

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：新潟大学脳研究所 病理学分野 高橋 均

分担研究者研究課題

神経変性疾患の病理学的研究

1. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS)及びパーキンソン病(PD)・その類縁疾患(進行性核上性麻痺PSP、皮質基底核変性症 CBD 等)の新たな病理学的診断及び分類基準を検討することと併せ、その分子病態機序を明らかにすることを目的とした。

2. 研究方法

当該疾患剖検例を対象に詳細な臨床病理学的、分子病理学的、生化学的、遺伝学的検索を行った。

(倫理面への配慮)

剖検例については、病理学的検索に関する同意書に従い、ご遺族の同意を得ており、また研究の内容に応じて、新潟大学医学部倫理委員会並びに同遺伝子倫理委員会の承認を得た上で実施した。

3. 研究結果及び考察

1) 非対称性のパーキンソニズム、筋力低下及び失行を呈した1剖検例を検討し、孤発性タウオパチーとして、前頭側頭葉変性、パーキンソニズム及び運動ニューロン変性を特徴とする疾患の存在を明らかにした。

2) 長期間(約10年間)、性格異常を伴った認知症のみで経過した後、運動ニューロン症状を呈した1剖検例を検討し、ユビキチン陽性封入体の出現を伴う前頭側頭葉変性(FTLD)と残存下位運動ニューロンに Bunina 小体とユビキチン陽性スケインの出現を伴う ALS の病理像の共存を確認した。このことから、ユビキチン陽性封入体の存在を介して、FTLD と ALS がひとつの疾患スペクトルを形成していることが考えられた。

3) CBD は往々にして生前診断が困難とされ

る孤発性タウオパチーであるが、我々はその病理学的亜型として、異常リン酸化タウが皮質下白質のアストロサイト優位に蓄積している2剖検例を見出し、報告した。なお、両例において、生化学的には、典型的な CBD と同じタウのパターンが確認された。

4) ALS は希ながら家族性(FALS)に発症する。非 SOD1 FALS (常染色体優性遺伝) の1家系1剖検例を検討し、TDP-43 免疫染織を含め、その病理像はまさに孤発性 ALS のそれであることを示した。このような FALS 家系における原因遺伝子の同定は、今後の ALS 研究の進展のためにも極めて重要な課題と考えられた。

5) SOD1 変異を有する FALS 剖検例について、TDP-43 免疫組織化学的に検討し、本症に出現するユビキチン陽性 Lewy 小体様封入体及び腫大した神経突起は TDP-43 陰性であることを示した。このことから、SOD1 変異を伴う FALS は孤発性 ALS と分子病態機序を異にしていることが考えられた。

4. 評価

1) 達成度について

剖検例に立脚した病理学的研究は臨床神経学的並びにその病態解明を目指す分子遺伝学的研究において重要不可欠な学問領域である。その研究を通して、多くの成果を得ることができた。とくに、ALS においては、その病的タンパクとして TDP-43 が同定されたが、直ちに、孤発性 ALS、及び SOD1 変異を伴う FALS、伴わない FALS 剖検例において、その発現の有無を検討し、論文発表することができた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

今後の ALS の病態の捉え方、ひいてはその新たな疾患概念の確立に向けて重要な知見を

提供した。ALS については、TDP-43 との関わりを中心に世界的規模で研究がますます進展するはずである。CBD を含むタウオパチーに関する新たな病型の呈示も、学術的、また社会的にも、剖検例に始まる神経病理学の重要性を物語るものである。

3) 今後の展望について

ALS と TDP-43 の病理学について、多数の剖検例を対象にその新たな疾患概念の確立、及びその分子病態機序解明に向けた研究に取り組みたい。そのような観点からも、孤発性 ALS と全く同様の病理像を呈した FALS における原因遺伝子の同定を期したい。

4) 研究内容の効率性について

剖検例に基づく研究の成果は、その剖検例の標本採取時に既に決まっているといっても過言ではない。その点、その標本の保存・管理は十分であったといえる。また、その標本を用いた研究も病理学的、生化学的検索等、効率的に実施された。

5. 結論

神経変性疾患、とくに ALS について、神経病理学的（分子病理学的）研究を行った。最近、その病的タンパクとして TDP-43 が同定されたが、その発現について、直ちに検証した結果、FALS としてもっとも頻度の高い SOD1 変異を伴う症例では、TDP-43 の異常発現は全く認められなかった。孤発性及び家族性 ALS と TDP-43 については、今後のさらなる包括的研究が必要である。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表	9 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) 高橋 均. 病理学: 筋萎縮性側索硬化症とはどのような疾患か. *医学のあゆみ* 2005; 212: 1082-1083
- 2) 高橋 均. パーキンソン病の病変はどこからはじまるのか? 山本光利 (編) *パーキンソン病 臨床の諸問題*, 中外医学社, 東京, 2006, pp 59-68

学会発表

- 1) 譚 春鳳, 柿田明美, 高橋 均. 家族性筋萎縮性側索硬化症における TDP-43 に関する免疫組織化学的検討. 第 48 回日本神経病

理学会総会学術研究会 1, 東京, May 30-June 1, 2007

2) 海外

口頭発表	1 件
原著論文による発表	30 件
それ以外（レビュー等）の発表	7 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) Takahashi H, Wakabayashi K. Controversy: is Parkinson's disease a single disease entity? Yes. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11 (Suppl 1): S31-S37
- 2) Piao Y-S, Tan C-F, Iwanaga K, Kakita A, Takano H, Nishizawa M, Lashley T, Revesz T, Lees A, de Silva R, Tsujihata M, Takahashi H. Sporadic four-repeat tauopathy with frontotemporal degeneration, parkinsonism and motor neuron disease. *Acta Neuropathol* 2005; 110: 600-609
- 3) Sakai K, Piao Y-S, Kikugawa K, Ohara S, Hasegawa M, Takano H, Fukase M, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H. Corticobasal degeneration with focal, massive tau accumulation in the subcortical white matter astrocytes. *Acta Neuropathol* 2006; 112: 341-348
- 4) Wakabayashi K, Takahashi H. Cellular pathology in multiple system atrophy. *Neuropathology* 2006; 26: 338-345
- 5) Orimo S, Takahashi A, Uchihara T, Mori F, Kakita A, Wakabayashi K, Takahashi H. Degeneration of cardiac sympathetic nerve begins in the early disease process of Parkinson's disease. *Brain Pathol* 2007; 17: 24-30
- 6) Tan C-F, Eguchi H, Tagawa A, Onodera O, Iwasaki T, Tsujino A, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H. TDP-43 immunoreactivity in neuronal inclusions in familial amyotrophic lateral sclerosis with or without SOD1 gene mutation. *Acta Neuropathol* 2007; 113: 535-542

学会発表

- 1) Takahashi H. Pathological aspects of long-term survival in ALS patients on respirators. *17th International Symposium on ALS/MND* November 30, 2006, Yokohama, Japan
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

家族性筋萎縮性側索硬化症と TDP-43

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
 新潟大学脳研究所 病理学分野 高橋 均

●家族性筋萎縮性側索硬化症 (FALS)においては、病理学的に、後索変性を伴う後索型(SOD1変異を有する例が多い)と孤発性ALSと同様の所見を示す古典型の少なくとも2型が存在する。

●最近、孤発性ALSで認められ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。

●FALS剖検例について、この病的タンパクとして同定されたTDP-43の発現の有無を免疫組織化学的に検討した。

●後索型(SOD1変異を伴うFALS)例においては、TDP-43の異常発現は全く認められず、古典型例においては、孤発性ALSと全く同様のTDP-43陽性所見が得られた。

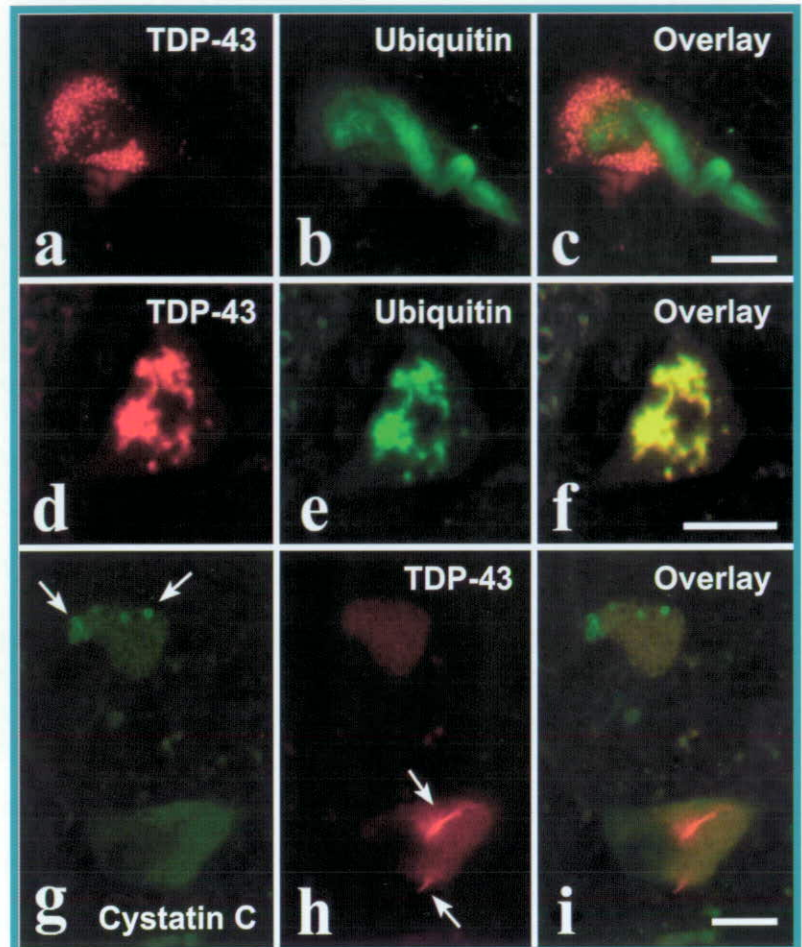


図 a-c: SOD1 変異を伴う家族性 ALS. ユビキチン陽性のレビー小体様封入体は TDP-43 陰性(a リポフスチン顆粒の自家蛍光). d-f: SOD1 変異を伴わない家族性 ALS. ユビキチン陽性のスケイン様封入体は TDP-43 陽性. g-i: 孤発性 ALS. Cystatin C 陽性のブニナ小体(矢印)は TDP-43 陰性で、TDP-43 陽性のスケイン様封入体(矢印)は cystatin c 陰性.

解説

SOD1 変異を伴う家族性 ALS では、孤発性 ALS と異なる分子病態機序が関与していることが強く示唆される。また、今後の ALS 研究の進展のためにも、孤発性 ALS と同様の分子病理像を呈する家族性 ALS の原因遺伝子の早期同定が望まれる。

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：三重大学神経内科 内藤 寛

分担研究者研究課題

(A) 自動化された運動単位数推定法(MUNE)の再現性

(B) ALS surrogate marker としての MUNE と Neurophysiological Index の比較

1.研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS)の診断や進行の評価に神経生理検査は重要である。脊髄前角細胞の脱落を半定量する手法には、運動単位数推定(MUNE)や Neurophysiological Index (NI)などがある。本研究ではまず、(A)自動化された機器を用いた Statistical 法(S 法)および多点刺激法 (MPS 法)による MUNE を健常者に対して実施し、その再現性を検討した。次に、(B)ALS 患者に対して MUNE と NI を測定し、検査間の比較、臨床指標との相関を求め、前角細胞脱落の surrogate marker としての有用性を検討した。

2.研究方法

(A)健常者に対し、S 法および MPS 法による MUNE を 2 名の検者が上肢の小指外転筋で各方法ごとに 2 回、のべ最大 8 回検査し、検査間の再現性を調べた。

(B)ALS 患者に対し、上肢の小指外転筋で MPS 法による MUNE と NI を測定し、握力、ALSFRS, Norris scale との相関を調べた。NI については、Carvalho らの方法に従い、 $NI = \text{複合筋活動電位(CMAP)振幅(mV)} \div \text{終末潜時(ms)} \times \text{F 波出現率(\%)} \div \text{握力}$ で求めた。MUNE と NI の相関、MUNE, NI と握力の相関、ALSFRS の総点(ALSFRS-T), Norris Limb scale の総点(Norris-T), さらにそれぞれの手に関する sub score (ALSFRS-H, Norris-H)の相関を求め、代表的な症例について検討した。

(倫理面への配慮)

本検査に際し、説明と同意を得た。

3.研究結果及び考察

(A)S 法, MPS 法ともに同一検者間での再現

性は良好で、得られた基準値は S 法で 130 ± 22 (平均 \pm 標準偏差), MPS 法で 191 ± 53 であった。

(B) MUNE と NI は高い相関を示したが、握力との相関は MUNE でより高かった。臨床指標との相関では、ALSFRS-R のうち上肢機能に限定した下位スコア, Norris Scale の総点, Norris scale のうち上肢機能に限定した下位スコアと有意な相関が見られた。相関係数は NI は MUNE より劣った。初期の ALS 患者で、ALSFRS-R や Norris scale が満点に近い高得点であっても、MUNE では正常の半数程度以下にまで減少しているものがあり、これらの生理学的指標が surrogate marker として有用であることが示された。

4.評価

1) 達成度について

(A)では、S 法, MPS 法における MUNE における基準値を示し、同一検者での再現性が良好で、この手法が信頼に足るものであることを示すことができた。

(B)では、(A)での結果を踏まえ、これらの生理学的指標、とくに MUNE が ALS 患者の進行評価において、臨床症状が顕在化する前に異常を検出でき有用であることを示した。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

内外の学会においても高い評価を受け、今後 ALS の治験などにおいて基礎的な資料となりうると思われる。

3) 今後の展望について

今後、症例数を増加させ、また同一患者での経時的検討を行っていく予定である。

4) 研究内容の効率性について

通常の臨床検査と併行して研究をおこなっており、効率的であった。

5. 結論

ALS の進行評価の surrogate marker として、MUNE をはじめとした生理学的指標は非常に有用である。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表	6 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

内藤 寛 : ALS と運動単位数推定法(MUNE).
Brain and Nerve 59(10): 1043-1052, 2007

学会発表

第 47 回日本神経学会総会, 東京

第 48 回日本神経学会総会, 名古屋

第 37 回日本臨床神経生理学会学術大会, 宇都宮

2) 海外

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	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

Naito Y, Asahi M, Kuzuhara S. Test-retest and inter-examiner reliability of automated motor unit number estimation: comparison of multiple point stimulation and statistical method. Amyotrophic Lateral Sclerosis 7 (Suppl 1), 37-40, 2006

学会発表

17th International Symposium on ALS/MND, Yokohama, Japan

18th International Symposium on

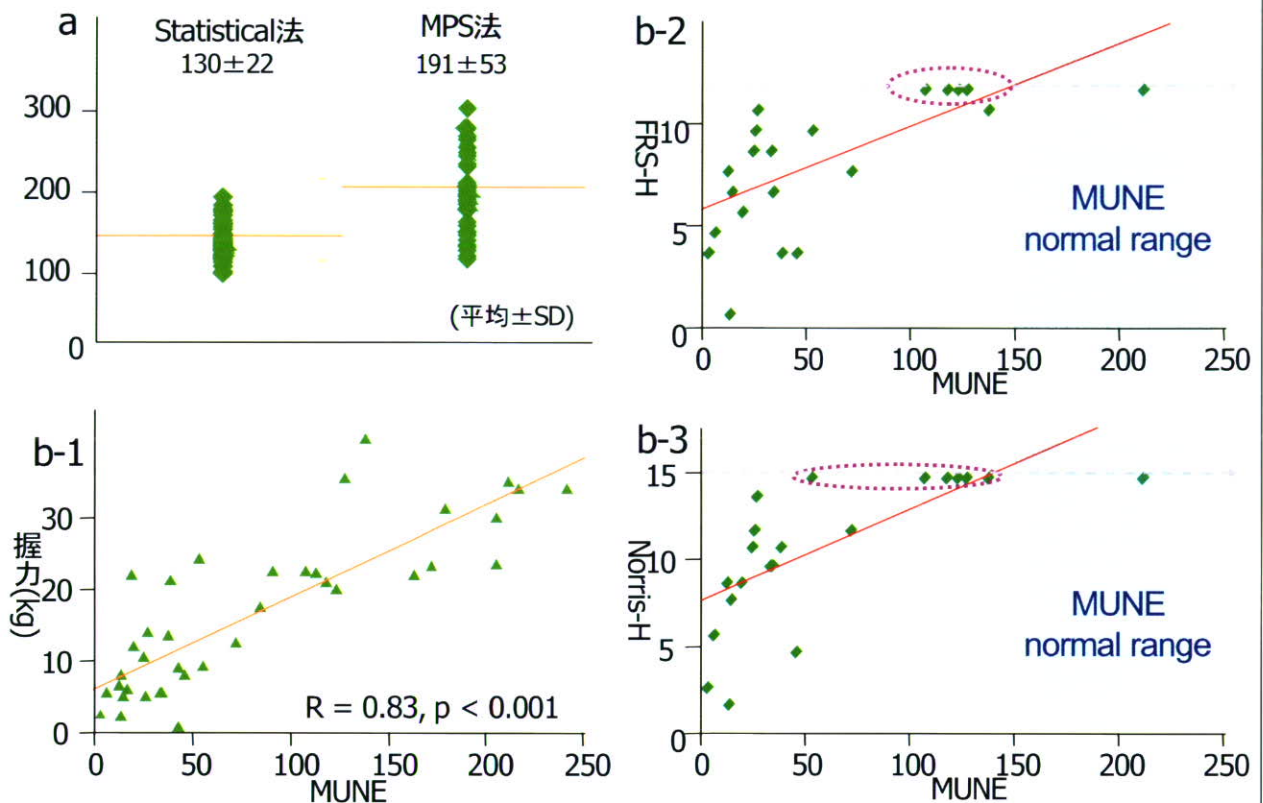
ALS/MND, Toronto, Canada

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

ALS surrogate markerとしてのMUNE

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
 三重大学神経内科 内藤 寛, 朝日 理



背景: 筋萎縮性側索硬化症(ALS)における脊髄前角細胞の脱落を半定量する手法に、運動単位数推定(MUNE)がある。本研究ではまず、(A)健常者に対して自動化機器を用いたStatistical法(S法)および多点刺激法(MPS法)によるMUNEを測定し、検査の信頼性を検討した。次に、(B)ALS患者に対して、MPS法でMUNEを測定し、臨床指標との相関を求め、前角細胞脱落のsurrogate markerとしての有用性を検討した。

方法:(A):健常者に対し、上肢の小指外転筋でS法およびMPS法によるMUNEを測定した。(B):ALS患者に対し、上肢の小指外転筋でMPS法によるMUNEを測定し、握力、ALSFRS、Norris scaleとの相関を調べた。

結果:(A)健常者でのMUNE結果はS法で 130 ± 22 (平均 ± 標準偏差)、MPS法で 191 ± 53 であった。(図a)

(B)握力はMUNEと高い相関を示した。(図b-1) 臨床指標との相関については、ALSFRS-Rのうち上肢機能に限定した下位スコア、Norris Scaleの総点、Norris scaleのうち上肢機能に限定した下位スコアと有意な相関が見られた。(図b-2,3)

結論:初期のALS患者で、ALSFRS-RやNorris scaleが満点に近い高得点であっても、MUNEでは正常の半数程度以下にまで減少しているもの(図b-2,3中点線内)があり、これらの生理学的指標がsurrogate markerとして有用であることが示された。

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：京都府立医科大学神経内科 中川正法

分担研究者研究課題

ヒト髄液における α -synucleinの動態の解明

1.研究目的

パーキンソン病は高齢者に多い疾患であり運動障害、認知機能障害を生じて高齢者のADLを低下させる。その発症機序の解明と正確な診断法及び有効な治療法の開発は、高齢化社会を迎えつつある我が国の厚生労働行政において重要な課題である。パーキンソン病の発症機序に重要な分子である α -synucleinが、パーキンソン病を始めとする α -synucleinopathy患者の髄液中で、病態別によりの様に変化しているかを検討する。

2.研究方法

まず、ヒトの髄液および血液中の α -synucleinを定量することができる高感度なELISA系を開発した。孤発性の特発性パーキンソン病患者33名および著明な脳病変を有さない対照患者38名を対象として、新たに開発したELISA系を用いて対象者の髄液中 α -synucleinを定量して解析した。

（倫理面への配慮）

本研究への協力の承諾・危険性の排除、および人権保護、プライバシー保護について、本人に対して京都府立医科大学の倫理委員会で承認された方法により十分説明したうえで、本人の自由意志により文書による承諾を得た。

3.研究結果及び考察

パーキンソン病患者群では、age-matchedさせた対照群と比較して、髄液中 α -synuclein濃度が有意に減少していた(パーキンソン病患者群 18.2 ± 9.6 ng/ml vs. 対照群 38.7 ± 19.0 ng/ml, $p < 0.0001$)。またパーキンソン病患者群においては、重症度が高い患者では髄液中 α -synuclein濃度が低い傾向があった。一方、対照患者群でも、髄液中 α -synuclein濃度は加齢

とともに減少した。

今回、パーキンソン病患者群で髄液中 α -synuclein濃度が有意に減少していたことは、髄液中 α -synucleinはパーキンソン病の臨床診断マーカーおよび重症度のマーカーとして利用できる可能性があることを示している。

4.評価

1) 達成度について

第一段階の目標であったパーキンソン病患者の髄液中 α -synucleinを定量することは達成できた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

ヒトの髄液中で実用的に α -synuclein濃度を測定するELISA系を開発したこと、およびパーキンソン病患者の髄液中 α -synuclein濃度が減少していることを示したのは、我々が世界で最初である。このことはヒト脳における α -synucleinの動態を解明する上で、学術的に意義が大きい。さらに我々の結果は、髄液中 α -synuclein濃度をパーキンソン病の臨床診断および重症度の診断に利用できる可能性を示しており、臨床的・社会的な意義も大きいと考えられる。

3) 今後の展望について

今後の検討課題として、パーキンソン病以外の α -synucleinopathyや他の神経変性疾患での髄液中 α -synuclein濃度の検討および血清中の α -synuclein濃度の検討などが必要である。

4) 研究内容の効率性について

研究に必要な α -synuclein定量系は我々自身が開発し、また研究に必要な臨床検体は京都府立医科大学神経内科を受診した患者から採

取した検体を用いたので、本研究は極めて効率よく遂行された。

disease. Biochem Biophys Res Commun 349(1): 162-6, 2006.

5.結論

ヒト体液中の α -synuclein を正確に定量できる ELISA 系を開発した。その系を用いて、パーキンソン病患者群では髄液中 α -synuclein 濃度が有意に減少しており、また重症度と並行的に低下する傾向があることを世界で初めて明らかにした。髄液中 α -synuclein はパーキンソン病の診断および重症度マーカーとして利用できる可能性がある。

学会発表

なし

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

6.研究発表

1) 国内

口頭発表 6 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

なし

学会発表

- 1) 徳田隆彦, 水野敏樹, 中川正法, El-Agnaf OMA: パーキンソン病および加齢により髄液中 α -synuclein 濃度は減少する. カテコールアミンと神経疾患研究会(第 14 回), 東京, 2006.
- 2) 徳田隆彦, 水野敏樹, 中川正法, Salem SA, Allsop D, El-Agnaf OMA: パーキンソン病および加齢により髄液中 α -synuclein は減少する. 日本神経学会総会(第 47 回), 東京, 2006.
- 3) 徳田隆彦, 笠井高士, 中川正法, El-Agnaf OMA: α -synuclein を定量するハイスループト ELISA 法の開発. 日本神経学会総会(第 48 回), 名古屋, 2007.

2) 海外

口頭発表 0 件
原著論文による発表 1 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) Tokuda T, Salem SA, Allsop D, Mizuno T, Nakagawa M, Qureshi MM, Locascio JJ, Schlossmacher MG, El-Agnaf OM: Decreased alpha-synuclein in cerebrospinal fluid of aged individuals and subjects with Parkinson's

ヒト髄液における α -synucleinの動態の解明

難治性疾患克服事業
神経変性疾患に関する調査研究
京都府立医科大学神経内科 中川正法

研究の概要と成果

パーキンソン病の発症機序の解明と正確な診断法及び有効な治療法の開発は、高齢化社会を迎えつつある我が国の厚生労働行政において重要な課題である。本研究では、パーキンソン病の発症機序に重要な分子である α -synucleinが、パーキンソン病を始めとする α -synucleinopathy患者の髄液中で、病態別にどの様に変化しているかを検討した。ヒトの髄液および血液中の α -synucleinを定量することができる高感度なELISA系を開発した。パーキンソン病患者群では、age-matchedさせた対照群と比較して、髄液中 α -synuclein濃度が有意に減少していた(パーキンソン病患者群 18.2 ± 9.6 ng/ml vs. 対照群 38.7 ± 19.0 ng/ml, $p < 0.0001$)。またパーキンソン病患者群においては、重症度が高い患者では髄液中 α -synuclein濃度が低い傾向があった。一方、対照患者群でも、髄液中 α -synuclein濃度は加齢とともに減少した。

今回、パーキンソン病患者群で髄液中 α -synuclein濃度が有意に減少していたことは、髄液中 α -synucleinはパーキンソン病の臨床診断マーカーおよび重症度のマーカーとして利用できる可能性があることを示している。

研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

ヒト体液中の α -synucleinを正確に定量できるELISA系を開発した。その系を用いて、パーキンソン病患者群では髄液中 α -synuclein濃度が有意に減少しており、また重症度と並行的に低下する傾向があることを世界で初めて明らかにした。髄液中 α -synucleinはパーキンソン病の診断および重症度マーカーとして利用できる可能性がある。

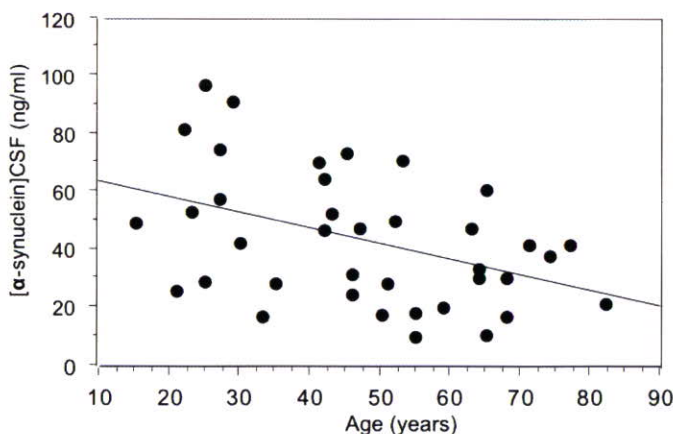


図1. 対照患者群における髄液中 α -synuclein濃度と年齢の関係。
年齢が高い対照患者では髄液中の α -synuclein濃度が低い傾向があった
($n = 38$, $r = -0.429$, $p = 0.0073$)。

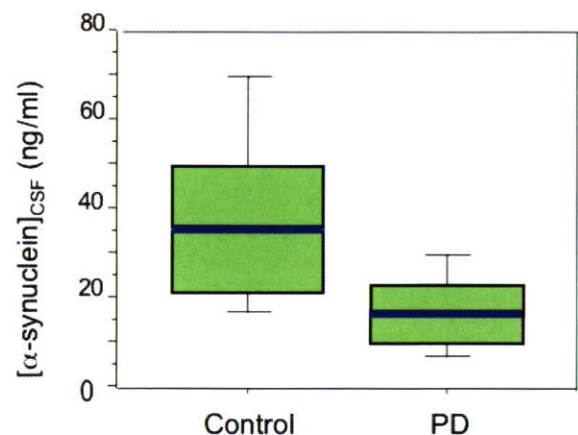


図2. パーキンソン病患者群 (PD) と対照群 (age-matched) の髄液中 α -synuclein濃度の比較。
髄液中 α -synuclein濃度はパーキンソン病患者群 (18.2 ± 9.6 ng/ml, $n = 33$) では対照群 (38.7 ± 19.0 ng/ml, $n = 26$) と比較して有意に減少していた ($p < 0.0001$, Mann-Whitney U test)。

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：鳥取大学脳神経内科 中島健二

分担研究者研究課題

パーキンソン病の疫学と病態の検討

筋萎縮性側索硬化症の病態解明，治療法開発

1. 研究目的

鳥取県米子市におけるパーキンソン病（PD）の有病率を経時的に比較する。

ドパミン神経細胞においてホモシステイン毒性を検討する。

筋萎縮性側索硬化症（ALS）モデルマウスを用い、病態の解明および細胞移植治療を検討する。

2. 研究方法

鳥取県米子市の全医療機関へアンケートおよび主治医へのインタビューにより PD の有病率を算定した。

ラット中脳初代培養を用いて、ホモシステイン暴露に対するドパミン神経細胞障害を評価した。

ALS モデルマウスの脊髄より病因関連蛋白の解析を行った。ALS モデルマウスへの細胞移植方を確立する。

（倫理面への配慮）

個人情報保護に関しては、鳥取大学医学部倫理委員会に諮り承認された。動物実験においては、鳥取大学動物実験指針に則り行った。

3. 研究結果及び考察

2004 年の PD の訂正有病率は、166.6 人で 1992 年、1980 年に比較して増加がみられた。高齢化による患者数・有病率の増加が要因と考えられた。

ホモシステインはドパミン神経細胞を傷害

し、また細胞内ドパミンがホモシステイン毒性を増強した。

第IV脳室を経由して、ALS モデルマウス脊髄への細胞移植法を確立しその安全性を確認した。変異 SOD1 蛋白特異的に結合する蛋白群を同定した。これらの知見が ALS の病態解明、治療法の開発に寄与するものと考えられた。

4. 評価

1) 達成度について

PD の疫学評価を行い、人口高齢化に伴う患者数の増加を明らかにした。

ドパミン神経細胞がホモシステイン毒性に対して脆弱であることを明らかにした。

ALS モデルマウスを用い、治療、病因の基礎的検討を行った。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

PD の疫学的経時的調査は、評価を得ている。PD における血中ホモシステイン値と病期進行との関連が注目される。ALS モデルマウスは、他のマウスにない特徴を持っており、注目されている。

3) 今後の展望について

PD 疫学調査を今後も継続的に実施する。

ホモシステインと PD 病期進行との関連性を明らかにする。

ALS モデルマウスにおいて、有効な細胞移植を確立する。変異 SOD1 蛋白へ特異的に結合する蛋白群に関して、さらに病態への関与を明らかにする。

4) 研究内容の効率性について

研究は組織的に複数の研究協力者と協議しながら効率的に進める。

5. 結論

PDの疫学を検討し、経時的な推移を明らかにした。

ドパミン神経細胞がホモシステイン毒性に対して脆弱であることを明らかにした。

ALSの病態解明、治療法確立に関して基礎的な知見を得た。

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	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

第48回日本神経学会総会

鳥取県米子市における四半世紀にわたるパーキンソン病疫学の推移

山脇美香, 他

第48回日本神経学会総会

初代中脳ドパミン神経細胞におけるホモシステイン毒性

今村恵子, 他

第46回日本神経学会総会

家族性筋萎縮性側索硬化症 (Leu126delTT 変異) マウスの作製・解析

渡辺 保裕, 他

2) 海外

口頭発表	5 件
原著論文による発表	6 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

Gene expression analysis of the murine model of amyotrophic lateral sclerosis: studies of the Leu126delTT mutation in SOD1. Brain Res, 1160:1-10, 2007.

Homocysteine is toxic for dopaminergic neurons in primary mesencephalic culture. Neuroreport, 18: 1319-22, 2007.

学会発表

10th international congress of Parkinson's disease and movement disorders

Epidemiology of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia in a Japanese rural town

M. Kusumi, et al.

17th international symposium on ALS/MND

olfactory ensheathing cell transplantation in ALS model mice

Y. Watanabe, et al.

Neuroscience 2005

Homocysteine is a neurotoxic agent and the toxicity is reinforced by rotenone or dopamine in PC12 cells and SH-SY5Y cells

K. Imamura, et al.

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得

特許取得 申請中

「エキソン5において2塩基欠失を有する

SOD1遺伝子を導入した、遺伝子導入非ヒト動物」中島健二ら

2. 実用新案登録

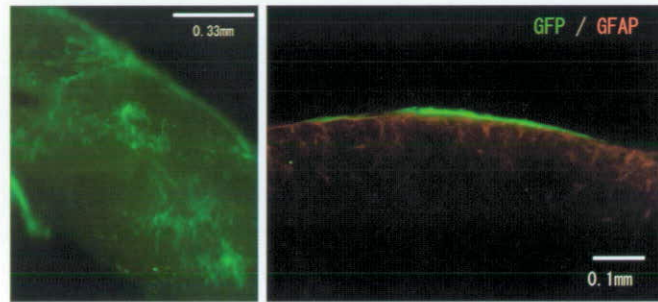
なし

3. その他

なし

筋萎縮性側索硬化症モデルマウスにおける 細胞移植治療

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
鳥取大学脳神経内科 中島 健二



筋萎縮性側索硬化症モデルマウスにおいて、第IV脳室より脊髄へ広範囲に細胞を分布させる移植法を確立した。

左図は、本法により嗅神経被覆グリア（OEC）を移植した。緑色蛍光を呈するOECが脊髄表面に多数生着している。

右図は、脊髄断面の観察。赤色は、脊髄星細胞を赤色（GFAP）に染色している。OECは同様に緑色（GFP）で示される。

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：独立行政法人理化学研究所脳科学総合研究センター構造神経病理研究チーム
貫名信行

分担研究者研究課題：ハンチントン病の病態解析

1. 研究目的

ハンチントン病(HD)は遺伝子産物ハンチンチンのグルタミン(Q)鎖の伸長が発症の原因である。我々はHDモデルマウスが神経症状を示す前に顕著に発現が低下する遺伝子としてナトリウムチャンネル $\beta 4$ サブユニット($\beta 4$)を同定した。本研究ではHDモデルマウスにおける $\beta 4$ の遺伝子発現抑制を明らかにする。

2. 研究方法

培養細胞での解析： $\beta 4$ プロモーター領域をルシフェラーゼ遺伝子上流に連結したレポーターコンストラクトを作製し、PC12細胞にて伸長polyQ-EGFP-NLSと $\beta 4$ レポーターコンストラクトを共発現し、 $\beta 4$ プロモーター活性への伸長polyQの影響を調べた。

$\beta 4$ 発現細胞の同定：大脳より凍結切片を作製し、まず $\beta 4$ プローブで*in situ*ハイブリダイゼーション、続いて淡蒼球投射ニューロンのマーカーであるpreproenkephalin(PPE)あるいは黒質投射ニューロンのマーカーであるpreprotachykinin A(PPTA)で免疫染色した。

トランスジェニックマウス(TG)の作製：マウス $\beta 4$ プロモーターの下流に蛍光タンパク質のVenus cDNA、イントロンおよびポリA付加シグナルを挿入したトランスジーンを構築してTGを作製した。

(倫理面への配慮)

本研究は遺伝子組み換え、実験動物を用いる実験に該当する。独立行政法人理化学研究所の遺伝子組み換えおよび動物実験計画の承認を受け、研究所の実験動物指針に基づいてきでる限り実験動物に苦痛を与えないように配慮した。

3. 研究結果及び考察

PC12細胞の核内で伸長polyQを発現すると凝集体が形成され、 $\beta 4$ プロモーターの転

写活性は顕著に低下した。このことから伸長polyQが $\beta 4$ プロモーターの転写を直接抑制している可能性が考えられる。

$\beta 4$ mRNAはコントロールマウスの淡蒼球投射ニューロンと黒質投射ニューロンに認められた。このことから $\beta 4$ は淡蒼球と黒質投射ニューロンそれぞれで発現し、HDモデルマウスでは発現抑制を強く受けることが分かった。

そこで、 $\beta 4$ プロモーターを用いて蛍光タンパク質を発現するTGを作製した。内在性の $\beta 4$ と同様に線条体で強い発現を示すTG(single TG)を確立することができた。このTGをHDモデルマウスと交配しダブルトランスジェニックマウス(double TG)を作製した。このマウスの線条体ではVenusの発現が強く抑制された。

[結論] 培養細胞における $\beta 4$ プロモーター活性の抑制ならびにdouble TGでのVenusの発現抑制は、伸長polyQによる発現抑制が $\beta 4$ プロモーターに依存していることを示す。

4. 評価

1) 達成度について：おおむね予定通りの成果が得られている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について：HDで発現抑制される遺伝子を*in vitro*と*in vivo*で進めている研究は現在のところ見当たらない。

3) 今後の展望について：HDにおける遺伝子発現抑制メカニズムを分子レベルで明らかにし、その抑制を解く条件を検索する。今回開発したTGはHDの治療薬の評価に用いることが可能である。

4) 研究内容の効率性について：HDにおける遺伝子発現抑制メカニズムを解析する実験系を確立できたので、今後は飛躍的に研究が進むものと考えている。

5. 結論

HDモデルマウスにおける伸長polyQによるβ4の発現抑制はそのプロモーターに依存している。蛍光タンパク質を発現するTGでHDの治療薬の評価ができる。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表	12件
原著論文による発表	0件
それ以外(レギュラー等)の発表	6件
学会発表	

- 1) 宮崎晴子、小山文隆、坂本尚昭、Celine Becquet、町田陽子、金子貢巳、黒沢大、池田哲朗、玉岡晃、櫻井隆、貫名信行. Sodium channel β4 subunit: downregulation and possible involvement of neuritic degeneration in Huntington Disease transgenic mice. 日本神経科学大会、第28回大会、P1-270、横浜市、2005年7月
- 2) 小山文隆、宮崎晴子、岡村和政、町田陽子、黒沢大、櫻井隆、貫名信行. Dysregulation of Sodium Channel β4 Subunit by Expanded Polyglutamine in Huntington Disease Transgenic Mice. 日本神経科学大会、第29回大会、京都市、2006年7月
- 3) 小山文隆、宮崎晴子、黒沢大、玉岡晃、金子武嗣、貫名信行. Dysregulation of β4 gene transcription in the striatum of Huntington Disease transgenic mice. 日本神経科学大会、第30回大会、横浜市、2007年9月
- 4) 宮崎晴子、小山文隆、Hon-Kit Wong、金子貢巳、櫻井隆、玉岡晃、貫名信行. BACE1 cleavage mediates neurite morphology induced by sodium channel β4 subunit. 日本神経科学大会、第30回大会、横浜市、2007年9月

2) 海外

口頭発表	6件
原著論文による発表	21件
それ以外(レギュラー等)の発表	2件
論文発表	

- 1) Wong, HK., Sakurai, T., Oyama, F., Kaneko, K., Wada, K., Miyazaki H., De Strooper, B., Saftig, P. and Nukina, N. (2005) β Subunits of voltage-gated sodium channel are novel substrates of BACE1 and γ-secretase. *J. Biol. Chem.* 280, 23009-23017.
- 2) Kotliarova, S., Jana, N.R., Sakamoto N., Kurosawa, M., Miyazaki, H., Nekooki, M., Doi, H., Machida, Y., Wong, HK., Suzuki, T.,

Uchikawa, T., Kotliarov Y., Uchida, K., Nagao, Y., Tamaoka, A., Oyanagi, K., Oyama, F. and Nukina, N. (2005) Decreased expression of hypothalamic neuropeptides in transgenic mice with expanded polyQ-EGFP fluorescent aggregates. *J. Neurochem.* 93, 641-653.

- 3) Oyama, F., Miyazaki, H., Sakamoto, N., Ikeda, T., Becquet, C., Machida, Y., Kaneko, K., Uchikawa, C., Suzuki, T., Kurosawa M., Tamaoka, A., Sakurai, T. and Nukina, N. (2006) Sodium channel β4: downregulated expression and possible involvement of neuritic degeneration in Huntington Disease transgenic mice. *J. Neurochem.* 98, 519-529.
- 4) Miyazaki, H., Oyama, F., Wong, HK., Sakurai, T., Tamaoka, A., and Nukina, N. (2007) BACE1 modulates filopodia-like protrusions induced by sodium channel β4 subunit. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 361, 43-48.

学会発表

- 1) F. Oyama, H. Miyazaki, N. Sakamoto, T. Ikeda, C. Becquet, Y. Machida, K. Kaneko, C. Uchikawa, T. Suzuki, M. Kurosawa, A. Tamaoka, T. Sakurai and N. Nukina (2005) Sodium Channel β4 Subunit: Downregulation and Possible Involvement of Neuritic Degeneration in Huntington Disease Transgenic Mice. Gordon Research Conference on CAG Triplet Repeat Disorders, Mount Holyoke College in South Hadley, Massachusetts, July 24-29.
- 2) F. Oyama, H. Miyazaki, K. Okamura, Y. Machida, M. Kurosawa, T. Sakurai and N. Nukina (2006) Dysregulation of Sodium Channel β4 Subunit by Expanded Polyglutamine. The 56th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, New Orleans, Louisiana, October 9-13.
- 3) F. Oyama, H. Miyazaki, M. Kurosawa, T. Kaneko and N. Nukina (2007) Dysregulation of sodium channel β4 expression in the striatum of Huntington Disease transgenic mice. The 57th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, San Diego, California, October 23-27.

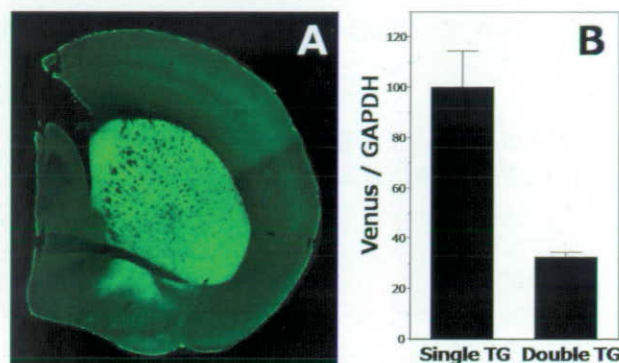
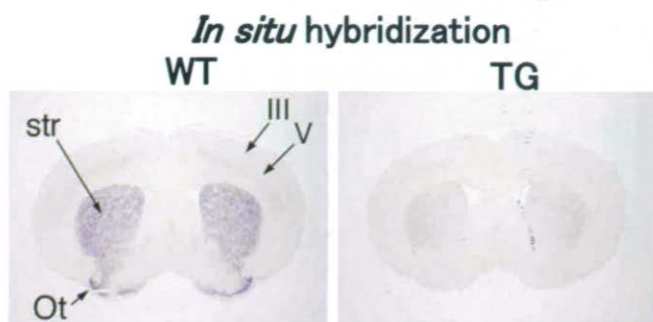
7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)
β4プロモーターで蛍光タンパク質を発現するTGを用いてHDの治療薬の評価をする(特許出願予定)

ハンチントン病の病態解析

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

独立行政法人理化学研究所脳科学総合研究センター

構造神経病理研究チーム 貫名信行



ナトリウムチャンネル $\beta 4$ サブユニット($\beta 4$)は線条体で強く発現し、ハンチントン病トランスジェニックマウス(TG)では発現が抑制される

A: $\beta 4$ プロモーター制御下で蛍光タンパク質を線条体で強く発現するトランスジェニックマウスを作製した。

B: ハンチントン病トランスジェニックマウスと交配すると蛍光タンパク質の発現は顕著に低下した。

ハンチントン病トランスジェニックマウスでの $\beta 4$ の発現抑制はそのプロモーターに依存している。新規に開発したトランスジェニックマウスはハンチントン病治療薬の指標に使用できる。

(図左) 我々はハンチントン病モデルマウスが神経症状を示す前に顕著に発現が低下する遺伝子としてナトリウムチャンネル $\beta 4$ サブユニット ($\beta 4$) を同定した。 $\beta 4$ は線条体で強く発現し、ハンチントン病トランスジェニックマウス(TG)では発現が抑制される

(部右) A: $\beta 4$ 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を作製した。内在性の $\beta 4$ と同様に線条体で強い発現を示すトランスジェニックマウス(single TG)を確立することができた。

B: このトランスジェニックマウス(single TG)をハンチントン病トランスジェニックマウスと交配しダブルトランスジェニックマウス(double TG)を作製した。このマウスの線条体では蛍光タンパク質 (Venus) の発現が強く抑制された。

結論 ハンチントン病トランスジェニックマウスにおける $\beta 4$ の発現抑制はそのプロモーターに依存している。新規に開発したトランスジェニックマウスはハンチントン病治療薬の指標に使用できる。

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：愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科 野元正弘

分担研究者研究課題

神経変性疾患において効果的で副作用の少ない薬物治療を実現するための臨床研究

1. 研究目的

神経変性疾患において、効果的で副作用の少ない治療を検討する。

2. 研究方法

1. 心臓弁膜症について

麦角アルカロイドによる心臓弁膜症の報告を受けて、ヨーロッパでは2004年にペルゴリドを2nd lineの治療薬とした。このことから我が国での発症を確認するために、治療中のパーキンソン病患者の連続症例を心エコーにより検討した。また、班員の施設に対してアンケートを行い、麦角アルカロイドによる弁膜症の有無、頻度について検討した。

2. パーキンソン病において治療効果の極めて不安定な治療困難例に対して、薬物動態に基づいてno-on時のアポモルヒネ皮下注射の効果と副作用を検討した。

（倫理面への配慮）

愛媛大学病院臨床研究倫理審査委員会に申請し、承認を受けて行なった。

3. 研究結果及び考察

1. 麦角アルカロイドのペルゴリド、カベルゴリン投与群では、僧房弁、大動脈弁、三尖弁の逆流が対象群に比べて有意に増加していた。しかし、心機能障害はみられなかった。アンケートでは2施設から回答を得た。4例において麦角アルカロイドによると考えられる心不全が報告された。心エコー検査では拘束性心弁膜症と考えられる例はなかった。

2. L-dopaは有効であるが、吸収されずにonが得られない時に突然のおこるno-onの例において、アポモルヒネの皮下注射により確

実な効果が得られた。嘔吐は見られず、レスキュー薬として有用であった。

4. 評価

1) 達成度について

1. 心弁膜症の頻度は1%以下であり、頻度の高くないことを明らかにできた。しかし、弁逆流の増加することは明らかであり、麦角アルカロイドは心エコー等でモニターして用いるべきであることを確認できた。今後の対応が明らかにできた。

2. アポモルヒネの効果と副作用を確認できた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

弁膜症は、欧米の報告に比較して少ない結果であった。このことは投与量が欧米と比較して少ないことが関与しているかもしれない。また、社会的に求められる対応について方針を明らかにできた。

3) 今後の展望について

治療薬の効果と副作用は、市販後時間が経過した薬であっても、把握されていない副作用の起こることがあり、drug vigilanceを継続する必要がある。

4) 研究内容の効率性について

社会的に重要な副作用とADLに影響するno-onへの対応とを明らかにできた。

5. 結論

1. 麦角アルカロイドによる心弁膜症の頻度は1%以下であり頻度は高くなかった。また拘束性弁膜症の症例はなかった。しかし弁逆

流は増加するために、心エコー等で検査を行うことが必要である。

2. 市販後、時間を経過して治療薬であっても新しい副作用には注意を払う必要がある。

3. L-dopa の薬物動態は不安定であり、吸収不全に基づく日常生活の障害例には注射薬が有効である。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表 68件

原著論文による発表 2件

それ以外 (レビュー等) の発表 22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. 野元正弘, 中塚晶子, 永井将弘, 矢部勇人, 森豊隆志, 森豊浩代子, 西川典子
パーキンソン病治療の個人差と薬物動態
臨床神経学 45(11) : 895-898, 2005.
2. 永井将弘, 野元正弘
パーキンソン病
臨床薬理 36(6) : 273-276, 2005.
3. 森豊隆志, 野元正弘
RNA干渉による創薬
神経治療学 Neurological Therapeutics 23(1) : 37-43, 2006.
4. 野元正弘
薬物と神経筋障害 : 診断と治療の進歩
I. 薬による神経障害 2. 中枢神経障害の機序
日本内科学会雑誌 96(8) : 14-18, 2007.
5. 西川典子, 野元正弘
Parkinson病の精神症状
神経内科 66(1) : 84-87, 2007.
6. 西川典子, 永井将弘, 矢部勇人, 森豊浩代子, 森豊隆志, 野元正弘
Parkinson病の運動合併症状に対する apomorphine の治療効果
神経治療学 24(4) : 503-508, 2007.

2) 海外

口頭発表 9 件

原著論文による発表 4 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

1. Nomoto M, Nagai M.

Proteasome Function and Pathological proteins in the Pathogenesis of Parkinson's Disease.

J Pharmacol Sci 97 : 455-456, 2005.

2. 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.

Journal of Pharmacological Sciences 100 : 59-64, 2006.

3. Nomoto M. Pharmacological consideration of the symptoms resistant to dopaminergic therapy.
Parkinsonism and related disorders 12 : S83-S87, 2006.

4. Nomoto M, Nagai M, Nakatsuka A, Nishikawa N, Yabe H, Moritoyo H, Moritoyo T, Nomura T.

Pharmacokinetic characteristics of agents applied in the treatment of Parkinson's disease.

J Neurol 253(S3) : 53-59, 2006.

5. Fabbrini G, Brotchie JM, Grandas F, Nomoto M, Goetz CG.

Levodopa-Induced Dyskinesias.

Movement Disorders 22 : 1379-1389, 2007.

6. Nagai M, Nishikawa N, Yabe H, Moritoyo H, Moritoyo T, Shigematsu Y, Nomoto M.

Dopamine agonists and valvular heart disease in Japanese patients with Parkinson's disease.

J Neurol 254 : IV54-IV57, 2007.

7. Iwata S, Nomoto M, Miyata A.

Microarray Analysis of Laser Capture Microdissected Substantia Nigra Pars Compacta after a Single Administration of MPTP in Common Marmosets.

Jpn. J. Neuropsychopharmacol 27 : 161-166, 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

Comparison of mean valve scores between CNT and DAs

	CNT	PRG	CAB	<i>Dunnett's test</i>	
				CNT vs PRG	CNT vs CAB
Aortic	0.4	0.8	1.2	N.S.	P<0.05
Mitral	0.3	1.0	0.8	P<0.01	P<0.05
Tricuspid	0.7	1.0	0.8	N.S.	N.S.
Composite	1.5	2.7	2.8	P<0.05	N.S.

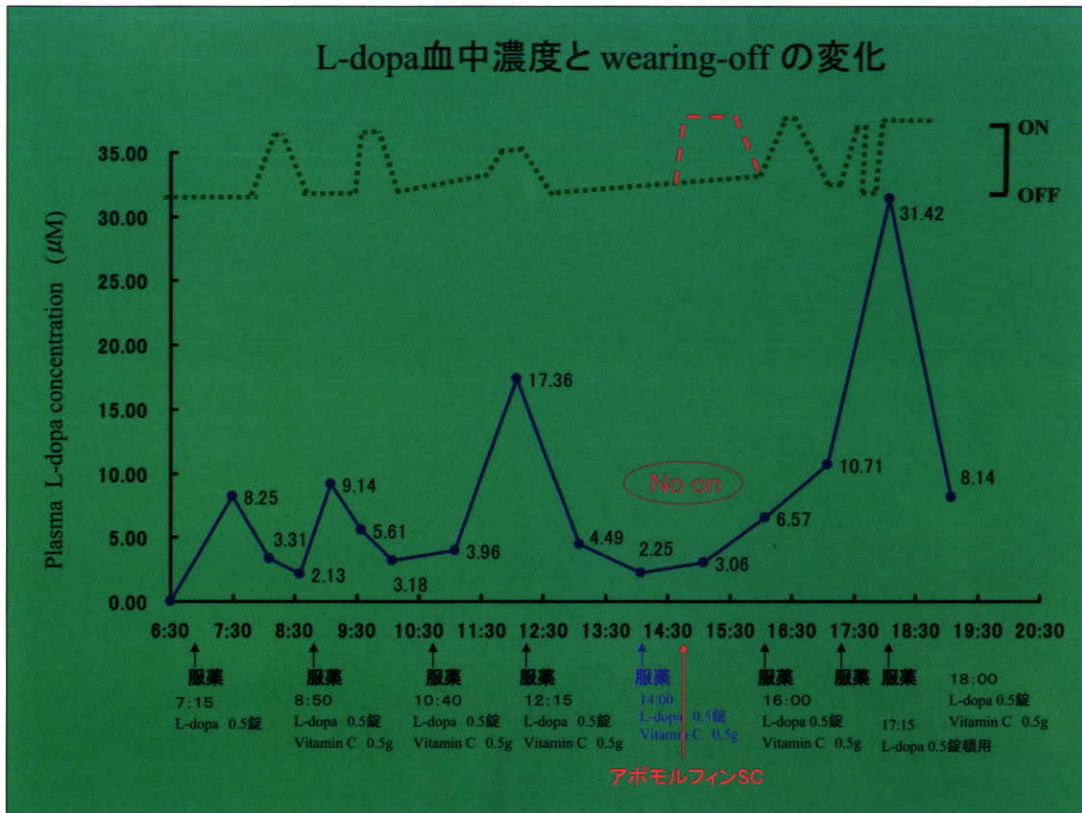
難治性疾患克服研究事業
 神経変性疾患に関する調査研究班
 愛媛大学 野元正弘

パーキンソン病症例における心臓弁の逆流スコア

CNT:control アゴニストを服用していないパーキンソン病症例

PRG: pergolide ペルゴリド群

CAB: cabergoline カベルゴリン群



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
 愛媛大学 野元正弘

L-DOPAの血中濃度及び症状の変動を示す。
 OnではUPDRS IIIは5点であったが、offでは20点となり、onとoffの症状の落差が大きい症例である。

メネット内服からは30分～1時間程度経過してonの状態となることが多いが、効果が遅れる場合(delayed-on)や、全く効果を示さない場合(no-on)があり、効果発現が不安定である。

* 12:15のL-dopaはno-on、14のL-dopaはdelayed on

L-DOPAの血中濃度は十分な上昇が見られていない。

この症例ではオフになるとバリスム様の強い振戦が生じて日常生活に大きな障害となっていた。

夕方のoff(no-on)の時に、アポモルフィン1mg皮下注射を施行したところ、施行後10分程度でonとなり、強い振戦は消失し、約1時間on状態を維持することができた。

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：愛知医科大学加齢医学研究所 橋詰良夫

分担研究者研究課題

筋萎縮性側索硬化症と前頭側頭葉変性症のユビキチンと TDP-43 による再評価

1. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、湯浅・三山型認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症 (ALS-D)、原発性側索硬化症 (PLS)、前頭側頭葉変性症 (FTLD-U) では、タウやシヌクレインに陰性でユビキチンにのみ陽性を示す封入体 (UI) が脊髄前角細胞内や大脳皮質神経細胞内に出現する。ユビキチン化された蛋白の本体が 2006 年に TDP-43 であると同定された。われわれは ALS-D や FTLD-U の臨床病理学的解析から、UI には少なくとも神経細胞内封入体、神経突起の 2 つの subtype があり、核内封入体を伴う例があることを指摘したが、今回は新たに症例を追加集積して、UI の再評価と TDP-43 の免疫組織化学を検討した。

2. 研究方法

愛知医科大学加齢医学研究所の剖検例 3212 例中、ALS/ALS-D 26 例、上位運動ニューロン障害優位の ALS1 例と PLS 2 例、FTLD-U 5 例、広範型 ALS 6 例を含む計 40 例を検討した。ホルマリン固定パラフィン包埋した脊髄、脳幹部、大脳皮質の各切片にユビキチン免疫染色 (polyclonal, Dako)、TDP-43 免疫染色 (polyclonal, Protein Tech, dilution 1:3000) を施行した。

(倫理面への配慮)

剖検時の同意や基礎的研究への活用の説明などの倫理面に配慮した。

3. 研究結果及び考察

下位運動ニューロンの skein like inclusions, hyaline inclusions は、ALS/ALS-D、PLS 群、FTLD-U すべてに確認されすべて TDP-43 陽性を示した。

大脳の UI は胞体内封入体 (NCI)、neuropil の変性神経突起 (DN)、神経細胞の核内封入体 (NII) の 3 つの形態があり TDP-43 に陽性を示した。ALS-D26 例中 25 例は主として NCI が形成され、1 例では DN と NII が主体であった。PLS では NCI と DN の両者がみられ、FTLD-U5 例中 4 例は主として DN を認め、1 例では多数の NII を認めた。

4. 評価

1) 達成度について

本邦の ALS、ALS-D、PLS、FTLD-U、広範型 ALS など広いスペクトラムで TDP-43 陽性封入体が形成されることが確認した。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

海外では主として家族性 FTLD-U の解析を中心に TDP-43 の同定が進められてきたのに対して、本邦は孤発性疾患である ALS、ALS-D などに TDP-43 陽性封入体が形成されることを示した点で意義が大きい。難病の ALS の病態解明に新しい手懸かりを示したと言える。

3) 今後の展望について

TDP-43 陽性封入体の形成機序、多様な疾患を生む病態の解明が重要である。

4) 研究内容の効率性について

症例の十分な蓄積があり、新しい蛋白の発見に対しても迅速に対応可能である。

5. 結論

ALS、ALS-D、PLS、FTLD-U、広範型 ALS は TDP-43 proteinopathy である。