

I. 難治性疾患克服研究の対象となっている123疾患について

主任研究者：葛原 茂樹

疾患名：筋萎縮性側索硬化症（ALS）

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について（特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。）

(1) 原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	1993 年度 柳澤信夫	紀伊半島 ALS 多発地区の ALS 患者のアンモン角神経細胞を X 線エミッションスペクトメトリーで調べ、アルミニウム蓄積を確認した	別添 (最終項) 1
2	2003 年度 葛原茂樹	紀伊半島 ALS 多発地区は消滅することなく残存していたこと、パーキンソン痴呆を含め家族性で発症するタウ異常症であることを明らかにした	別添 (最終項) 2
3			

※他の研究事業の成果と分ち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

(2) 発生機序の解明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	2001 年度 田代邦雄	ALS 脊髄にはユビキチンリガーゼ作用をもつ蛋白 - ドルフィンが増加していることを発見	別添 (最終項) 3
2	2003 年度 葛原茂樹	わが国に多い長期人工呼吸器装着 ALS の病態(total locked-in)を明らかにした	別添 (最終項) 4
3	2004 年度 葛原茂樹	孤発性 ALS では運動ニューロンに細胞選択的、疾患特異的な GluR2Q/R 部位の RNA 編集が低下していることを明らかにし、興奮性神経細胞死仮説を裏づけた	別添 (最終項) 5

※他の研究事業の成果と分ち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

(3) 治療法（予防法を含む）の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1			
2			
3			

※他の研究事業の成果と分ち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	1998 年度 田代邦雄	ALS 患者にメチルコバラミンを大量投与し、生存期間 あるいは人工呼吸器装着までの期間が有意に延長し た	別添 (最終項) 6
2			
3			

※他の研究事業の成果と分ち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

ウ その他根本治療の開発についてもの

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	2002 年度 葛原茂樹	ユビキチンリガーゼ・ドルフィンは、SOD1 トランス ジェニックマウスの神経細胞死を予防することを見 出した	別添 (最終項) 7
2	2003 年度 葛原茂樹	GDNF 遺伝子搭載アデノ随伴ウィルスベクターを SOD1 トランスジェニックマウス四肢筋に注入し、発 症の遅延と延命効果を認めた	別添 (最終項) 8
3			

※他の研究事業の成果と分ち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について (画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1993年	常染色体優性遺伝家族性 ALS の原因遺伝子(SOD1)を発見	別添 (最終項) 9
2	2001年	常染色体劣性遺伝家族性 ALS (チュニジア家系) の原因遺伝子(Alsin)を発見	別添 (最終項) 10
3	2003年	グアムの ALS 多発の原因として, ソテツの実の神経毒 (BMAA)はシアノバクテリアにより生成されるとする仮説提唱	別添 (最終項) 11
4	2006年	前頭側頭型痴呆と ALS に出現するユビキチン陽性封入体は異常リン酸化 TDP-43 である	別添 (最終項) 12, 13

(2) 発生機序の解明について (画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	2007年	TDP43 は SOD1 変異 FALS では発現せず, 非 SOD1 FALS には発現する	別添 (最終項) 14
2			
3			

(3) 治療法 (予防法を含む) の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1			
2			
3			

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	1994 年	リルゾールが ALS の症状改善と延命に効果があることを臨床例で確認した	別添 (最終項) 15
2	1993 年	IGF (インスリン様成長因子) が ALS の症状改善と延命に効果があることを確認した	別添 (最終項) 16
3			

ウ その他根本治療の開発についてもの

	時期	内容	文献
1			
2			
3			

3. 現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

(1) 原因の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	家族性 ALS の非 SOD1 型についての原因遺伝子解明	大	研究グループを作り活動開始
2	孤発性 ALS 発症のリスクとなる遺伝子多型の解明	大	中村祐輔研究班に協力
3			

(2) 発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	SOD1 遺伝子の作用の解析 (トランスジェニックマウスを用いて)	大	研究中
2			
3			

(3) 治療法 (予防法を含む) の開発

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	SOD1 トランスジェニックマウスを用いた治療薬の検討	大	進行中
2	アデノ随伴ウィルスベクターを用いた各種栄養因子の導入	大	動物モデル作製中
3			

4. 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法（重症化防止のための治療法）の確立

	重症化防止のための治療法確立について解決すべき課題	5年以内に解決できる可能性	解決不可能な場合の理由	左記理由を解決していくスケジュール
1	人工呼吸器装着後の患者のQOL向上	大		QOL班, アウトカム班と共同作業進行中
2	人工呼吸器の装着と離脱に関する患者の自己決定権	困難	患者や家族の意見がまとまっていない	社会的にオープンな論議が必要
3				
4				
5				

【別添】 [ALS]

- ALS- 1 . Kihira T, Yoshida S, Mitani K, Yasui M, Yase Y; ALS in the Kii peninsula of Japan, with special reference to neurofibrillary tangles and alminum. *Neuropathol.* 13:125-136, 1993.
- ALS- 2 . Kuzuhara S, Kokubo Y, Sasaki R, Narita Y, Yabana T, Hasegawa M, Iwatsubo T; Familial amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan: clinical and neuropathological study and tau analysis. *Ann Neurol.* 49:501-511, 2001.
- ALS- 3 . Niwa J, Ishigaki S, Doyu M, Suzuki T, Tanaka K, Sobue G; A novel centrosomal ring-finger protein, dorfin, mediates ubiquitin ligase activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 281:706-713, 2001.
- ALS- 4 . Hayashi H, Oppenheimer EA; ALS patients on TPPV. Totally locked-in state, neurologic findings and ethical implications. *Neurology.* 61:135-137, 2003.
- ALS- 5 . Kawahara Y, Ito K, Sun H, Aizawa H, Kanazawa I, Kwak S; RNA editing and death of motor neurons. *Nature.* 427:801, 2004.
- ALS- 6 . Kaji R, Kodama M, Imamura A, Hashida T, Kohara N, Ishizu M, Inui K, Kimura J; Effect of ultra high-dose methylcobalamin on compound muscle action potentials in amyotrophic lateral sclerosis: a double-blind controlled study. *Muscle Nerve.* 21:1775-1778, 1998.
- ALS- 7 . Niwa J, Ishigaki S, Hishikawa N, Yamamoto M, Doyu M, Murata S, Tanaka K, Taniguchi N, Sobue G; Dorfin ubiquitylates mutant SOD1 and prevents mutant SOD1-mediated neurotoxicity. *J Biol Chem.* 277:36793-36798, 2002.
- ALS- 8 . Lu YY, Wang LJ, Muramatsu S, Ikeguchi K, Fujimoto K, Okada T, Mizukami H, Matsushita T, Hanazono Y, Kume A, Nagatsu T, Ozawa K, Nakano I; Intramuscular injection of AAV-GDNF results in sustained expression of transgenic GDNF, and its delivery to spinal motoneurons by retrograde transport. *Neurosci Res.* 45:33-40, 2003.
- ALS- 9 . Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, Donaldson D, Goto J, O' Regan JP, Deng HX, et al; Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature.* 362:59-62, 1993.
- ALS- 1 O . Hadano S, Hand CK, Osuga H, Yanagisawa Y, Otomo A, Devon RS, Miyamoto N,

Showguchi-Miyata J, Okada Y, Singaraja R, Figlewicz DA, Kwiatkowski T, Hosler BA, Sagie T, Skaug J, Nasir J, Brown RH Jr, Scherer SW, Rouleau GA, Hayden MR, Ikeda JE; A gene encoding a putative GTPase regulator is mutated in familial amyotrophic lateral sclerosis 2. *Nat Genet.* 29:166-173, 2001.

ALS-1 1. Cox PA, Banack SA, Murch SJ; Biomagnification of cyanobacterial neurotoxins and neurodegenerative disease among the Chamorro people of Guam. *Proc Natl Acad Sci USA.* 100:13380-13383, 2003.

ALS-1 2. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, Bruce J, Schuck T, Grossman M, Clark CM, McCluskey LF, Miller BL, Masliah E, Mackenzie IR, Feldman H, Feiden W, Kretzschmar HA, Trojanowski JQ, Lee VM. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 314:130-3, 2006

ALS-1 3. 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

ALS-1 4. Tan CF, 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.* 113: 535-42, 2007

ALS-1 5. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V; A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med.* 330:585-91, 1994.

ALS-1 6. Lewis ME, Neff NT, Contreras PC, Stong DB, Oppenheim RW, Grebow PE, Vaught JL; Insulin-like growth factor-I: potential for treatment of motor neuronal disorders. *Exp Neurol.* 124:73-88, 1993.

I. 難治性疾患克服研究の対象となっている123疾患について

主任研究者；葛原 茂樹

疾患名；パーキンソン病 (PD)

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について（特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。）

(1) 原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	1998 年度 田代邦雄	常染色体劣性若年性パーキンソニズム (ARJP) 原因遺伝子 Parkin 発見	別添 (最終項) 1
2	2002 年度 葛原茂樹	常染色体優性パーキンソン病 (Park8, 相模原家系) 原因遺伝子座の決定	別添 (最終項) 2
3	2002 年度 葛原茂樹	孤発性パーキンソン病の発症リスク遺伝子多型の探索	別添 (最終項) 3
4	2005 年度 葛原茂樹	α -synuclein は孤発性パーキンソン病の感受性遺伝子である	別添 (最終項) 4

※他の研究事業の成果と分ち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

(2) 発生機序の解明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	2000 年度 田代邦雄	Parkin 蛋白がユビキチンリガーゼであることの発見. 神経細胞内蛋白分解障害が発生機序であることを示唆.	別添 (最終項) 5
2	2006 年度 葛原茂樹	家族性パーキンソン病において α -synuclein の duplication を有する頻度は高い	別添 (最終項) 6
3			

※他の研究事業の成果と分ち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

(3) 治療法（予防法を含む）の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1			
2			
3			

※他の研究事業の成果と分ち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	2001 年度 田代邦雄	パーキンソン病の定位脳手術の適応と手技の確立に 関する多施設共同研究	別添 (最終項) 7
2	2006 年度 葛原茂樹	抗てんかん薬である zonisamide がパーキンソン病に 有効である	別添 (最終項) 8
3			

※他の研究事業の成果と分ち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

ウ その他根本治療の開発についてももの

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	2002 年度 葛原茂樹	MPTP 投与パーキンソンモデルザルに対するアデノ 随伴ウイルス(AAV)ベクターを用いたドパミン合成酵 素遺伝子導入治療	別添 (最終項) 9
2	2007 年度 葛原茂樹	AAV ベクターを用いた遺伝子治療を国内で初めて安 全に開始	自治医 大にて
3			

※他の研究事業の成果と分ち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について (画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1997年	常染色体優性遺伝パーキンソン病 (イタリア・ギリシャ由来) の原因遺伝子 α -synuclein の発見	別添 (最終項) 10
2	2002年	常染色体劣性遺伝パーキンソン病の原因遺伝子 DJ-1 の同定	別添 (最終項) 11
3	2004年	常染色体優性パーキンソン病 (相模原) の原因遺伝子 LRRK2(dardalin) の同定	別添 (最終項) 12

(2) 発生機序の解明について (画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1998年	α -synuclein がレビー小体の主要な構成要素であることの証明	別添 (最終項) 13
2	2000年	ユビキチンリガーゼとしてのパーキン蛋白の基質として CDCrel-1 を同定	別添 (最終項) 14
3	2001年	パーキン蛋白リガーゼでパーキン代謝に関与する Pael 受容体を同定	別添 (最終項) 15

(3) 治療法 (予防法を含む) の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1			
2			
3			

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	1967年	L-ドパ大量投与がパーキンソン病症状に著効することの発見	別添 (最終項) 16
2	1978年	ドパミンアゴニストがパーキンソン症状を改善することの確認と適用	別添 (最終項) 17
3	1993年	MAO-B 阻害薬のデプレニルが MPTP 中毒パーキンソンモデル動物の発症を防止することを発見	別添 (最終項) 18
4	1987年	脳深部刺激がパーキンソン症状を改善することの発見と治療法確立	別添 (最終項) 19
5	1990年	ヒト胎児中脳神経細胞のパーキンソン病患者脳への移植により症状が改善	別添 (最終項) 20
6	1994年	パーキンソン病患者脳への自己交感神経節移植による改善	別添 (最終項) 21
7	2001年	ヒト胎児脳移植の効果の検証	別添 (最終項) 22

ウ その他根本治療の開発についてもの

	時期	内容	文献
1	2000年	ES細胞からのドパミン分泌細胞への分化誘導	別添 (最終項) 23
2			
3			

3. 現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

(1) 原因の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	孤発性パーキンソン病のリスク遺伝子解明	有り	戸田班員が責任者で進行中
2	遺伝子異常が見出されていない家族性パーキンソン病の遺伝子解明	大きい	服部班員を中心に遺伝子収集中
3	発症に及ぼす環境要因の解明	有り	今後検討

(2) 発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	α -synuclein, パーキン, ユビキチンの相互関係の解明	大きい	服部班員, 大浜班員を中心に進行中
2			
3			

(3) 治療法（予防法を含む）の開発

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	AAV ベクター利用による遺伝子導入治療のヒトへの治験	大きい	準備中 (中野班員)
2	胎児脳細胞に代わるドパミン分泌神経細胞を用いた再生医療	有り	未検討 (多施設)
3			

4. 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法（重症化防止のための治療法）の確立

	重症化防止のための治療法確立について解決すべき課題	5年以内に解決できる可能性	解決不可能な場合の理由	左記理由を解決していくスケジュール
1	抗パーキンソン病薬の薬効低下の予防	大		各種アゴニストの上手な併用
2	進行期パーキンソン病の機能低下予防	大		リハビリテーションの導入
3	副作用としての精神症状防止	大		薬物コントロール、および非定型抗精神病薬の利用
4				
5				

【別添】 [PD]

- PD-1. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, Yokochi M, Mizuno Y, Shimizu N; Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature*. 392:605-608, 1998.
- PD-2. Funayama M, Hasegawa K, Kowa H, Saito M, Tsuji S, Obata F; A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome 12p11.2-q13.1. *Ann Neurol*. 51:296-301, 2002.
- PD-3. Momose Y, Murata M, Kobayashi K, Tachikawa M, Nakabayashi Y, Kanazawa I, Toda T. Association studies of multiple candidate genes for Parkinson's disease using single nucleotide polymorphisms. *Ann Neurol* 51:133-136, 2002.
- PD-4. Mizuta I, Satake W, Nakabayashi Y, Ito C, Suzuki S, Momose Y, Nagai Y, Oka A, Inoko H, Fukae J, Saito Y, Sawabe M, Murayama S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T. Multiple candidate gene analysis identifies alpha-synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 15:1151-8. 2006
- PD-5. 久保紳一郎, 志村秀樹, 鈴木俊顕, 田中啓二, 服部信孝, 水野美邦; ユビキチンリガーゼとしてのパーキン蛋白の細胞内局在の検討. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業 神経変性疾患に関する研究班 (主任研究者・田代邦雄) 2001 年度研究報告書. P84-86, 2000.
- PD-6. 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.
- PD-7. 湯浅龍彦, 片山容一, 大本堯史, 葛原茂樹, 中野今治, 大槻泰介, 藤本健一; パーキンソン病の定位脳手術の適応と手技の確立に関する多施設共同研究—3年間のまとめとその後の経過—. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業 神経変性疾患に関する研究班 (主任研究者・田代邦雄) 2001 年度研究報告書. p19-21, 2002.
- PD-8. Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I; The Japan Zonisamide on PD Study Group. Zonisamide improves motor function in Parkinson disease: a randomized, double-blind study. *Neurology* 68:45-50, 2007
- PD-9. Muramatsu S, Fujimoto K, Ikeguchi K, Shizuma N, Kawasaki K, Ono F, Shen Y, Wang L, Mizukami H, Kume A, Matsumura M, Nagatsu I, Urano F, Ichinose H, Nagatsu T, Terao K, Nakano I, Ozawa K; Behavioral recovery in a primate model of Parkinson's disease

by triple transduction of striatal cells with adeno-associated viral vectors expressing dopamine-synthesizing enzymes. *Hum Gene Ther.* 13:345-354, 2002.

PD-1 0. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Papapetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di Iorio G, Golbe LI, Nussbaum RL; Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science.* 276:2045-2047, 1997.

PD-1 1. Bonifati V, Breedveld GJ, Squitieri F, Vanacore N, Brustenghi P, Harhangi BS, Montagna P, Cannella M, Fabbrini G, Rizzu P, van Duijn CM, Oostra BA, Meco G, Heutink P; Localization of autosomal recessive early-onset parkinsonism to chromosome 1p36 (PARK7) in an independent dataset. *Ann Neurol.* 51:253-6, 2002.

PD-1 2. Zimprich A, Biskup S, Leitner P, Lichtner P, Farrer M, Lincoln S, Kachergus J, Hulihan M, Uitti RJ, Calne DB, Stoessl AJ, Pfeiffer RF, Patenge N, Carbajal IC, Vieregge P, Asmus F, Muller-Myhsok B, Dickson DW, Meitinger T, Strom TM, Wszolek ZK, Gasser T; Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron.* 44:601-607, 2004.

PD-1 3. Baba M, Nakajo S, Tu PH, Tomita T, Nakaya K, Lee VM, Trojanowski JQ, Iwatsubo T; Aggregation of alpha-synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Pathol.* 152:879-84, 1998.

PD-1 4. Zhang Y, Gao J, Chung KK, Huang H, Dawson VL, Dawson TM; Parkin functions as an E2-dependent ubiquitin-protein ligase and promotes the degradation of the synaptic vesicle-associated protein, CDCrel-1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 97:13354-13359, 2000.

PD-1 5. Imai Y, Soda M, Inoue H, Hattori N, Mizuno Y, Takahashi R; An unfolded putative transmembrane polypeptide, which can lead to endoplasmic reticulum stress, is a substrate of Parkin. *Cell.* 105:891-902, 2001.

PD-1 6. Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM; Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med.* 276:374-379, 1967.

PD-1 7. Factor SA; Dopamine agonists. *Med Clin North Am.* 83:415-443, 1999.

PD-1 8. Vizuete ML, Steffen V, Ayala A, Cano J, Machado A; Protective effect of deprenyl against 1-methyl-4-phenylpyridinium neurotoxicity in rat striatum. *Neurosci Lett.* 152:113-116, 1993.

- PD-19. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J; Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol.* 50:344-346, 1987.
- PD-20. Lindvall O, Brundin P, Widner H, Rehnström S, Gustavii B, Frackowiak R, Leenders KL, Sawle G, Rothwell JC, Marsden CD, et al; Grafts of fetal dopamine neurons survive and improve motor function in Parkinson's disease. *Science.* 247:574-577, 1990.
- PD-21. Itakura T, Nakai M, Nakao N, Ooiwa Y, Uematsu Y, Komai N; Transplantation of autologous cervical sympathetic ganglion into the brain with Parkinson's disease: experimental and clinical studies. *Cell Transplant.* 3:43-45, 1994.
- PD-22. Freed CR, Greene PE, Breeze RE, Tsai WY, DuMouchel W, Kao R, Dillon S, Winfield H, Culver S, Trojanowski JQ, Eidelberg D, Fahn S; Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 344:710-9, 2001.
- PD-23. Kawasaki H, Mizuseki K, Nishikawa S, Kaneko S, Kuwana Y, Nakanishi S, Nishikawa SI, Sasai Y; Induction of midbrain dopaminergic neurons from ES cells by stromal cell-derived inducing activity. *Neuron.* 28:31-40, 2000.

I. 難治性疾患克服研究の対象となっている123疾患について

主任研究者；葛原 茂樹

疾患名；ハンチントン舞踏病（HD）

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について（特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。）

(1) 原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	1990 年度 中西孝雄	わが国のハンチントン病家系において欧米例と同じく第4番染色体 G8 プローグに連鎖することの証明	別添 (最終項) 1
2			
3			

※他の研究事業の成果と分ち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

(2) 発生機序の解明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	2001 年度 葛原茂樹	ミオグロビン蛋白質にポリグルタミン鎖を封入し、鎖の伸長によって蛋白が不安定になることを確認し、不安定化を抑える抑える物質を検索した（トレハロース）	別添 (最終項) 2
2	2003 年度 葛原茂樹	延長したポリグルタミンは蛋白凝集の初期に偽凝集物を形成する	別添 (最終項) 3
3	2006 年度 葛原茂樹	Na チャネルβ4 サブユニット発現抑制は HD モデルマウスにおいて Na チャネルの異常と神経変性を引き起こす	別添 (最終項) 4

※他の研究事業の成果と分ち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

(3) 治療法（予防法を含む）の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1			
2			
3			

※他の研究事業の成果と分ち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	2004 年度 葛原茂樹	糖質の一種で健康食品としても市販されているトレハロースが、ハンチントン病モデル・トランスジェニックマウスの症状を軽減	別添 (最終項) 5
2			
3			

※他の研究事業の成果と分ち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

ウ その他根本治療の開発についてもの

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1			
2			
3			

※他の研究事業の成果と分ち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について (画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1983年	連鎖解析により第4番染色体短腕先端部に遺伝子座を同定	別添 (最終項) 6
2	1993年	原因遺伝子 IT15(huntingtin)発見	別添 (最終項) 7
3	1998年	ヒト・ハンチントン病の神経細胞核内に CAG リピート延長と関連のある封入体が存在	別添 (最終項) 8

(2) 発生機序の解明について (画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1995年	ハンチンチン遺伝子のノックアウトマウスでは、胚発生の障害と胚生致死を認め、ハンチンチンが胚発生に主要な機能を果たしていることを示唆	別添 (最終項) 9
2	1996年	ハンチンチン遺伝子に増大した CAG を発現させたトランスジェニックマウスで、ヒト舞踏病のモデルマウスを作成した	別添 (最終項) 10
3			

(3) 治療法 (予防法を含む) の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1			
2			
3			