

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表 60 件
原著論文による発表 50 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) 橋詰良夫: 外科病理における神経病理 腫瘍・てんかん 脳および脊髄における転移性腫瘍の実態病理と臨床(0287-3745) 25 巻 10 号 Page984-989(2007. 10)

学会発表

- 1) 吉田眞理、橋詰良夫. 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. 第 48 回日本神経病理学会総会 2007 年 5 月東京
- 2) 吉田眞理, 橋詰良夫, 石黒幸一: 孤発性タウオパチーの剖検脳におけるタウアイソフォームの免疫組織学的検討. 第 24 回日本痴呆学会 2005.10

2) 海外

口頭発表 6 件
原著論文による発表 30 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) Iwasaki Y, Yoshida M, Hashizume Y, Hattori M, Aiba I, Sobue G.: Widespread spinal cord involvement in progressive supranuclear palsy. *Neuropathology*. 27:331-40.2007
- 2) Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, Ikeda K, Nonaka T, Mori H, Mann D, Tsuchiya K, Yoshida M, Hashizume Y, Oda T.: TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 351:602-11.2006
- 3) Sone M, Yoshida M, Hashizume Y, Hishikawa N, Sobue G. Alpha-synuclein -immunoreactive structure formation is enhanced in sympathetic ganglia of patients with

multiple system atrophy. *Acta Neuropathol*. 110:19-26. 2005

学会発表

- 1) Hashizume Y : Pathology of myelopathy with an emphasis on inflammatory disease. 第 10 回中国神経病理学会総会学術研究会 2007.10

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

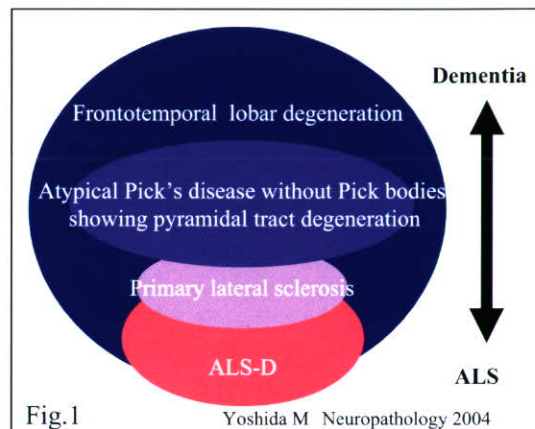
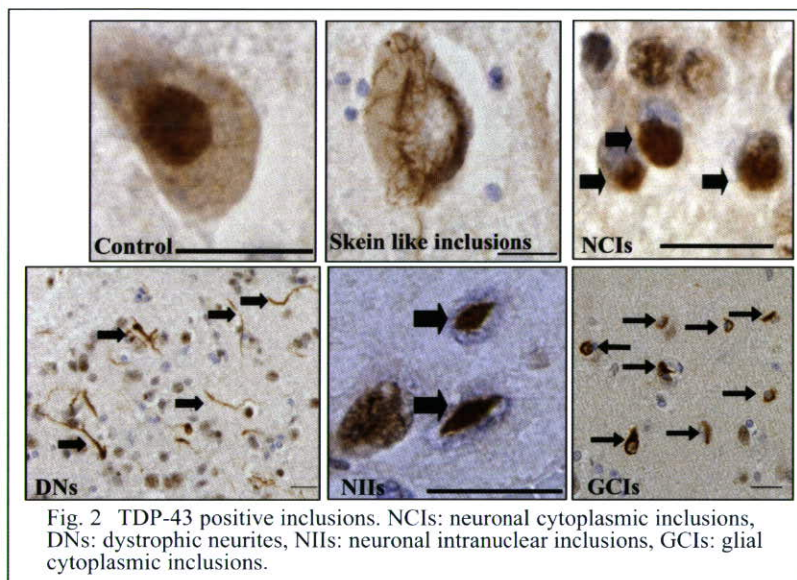
筋萎縮性側索硬化症と前頭側頭葉変性症のユビキチンとTDP-43による再評価

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

所属: 愛知医科大学加齢医学研究所 氏名: 橋詰良夫

筋萎縮性側索硬化症、認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症、原発性側索硬化症、前頭側頭葉変性症のユビキチン陽性封入体はTDP-43陽性を示し、TDP-43の凝集を共通基盤とする広いスペクトラムの疾患である可能性が示唆され、ALS解明の新たな手懸かりが生まれた。



Tau-negative, synuclein-negative, ubiquitin-positive neuronal inclusions, neurites and intranuclear inclusions

Proteinopathy of TDP-43 (Arai BBRC 2006)

Fig.3

解説

Fig.1 筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、認知症を示す湯浅三山型ALS ALS-D、原発性側索硬化症の一部、tau陽性のPick嗜銀球を伴わないいわゆる非定型Pick病、そして認知症を前景とした前頭側頭葉変性症、これらの疾患は、病理学的にタウ陰性、シヌクレイン陰性でユビキチンにのみ陽性を示す神経細胞内封入体や神経突起を示すことからFTLD-Uと総称して、共通した分子生物学的基盤を持つ疾患のスペクトラムではないかとわれわれは推測していた、ユビキチン化された蛋白の本体は長い間未解明であった。昨年本邦のAraiら、Neumannらによってユビキチン化された蛋白がTDP-43であることが同定された。

Fig.2 ALS、ALS-D、PLS、FTLDまでの疾患におけるTDP-43蛋白の凝集を免疫組織学的に検討した。TDP-43は核たんぱくであり正常では核内に微細顆粒状に陽性に染色される。ALSやALS-Dの下位運動ニューロンのskein-like inclusions、ALS-DやFTLDの脳皮質にみられる神経細胞胞体内封入体(NCIs)、変性神経突起(DNs)、神経細胞核内封入体(NIs)、オリゴデンドログリア内封入体(GCs)はすべてTDP-43陽性を示した。

Fig.3 TDP-43陽性封入体はALS、ALS-D、PLS、FTLD-Uなど広いスペクトラムの疾患に形成されており、これらの疾患はTDP-43蛋白の変性を共通基盤とするTDP-43 proteinopathyととらえられる。TDP-43蛋白の同定はALS解明への新たな手懸かりになると考えられる。

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：順天堂大学医学部脳神経内科 服部信孝

分担研究者研究課題：パーキンソン病の発症機序と治療

1. 研究目的

パーキンソン病は原因不明の変性疾患で患者数も多く、補充療法が主体で未だ根治療法はない。さらに最近では運動障害のみならず、認知症、自律神経症状、鬱などの非運動症状が出現することが報告されており、また進行するとすくみ足など薬物治療に反応しない症状が出現することも注目されている。よって疾患の進行を阻止できるような治療の開発が急務である。そのためパーキンソン病の発症機序を解明することと細胞死に関わる要因について検討し、それらを制御するような新しい治療法を開発することを研究目的とする。

2. 研究方法

1) lipopolysaccharide (LPS) の作用機序について検討する。

2) 正常型 UCH-L1、及び家族性 PD である PARK5 型の変異 Ile93Met を持つ UCH-L1 の Tg マウスの中脳黒質において、rAAV を用いて α -synuclein を過剰発現させ、ドパミンニューロンに対する影響を調べた。また同様の方法で、自然発症型 UCH-L1 欠損マウスである gad マウスにおいて検討を行った。

3) Park8 である遺伝性パーキンソン病の遺伝子産物 LRRK2 の細胞内局在を検討した。

4) Park9 の細胞内局在を検討した。

（倫理面への配慮）

動物モデル実験に関してはすべて動物実験委員会の承諾を受けている。

3. 研究結果及び考察

1) C57BL/6 マウスにおいて、LPS 1 及び 3 μ

g/ μ L/site を片側黒質内に投与することにより、vehicle を投与した反対側と比較して投与 7 及び 14 日後に黒質における TH 陽性細胞（ドパミン神経細胞のマーカー）の減少及び Iba1 陽性細胞（ミクログリアのマーカー）の増加が認められた。このことは、LPS による黒質における炎症反応のメカニズム解明は、パーキンソン病の病態の解明及び治療ターゲットの探索に有用であると考えられる。

2) rAAV- α -synuclein の投与 4 週後、Ile93Met 型 UCH-L1 の Tg マウスにおいて、黒質ドパミンニューロンの有意な脱落が確認された。正常型 UCH-L1 の Tg マウス、及び non-Tg マウスではこのような脱落は顕著ではなかった。この結果は 3 ヶ月齢、及び 12 ヶ月齢の Tg マウスで確認された。一方、gad マウスにおいては、コントロール群と比べ変化しなかった。

3) LRRK2 は脂質ラフトに存在していた。

4) Park9 の遺伝子産物 ATP13A2 の変異型では全て点変異であっても小胞体内に局在していた。

4. 評価

1) 達成度について

論文発表や国際会議での発表など積極的に活動出来た。成果は寿分あったと確信している。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

3 年間当会にて発表した論文がすべて一流論文に掲載された。国際学会でも高く評価され、今後のパーキンソン病治療研究に多いに貢献すると期待される結果を得た。

3) 今後の展望について

黒質神経変性の原因究明に向けて前進したと言える。更に神経保護薬の開発に向けて活動が始まっている。

4) 研究内容の効率性について
 比較的短期間に世界と熾烈な競争のなかで
 このような有用な結果が得られたことは非
 常に効率性が高いものと判断する。

5. 結論

パーキンソン病の発症機序と治療に関する
 研究で、臨床上重要な感染症と病気の進行
 が caspase 11 の動態と関連することを示し
 た。UCH-L1 変異が gain-of-function 効果
 であることが示された。また遺伝性 PD の
 遺伝子産物の局在が lysosome や脂質ラフ
 トに存在している事がわかった。この細胞
 内局在が病態解明に大きなヒントなること
 が予想される。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表	30 件
原著論文による発表	30 件
それ以外 (レビュー等) の発表	80 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

服部信孝(順天堂大学 脳神経内科),【薬物と神
 経筋障害 診断と治療の進歩】薬物副作用
 による神経・筋障害 抗パーキンソン薬の副作
 用, 日本内科学会雑誌 96 巻 8 号
 Page1614-1620(2007.08)

学会発表

服部信孝、ミトコンドリア機能障害と神経変性、
 合同年会 第 29 回日本生物学的精神医学
 会 第 37 回日本神経精神薬理学会、札幌、
 2007 年 7 月 12 日

服部信孝、ミトコンドリア異常と精神疾患、
 Neuro2007(第 30 回日本神経科学大会・第 50
 回日本神経化学学会大会・第 17 回日本神経
 回路学会大会)、パシフィコ横浜、2007 年 9 月
 11 日

2) 海外

口頭発表	36 件
原著論文による発表	80 件
それ以外 (レビュー等) の発表	50 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

Machida Y, Chiba T, Takayanagi A, Tanaka Y,
 Asanuma M, Ogawa N, Koyama A,
 Iwatsubo T, Ito S, Jansen PH, Shimizu N,
 Tanaka K, Mizuno Y, Hattori N: Common

anti-apoptotic roles of parkin and
 alpha-synuclein in human dopaminergic
 cells. *Biochem Biophys Res Commun*
 332:233-240, 2005

Nishioka K, Hayashi S, Farrer MJ, Singleton
 AB, Yoshino H, Imai H, Kitami T, Sato K,
 Kuroda R, Tomiyama H, Mizoguchi K,
 Murata M, Toda T, Imoto I, Inazawa J,
 Mizuno Y, Hattori N: Clinical
 heterogeneity of alpha-synuclein gene
 duplication in Parkinson's disease. *Ann*
Neurol. 59:298-309, 2006

Sato S, Chiba T, Sakata E, Kato K, Mizuno Y,
 Hattori N, Tanaka K: 14-3-3 eta is a novel
 regulator of parkin ubiquitin-ligase.
EMBO J 25:211-221, 2006

Hatano T, Kubo S, Imai S, Maeda M, Ishikawa
 K, Mizuno Y, Hattori N. Leucine-rich
 repeat kinase 2 associates with lipid rafts.
Hum Mol Genet. 16:678-690, 2007

学会発表

Hattori N, Clinical Features and Molecular
 mechanisms of Nigral Neuronal Death in
 Parkinsonism with parkin Gene Mutation
 (PARK2), department of Neurology National
 Taiwan University Hospital College of
 Medicine National Taiwan University,
 Taiwan, 2007.4.7

Hattori N, Pathogenesis of PD: insight obtained
 from inherited PD, ADPD Korea Japan Joint
 Meeting, Korea, 2007.4.14

Hattori N, Protein Degradation System in
 Parkinson's disease, the 19th Annual
 Meeting of KSMCB, Korea, 2007.10.19

Hattori N, The role of ubiquitin - proteasome
 system in Parkinson's Disease Duration of
 Lecture, 1st Asian and Oceania Parkinson's
 Disease and Movement Disorders Congress,
 Singapore, 2007.10.21

Hattori N, Molecular Genetics & Biology in
 Parkinson's Disease: Concepts, Approach
 & Methodology, 1st Asian and Oceania
 Parkinson's Disease and Movement
 Disorders Congress, Singapore, 2007.10.22

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

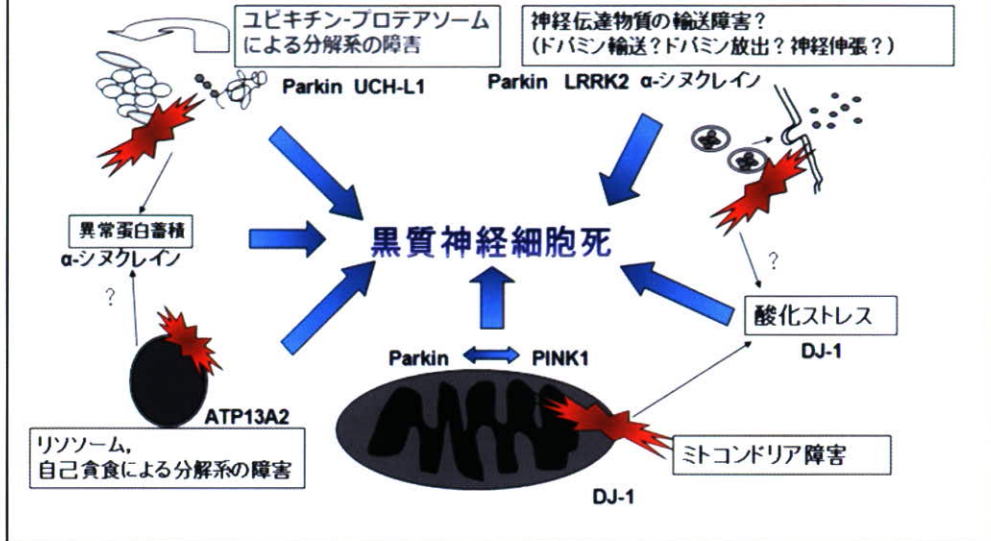
1. 特許取得	なし
2. 実用新案登録	なし
3. その他	なし

パーキンソン病の発症機序と治療

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

所属順天堂大学医学部脳神経内科 氏名 服部信孝



遺伝性パーキンソン病(遺伝性PD)の原因遺伝子産物の機能解析は病態メカニズムとして上図に示すような酸化ストレス、ミトコンドリア機能低下、ドパミン放出機能低下、異常蛋白蓄積、ユビキチン・プロテアソーム蛋白分解系およびリソソーム分解系の障害の関与が示唆される。孤発型においても、ミトコンドリア機能低下が指摘されており、両者の発症には共通機構の存在が予測される。本課題は、遺伝性PDの発症メカニズムにおける共通機構を明らかにすることを目的に新規に同定された遺伝性PD遺伝子、Park9の原因遺伝子産物ATP13A2の細胞内局在を検討した。その結果変異型は小胞体に局在を認めた。さらにPark9の遺伝子産物は欠失変異と点変異では同じ局在を示し、病的変異機構にERストレスの関与が推定された。これまでに報告されている遺伝性PDの原因遺伝子産物 α -synuclein, LRRK2、そしてparkinは脂質ラフトに局在していることが報告されており膜輸送やシグナル伝達の障害が神経変性を惹起する可能性が示唆された。さらに遺伝性PD、Park5の原因遺伝子であるUCH-L1はトランスジェニックマウスにおいて α -synucleinの過剰発現による毒性を高めることが報告できた。この結果は α -synucleinの過剰発現が少なからずとも細胞死に繋がる事を見だし、その毒性はUCH-L1の変異型で増強される事が明らかになった。

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：都立神経病院 林 秀明

分担研究者研究課題

呼吸筋麻痺を越えた ALS の全体像を臨床的病理学的に明らかにしていくこと

1. 研究目的

呼吸筋麻痺までの臨床病理像を ALS の全体像とした「今までの ALS 観」から、呼吸筋麻痺を越えて TLS も含めて ALS の全体像を考える「新しい ALS 観」で ALS を捉え直す。

2. 研究方法

TPPV 及び PEG で呼吸筋麻痺や延髄筋麻痺を越えて療養している患者の継続的な臨床所見と神経生理学的方法で残存運動機能障害の特徴を検討した。

3. 研究結果及び考察

当院の 93 例の TPPV 例の全臨床経過をおった運動系麻痺の組み合わせから《3つの ALS 臨床型》を分類し、TPPV 後の予後判定にも有用であった。核上性運動機能障害と臨床症状との関連について神経生理学的に、呼吸運動系を横隔膜 MEP で、TLS を含めた知覚障害を SEP で検討し、運障害の代償過程が働いていることが示唆された。

4. 評価

1) 達成度について

呼吸筋麻痺後の症例の蓄積から残存している臨床像分析としての神経生理学的な手法の chronological な分析と障害されにくい外眼運動系障害の症候学的分析は今後の課題としていきたい。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

臨床的所見は、欧米では極めて症例が少なく、日本で積極的に取り組む課題である。日本で多い呼吸筋麻痺後の TPPV 患者の日本で増加している TPPV 患者の半数以上が在宅呼吸療養であり、医療者だけでなく、患者／家族にとっても《3つの ALS 臨床型》分類は、TPPV 後の予後を含めた実践に意義ある成果の一つである。

3) 今後の展望について

今後は、TLS を含めた ALS の全臨床経過からの「新しい ALS 観」での取り組みは、ALS の原因究明だけでなく、患者・家族の療養ケアの面からも必須の課題に含めていかなければならない。

4) 研究内容の効率性について

実際の進行する運動障害の特徴は、生きるために必須のコミュニケーションを維持していく時にも生かされている。随意運動系障害の特徴を基に新たな分類法の提案、TLS の全国的な実態を把握することができた。

5. 結論

呼吸筋麻痺を越えた ALS 患者の医学、医療、療養ケアは、欧米を越えて日本が最も多くの実践を行っているために、日本から「新しい ALS 観」が。全国的に「新しい ALS 観」の視点の取組で、世界に普遍的に発症している ALS の医学／医療及び療養ケアに取組んでいくことは日本の課題と考える。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表	1 件
原著論文による発表	1 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: 清水俊夫、花岡拓哉、林秀明、井上仁、今村和広、小柳清光: 神経難病患者における経皮内視鏡的胃瘻造設術の最近の動向 - 対症疾患、合併症、予後についての検討 - 臨床神経、47:565-570, 2007.

学会発表: Hayashi H: The long-term communication strategy in patients with TPPV throughout the total course of ALS.

17th International symposium on ALS/MND, Yokohama, Japan, November 30-December 2, 2006.

2) 海外

口頭発表	1 件
原著論文による発表	1 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: Sugaya K, Matasubara S, Kagamihara Y, Kawata A, Hayashi H (2007) Polyglutamine expansion mutation yield a pathological epitope linked to nucleation of protein aggregate: Determination of Huntington's disease onset. PLoS ONE 2(7):e635.

Doi:10.1371/journal.pone.0000635

学会発表: Hayashi H: Tracheostomy positive pressure ventilation in ALS patients.

10th International Conference on Home Mechanical Ventilation, Lyon in France, April 8-9, 2005.

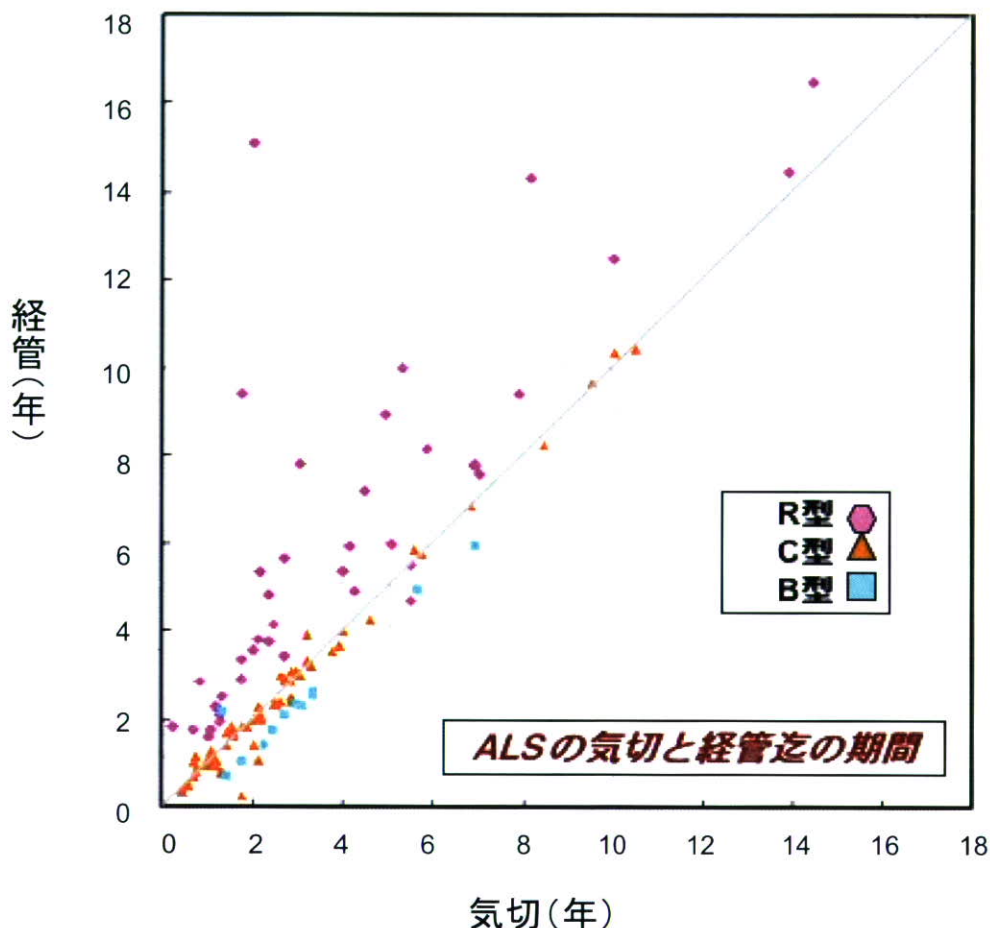
7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

ALSの全臨床・病理像(“新しいALS観”) からの《3つのALS臨床型》(C型、B型、R型)

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

東京都立神経病院 林 秀明



随意運動系を四肢、延髄(橋筋群を含む)、呼吸、外眼運動系の4つに分け、最初の運動系麻痺から6ヶ月間に生じる運動系麻痺の組み合わせから、**複数運動系同時麻痺型(C型)**、**延髄運動系先行麻痺型(B型)**、**呼吸運動系先行麻痺型(R型)**の《3つのALS臨床型》に分けた。当院の93例のTPPV 中で、R型:41%、C型: 49%、B型: 10 %で、図のように、R型 の呼吸筋麻痺後から嚥下筋麻痺になるまでの期間は経過が長い傾向が認められる。

このことは、ALS患者の41% (R型)は、暫定的に呼吸不全時に嚥下筋麻痺までNIPPVが使用できることを示している。しかし、NIPPVは「A Life support measure」でないので、TPPVへの移行が遅れないように留意すべきである。(上図「ALSの気切と経管迄の期間」)

全国調査でALS患者数は、TPPV患者の13%(89/673)に認められた。

4つの運動系の麻痺を経過観察できたALS患者の38例中、早くに複数の運動系が麻痺するC型が71%で最も多く、呼吸筋麻痺後5年以内になる比率が78%であった。このことは最初の運動系麻痺から6ヶ月後に判定できる《3つのALS臨床型》は、TPPV後の早期予後判定に有用な臨床分類と考えられる。

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：東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 水澤英洋

分担研究者研究課題

脳血管内皮細胞への siRNA を用いた遺伝子治療および酸化ストレスが神経変性疾患の病態生理に及ぼす影響

1.研究目的

1) 神経変性疾患の病態生理において血液脳関門(BBB)は重要な役割を果たすため、その制御に short interfering RNA (siRNA) による脳血管内皮細胞(BCEC)の内在性遺伝子の抑制効果を in vivo で検討する。2) 酸化ストレスが神経変性疾患の病態生理に及ぼす影響をビタミンEを欠損させることにより検討する。

2.研究方法

1) BBBにおける輸送タンパクでBCECに発現する organic anion transporter 3 (OAT3)に対する siRNA を hydrodynamics 法で静注し、OAT3 の in vivo 輸送機能評価を Brain Efflux Index(BEI)法で行った。

2) MPTP 投与によるパーキンソン病モデルマウスや変異 APP を過剰発現するアルツハイマー病モデルマウス (APP^{sw}) に vitamin E 輸送タンパク (α TTP) をノックアウトすることによる中枢神経への vitamin E 欠損の影響を検討した。

(倫理面への配慮)

マウスを用いた動物実験は東京医科歯科大学の動物実験委員会の規定に基づいて、動物愛護に留意して行った。

3.研究結果及び考察

1) hydrodynamics 法での siRNA の静脈注射により、BCEC における OAT3 の排出能抑制効果を in vivo で確認できた。

2) α TTP ノックアウトマウス (*Ttpa*^{-/-}) に MPTP を投与し、パーキンソン病モデルマウスを作製したが、線状体ドーパミン含有量や黒質 TH 陽性細胞数に有意差を認めなかった。一方、*Ttpa*^{-/-}APP^{sw} マウスは APP^{sw} マウスと

比し、認知機能低下の増悪を認め、大脳 A beta も増加した。

4.評価

1) 達成度について

当初の研究目的はほぼ達成されたと考える。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

これらの業績はすべて欧米の英文雑誌に出版され、国際的に高く評価された。さらに、さまざまな応用が考えられる siRNA の有用性や、サプリメントとして安全性が確立しているビタミンEの安全性から社会的意義も大きいと考えられる。

3) 今後の展望について

Hydrodynamics 法以外のより侵襲の少ない方法での BBB へのデリバリー方法を考案することにより、具体的な臨床応用を考える。vitamin E 欠損による認知機能障害増悪の機序を明らかにしてアルツハイマー病の治療薬を考える。

4) 研究内容の効率性について

効率よく研究成果が上げられた。

5.結論

1) siRNA を BCEC に in vivo で導入することにより、BBB の機能を変化させることに成功した。

2) Vitamin E 欠損による脂質過酸化は、マウスの MPTP 感受性には影響を及ぼさないが、アルツハイマー病モデルマウスの認知機能を増悪させた。

6.研究発表

1) 国内

口頭発表	16 件
原著論文による発表	0 件
それ以外 (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

1. 水澤英洋: RNA 干渉 神経疾患治療の新しいテクノロジー. *神経研究の進歩* 49(6): 915-920, 2005

学会発表

1. 横田隆徳、水澤英洋: 脳血管内皮をターゲットとした siRNA による脳虚血の遺伝子治療. 第 31 回日本脳卒中学会総会 (横浜) 2006.3.19-20
2. 仁科一隆、横田隆徳、日野太郎、寺崎哲也、水澤英洋: 脳血管内皮細胞への siRNA の in vivo デリバリー法の検討. 第 47 回日本神経学会総会 (東京) 2006.5.11-13

2) 海外

口頭発表	2 件
原著論文による発表	6 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

1. Li Y, Yokota T, Gama V, Yoshida T, Gomez JA, Ishikawa K, Sasaguri H, Cohen HY, Sinclair DA, Mizusawa H, Matsuyama S. Bax-inhibiting peptide protects cells from polyglutamine toxicity caused by Ku70 acetylation. *Cell Death Differ* 14; 2058-67, 2007
2. Yokota T, Iijima S, Kubodera T, Ishii K, Katakai Y, Ageyama N, Chen Y W, Lee YJ, Unno T, Nishina K, Iwasaki Y, Maki N, Mizusawa H, Akari H. Efficient regulation of viral replication by siRNA in a non-human primate surrogate model for hepatitis C. *BBRC* 361:294-300, 2007
3. Yokota T, Sasaguri H, Yamada H, Unno N, Yamamoto T, Kubodera T, Anzai M, Mitani T, Mizusawa H: Increase of disease duration of amyotrophic lateral sclerosis in a mouse model by transgenic small interfering RNA. *Arch Neurol* 64; 145-146, 2007
4. Hino T, Yokota T, Ito S, Nishina K, Kang Y-S, Mori S, Hori S, Kanda T, Terasaki T, Mizusawa

H: In vivo delivery of small interfering RNA targeting brain capillary endothelial cells. *BBRC* 340: 263-267, 2006

5. Ohkubo T, Sakasegawa Y, Toda H, Kishida H, Arima K, Yamada M, Takahashi H, Mizusawa H, Hachiya NS, Kaneko K: Three-repeat tau 69 is a major tau isoform in laser-microdissected Pick bodies. *Amyloid*. 13(1): 1-5, 2006
6. Nishida Y, Yokota T, Takahashi T, Uchihara T, Jishage K, Mizusawa H: Deletion of vitamin E enhances phenotype of Alzheimer disease model mouse. *BBRC* 350(2006): 530-536, 2006
7. Saito Y, Yokota T, Mitani T, Ito K, Anzai M, Miyagishi M, Taira K, Mizusawa H : Transgenic small interfering RNA halts amyotrophic lateral sclerosis in a mouse model. *JBC* 2005 ; 280(52): 42826-42830
8. Kubodera T, Yokota T, Ishikawa K, Mizusawa H. A new RNAi strategy for selective suppression of mutant allele in polyglutamine disease. *Oligonucleotide* 2005; 15: 298-302

学会発表

1. Yokota T, Sasaguri H, Saito Y, Anzai M, Mitani T, Mizusawa H. Transgenic siRNA halts ALS in mouse model. 36th Ann Meeting of Soc for Neuroscience, Atlanta, Oct 18, 2006.
2. Yokota T., Mizusawa H. Transgenic siRNA halted amyotrophic lateral sclerosis in a mouse model. The 11th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy, Tokyo, Japan, 2005, July 30.

7.知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得
横田隆徳,西田陽一郎,水澤英洋,寺崎哲也 : A-β の排泄機構の機能低下によるアルツハイマー病の新規モデル非ヒト動物. 国際出願日 : 2006,4,17. 国際出願番号 : PCT/JP2006/308085. 国際公開日 : 2006,10,26 . 国際公開番号 : WO2006/112449
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

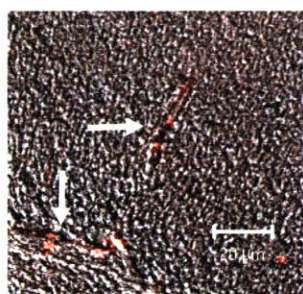
静注siRNAで脳血管内皮細胞のトランスポーターの抑制に成功

難治性疾患克服研究事業

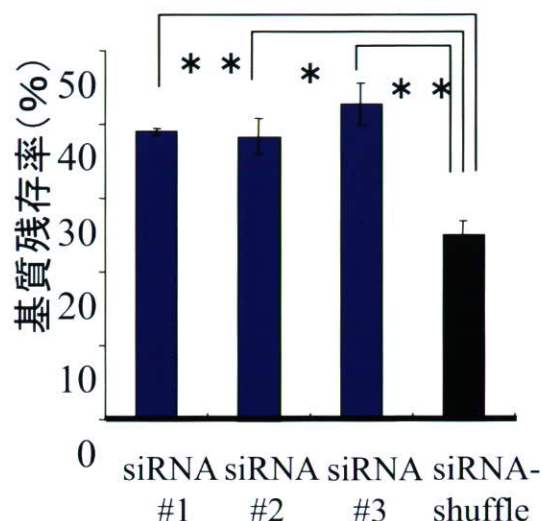
神経変性疾患に関する調査研究班

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野 水澤英洋

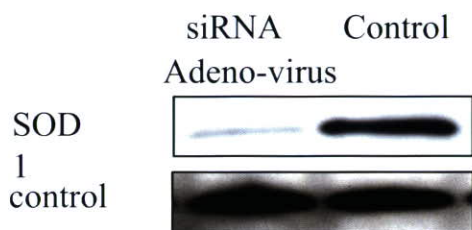
siRNA incorporation



In vivo BBB transporter assay



WB of vascular fraction



神経疾患の治療では常に血液脳関門(BBB)が大きな障壁である。我々は、既にSOD1を標的としてBBBの主要構成要素である脳血管内皮細胞にまでsiRNAを導入することに成功している。脳血管内皮細胞の輸送タンパクである organic anion transporter 3 (OAT3)に対するsiRNAを作製し、hydrodynamics法で静注しOAT3のin vivo輸送機能をBrain Efflux Index(BEI)法で評価したところ、明瞭かつ有意な抑制効果を認めた。

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：日本大学医学部 内科学系 神経内科学分野 水谷智彦

分担研究者研究課題

パーキンソン病 (PD) における遂行機能障害の評価とその影響要因についての研究

1.研究目的

認知症を呈さない PD 患者でも認識障害がしばしばみられ、その主体は遂行機能障害であるとされている。しかし、この遂行障害の影響要因についての詳細な報告はなく、多変量ロジスティック解析で検討した報告はないため、この点を検討することを目的とした。

2.研究方法

- ・対象は、自施設を受診した一連の PD 患者 146 名のうち、同意の得られた 106 名である。
- ・方法は、PD 患者に対し、薬効を含む臨床病歴の聴取、神経学的診察、頭部 MRI 検査、「遂行機能障害症候群の行動評価 (Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome: BADS)」と Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) とによる評価をそれぞれ行った。
- ・多変量ロジスティック解析により、遂行機能障害に影響を与え得る因子を分析した。

(倫理面への配慮)

文書による同意を得られた PD 患者に対してのみ、本研究を行った。

3.研究結果及び考察

- ・臨床病歴・神経学的診察・頭部 MRI 検査から、PD として典型的でない 10 名を除いた 96 名を検討した。
- ・UPDRS の総得点が遂行機能障害の独立した危険因子であった。UPDRS のうちでも、part II (日常生活動作の障害) が危険因子であったが、part III (運動機能障害) は有意ではなかった。遂行機能障害を呈した患者は呈さない患者よりも BADS のすべての検査項目で有意に得点が低く、また、PD

の重症度と共に低下していた。遂行機能障害は PD の重症度を悪化させ、とくに日常生活障害に関して目立っていた。認知症を呈さない PD 患者では様々な程度で遂行機能障害を呈した。遂行機能障害の種々の要素は、PD の重症度とともに低下していたが、その障害パターンは患者により様々であった。

- ・本研究は PD における遂行機能障害を多変量ロジスティック解析でおこなった初めての報告である。

4.評価

1) 達成度について

本研究の成果は、Movement Disorders という国際誌に採択され、2008 年に出版されることになっている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

- ・PD は、比較的多くみられ、我が国を含む高齢化社会が進む世界各国で今後とも徐々に患者数が増加していく疾患である。
- ・レボドパを含む抗 PD 薬により PD の運動症状が比較的良好にコントロールされ、PD 患者の平均寿命が長くなっている現在、認知症を含む認識障害が目立ってきており、これに対する有効な治療の開発が急務となっている。
- ・本研究の成果は、認知症を含む認識障害の病態機序を解明するものであり、これにより治療法が開発されれば、PD 患者の ADL は改善し、また、患者の家族の負担を軽減することにもなり、本研究の社会的意義は大きい。

3) 今後の展望について

本研究から、遂行機能障害は PD の運動障害

であるドパミンの欠乏ではなく、他の神経化学的障害によって起きている可能性が示唆される。本研究の成果は、この方面から PD に対する更なる治療を開発するのに有用であると考えられる。

4) 研究内容の効率性について

本研究は多数の PD 患者に対し、11 人の神経内科医、3 人の神経心理士、1 人の統計の専門家が共同して行った学際的な研究であり、チームワークがよく、すべて自施設の間で行ったものであり、広範な研究である割には効率的に研究が行えたものと考えている。

5. 結論

本研究は、PD の遂行機能障害に対する影響要因を多変量ロジスティック解析を用いて初めて解析した結果、PD の遂行機能障害の独立した影響要因は、UPDRS の総得点であった。UPDRS の中でも、生活動作障害である part II が有意の影響因子であり、運動障害を表す part III が有意でなかったことは、PD の遂行機能障害がドパミン欠乏以外の神経化学的異常によって起きている可能性を示唆している。

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

- 1) 水谷智彦: アルコール性小脳変性症. 神経内科 62 (5):445-449, 2005
- 2) 南 正之, 水谷智彦: パーキンソン病と鑑別すべき変性疾患. レビー小体型痴呆 92 (5): 784-787, 2004

学会発表

- 1) 亀井 聡, 原 元彦, 芹沢 寛, 石風呂素子, 川原律子, 高木有紀子, 村上正人, 水谷智彦: Parkinson 病の重症度と遂行機能障害の評価との関連. 第47回日本神経学会総会. 東京, 2006年5月
- 2) 亀井 聡, 芹沢 寛, 原 元彦, 小川克彦, 石風呂素子, 高木有紀子, 村上正人, 水谷智彦: 多変量解析による Parkinson 病(PD)

における認知症の影響要因の検討. 第48回日本神経学会総会. 名古屋, 2007年5月

2) 海外

口頭発表(日本での国際学会を含む)	2 件
原著論文による発表	2 件
それ以外 (レビュー等) の発表	1 件

論文発表

- 1) Ogawa K, Mizutani T, Uehara K, Suzuki Y, Minami M: Neuronal expression of α B crystallin (α BC) in the pseudohypertrophy of the inferior olives. J Neuropathol Exp Neurol 64: 464 (abstract), 2005
- 2) Shibata N, Kawaguchi M, Uchida K, et al.: Protein-bound crotonaldehyde accumulates in the spinal cord of superoxide dismutase-1 mutation-associated familial amyotrophic lateral sclerosis and its transgenic mouse model. Neuropathology 27:49-61, 2007
- 3) Kamei S, Hara M, Serizawa K, Murakami M, Mizutani T, Ishiburo M, Takagi R, Kawahara Y, Ogawa K, Yoshihashi H, Shinbo S, Suzuki Y, Shinozuka M, Morita A, Hirayanagi K. Executive dysfunction using behavioral assessment of the dysexecutive syndrome in Parkinson's disease. Movement Disorders 2008 (in press)

学会発表

- 1) Ogawa K, Mizutani T, Uehara K, Suzuki Y, Minami M: Neuronal expression of α B crystallin (α BC) in the pseudohypertrophy of the inferior olives. 81st Annual Meeting of American Association of Neuropathologists, Arlington, VA, USA, 2005 年 6 月
- 2) Kamei S, Hara M, Serizawa K, Murakami M, Mizutani T, Ishiburo M, Takagi R, Kawahara Y, Ogawa K, Yoshihashi H, Shinbo S, Suzuki Y, Shinozuka M, Morita A, Hirayanagi K: Evaluation of predisposing factors for the executive dysfunction in Parkinson's disease using a multiple logistic regression analysis. Xth International Congress of Movement Disorder, Kyoto, 2006 年 10 月

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。

パーキンソン病 (PD) における遂行機能障害の評価とその影響要因についての研究

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 日本大学医学部 内科学系 神経内科学分野 水谷智彦

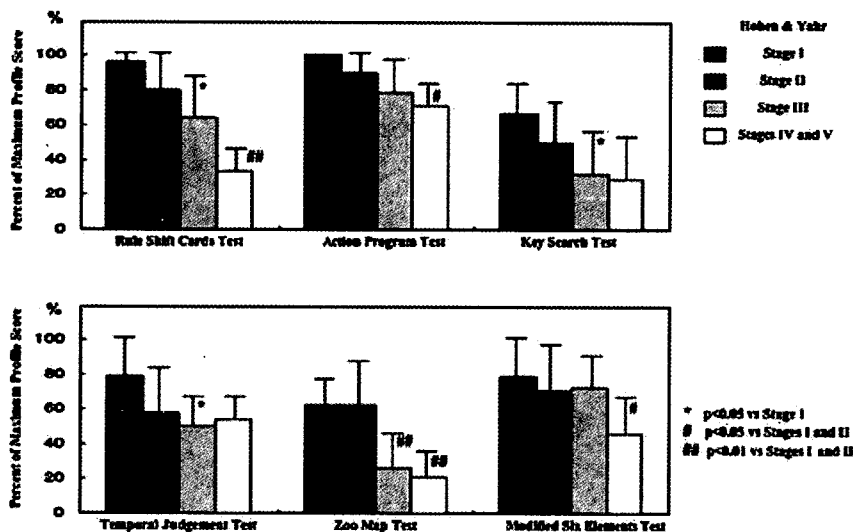


Fig. 1 Mean (Standard deviation) percentage of the maximum possible score on each profile of the BADS for patients with different Hoehn & Yahr stages of non-demented PD.

Movement Disorders
2008 (in press)

本研究は、自施設を受診した一連のPD患者146名のうち検討条件に合致した96名のPD患者の遂行機能障害を「遂行機能障害症候群の行動評価 (Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome: BADS)」と Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) とによって評価し、影響要因を多変量ロジステック解析を用いて初めて解析した。その結果、PDの遂行機能障害の独立した影響要因は、UPDRSの総得点であった。UPDRSの中でも、生活動作障害であるpart IIが有意の影響因子であり、運動障害を表すpart IIIが有意でなかったことは、PDの遂行機能障害がドパミン欠乏以外の神経化学的異常によって起きている可能性を示唆している。レボドパを含む抗PD薬によりPDの運動症状が比較的良好にコントロールされ、PD患者の平均寿命が長くなっている現在、認知症を含む認知障害が目立ってきており、これに対する有効な治療の開発が急務となっている。

本研究の成果は、認知症を含む認知障害の病態機序を解明するものであり、これにより治療法が開発されれば、PD患者のADLは改善し、また、患者の家族の負担を軽減することにもなり、本研究の社会的意義は大きい。

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：東京都老人総合研究所・高齢者ブレインバンク 村山繁雄

協力研究者：東京都老人医療センター病理（神経病理）齊藤祐子、高齢者ブレインバンク：仙石鎌平、池村雅子、崎山快夫、初田裕幸、足立正、山寺みさき、東京都老人医療センター神経内科：金丸和富、同放射線科：徳丸阿耶、東京都老人総合研究所ポジトロン研究施設：石井賢二

分担研究者研究課題

パーキンソン病の臨床・病理学的研究

1. 研究目的

パーキンソン病を中核とするレビー小体病を、全身疾患として位置づけ、老化関連変性疾患における意義を、臨床・病理学的に明らかにする。

2. 研究方法

在宅高齢者支援、専門総合救急病院の連続開頭剖検例よりなる、高齢者ブレインバンク例を、中枢・末梢神経レビー小体病変を、抗リン酸化 α シヌクレイン抗体を用いた免疫組織化学で網羅的に検索することで、末梢自律神経系の代表としての副腎、初期臨床症状としての嗅覚との関連での嗅球病変について、レビー小体病における位置づけについて、検討した。

（倫理面への配慮）

これら両研究は、東京都老人医療センターの剖検承諾書の範囲内である。また、対象者の死の尊厳と、対象者のご遺族の同意の下に研究が遂行可能である点を十分配慮の上、遂行した。

3. 研究結果及び考察

副腎のレビー小体病理については、全身の中で単独に出現する症例が少数ながら存在することが明らかとなった。また、パーキンソン病では全例に出現がみられ、レビー小体型認知症では、アルツハイマー病変を伴う例の一部で、出現がみられないことが明らかとなった。副腎のみにレビー小体が出現する症例

の存在は、末梢自律神経系に局限した症状を呈する、レビー小体型自律神経不全症の存在の形態基盤を提供するだけでなく、レビー小体病の分布が、症例毎に大きく異なることを示す所見と考えられる。また、レビー小体の分布は併存するアルツハイマー病変（AD）の影響を受け、中枢神経系優位にシフトする可能性が示唆された。

嗅球の病理学的検討では、レビー小体病理は初期から高頻度に出現し、全身の中で嗅球にのみレビー小体を認める例が少数ながら存在することが明らかとなった。また、嗅球内で、二次嗅覚構造（mitral, tuft, perigranular cell）より、三次嗅覚構造（前嗅覚：AON）に広がる傾向を示すが、後者の病変は、AD合併により促進されることが明らかとなった。この結果は、レビー小体病における、嗅球の初期病変としての位置づけを明らかにしただけでなく、病変の進展方向と、AD病変の関与を示す点が重要である。

4. 評価

1) 達成度について

副腎については、紙上発表を終了したが、嗅球については投稿準備中であり、今年度終了までの達成を目指している。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

レビー小体病を全身疾患として捉えることの提唱は、学術的には、老化性変性疾患中唯一の、末梢自律神経系を侵す疾患であることの、神経病理学的基盤を提供する意味を有し、

同時に高齢者コホートのバイアスの少ない開頭剖検例を全例検討することで、老化全般における意義付けを明らかにすることが可能である点が、日本神経学会、神経病理学会、認知症学会では高い評価を得た。また、国際的にも、国際神経病理学会（2006.9）レビー小体病の診断シンポジウムの、日本神経病理学会推薦シンポジストとして、発表する機会を得、国際的にも認知された。さらに、レビー小体病を他の老化性変性疾患と異なり、全身疾患として位置づける意味は、介護の観点からも重要であり、社会的意義も大きい。

3) 今後の展望について

現在皮膚におけるレビー小体病について、同様に高齢者ブレインバンク例を用いて検討を継続しており、生検診断の可能性を検討中である。

また、前立腺肥大・前立腺癌の手術材料、消化管手術検体を、抗リン酸化 α -シヌクレイン抗体免疫染色で網羅的に検索することで、生前での神経病理学的診断の可能性について、検討することを開始している。

4) 研究内容の効率性について

これらの検討は、必ず結果が得られるものであること、在宅高齢者コホートをほぼ代表する、高齢者ブレインバンクによるアプローチではじめて可能になるものであることの二点で、研究内容の効率性としては、極めて高いと考えられる。

5. 結論

在宅高齢者コホートをほぼ代表する、高齢者ブレインバンク登録例を網羅的に検索することで、以下のふたつの結論を得た。

1. 副腎はレビー小体病の末梢自律神経を代表する臓器として検索することで、レビー小体病の全身における拡がり、他の中枢神経老年性変化の影響について、評価上貴重な情報を提供してくれることが明らかとなった。
2. 嗅球は、レビー小体病の中枢神経進展において、初期病変を代表し、二次嗅覚構造より三次嗅覚構造への進展を示すが、併存するアルツハイマー病変において、進展形式に影響を受けることが明らかとなった。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表 156件
 原著論文による発表 0件
 それ以外（レビュ等）の発表 33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. 村山繁雄, 齊藤祐子, 金丸和富, 徳丸河耶, 石井賢二, 沢辺元司, 愛敬直雄, 原田三枝子, 直井信子 (2005). ブレインバンクの構築と課題. 日本老年医学会雑誌 42, 483-489.
2. 村山繁雄, 齊藤祐子: 【シヌクレイノパチーの臨床と基礎研究】 α -シヌクレイノパチーの病理. Dementia Japan 2007; 21 (04): 15-24.
3. 村山繁雄・齊藤祐子: PDD（認知症を伴うパーキンソン病）とDLB（レヴィー小体型認知症）の臨床と病理. Annual Review 神経病理 2007、中外医学社、東京、p 167-174

学会発表

2) 海外

口頭発表 39件
 原著論文による発表 29件
 それ以外（レビュ等）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. Mitsui J, Saito Y, Momose T, Shimizu J, Arai N, Shibahara J, Ugawa Y, Kanazawa I, Tsuji S, Murayama S: Pathology of the sympathetic nervous system corresponding to the decreased cardiac uptake in 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in a patient with Parkinson disease. J Neurol Sci 2006; 243: 101-104
2. Fumimura Y, Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Ito G, Iwatsubo T, Fukayama M, Mizusawa H, Murayama S: Analysis of the adrenal gland is useful for evaluating pathology of the peripheral autonomic nervous system in Lewy body disease. J Neuropath Exp Neurol 2007; 66: 469-480

学会発表

1. Murayama, S: Pathological diagnostic criteria of Lewy body dementia. Workshop: Diagnostic Criteria, Neurodegenerative Diseases, the 16th International Congress of Neuropathology, San Francisco, Sep. 2006

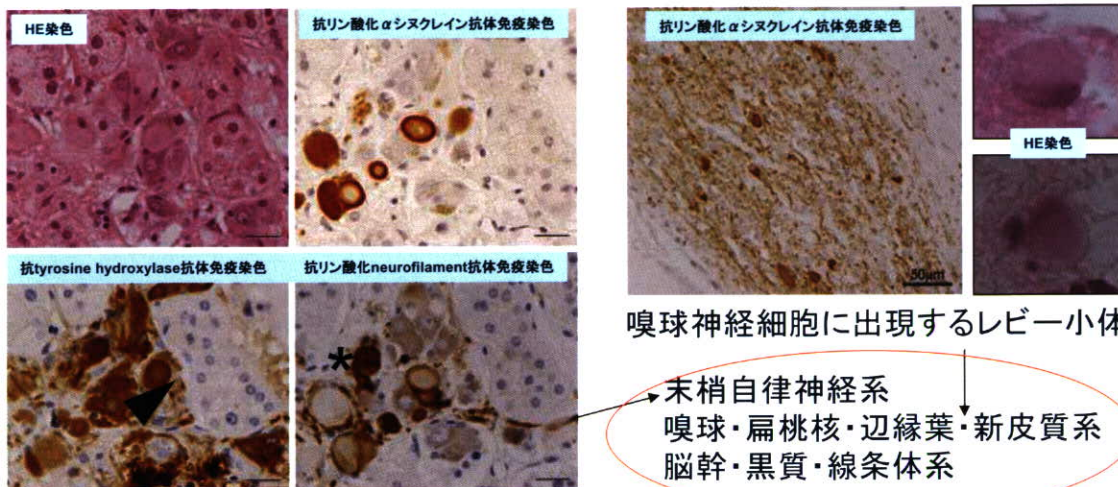
7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他 なし

全身疾患としてのパーキンソン病

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
 東京都老人総合研究所 村山 繁雄

- ・在宅高齢者支援専門総合救急病院連続剖検例 1995～約1,700例
- ・老化性変性型変化を免疫組織学的に網羅的に検索



副腎髄質神経細胞に出現するレビー小体

嗅球神経細胞に出現するレビー小体

末梢自律神経系
 嗅球・扁桃核・辺縁葉
 脳幹・黒質・線条体系

パーキンソン病

解説:パーキンソン病は、脳幹・黒質・線条体系のレビー小体病変に対応する症状に対して臨床病理学的に命名された概念である。しかし、高齢になればなるほど、抗パーキンソン薬の効果は限定的になり、便秘、排尿・嚥下障害等の自律神経障害(末梢自律神経系)、認知機能障害(嗅球・扁桃核・辺縁葉・新皮質系)が生命予後に直接関連を持つようになる。我々は、在宅高齢者支援総合嗅球病院開頭剖検例よりなる、高齢者ブレインバンク登録例を、抗リン酸化 α シヌクレイン抗体免疫染色で網羅的にスクリーニングすることで、パーキンソン病においては、副腎及び嗅球が常に障害されること、それぞれ、自律神経症状、認知障害に対応する病理を代表することを明らかにした。変性型老化性疾患で、全身疾患としての理解をする必要があるのは、パーキンソン病だけであり、内科的総合的な疾患理解に基づく診断・治療・介護が、生命予後改善には必須であることを、在宅高齢者を代表する、多数の剖検例を用いて明らかにした点が、国際的にも高く評価された。

現在、皮膚におけるレビー小体病変の検討を剖検例で継続中で、生検診断の可能性を追求している。

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：国立精神・神経センター武蔵病院 湯浅龍彦

分担研究者研究課題：神経変性疾患の臨床的問題

1. 研究目的

神経変性疾患には幾つかの難病が含まれているが、それぞれが極めて大きな問題に直面している。本研究では、(1)進行性核上性麻痺(PSP)、(2)筋萎縮性側索硬化症(ALS)、(3)パーキンソン病(PD)が抱える問題点の中からより緊急的に重要と思われる課題について検討した。

(1)PSP については、その特異な臨床症状をまとめ、かつ治療戦略を検討した。(2)ALS に関しては、緩和医療への提言をまとめた。(3)PD に関しては、随伴するうつ症状を評価するうつスケールの問題とPDに伴う疼痛の問題を取り上げた。

2. 研究方法

(1)PSP の研究:NHO に所属する施設の協力を得てPSP に係る特異な症状・徴候について集計した。また、治療に関しても全国のNHO 関連施設にアンケート調査した。

(2)ALS に関する研究:ALS 患者83名のうち人工呼吸器を装着せずに死亡した患者の緩和医療の現状を調べた。また、NHO 関連施設の神経内科医に対してALS 緩和医療の現状を調査した。

(3)PD に関する研究：(a)うつスケールの検討：自覚的なうつ症状（憂うつ気分または興味・関心の喪失）を訴えDSM-IVのうつ病性障害を除外したものを対象にした(n=6)。説明と同意を得て少量のPPXを上乗せして行き、投与前から投与後12週までの間、4週間置きに以下の複数のスケールで評価した。(b)パーキンソン病患者の痛みの実態調査：平成19年8月に千葉県パーキンソン病友の会のメンバーの協力を得て、アンケート用紙を郵送(309件)し、痛みの実態調査を行った。

（倫理面への配慮）

患者に直接介入する研究でなく、医師に対する現状調査であって、倫理的な問題は含まない。

3. 研究結果及び考察

(1)PSP の研究:進行性核上性麻痺(PSP)に特異な臨床症候として、易転倒性、眼球運動障害、頸部ジストニア、構音障害、本能的把握反応、摂食行動異常、強迫笑い、精神症状、純粋アキネジアなどがある。近年ではPSPでの神経科学的变化やアルツハイマー病とも共通する前頭葉機能の障害に着目して、コリン作動系の薬剤が検討されている。しかし、cholinesterase 阻害剤を用いた臨床試験では有効性は証明できていない。ムスカリン性アセチルコリン受容体やニコチン性アセチルコリン受容体を刺激する薬剤やコリン作動性神経核である脚橋核を刺激する方法などが検討されている。

(2)ALS に関する研究:ALS に対する疼痛・苦痛緩和治療としては、酸素、非ステロイド系消炎鎮痛剤、抗不安剤、睡眠剤、抗うつ剤、向精神剤、経口・経皮的オピオイド投与、経静脈的オピオイド投与の8項目について検討した。全例で何らかの治療が行われ、平均4項目の治療が施行されていた。上記の項目に対する使用経験の有無と使用に関する意見のアンケート調査の結果より、酸素、非ステロイド系消炎鎮痛剤、抗不安薬に関しては肯定的意見・実際の使用経験とも90%を越えていた。オピオイドでは経口・経皮的では肯定的意見が78%であったが、実際に使用経験があるのは40%であり、経静脈的ではさらに少なかった。

(3)PD に関する研究：(a)UPDRS は、Part I は12週で改善、Part II は8週で改善。運動スコアは動かず。うつスケールBDI は、8週後から有意の改善。構造化面接ハミルトンスケール(SIGH-D)は、4週後から有意の改善。一方POMS は、TDM スコアのみが8週以後に有意に変化。

PDQ-39(QOL)値は、12週後に優位の改善。

[考察と結論]少量のPPXの投与で運動機能に大きな変化がない状態で、3種類のうつスケールと1つのQOLスコアで有意の改善が示された。パーキンソン病のうつスケールとしては、専門の評価者が得られる状況ではSIGH-Dスケールが最適、多忙な外来では自記式のBDIがよく、POMSは不適と判断。

(b)パーキンソン病に伴う慢性疼痛の実態を知る目的で、千葉県パーキンソン病友の会々員にアンケート調査を実施した。

108件の有効回答中、3ヶ月以上続く慢性疼痛を有す者は69名(64%)であった。自覚症状は、腰痛が最多であり、肩こり、関節痛、手足のしびれ、手足の痛みなどがそれに続いた。痛みの性状は、鈍痛や締め付けなどが90件、びりびりや電撃痛などが46件であった。痛みの強さでは、極めて強い痛みを9名(8%)が訴え、痛みの為に不眠になる者が約半数に見られた。線維性筋痛症の診断基準とされる11カ所以上の圧痛点を有す者は3名(2.7%)であった。6割の患者では抗パーキンソン病薬にて痛みが軽快した。

今後、パーキンソン病の慢性疼痛の要因を明らかにし、それぞれの原因に沿った治療法の確立が望まれる。

4. 評価

1) 達成度について

今回はPSP, ALS, PDがそれぞれに抱える大きな問題点を浮き彫りにすることが出来た。

しかし、真の解決は今後の問題であり本研究班の大きな臨床課題である。その意味で、達成度は40%である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

わが国における難病医療の今後の課題を指摘した。わが国独特の問題もあれば、国際的にも残された共通の問題も含む。このようなテーマをおい続けることは社会的にみても大きな意義がある。

3) 今後の展望について

それぞれが質の違う大きな問題を内包していて、研究班で引き続き解決に向けて研究を進めて頂きたい。基礎医学の参加、社会医学の参加も必要となる。

4) 研究内容の効率性について

効率ばかりを追っかけてはいけない。患者が苦しみ問題を地道に取り上げることが一方では大切である。その意味で本研究は効率的でない。

5. 結論

神経難病の現場には多くの未解決の問題が残されている。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表	0 件
原著論文による発表	2 件
それ以外(レビュー等)の発表	1 件

そのうち主なもの

論文発表

松尾秀徳: 進行性核上性麻痺の治療 up-to-date

2005. 医療.59(9); 506-512, 2005

湯浅龍彦, 鎌田正紀, 石川厚: パーキンソン病における熱性ストレス症候群—それはより本質的な問題である—. 医療 61(7), 449-457, 2007

湯浅龍彦, 米谷富美子, 角田博, 西澤舜一: パーキンソン病患者の慢性疼痛について. 医療, 印刷中

学会発表

土井静樹: 筋萎縮性側索硬化症に対する緩和医療; 当院における経験と国立病院機構神経内科医師に対するアンケート調査から. 第79回日本神経学会北海道地方会, 2006

土井静樹: 筋萎縮性側索硬化症に対する緩和医療; 当院における経験と国立病院機構神経内科医師に対するアンケート調査から. 第60回国立病院総合医学会, 2006

2) 海外

口頭発表	0 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

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	

JaCALS

Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research

経過報告

JaCALS 事務局

名古屋大学大学院医学系研究科 祖父江 元

<JaCALS の目的、必要性>

筋萎縮性側索硬化症(ALS)について、近年の診療、ケアおよび福祉行政などにおける進歩、取り巻く環境の変化は著しいが、病因の根本は未解明であり、根本的治療法は開発できていない。

近年、神経栄養因子、フリーラジカルスカベンジャーをはじめとして、各種治療介入研究が行われつつある。今後、治験を効率的に推進するために、本邦のALSの自然歴および進行速度、予後に影響する因子が基礎情報として極めて重要である。これまで我が国では、ALSの自然歴に関する調査は後ろ向きの検討しか行われておらず、ALSFRS-Rなど治療研究の指標として用いられることの多い重症度スケールの推移について大規模に前向きで調査した報告は無い。

一方、予後を変える新規治療法を開発するためには、自然歴を修飾しうる病態関連遺伝子を見付け、その働きを調べていくアプローチがきわめて重要である。その実施のためには、数百～千例単位の遺伝子と臨床情報が組み合わされたサンプルが必要である。日本全国でALSの新規発症は1000～1500人程度、患者数は7000人程度であるため、必然的に全国規模のサンプル収集を行わなくては必要な数を収集できない。収集したサンプルは今後のALS研究進展のための、極めて貴重な財産となる。

このような状況を踏まえ、神経変性疾患に関する調査研究班(神経変性班)内にALS研究サブワーキンググループ(祖父江元、青木正志、中野今治、高野弘基、辻省次、湯浅龍彦)を設け、以下の5点を実現するプロジェクトを計画した。

1. 我が国における横断的な臨床像の特徴を明らかにする。
2. 前向き縦断的臨床像を明らかにし、我が国における病像を捉え直す。
3. 患者のQOL、ケアの状態、自覚的症状などの情報を経時的に収集、蓄積し、診療、福祉、介護、行政の現場に還元できるシステム構築を行う。
4. 遺伝子検体を併せて蓄積し、病態解明研究のための研究リソースを構築する。
5. 発症、進行、予後に関与する臨床的、遺伝子的因子を明らかにする。