

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	2000年	精神症状に非定型抗精神病薬が有効である	別添 (最終項) 1 1
2	1999年	不随意運動に非定型抗精神病薬が有効である	別添 (最終項) 1 2
3	2000年	マイクロカプセル封入の神経栄養因子(ciliary neurotrophic factor)産生細胞を患者脳に移植し、細胞変性を阻止	別添 (最終項) 1 3

ウ その他根本治療の開発についてのもの

	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	ハンチントン病については，原因遺伝子は同定されている		
2	ハンチントン病以外の舞踏病（有棘赤血球舞踏病）の実態調査と原因解明	有	次期研究期間に疫学調査を実施予定
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	原因遺伝子ハンチンチンの CAG リピートの異常伸長で生じるポリグルタミンの神経細胞死に与える影響	大	貫名班員が担当
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	トレハロースの患者への投与治験	大	H17年度に臨床評価表作成予定 投与治験準備中 (別添(最終頁)14)
2			
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	運動症状, 精神症状ともに対症的に有効な治療法	少	神経変性が高度で, 薬物反応が一過性	ポリグルタミン病への直接的アプローチで神経細胞死を防ぐ
2				
3				
4				
5				

【別添】 [HD]

- HD-1. Kanazawa I, Kondo I, Ikeda JE, Ikeda T, Shizu Y, Yoshida M, Narabayashi H, Kuroda S, Tsunoda H, Mizuta E, et al: Studies on DNA markers (D4S10 and D4S43/S127) genetically linked to Huntington's disease in Japanese families. Hum Genet. 85:257-260, 1990.
- HD-2. Tanaka M, Morishima I, Akagi T, Hashikawa T, Nukina N; Intra- and intermolecular beta-pleated sheet formation in glutamine-repeat inserted myoglobin as a model for polyglutamine diseases. J Biol Chem. 276:45470-45475, 2001.
- HD-3. Tanaka M, Machida Y, Nishikawa Y, Akagi T, Hashikawa T, Fujisawa T, Nukina N; Expansion of polyglutamine induces the formation of quasi-aggregate in the early stage of protein fibrillization. J Biol Chem. 278:34717-34724, 2003.
- HD-4. Oyama F, Miyazaki H, Sakamoto N, Becquet C, Machida Y, Kaneko K, Uchikawa C, Suzuki T, Kurosawa M, Ikeda T, Tamaoka A, Sakurai T, Nukina N. Sodium channel beta4 subunit: down-regulation and possible involvement in neuritic degeneration in Huntington's disease transgenic mice. J Neurochem 98:518-29. 2006
- HD-5. Tanaka M, Machida Y, Niu S, Ikeda T, Jana NR, Doi H, Kurosawa M, Nekooki M, Nukina N: Trehalose alleviates polyglutamine-mediated pathology in a mouse model of Huntington disease. Nat Med. 10:148-154, 2004.
- HD-6. Jenkins BG, Koroshetz WJ, Beal MF, Rosen BR: Evidence for impairment of energy metabolism in vivo in Huntington's disease using localized 1H NMR spectroscopy. Neurology. 43:2689-2695, 1993.
- HD-7. Gusella JF, MacDonald ME, Ambrose CM, Duyao MP: Molecular genetics of Huntington's disease. Arch Neurol. 50:1157-1163, 1993.
- HD-8. Becher MW, Kotzuk JA, Sharp AH, Davies SW, Bates GP, Price DL, Ross CA; Intranuclear neuronal inclusions in Huntington's disease and dentatorubral and pallidoluysian atrophy: correlation between the density of inclusions and IT15 CAG triplet repeat length. Neurobiol Dis. 4:387-97, 1998.
- HD-9. Duyao MP, Auerbach AB, Ryan A, Persichetti F, Barnes GT, McNeil SM, Ge P, Vonsattel JP, Gusella JF, Joyner AL, et al; Inactivation of the mouse Huntington's disease gene homolog Hdh. Science. 269:407-410, 1995.

HD-10. Mangiarini L, Sathasivam K, Seller M, Cozens B, Harper A, Hetherington C, Lawton M, Trottier Y, Lehrach H, Davies SW, Bates GP; Exon 1 of the HD gene with an expanded CAG repeat is sufficient to cause a progressive neurological phenotype in transgenic mice. *Cell*. 87:493-506, 1996.

HD-11. Grove VE Jr, Quintanilla J, DeVaney GT; Improvement of Huntington's disease with olanzapine and valproate. *N Engl J Med*. 343:973-4, 2000.

HD-12. Dipple HC; The use of olanzapine for movement disorder in Huntington's disease: a first case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 67:123-124, 1999.

HD-13. Bachoud LAC et al; Neuroprotective gene therapy for Huntington's disease using a polymer encapsulated BHK cell line engineered to secrete human CNTF. *Hum Gene Ther*. 11:1723, 2000.

HD-14. 貫名 信行; トレハロースを用いた新しい神経変性疾患発症予防法の可能性
—分子安定化による神経変性予防—。インターネットウェブページ
<http://www.riken.go.jp/r-world/info/release/press/2004/040119/>

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；進行性核上性麻痺（PSP）

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	2004 年度 葛原茂樹	進行性核上性麻痺の発症リスク遺伝子多型で、日本人固有のタイプを抽出した	別添 (最終頁) 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	2006 年度 葛原茂樹	PSP と CBD のゲノム解析を行い、両疾患の遺伝因子存在部位を推定した	別添 (最終頁) 2
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。

(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			

※他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

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	1987年	わが国で開発されたドロキシドーパ（ドプス）が純粹無動症の症状を改善した報告	別添 (最終頁) 3
2			
3			

※他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

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			

※他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

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	進行性核上性麻痺ではタウ遺伝子イントロン多型A0の頻度が高いことを見出した	別添 (最終頁) 4
2			
3			

(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	1992年	アルツハイマー神経原線維変化を構成するタウ蛋白には6種類のアイソフォームがある	別添 (最終頁) 5
2	1999年	進行性核上性麻痺と皮質基底核変性症の異常タウはアルツハイマー病のそれとは異なる	別添 (最終頁) 6
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	1982年	三環系抗うつ薬が PSP の症状改善することを報告	別添 (最終頁) 7
2			
3			

ウ その他根本治療の開発についてのもの

	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	タウ遺伝子多型には人種差が著しい。日本人における PSP 罹患リスク遺伝子多型の解明	有望	高野班員が担当
2			
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	異常リン酸化タウの生成・分解の検討（アルツハイマー病との対比）	可能性あり	
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	とりあえず、対症的に症状を改善する薬物、経頭蓋磁気刺激などのコントロールスタディを行う	可能性あり	新年度に検討
2			
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	転倒防止	有望		装具や介護法の検討
2	認知機能低下への対策	かなり困難	病態が未解決	脳機能画像や脳の生化学的研究が必要
3				
4				
5				

【別添】 [PSP]

- PSP-1. 高野弘基；神経変性疾患に関する調査研究班 2004年度班会議にて発表。
- PSP-2. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 神経変性疾患に関する調査研究班 2006年度研究報告書（主任研究者 葛原茂樹）。2007
- PSP-3. 榎林博太郎, 中西孝雄, 金澤一郎, 吉田充男, 水野美邦, 柳澤信夫, 近藤智善；パーキンソン病ならびにパーキンソン症候群における L-threo-3, 4-Dihydroxyphenylserine の臨床効果—全国 45 施設共同研究オープン試験結果—。Jpn Pharmacol Ther. 15:411-443, 1987.
- PSP-4. Conrad C, Andreadis A, Trojanowski JQ, Dickson DW, Kang D, Chen X, Wiederholt W, Hansen L, Masliah E, Thal LJ, Katzman R, Xia Y, Saitoh T; Genetic evidence for the involvement of tau in progressive supranuclear palsy. Ann Neurol. 41:277-281, 1997.
- PSP-5. Goedert M, Spillantini MG, Cairns NJ, Crowther RA; Tau proteins of Alzheimer paired helical filaments: abnormal phosphorylation of all six brain isoforms. Neuron. 8:159-68, 1992.
- PSP-6. Sergeant N, Wattez A, Delacourte A; Neurofibrillary degeneration in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: tau pathologies with exclusively "exon 10" isoforms. J Neurochem. 72:1243-9, 1999.
- PSP-7. Kvale JN; Amitriptyline in the management of progressive supranuclear palsy. Arch Neurol. 39:387-388, 1982.

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；大脳皮質基底核変性症（CBD）

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			
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	脳脊髄液中のタウ蛋白が大脳皮質基底核変性症では上昇することを明らかにした	別添 (最終頁) 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。

(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			
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	2001年	皮質基底核変性症のタウ遺伝子多型は進行性核上性麻痺と一致していた。同じ原因で生じている疾患であることを示唆。	別添 (最終頁) 2
2			
3			

(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			
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			
2			
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	発症リスクとなる遺伝子多型の解析	可能性あり	研究班で DNA を収集
2			
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	病態の解明（タウ蛋白異常が起こる機序）	かなり困難	確実例の脳検体の蓄積が必要
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	抗パーキンソン病薬、抗うつ薬の効果の確認	かなり困難（症例が少ない）	多施設共同研究を組織
2			
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	上肢失行症の進行防止	かなり困難	病態と機序が不明	当面は薬物とリハビリテーションの組み合わせで進行防止
2	失認と高次機能の障害	かなり困難	病態と機序が不明	当面は薬物とリハビリテーションの組み合わせで進行防止
3				
4				
5				

【別添】 [CBD]

CBD- 1 . Urakami K, Wada K, Arai H, Sasaki H, Kanai M, Shoji M, Ishizu H, Kashihara K, Yamamoto M, Tsuchiya-Ikemoto K, Morimatsu M, Takashima H, Nakagawa M, Kurokawa K, Maruyama H, Kaseda Y, Nakamura S, Hasegawa K, Oono H, Hikasa C, Ikeda K, Yamagata K, Wakutani Y, Takeshima T, Nakashima K; Diagnostic significance of tau protein in cerebrospinal fluid from patients with corticobasal degeneration or progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci.* 183:95-98, 2001.

CBD- 2 . Houlden H, Baker M, Morris HR, MacDonald N, Pickering-Brown S, Adamson J, Lees AJ, Rossor MN, Quinn NP, Kertesz A, Khan MN, Hardy J, Lantos PL, St George-Hyslop P, Munoz DG, Mann D, Lang AE, Bergeron C, Bigio EH, Litvan I, Bhatia KP, Dickson D, Wood NW, Hutton M; Corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy share a common tau haplotype. *Neurology.* 56:1702-1706, 2001.

I. 難治性疾患克服研究の対象となっている 1 2 3 疾患について主任研究者；葛原 茂樹疾 患 名；球脊髄性筋萎縮症（SBMA：Kennedy 病）

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	1989 年度 萬年 徹	本症の臨床病理像，遺伝様式を解明し，運動ニューロン疾患の中で疾患概念を確立	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	1992 年度 萬年 徹	アンドロゲン受容体遺伝子の CAG リピート数と疾患重症度が関連することを報告	別添 (最終項) 2
2	2001 年度 田代邦雄	ヒトのアンドロゲン受容体遺伝子導入トランスジェニックマウスの細胞核内にポリグルタミン封入体形成を確認	別添 (最終項) 3
3	2002 年度 葛原茂樹	トランスジェニックマウスにおいて臨床症状の出現は，テストステロンを介する発生機序によることを発見	別添 (最終項) 4
4	2006 年度 葛原茂樹	本邦多数例の検討から CAG リピート数と病状の進行速度とは相関しない	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。