007

学会発表

第 46 回日本神経学会総会、平成 17 年 5 月

第 47 回日本神経学会総会、平成 18 年 5 月

第 14 回カテコールアミン研究会平成 18 年 4 月

第 48 回日本神経学会総会、平成 19 年 5 月

2) 海外

口頭発表 12 件

原著論文による発表 40 件

それ以外 (レビュー等) の発表 1 件

そのうち主なもの

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

論文発表

1. Nishimura K, Kitamura Y, Inoue T, Umesono Y, Sano S, Yoshimoto K, Inden M, Takata k, Taniguchi T, Shimohama S, Agata K. Reconstruction of dopaminergic neuronal network and locomotion function in planarian regenerates. *Dev Neurobiol* 67:1059-1078, 2007

2. Inden M, Kitamura Y, Takeuchi H, Yanagida T, Takata K, Kobayashi Y, Taniguchi T, Yoshimoto K, Kaneko M, Okuma Y, Taira T, Agata H, Shimohama S. Neurodegeneration of mouse nigrostriatal dopaminergic system induced by repeated oral administration of rotenone is prevented by 4-phenylbutyrate, a chemical chaperone. *J Neurochem* 101:1491-1504, 2007

3. Izumi Y, Sawada H, Yamamoto N, Kume T, Katsuki H, Shimohama S, Akaike A: Novel neuroprotective mechanisms of pyramipexole, an anti-Parkinson drug against endogenous dopamine-mediated excitotoxicity. *Eur J Pharmacol* 557: 132-140, 2007

4. Yamamoto N, Sawada H, Izumi Y, Kume T, Shimohama S, Akaike A. Proteasome inhibition induces glutathione synthesis and protects cells from oxidative stress: relevance to Parkinson disease. *J Biol Chem* 282: 4364-4372, 2007

5. Yamashita H, Kawamata J, Okawa K, Kanki R, Nakamizo T, Hatayama T, Yamanaka K, Takahashi R, Shimohama S: Heat-shock protein 105 interacts with and suppresses aggregation of superoxide dismutase: clues to a possible strategy for treating ALS. *J Neurochem* 102:1497-1505, 2007

6. Yanagisawa D, Qi M, Kim DH, Kitamura Y, Inden M, Tsuchiya D, Takata K, Taniguchi T, Yoshimoto K, Shimohama S, Akaike A, Sumi S, Inoue K: Improvement of focal ischemia-induced rat dopaminergic dysfunction by striatal transplantation of mouse embryonic stem cells. *Neurosci Lett* 407: 74-79, 2006

7. Inden M, Taira T, Kitamura Y, Yanagida T, Tsuchiya D, Takata K, Yanagisawa D, Nishimura K, Taniguchi T, Kiso Y, Yoshimoto K, Agatsuma T, Koide-Yoshida S, Iguchi-Ariga SM, Shimohama S, Ariga H: PARK7 DJ-1 protects against degeneration of nigral dopaminergic neurons in Parkinson's disease rat model. *Neurobiol Dis* 24: 144-158, 2006

8. Sawada H, Yamakawa K, Yamakado H, Hosokawa R, Ohba M, Kawamura T, Shimohama S: Cocaine and phenylephrine eye drop test for Parkinson disease. *JAMA* 293:932-934, 2005

9. Izumi Y, Sawada H, Sakka N, Yamamoto N, Kume T, Shimohama S, Akaike A: p-Quinone mediates 6-hydroxydopamine-induced dopaminergic neuronal death and ferrous iron accelerates the conversion of p-quinone into melanin extracellularly. *J Neurosci Res* 79:849-860, 2005

10. Inden M, Kitamura Y, Kondo JI, Hayashi K, Yanagida T, Takata K, Tsuchiya D, Yanagisawa D, Taniguchi T, Shimohama S, Sugimoto H, Akaike A: Serofendic acid prevents 6-hydroxydopamine-induced nigral degeneration and drug-induced rotational asymmetry in hemi-parkinsonian rats. *J Neurochem*, 95:950-961, 2005

11. Inden M, Kim DH, Qi M, Kitamura Y, Yanagisawa D, Nishimura K, Tsuchiya D, Takata K, Hayashi K, Taniguchi T, Yoshimoto K, Shimohama S, Sumi S, Inoue K: Transplantation of mouse embryonic stem cell-derived neurons into the striatum, subthalamic nucleus and substantia nigra, and behavioral recovery in hemiparkinsonian rats. *Neurosci Lett* 387: 151-156, 2005

12. Inden M, Kondo J, Kitamura Y, Takata K, Nishimura K, Taniguchi T, Shimohama S: Proteasome inhibitors protect against degeneration of nigral dopaminergic neurons in hemiparkinsonian rats. *J Pharmacol Sci* 97: 203-211, 2005

13. Izumi Y, Sawada H, Sakka N, Yamamoto N, Kume T, Shimohama S, Akaike A. P-Quinone mediates 6-hydroxydopamine-induced dopaminergic neuron death and ferrous iron accelerates the conversion of p-quinone into melanin extracellularly. *J Neurosci Res* 79:849-860, 2005

学会発表

16th International Congress on Parkinson's disease and Related Disorders, Berlin, 2005

35th Annual Meeting, Society for Neuroscience USA, Washington, 2006

17th International Symposium of ALS/MND, Yokohama, 2006

18th International Symposium of ALS/MND, Toronto, 2007

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

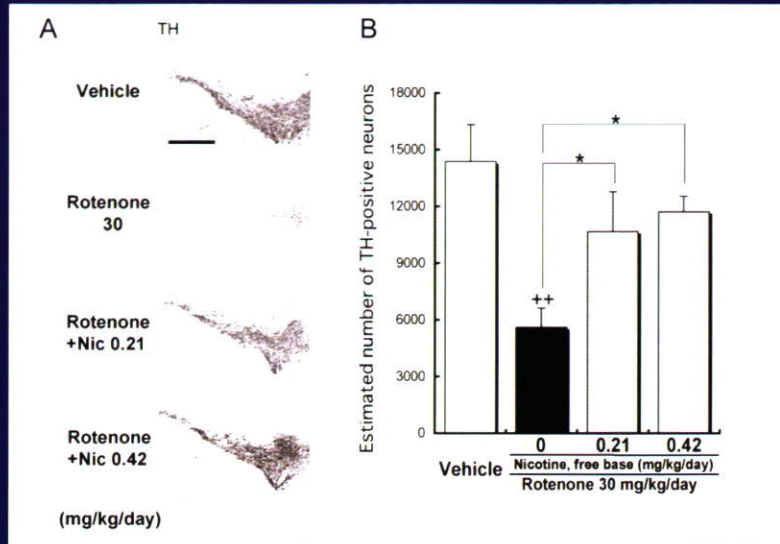
1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし

ニコチンとドーパミン神経保護

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
札幌医科大学神経内科 下濱 俊



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

中脳初代培養細胞において、ミトコンドリア電子伝達系複合体Iの阻害薬であるロテノンにはドーパミンニューロンに対して選択的に毒性を示し、このロテノン毒性に対してニコチンは容量依存性に保護効果を示した。この保護作用は $\alpha 7$ ニコチン性受容体、 $\alpha 4 \beta 2$ ニコチン性受容体それぞれの拮抗薬で阻害された。さらに、PI3K阻害剤であるLY294002、Akt阻害剤であるTriciribineにより阻害された。

ロテノン経口投与マウスモデルでは運動機能の低下と中脳黒質ドーパミンニューロン数の減少がみられ、これらはニコチンの同時皮下投与により容量依存性に改善した。(図A,Bの説明)

以上の結果より、ニコチン性受容体刺激はロテノン毒性に対し*in vitro*と*in vivo*のパーキンソン病モデルの両方でドーパミンニューロンに対し保護的に働くと考えられ、パーキンソン病に対するニコチン性受容体作動薬の臨床応用が期待される。

研究課題：神経変性疾患に関する調査研究

課題番号：H17-難治-一般-015

主任研究者：国立精神・神経センター武蔵病院 葛原茂樹

分担研究者：新潟大学医歯学総合病院 高野弘基

分担研究者研究課題 神経変性疾患の疾患感受性遺伝子の探索

1. 研究目的

進行性核上性麻痺 (Progressive supranuclear palsy, PSP) は老年期に発症する孤発性の神経変性疾患である。外遺伝子を含むヒト第17番染色体q21.31の領域が遺伝学的危険因子として推定されているが、その本態は不明である。本研究では、外遺伝子領域とPSPの関連を明らかとすることを目的とする。

2. 研究方法

PSP 32人、65歳以上の正常対照群 60人のゲムDNAを用いた。PSPはNINDS-SPSP診断基準で臨床診断した。外遺伝子を含む約400 kbの領域に存在する8個の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism, SNP) を解析した。rs7209436 (T/C), rs962885 (T/C), rs242557 (A/G), rs242562 (A/G), exon 4A C482T (C/T), rs2258689 (C/T), rs3744460 (C/A), rs2240756 (A/C)。各SNPの遺伝子型分布、アレル頻度について、患者-対照解析を行った。統計学的有意差は χ^2 検定で計算した。

(倫理面への配慮)

ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針に従って、新潟大学医歯学総合病院遺伝子倫理委員会の承認を受けた。文書によりインフォームドコンセントを得て、匿名化のもとに解析を進めた。

3. 研究結果及び考察

全てのSNPがHardy-Weinbergの平衡から逸脱していなかった。遺伝子型の分布はrs242562 (外遺伝子イントロン0に存在) におい

てのみ有意差を認めた (自由度=2, χ^2 乗値=7.84, $P=0.020$)。アレル頻度では、外遺伝子上流に存在するrs962885 ($P=0.0361$), 外遺伝子イントロン0に存在するrs242557 ($p=0.0298$) で有意差を認めた。各SNPのPSPで高頻度であるアレルの対接合の頻度を他の遺伝子型と比較した場合には、rs962885 ($p=0.0347$, オッズ比=2.51), rs242557 ($p=0.0477$, オッズ比=2.47), rs242562 ($p=0.0076$, オッズ比=3.53) で有意差を認めた。rs242557とrs242562は連鎖不平衡を認めた (PSP群 $r^2=0.56$, 対照群 $r^2=0.74$)。rs962885は、rs242557とrs242562のいずれとも連鎖不平衡を認めなかった。

日本人PSPは外遺伝子イントロン0に存在するrs242562とrs242557と高い相関がみられ、これらの多型は強い連鎖不平衡にあり、この領域はH17-D17プロックを形成していた。既報の欧米白人のPSPにおける研究においても、rs242562とrs242557は極めて高い相関が報告されており、同様のH17-D17プロックが形成されてる。したがって、外遺伝子イントロン0のrs242562とrs242557を含む領域に日本人および欧米白人で共通のPSPの遺伝学的危険因子が存在すると考えられる。

また、日本人PSPでは外遺伝子上流に存在するrs962885との相関も認められた。この多型はrs242562またはrs242557のいずれとも連鎖不平衡にはなかった。欧米白人PSPではrs242557よりも上流の多型との相関は認められていない。よって、外遺伝子上流には、日本人特有の遺伝学的PSP危険因子が存在する可能性がある。一方、欧米白人PSPでは、外遺伝子の3'側半分に存在するrs6503453, rs2471738, rs7521との相関が

報告されている。日本人ではこの領域での相関を見出すことはなかった。したがって、同部には欧米白人に特有の遺伝学的PSP危険因子が存在するのかもしれない。

4. 評価

1) 達成度について

本研究のデザインから想定される成果として十分と考える。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

人種を越えたPSPの遺伝要因についての理解に貢献があり、学術的にも国際的にも意義深い。

3) 今後の展望について

外遺伝子に存在する危険因子の物理的な本態の解明が必要である。また外遺伝子に関連した孤発性神経変性疾患として皮質基底核変性症があるが、PSPと全く同じ危険因子なのか否かを確認する必要もある。

4) 研究内容の効率性について

最近ではHapMap Projectにより、人種ごとのSNPのアリル頻度が公共のデータベースより入手可能になっているが、外遺伝子の周辺領域においては情報が少ない。このため、解析可能なSNPを独自に吟味する必要があった。

5. 結論

外遺伝子領域に存在するrs242557とrs242562を含むハプロタイプブロックに日本人と欧米白人に共通のPSPの遺伝学的危険因子が存在する。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表 2件

原著論文による発表 0件

それ以外（レビュー等）の発表 2件

そのうち主なもの

（発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入）

論文発表

高野弘基：タウ遺伝子多型と進行性核上性麻痺。
Cognition and Dementia 4(4):42-47, 2005

高野弘基：進行性核上性麻痺の分子遺伝学的研究最前線。医療 59(9):461-464

学会発表

高野弘基、西澤正豊、高橋均、柿田明美、小野寺理：進行性核上性麻痺とタウ遺伝子領域の関連。第46回日本神経学会総会 2005.5.26, 鹿児島

高野弘基、西澤正豊、高橋均、柿田明美、小野寺理：進行性核上性麻痺(PSP)及び皮質基底核変性症(CBD)とタウ遺伝子(MAPT)。第47回日本神経学会総会 2006.5.13, 東京

2) 海外

口頭発表 1件

原著論文による発表 0件

それ以外（レビュー等）の発表 0件

そのうち主なもの

（発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入）

論文発表

学会発表

Hiroki Takano, Kaoru Okuizumi, Osamu Onodera, Akiyoshi Kakita, Hitoshi Takahashi, Masatoyo Nishizawa. Progressive supranuclear palsy (PSP) and corticobasal degeneration (CBD) are associated with the 5' region of the tau gene in Japanese, an H1 only population. The 58th Annual Meeting of the American Academy of Neurology 2006.4.2, San Diego.

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1.特許取得

2.実用新案登録

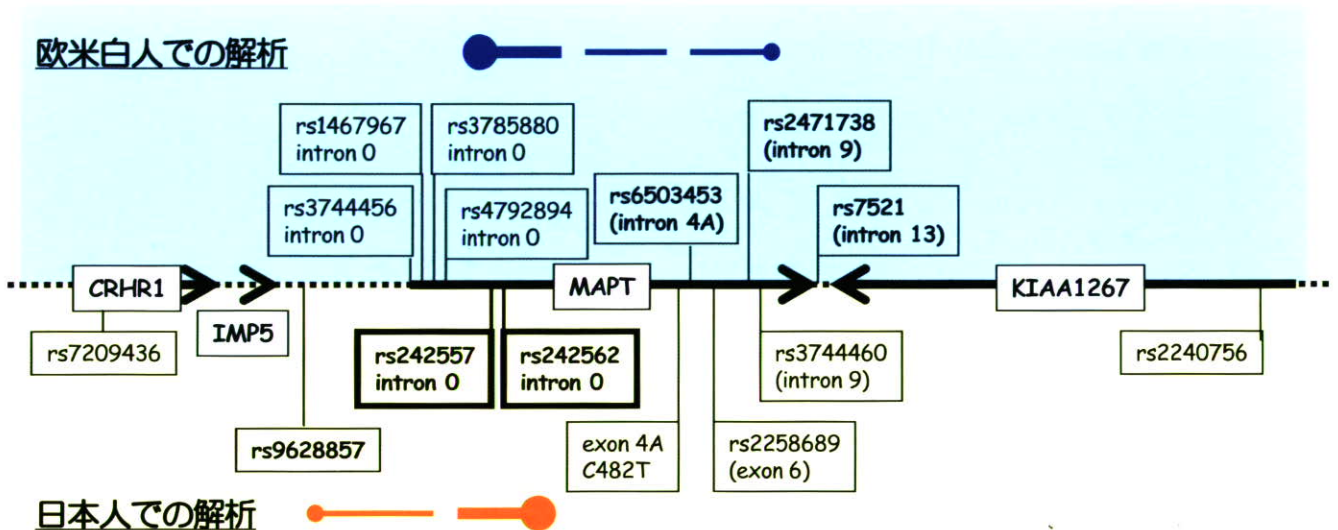
3.その他

特になし。

進行性核上性麻痺と外遺伝子

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
新潟大学医歯学総合病院 神経内科
高野弘基

外遺伝子領域のSNPとPSPの相関



解説 日本人の進行性核上性麻痺 (PSP) は外遺伝子イントロン 0 に存在する rs242562 と rs242557 と高い相関がみられ、これらの多型は強い連鎖不平衡にあり、この領域はハプロタイプブロックを形成していた (太い橙色の線)。既報の欧米白人の PSP における研究においても、rs242562 と rs242557 は極めて高い相関が報告されており、同様のハプロタイプブロックが形成されてる (太い青色の線)。したがって、外遺伝子イントロン 0 の rs242562 と rs242557 を含む領域に日本人および欧米白人で共通の PSP の遺伝学的危険因子が存在すると考えられる。

また、日本人 PSP では外遺伝子上流に存在する rs9628857 との相関も認められた。この多型は rs242562 または rs242557 のいずれとも連鎖不平衡にはなかった。欧米白人 PSP では rs242557 よりも上流の多型との相関は認められていない。よって、外遺伝子上流には、rs242562 と rs242557 で形成されるハプロタイプブロックと異なる日本人特有の遺伝学的 PSP 危険因子が存在する可能性がある。一方、欧米白人 PSP では、外遺伝子の 3' 側半分に存在する rs6503453, rs2471738, rs7521 との相関が報告されている。日本人ではこの領域で相関を見出すことはなかった。同部には欧米白人に特有の遺伝学的 PSP 危険因子が存在するのかもしれない。