

D. 考察

L-dopa 投与、ゾニサミド投与、両者の併用投与によって、淡蒼球ニューロン・視床下核ニューロンにおける異常発射パターンの正常化が観察された。これまでの研究から、パーキンソン病モデル動物で見られたようなバースト発射や発振活動が、振戦さらには無動の原因となることが強く示唆されている。これらのことから、L-dopa ほど強力でないが、ゾニサミド単独投与においても、抗パーキンソン病作用があると考えられる。一方、ゾニサミドの淡蒼球局所投与では、このような変化が観察されなかったことから、ゾニサミドの作用部位としては、他の基底核部位、例えば線条体、黒質緻密部などが考えられる。

疾患モデルマウスを用いたゾニサミドの神経保護作用に関する研究に関しては、今後の展開が待たれる。

E. 結論

ゾニサミド単独投与では症状を改善する程の効果はないが、淡蒼球ニューロン活動を正常化させる傾向にあることから、ゾニサミド単独でも抗パーキンソン病作用があると考えられる。また、その作用部位としては、淡蒼球以外が考えられた。また、疾患モデルマウスを用いた神経保護作用に関する研究は、今後の展開が期待できる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Kita H, Chiken S, Tachibana Y, Nambu A (2007) Serotonin modulates pallidal neuronal activity in the awake monkey. *J Neurosci* 27: 75-83
- Lu X, Miyachi S, Ito Y, Nambu A, Takada M (2007) Topographic distribution of output neurons in cerebellar nuclei and cortex to somatotopic map of primary motor cortex. *Eur J Neurosci* 25: 2374-2382
- Kanamatsua T, Otsuki T, Tokuno H, Nambuc A, Takada M, Okamoto K, Watanabe H, Umeda M, Tsukada Y (2007) Changes in the rates of the tricarboxylic acid (TCA) cycle and glutamine synthesis in the monkey brain with hemiparkinsonism induced by intracarotid infusion of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): Studies by non-invasive ¹³C-magnetic resonance spectroscopy. *Brain Res* 1181: 142-148.
- Tachibana Y, Kita H, Chiken S, Takada M, Nambu A (2008) Motor cortical control of internal pallidal activity through glutamatergic and GABAergic inputs in awake monkeys. *Eur J Neurosci* (in press)
- Nambu A (2007) Globus pallidus internal segment. GABA and the Basal Ganglia: From Molecules to Systems. Eds Tepper JM, Abercrombie ED, Magill PJ, Bolam JP, Amsterdam, pp135-150
- Nambu A (2008) Basal ganglia: physiological circuits. *New Encyclopedia of Neuroscience*

(in press)

- 南部篤 (2007) 大脳基底核をめぐる6つの問題. *Annual Review 神経* pp15-26
- 南部篤 (2007) 脳の損傷・病態モデルによる研究: パーキンソン病を中心に. *ブレイン・マシン・インターフェース 脳と機械をつなぐ*, オーム社, pp126-138
- 南部篤 (2007) 大脳基底核の神経回路から大脳基底核疾患の病態を理解する. *神経変性疾患のサイエンス*, 南山堂, pp156-169

2. 学会発表

- 岩室宏一, 橋吉寿, 斉藤延人, 南部篤 (2007.1) 霊長類の視床下核の体部位局在についての検討. 第46回日本定位・機能神経外科学会 (福岡)
- 岩室宏一, 橋吉寿, 斉藤延人, 南部篤 (2007.3) サルの視床下核における大脳皮質運動領野からの投射様式. 第84回日本生理学会大会 (大阪)
- 南部篤 (2007.5) 大脳基底核の構造と機能. 第27回脳神経外科コンgres総会 (仙台)
- 南部篤 (2007.6) 大脳基底核の謎. 第22回日本生体磁気学会 (岡崎)
- 南部篤 (2007.7) Functions and circuits of the basal ganglia: toward understanding pathophysiology of dystonia. 第49回日本小児神経学会総会サテライトシンポジウム2: ジストニアシンポジウム (大阪)
- 南部篤 (2007.7) モデル動物および患者の神経活動から、ジストニアの病態について考える. ジストニアの疫学、病態、治療に関する研究班平成19年度 夏季ワークショップ (東京)
- 南部篤 (2007.8) 大脳皮質-大脳基底核ループ. 第22回日本大脳基底核研究会 (旭川)
- Nambu A, Hatanaka N, Takara S, Tachibana Y & Takada M (2007, 9) Information processing in the striatum of behaving monkeys. *IBAGS IX - International Basal Ganglia Society 9th Triennial Meeting* (Egmond aan Zee, Netherlands)
- Tachibana Y, Iwamuro H, Kita H, Takada M & Nambu A (2007, 9) Origins of abnormal beta-band oscillatory discharges in basal ganglia neurons of parkinsonian monkeys. *IBAGS IX - International Basal Ganglia Society 9th Triennial Meeting* (Egmond aan Zee, Netherlands)
- Iwamuro H, Tachibana Y, Saito N & Nambu A (2007, 9) Organization of motor cortical inputs to the subthalamic nucleus in the monkey. *IBAGS IX - International Basal Ganglia Society 9th Triennial Meeting* (Egmond aan Zee, Netherlands)
- 畑中伸彦, 高良沙幸, 橋吉寿, 高田昌彦, 南部篤 (2007.9) 運動課題遂行中のサルにおける淡蒼球ニューロン活動のグルタミン酸およびGABA作動性調節. 第30回日本神経科学大会 (横浜)
- 橋吉寿, 岩室宏一, 高田昌彦, 南部篤 (2007.9) パーキンソン病モデルサルの大脳基底核ニューロンに見られる異常発振. 第30回日本神経科学大会 (横浜)
- 知見聡美, Pullanipally Shashidharan, 南部篤 (2007.9) 全身性ジストニアモデルマウスにおける大脳基底核の異常活動. 第30回日本神経科学大会 (横浜)
- 高良沙幸, 畑中伸彦, 高田昌彦, 南部篤 (2007.9) 運動野から入力を受けるサル淡蒼球ニューロン

の運動課題遂行中の活動様式. 第 30 回神経科学大会 (横浜)

岩室宏一、橘吉寿、斉藤延人、南部篤 (2007. 9) サルの淡蒼球における大脳皮質運動領野からの視床下核を介した投射様式. 第 30 回日本神経科学大会 (横浜)

南部篤 (2007. 10) 大脳皮質は基底核から何を受け、基底核に何をしているか? 第 1 回 Movement Disorder Society, Japan 学術集会 (東京)

橘吉寿、岩室宏一、南部篤 (2007. 10) 大脳基底核疾患における視床下核-淡蒼球内節投射の重要性. 第 54 回中部日本生理学会・第 100 回近畿生理学談話会 (津)

知見聡美、Pullanipally Shashidharan、南部篤 (2007. 10) ジストニアモデルマウスにおける大脳基底核ニューロンの活動様式. 第 54 回中部日本生理学会・第 100 回近畿生理学談話会 (津)

高良沙幸、畑中伸彦、高田昌彦、南部篤 (2007. 10) 運動野から入力を受けるサル被殻投射ニューロンの運動課題遂行中の活動様式. 第 54 回中部日本生理学会・第 100 回近畿生理学談話会 (津)

Yumoto N, Lu X, Miyachi S, Nambu A, Fukai T & Takada M (2007. 11) Effect of prefrontal cortex inactivation on reproduction of memorized time. Neuroscience 2007 (San Diego, USA)

Lu X, Miyachi S, Ito Y, Nambu A, Kitazawa S & Takada M (2007. 11) Arrangement of cerebellar interpositus nucleus neurons projecting multisynaptically to primary motor cortex vs prefrontal cortex. Neuroscience 2007 (San Diego, USA)

Takahara D, Hoshi E, Hirata Y, Inoue K, Miyachi S, Nambu A & Takada M (2007. 11) A neuronal pathway for conditional motor behavior: organization of multisynaptic input to dorsal premotor cortex from inferior temporal cortex in macaque monkeys. Neuroscience 2007 (San Diego, USA)

南部篤 (2007. 12) 大脳基底核の構造と機能. 第 15 回神経科学の基礎と臨床 (大阪)

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

ゾニサミド投与によるラット線条体および大脳皮質の
遺伝子プロファイル

主任研究者 村田 美穂 国立精神・神経センター武蔵病院神経内科

研究要旨:ゾニサミドの新たな作用を見出すためにマイクロアレイを用いたスクリーニングを行った。16匹のwister male ratにZNS 50mg/kg/day 14日間1日1回経口投与し、最終投与後2, 12時間後の線条体及び大脳皮質よりmRNAを抽出し、マイクロアレイにて発現解析を行った。有意な発現を認めかつ、対照群に比較して有意に発現量が増加した遺伝子は5個のみであった。そのうち、rRNA promoter binding protein と GLT-1 は2時間後、12時間後とも、線条体で有意に発現が低下していた。GLT-1については、蛋白量増加に対するnegative feedbackの可能性が示唆された。

A. 研究目的

ゾニサミド(ZNS)の遺伝子レベルでの新たな作用を見出すためにマイクロアレイを用いてスクリーニングを行う。

B. 方法

すでに我々はラットで ZNS 50mg/day 14日間1日1回経口投与し、最終投与2時間後に線条体内ドパミン量、およびTH活性の上昇を示していることから、同様の系を用いた。

Wister 雄性ラット(体重; 200-250g) 16匹を用い、ZNS群(ZNS 50mg/kg in 0.5% tragantgum 1ml) 対照群(0.5% tragantgum 1ml)として、それぞれ14日間1日1回経口投与し、最終投与後は4匹を2時間後、残りの4匹を12時間後に断頭し、大脳皮質、線条体を摘出し、速やかに凍結した。

片側分を用いて、RNeasy mini kit (Qiagen Inc.)にて、total RNAを抽出し、Total RNA 3mgを用いて、Gene Chip(Affymetrix)にて、発現解析を行った。Perfect Match(PM)とMis Match(MM)が有意に差がある遺伝子のみを対象として、その中でZNS群での発現が対照群の180%以上または55%以下であるものをピックアップした。

C. 研究結果

発現遺伝子の有意な変動は極めて少なく、31099個の遺伝子のうち、PM, MMの差から有意な発現と評価でき、かつ180%以上の上昇でしかもコントロール群と有意差を認められた遺伝子は線条体2時間後群で2個、12時間後群で5個、大脳皮質2時間後群5個、12時間後群0個、55%未満への低下は線条体2時間後群3個、12時間後群1個、大脳皮質では2時間後群、12時間後群とも0個であった。このうち、translocated locusなどを除外すると、有意な変動は表に示す5遺伝子のみであった。

このうち、rRNA promoter binding protein と glial high affinity glutamate transporter (GLT-1)は線条体において2時間後12時間後とも有意に低下していた。

Striatum

2h	glial high affinity glutamate transporter (GLT-1)	0.49
	rRNA promoter binding protein	0.33
12h	A kinase (PRKA) anchor protein 5	1.91
	DEAD/H (Asp-Glu-Ala-Asp/His)box peptide 26	1.88
	glial high affinity glutamate transporter (GLT-1)	0.54
	rRNA promoter binding protein	0.33

Cortex

2h	Solute carrier family 5 (sodium iodine symporter)	2.19
----	------------------------------------------------------	------

D. 考察

ZNS 投与により線条体、大脳皮質での遺伝子変化は予想以上に少なかった。

PRKA anchor protein 5 は PKA の regulatory subunit に結合し、ドパミン受容体などの post synaptic event の調節を行う蛋白である。

DEAD/H box peptide 26 は tumor suppressor gene の一つで広く遺伝子発現調節に関与する。

Sodium iodide symporter は甲状腺やその他の組織にヨード(I⁻)を Na⁺との交換で能動輸送する蛋白である。脳内には、大脳皮質、線条体、小脳等にも存在するが脳内での機能は十分明らかになっていない。

rRNA promoter binding protein は分布・機能が広範で、これの増加により特定の機能を推定するのは困難である。

GLT-1 は glia への glutamate 取り込みにかかわる蛋白質である。Glutamate による細胞毒性から GLT-1(ヒトでは EAAT-2)蛋白の増加が細胞保護的に作用する可能性がある。実際、ZNS 投与により GLT-1 蛋白量の増加を認めているという preliminary なデータもあるが、今回の検索では GLT-1 mRNA の発現は ZNS 投与により、低下した。これは蛋白量増加に伴う negative feedback の可能性もある。線条体、大脳皮質とも対側は凍結保存してあるため、これを用いて、蛋白量の測定をする予定である。

実際の作用においては mRNA の変化を伴わず蛋白量の変化あるいは蛋白のリン酸化によるシグナル伝達も多い。今回の検討で予想外に遺伝子発現の変動が少なかったことは、ZNS の作用は mRNA レベルより、蛋白の変化、あるいはリン酸化などのレベルの変化が主体であることを示している可能性がある。

E. 結論

ZNS による効果は mRNA レベルの変動は意外に少なかった。2 時間後、12 時間後とも、GLT-1 及び rRNA promoter binding protein 遺伝子の発現が有意に低下していた。GLT-1 については、蛋白量増加に対する negative feedback の可能性が示唆され、今後の検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表
別紙記載

2. 学会発表
別紙記載

G. 知的所有権取得状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他

なし

パーキンソン病の遺伝子多型と発症リスクおよびゾニサミドの薬剤効果の研究

(分担) 研究者 戸田達史¹⁾

研究協力者 水田依久子¹⁾、佐竹渉¹⁾、角田達彦²⁾、渡邊雅彦³⁾、
武田篤⁴⁾、長谷川一子⁵⁾、中島健二⁶⁾、山本光利⁷⁾、服部信孝⁸⁾、
村田美穂⁹⁾

¹⁾ 大阪大学院臨床遺伝、²⁾ 理研遺伝子多型解析センター、³⁾ 筑波大学神経内科
⁴⁾ 東北大学神経内科、⁵⁾ 国立病院機構相模原病院神経内科、⁶⁾ 鳥取大学脳神経内科
⁷⁾ 香川県立中央病院神経内科、⁸⁾ 順天堂大学脳神経内科、
⁹⁾ 国立精神・神経センター武蔵病院神経内科

我々は多因子遺伝疾患である孤発性パーキンソン病 (PD) 感受性遺伝子を明らかにするために、種々のアプローチを進めてきた。多数の候補遺伝子、SNP マーカーを用いた関連解析により、孤発性 PD の確実な感受性遺伝子として *SNCA* に次いで、新規の PD 感受性遺伝子 *calbindin1* を同定した。イルミナ Hap550 アレイを用いて、患者約 1000 人の Genome wide association study (GWAS) の実験を行った。PD 患者 1000 検体、理研コントロール 2500 検体の SNP 型を判定、解析を行う。

A. 研究目的

高齢化に伴い患者数の増加が予測される孤発性 PD の疾患感受性遺伝子を明らかにするとともに Zonisamide の薬効に影響する SNP を同定し、テーラーメイド化をめざす。

B. C. 研究方法、研究結果

①候補遺伝子関連解析

我々は 121 個の候補遺伝子上の 268 個の SNPs を用いた大規模な関連解析により、 α -*synuclein* を確実なパーキンソン病 (PD) 感受性遺伝子として同定し、報告した。また、白人で PD との関連が報告されていた *FGF20* の日本人での再現性も確認した。今回、さらに候補遺伝子を増やして新たな PD 遺伝子を同定し、 α -*synuclein*、*FGF20* とともに統計学的相互作用を解析した。遺伝子型タイプピングは患者 1403 人、対照 1938 人を対象に TaqMan 法で行った。合計 137 個の候補遺伝子上の 302 個の SNPs の関連解析、および連鎖不平衡解析により、 α -*synuclein* に続く第 2 の PD 遺伝子として、*calbindin1* を同定した ($P=7.1 \times 10^{-5}$, オッズ比 1.34)。さらに、 α -*synuclein* のリスクアレルを 2 つ持つ群では *calbindin1* と PD との関連の有意差は見られなくなったが、*FGF20* と PD との関連はより強くなった ($P=5.9 \times 10^{-6}$, オッズ比 1.76)。これに対して、 α -*synuclein* のリスクアレルを持たない群では、*calbindin1* と PD との関連はより強くなり (オッズ比 1.70)、*FGF20* と PD との関連は有意差がなくなった。

②500K SNP chip を用いた関連解析

イルミナ Hap550 アレイを用いて、患者約 1000 人の Genome wide association study (GWAS) の実験を行った。Call rate は、99% 以上を維持した。PD 患者 1000 検体、理研コントロール 2500 検体の SNP 型を判定し、疾患対照関連解析のデータ処理を行う。

D. E. 考察、結論

新規の PD 感受性遺伝子 *calbindin1* を同定した。*Calbindin1* はカルシウム結合蛋白であり、PD 患者の黒質で *calbindin1* 陰性神経の脱落が陽性神経の脱落よりも強いことから、神経保護作用を持つと考えられている。組み合わせ解析から、*calbindin1* は α -*synuclein* とは独立に、一方、*FGF20* は α -*synuclein* と相互的に、PD 発症に関与していることが示唆される。

SNP chip では同規模のプロジェクトが米国、ドイツで進行中であり、関連を認めた SNP に関しては、ドイツ人、米国人で再現性を検討し、PD 感受性 SNP を同定する。また、ゾニサミド有効例・無効例間 (120 例) で関連解析のデータ処理を行い、効果判定マーカーとなる多型を同定する。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Funayama M et al. *Neuroreport* 18:273-275, 2007

Satake W et al. *Neuroreport* 18:937-940, 2007

Nagai Y et al. *Nature Struct Mol Biol* 14:332-340, 2007

Kano H et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:19034-19039, 2007

Kumazawa R et al. *Arch Neurol* (in press)

2. 学会発表

日本神経学会 2007

日本人類遺伝学会 2007

アメリカ人類遺伝学会 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特になし

厚生労働科学研究費補助金
新規抗パーキンソン病薬ゾニサミドの神経保護に関する臨床研究班
(分担) 研究報告書

パーキンソン病患者における Zonisamide の長期投与効果の検討

(分担) 研究者 近藤智善
研究協力者 梶本賀義, 中西一郎
和歌山県立医科大学 神経内科

研究要旨

Zonisamide (ZNS) のパーキンソン病に対する短期間投与による臨床効果については、すでに大規模な無作為化二重盲検試験の報告がある。当研究では、1年以上 ZNS を投与された症例においても依然として効果が維持されているかどうか、その間 ZNS が病気の進行に何らかの影響を及ぼすか、さらに副作用の有無について検討した。ZNS の 1 ヶ月間の中止によって Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) の運動症状の合計スコアおよび固縮のスコアにおいて統計学的に優位な点数の増加がみられ、ZNS 継続投与 1 年後においても抗パーキンソニズム効果が持続していることが明らかとなった。この期間において有害事象は生じなかった。ZNS は抗パーキンソン病薬として長期間安全に使用可能と考えられた。ZNS のパーキンソン病進行に及ぼす影響については、さらに検討する必要がある。

はじめに

Zonisamide (ZNS) のパーキンソン病 (PD) に対する短期治療の効果については、すでに我が国の大規模無作為化二重盲検試験成績の報告がある¹⁾。しかしながら、ZNS の長期投与下での効果の持続や安全性については、まだ報告がない。また、ZNS には dopamine 毒性を抑制する作用²⁾があり、それによる神経保護の可能性はあるが、臨床的にそれを検討した報告はない。

本研究では、これらの点を明らかにする目的で、以下の臨床的検討を行った。

対象および方法

対象は通常の抗パーキンソン病治療でなお

症状のコントロールが不十分であり ZNS 投与に

よって症状改善が認められた PD 患者のうち、少なくとも 1 年以上維持療法として ZNS 服薬を継続した患者で、ZNS 休薬に同意した 12 症例である (表 1)。

表 1

No. of patient	12
Male : Female	6:06
No. of Tremor type PD	11
age (y)	70.9 (7.3)
Age at onset (y)	63.3 (8.8)
Disease duration (y)	7.5 (4.7)
LEU (mg)	527.1 (388.3)
Duration of ZNS (yr)	2.9 (1.4)
Dose of ZNS (mg)	91.7 (19.5)

mean (SD)

PD: Parkinson's disease

ZNS: zonisamide

LEU: Levodopa equivalent units

当初各患者でコントロール不十分と考え ZNS を服用開始した症状は振戦 9 例、無動 1 例、すく

み足1例, wearing off 現象が1例であった。

パーキンソニズムの評価は Hoehn and Yahr Scale (H-Y), Unified Parkinson's Disease Scale Rating Scale (UPDRS), 患者の生活の質の評価には Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39), うつ状態の評価には Zung Self-reported Depression Scale (SDS) を用いた。

ZNS の効果の確認方法としては, 患者にあらかじめ休薬の同意を得られた患者のみ ZNS を1ヶ月間休薬し, 上記の評価項目について評価した。また, パーキンソニズムの進行度に対する ZNS の影響を確認するため, 上記の各評価項目について ZNS 維持療法中である1年前と ZNS 休薬前の各期において比較した。いずれの症例においてもこの間 ZNS の用量の変更はなかった。

ZNS の認容性は, 調査期間中の定期来院時に問診(とくに眠気, ふらつき, 食欲低下)を行い, 主治医判断が必要と見られた場合には一般血液検査・尿検査を行い検討した。

統計上の有意差検定は Student t テストを用い, $P < 0.05$ を有意差とした。

結果

ZNS 休薬前後の各測定点数の比較では, UPDRS の運動スケールと固縮において上昇(悪化)がみられた(表2-1, 2)。

表 2-1

	Before stopping ZNS	One month later
UPDRS ADL score	8.5 (4.9)	9.0 (5.7)
UPDRS motor score	9.8 (5.7)	15.3 (9.3)*
Hoehn and Yahr score	1.8 (0.7)	1.9 (0.6)
PDQ-39 total score	44.6 (30.4)	46.3 (33.7)
SDS total score	18.4 (13.1)	19.2 (16.9)
LEU (mg)	527.1 (388.3)	
Dose of ZNS (mg)	91.7 (19.5)	0

mean (SD)
* $p < 0.05$

表 2-2

	Before stopping ZNS	One month later
tremor	1.6 (1.7)	2.5 (2.9)
akinesia	4.3 (3.6)	6.5 (6.9)
rigidity	0.8 (1.2)	2.7 (1.8)*
PIGD	1.8 (1.3)	1.9 (1.4)

mean (SD)
* $p < 0.05$
tremor; UPDRS item 20+21
akinesia; UPDRS item 23+24+25+26+31
rigidity; UPDRS item 22
PIGD: Postural instability/gait disorder; UPDRS item 28+29+30

ZNS 維持療法中1年間における UPDRS 日常生活活動の悪化は 12.1%, UPDRS 運動症状の悪化は -7.1%であった(表3)。

表 3

	One year before	Before stopping ZNS	Progression rate
UPDRS ADL score	7.6 (3.1)	8.5 (4.9)	12.1%
UPDRS motor score	10.6 (4.4)	9.8 (5.7)	-7.1%
Hoehn and Yahr score	1.8 (0.7)	1.8 (0.7)	4.8%
PDQ-39 total score	42.8 (24.9)	44.6 (30.4)	-5.2%
SDS total score	17.5 (11.0)	18.4 (13.1)	4.9%
LEU (mg)	431.6 (249.9)	527.1 (388.3)	
Dose of ZNS (mg)	83.3 (44.4)	91.7 (19.5)	

mean (SD)

考察

ZNS のパーキンソン病に対する効果は1年以上にわたってその効果が維持されていることが明らかとなった。また, この治療の間, とくに治療継続上問題となる認容性に問題なく経過した。このことから, 長期にわたるパーキンソン病の治療薬として使用可能であることが明らかとなった。

ZNS のパーキンソン病の進行に対する影響については, 本研究の対象が ZNS 導入時の問題症状が振戦であった症例が対象12症例中9例含まれており, 振戦が目立つ症例では経過が良好であるといわれていることから, 振戦が目立つ症例を対照とした比較検討が必要であるかも知れない。しかしながら, 我々の対象症例における, ZNS の1ヶ月休薬後の症候のスコアでは振戦だけでなく, 無動, 固縮もみとめられていることから, ZNS の休薬時においては, 振戦が主徴のパーキンソン病とはいい難いことから, ある程度, 文献上の通常のパーキンソン病の経過と対比可能と思われる。その際, パーキンソン病の悪化は, 経時的に直線的に進行するので

はなく、病初期には速く、病期中・後期にかけて鈍化するといわれていることから、病期が類似した対照群と比較する必要があるが、我々の症例群の1年間におけるH-Yの悪化0, UPDRSの日常生活活動0.9, 運動症状-0.8の年間悪化点数は, Schragらの報告³⁾した年間悪化率H-Y0.3, UPDRS日常生活活動2.8, 運動症状2.9と比較して大差がないかむしろ進行が遅い可能性を示唆する結果であった。しかしながら、薬剤のパーキンソン病の進行に及ぼす保護的な影響については、慎重に判断すべきであり、各卷性の高い大規模試験による検証が必要である。

結論

ZNSは抗パーキンソン病薬として長期間有効で安全に使用できることが明らかとなった。

ZNSのパーキンソン病の進行に対する影響については、客観性の高いより大きな規模の試験で検証する必要がある。

引用文献

- 1) 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
- 2) Asanuma M, Miyazaki I, Diaz-Corrales FJ, Miyoshi K, Ogawa N, Murata M: Preventing effects of a novel anti-parkinsonian agent zonisamide on dopamine quinone formation. *Neurosci Res* 60:106-113, 2008
- 3) Schrag A, Dodel R, Spottke A, Bornschein B, Siebert U, Quinn NP: Rate of clinical progression in Parkinson's disease. A prospective study. *Mov Disord* 22:938-945, 2007

関節リウマチにおけるRLSの頻度-パイロットスタディ-

分担研究者:長谷川一子 国立病院機構相模原病院神経内科

研究協力者:當間重人¹, 松井利浩¹, 中山久徳¹, 島田浩太¹, 道下和也¹,
池中達央¹, 堀内恵美子²

所属: 1. 相模原病院リウマチ科 2. 相模原病院神経内科

研究要旨

Restless leg syndrome(以下 RLS)はドパミン不足により発症する疾患の一つとされ, 現在, 治療法としてベンゾジアゼピン類, レボドパ, ドパミンアゴニスト, 麻薬類が使用されている. 我々はゾニサミドにドパミンエンハンサーとして作用がみられる事から, RLS にゾニサミドが有効であるかを検討し, 良好な結果が得られたことをすでに報告した. RLS は原因不明の特発性 RLS のほか, 様々な原因による二次性 RLS がある. このため, 我々はゾニサミドが適応となる RLS の予備調査として RLS の疫学調査を行ってきた. その一環として昨年度は, 腎不全で血液透析下にある症例について調査し, 有病率が 32.1%であることを示した. 本年度は関節リウマチ rheumatoid arthritis(以下 RA)患者における RLS の疫学調査を, 相模原病院リウマチ内科で実施した. 今回の調査対象は 259 名で, このうち RLS が見られたのは 23 名, 有病率は 8.8%であった. RA 患者における RLS の特徴として, 若年発症, 男性優位との結果が得られた. 今回の調査では, RLS の家族歴について調査していないが, 若年発症 RLS は家族歴がみられる症例が多い事が知られており, RA の発症素因と RLS の発症素因としての遺伝的素因について, 今後調査していく必要性が示された.

A. 研究目的

Restless leg syndrome は脚(時には腕にも)の不快感を訴え, この不快感はしばしば「脚の内部を蟻が這いずり回るような感覚」と表現される. この不快感から逃れるために脚を動かさずにはいられない衝動に突き動かされ, 動き続ける状態となる. 不快感は蟻が這いずり回る感覚の他に, 正座した後の痺れに似た, じんじん・びりびり感, 筋肉の痙攣, 痛みといった他の種類の不快であることもある. これらの不快感は, 静かに座っている時, またはベッドに横になっている時に出現する. このため, 大多数の患者では睡眠障害や, 長時間の会議, 旅行などが不可能となり, 社会生活を送る上で不都合なことが多く, 海外では生活の質を下げる疾患として注目されてきている.

わが国では特発性 RLS は少ない可能性があり, 我々は二次性 RLS の有病率について検討してきている. 本年度は, 二次性 RLS の原因の一つである RA 患者を対象とし, RLS の有病率について調査を行った. 本調査を行うことにより, RA における RLS の現状を明らかとするとともに, RA における RLS の病状の増悪の抑制, 発症の予防, 治療薬の開発を最終目的としている.

B. 研究方法

国立病院機構相模原病院リウマチ科(内科)受診中の RA 患者で, ある月の 15 日間に研究協力者 2 人の医師を再診した際に, 本調査に同意を得た症例についてアンケート調査を行った. 質問項目

は RLS の有無, 症状の発症時間帯, RLS の重症度, 貧血の有無とした。なお, これらの調査に先立って, 相模原病院倫理委員会で審査をうけ, 調査の許可を得た。

質問項目は 1995 年 International RLS Study Group の診断基準を基本とし①足の不快感, 痛みなどにより足を動かしたい気持ちになったことはあるか? ②足を落ち着きなく動かすことがあるか? ③足の症状は安静で悪化し, 足を動かすと改善するか? ④症状は夜間に悪化するか? の4項目と, Restless Legs Syndrome Rating Scale を参考に, 症状の発症時間, 症状増悪の有無の2項目, RLS の既往, 現在の有無, 二次性 RLS の鑑別疾患として貧血の9項目である。

C. 研究結果

調査の対象は 259 名で男性 35 名, 女性 224 名であった。症例の平均年齢は 59.5 ± 12.6 歳で 16 歳から 83 歳に及んだ。RA の平均罹病期間は 15.2 ± 11.4 年である。

RLS ありの症例は 23 例で男性 5 例女性 18 名であった。すなわち, RLS の有病率は 8.8% で, 男性では 16.7%, 女性では 8.7% で, 男性の方が有病率が高く, 女性の約 2 倍の頻度であった。RLS 例の平均年齢は 58.7 ± 8.5 差異, 罹病期間は 15 ± 12 年で, 年齢, 罹病期間における特徴はなかった。一方, 発症年齢については, 図に示

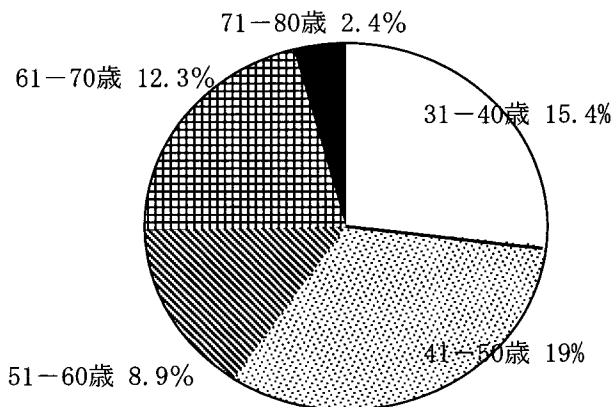


図 RLS(+)症例の年齢構成

すように, RA にみられる RLS の特徴は若年者で比較的多い事が示された。

RLS の頻度や強度については, 寝るときのみが多く, 昼間からの症例は 5 例であった。重症度は様々で強いから弱い, 何と表現していいかわからないまで見られた。また, 最近の一週間での RLS の強度は強い 3 名, 中くらい 3 名, 弱い 11 名, なかった症例は 6 名であった。なお, 貧血ありとの回答は 23 名中 7 名で, 対象とした RA 患者全体の頻度と差異はなかった。

D. 考察¹⁻⁴

RLS の有病率はコーカソイドで全人口の 5~10% 前後とされ, 女性の方が男性より多い事が知られている。一方, モンゴロイドでは有病率が少ない事が指摘されており, Mizuno らによれば 65 歳以上の健常人で 1.06%, 男性 0.48%, 女性 1.16% とされ, やはり女性に多い。昨年, 我々は腎不全(透析下)症例について RLS の調査を行ったが, 有病率 32.1% で, 男性:女性 は 4:6 で女性に多かった。

今回の調査から RA で RLS の有病率は 8.8% と高く, 男性に多く, かつ若年者に多いという特徴が得られた。RA における RLS の発症のメカニズムには遺伝的素因, 血管炎, 鉄欠乏性貧血, 脊柱管変形, 環軸亜脱臼, 四肢の骨, 関節変形, 合併する末梢神経障害, サイトカインの何らかの関与, ドパミン不足が想定される。RA で RLS の有病率が高いこと, 若年に比較的多くみられた事は家族性 RLS や, 遺伝性素因を検討する必要があると思われる。すなわち, RLS と RA の疾患感受性遺伝子が近接していることなども想定され, 今後の検討が必要と思われた。

E. 結論

RA 患者を対象に, RLS についての疫学調査を実施した。RA では治療過程で RLS が合併してくることが示され, RA の QOL 改善に RLS の治療も必要といえる。

[参考文献]

- 1:長谷川一子:抑止不能な特異な動き. Restless legs syndrome. 神経内科 66:131-136, 2007.
- 2:Restless legs syndrome: a community based study of prevalence, severity, and risk factors. Neurology. 2005;64: 1920.
- 3.Tan EK, Seah A, See SJ, et al. Restless legs syndrome in an Asian population:A stusy in Singapore. Mov Disord 2001;16; 577-9
- 4:Mizuno S,Miyaoka T, Inagaki T, et al.Prevalence of restless legs syndrome in non-institutionalized Japanese elderly. Psychiatry Clin Neurosci 2005;59:461-5

F.健康危険情報 なし

G.研究発表 なし

H.論文発表, 学会発表 なし

I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

Ⅲ. 開催会議

19年度班会議

日時：2008年2月9日（土） 11:00～16:00

場所：ホテルはあといん乃木坂健保会館 311号室
107-0062 東京都港区南青山 1-24-4

議題：研究成果発表

出席者：村田美穂、浅沼幹人、梶本賀儀、金澤一郎、久保 円、佐野裕美、
橘 吉寿、戸田達史、南部 篤、野元正弘、長谷川一子、服部信孝、町田 裕、
宮崎育子、工藤里美、堤 悦子、藤田晶子 (以上 17名)

～プログラム～

11:00～ ご挨拶 村田美穂

11:10～11:35 ゾニサミドの作用機序に関する研究
ーパーキンソン病モデルサルとマウスによる検討
○南部 篤, 橘 吉寿, 佐野裕美 生理学研究所・生体システム研究部門

11:35～12:00 パーキンソン病患者における Zonisamide の長期投与効果の検討
○梶本賀儀, 中西一郎, 近藤智善 和歌山県立医科大学神経内科

12:00～12:25 パーキンソン病の遺伝子多型と発症リスクおよびゾニサミドの薬剤効果の研究
○戸田達史¹⁾、水田依久子¹⁾、佐竹 渉¹⁾、角田達彦²⁾、渡邊雅彦³⁾、武田 篤⁴⁾、
長谷川一子⁵⁾、中島健二⁶⁾、山本光利⁷⁾、服部信孝⁸⁾、村田美穂⁹⁾
1) 大阪大学院臨床遺伝、2) 理研遺伝子多型解析センター、3) 筑波大学神経内科
4) 東北大学神経内科、5) 国立病院機構相模原病院神経内科、6) 鳥取大学脳神経内科
7) 香川県立中央病院神経内科、8) 順天堂大学脳神経内科、
9) 国立精神・神経センター武蔵病院神経内科

12:25～13:25 昼食

13:25～13:50 ゾニサミドの神経細胞保護機構に関する検討
○町田 裕, 服部信孝 順天堂大学医学部脳神経内科

13:50~14:15 ゾニサミドのドパミン神経保護効果ならびに脳内グルタチオン増加作用の発現機序
○浅沼幹人, 宮崎育子 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科神経情報学

14:15~14:40 神経毒に対する zonisamide の保護作用—MPTP、PSI に対する作用—
○野元正弘, 久保 円, 西川典子 愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科学

14:40~15:05 ゾニサミド投与によるラット線条体および大脳皮質の遺伝子発現プロファイル
○村田美穂 国立精神・神経センター武蔵病院神経内科

15:05~15:30 関節リウマチにおけるRLSの頻度—パイロットスタディー—
○長谷川一子², 當間重人¹, 松井利浩¹, 中山久徳¹, 島田浩太¹, 道下和也¹, 池中達央¹, 堀内恵美子²
1. 独立行政法人国立病院機構相模原病院リウマチ科
2. 独立行政法人国立病院機構相模原病院神経内科

15:30~16:00 総 合 討 論

IV. 班構成員名簿

「新規抗パーキンソン病薬ゾニサミドの 神経保護作用に関する臨床研究」

(H18-難治 - 一般 - 005)

平成 19 年度班構成員

	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	村田 美穂	国立精神・神経センター武蔵病院神経内科	第2病棟 部長
分担研究者	浅沼 幹人	岡山大学大学院医歯学総合研究科 神経制御学講座神経情報学	准教授
	近藤 智善	公立大学法人和歌山県立医科大学医学部 神経内科学	教 授
	戸田 達史	大阪大学大学院医学研究科遺伝医学講座 臨床遺伝学	教 授
	南部 篤	岡崎大学共同利用機関法人自然科学研究機構 生理学研究所生体システム研究部門	教 授
	野元 正弘	愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科学	教 授
	長谷川一子	独立行政法人国立病院機構相模原病院 神経内科	医 長
	服部 信孝	順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科	教 授
事務局	小貫 祥子	国立精神・神経センター武蔵病院 第2病棟部長室 〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1 Tel. 042-346-2712(3419) Fax. 042-346-1735	

V. 研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 19 年度）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Kanagawa M, Toda T.	Fukutin and Fukuyama congenital muscular dystrophy		Glycoscience Lab Manual	Elsevier Science Publishers	Amsterdam		In press
Nambu A.	Globus pallidus internal segment.	Tepper JM, Abercrombie ED, Magill PJ, Bolam JP.	GABA and the Basal Ganglia.	Molecules to Systems	Amsterdam	2007	pp. 135-150
近藤智善.	パーキンソン病治療薬	矢崎義雄.	治療薬 up-to-date 2007	メディカル レビュー 社	大阪	2007	pp. 73-75
廣西昌也, 近 藤智善.	運動失調.	松尾 理, 前田正 信.	よくわかる病 態生理 8, 神経 疾患	日本医事 新報社	東京	2007	pp. 100-102
廣西昌也, 近 藤智善.	振戦その他の不随意運 動.	松尾 理, 前田正 信.	よくわかる病 態生理 8, 神経 疾患	日本医事 新報社	東京	2007	pp. 103-105
廣西昌也, 近 藤智善.	歩行障害.	松尾 理, 前田正 信.	よくわかる病 態生理 8, 神経 疾患	日本医事 新報社	東京	2007	pp. 106-107
廣西昌也, 近 藤智善.	パーキンソン病.	松尾 理, 前田正 信.	よくわかる病 態生理 8, 神経 疾患	日本医事 新報社	東京	2007	pp. 108-109
廣西昌也, 近 藤智善.	脊髄小脳変性症.	松尾 理, 前田正 信.	よくわかる病 態生理 8, 神経 疾患	日本医事 新報社	東京	2007	pp. 110-111
廣西昌也, 近 藤智善.	筋萎縮性側索硬化症.	松尾 理, 前田正 信.	よくわかる病 態生理 8, 神経 疾患	日本医事 新報社	東京	2007	pp. 112-113
近藤智善.	病態生化学.	水野美邦.	EBMのコンセ プトを取り入 れたパーキン ソン病ハンド ブック(改訂2 版)	中外医学 社	東京	2007	pp. 18-29
南部 篤.	大脳基底核をめぐる6 つの問題.	柳澤信夫, 篠原幸 人, 岩田誠, 清水 輝夫, 寺本明.	Annual Review 神経	中外医学 社	東京	2007	pp. 15-26
南部 篤.	脳の損傷・病態モデル による研究: パーキン ソン病を中心に.	「脳を活かす」研 究会.	ブレイン・マ シン・インタ ーフェース 脳と機械をつ なぐ	オーム社	東京	2007	pp. 126-138
南部 篤.	大脳基底核の神経回路 から大脳基底核疾患の 病態を理解する.	高橋良輔.	神経変性疾患 のサイエンス	南山堂	東京	2007	pp. 156-169

長谷川一子.	D) 変性疾患 1) Parkinson 病 1, 精神症状に対する薬物療法はどのようにすべきか.	岡本幸市, 棚橋紀夫, 水澤英洋.	E BM神経疾患の治療 2007-2008.	中外医学社	東京	2006	pp. 200-204
長谷川一子.	ハンチントン病.	葛原茂樹.	精神・神経疾患画像アトラス	メデイカルビュー社	東京	2007	pp. 112-116
長谷川一子.	パーキンソン病.	金澤一郎, 河原仁志.	誰にでもわかる神経筋疾患 119 番	在宅と難病ケア編集部 日本プランニングセンター	東京	2007	pp. 156-173
長谷川一子.	筋けいれん, 筋硬直 (筋固縮)	富野康日己.	症候から迫る内科診療—典型例と非典型例によるアプローチ	中外医学社	東京	2007	pp. 91-101
長谷川一子.	遺伝性ジストニア.	杉本恒明, 矢崎義雄.	内科学 第 9 版	朝倉書店	東京	2007	pp. 1796-1797

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Asanuma M, Miyazaki I, Higashi Y, Diaz-Corrales FJ, Shimizu M, Miyoshi K, Ogawa N.	Suppression of p53-activated gene, PAG608, attenuates methamphetamine-induced neurotoxicity.	Neurosci Lett.	414	263-267	2007
Sogawa C, Sogawa N, Tagawa J, Fujino A, Ohyama K, Asanuma M, Funada M, Kitayama S.	5-Methoxy-N, N-diisopropyltryptamine (Foxy), a selective and high affinity inhibitor of serotonin transporter.	Toxicol Lett.	170	75-82	2007
Miyazaki I, Asanuma M, Hozumi H, Miyoshi K, Sogawa N.	Protective effects of metallothionein against dopamine quinone-induced dopaminergic neurotoxicity.	FEBS Lett.	581	5003-5008	2007
Asanuma M, Miyazaki I.	Common anti-inflammatory drugs are potentially therapeutic for Parkinson's disease?.	Exp Neurol.	206	172-178	2007
Asanuma M, Miyazaki I, Diaz-Corrales FJ, Miyoshi K, Ogawa N, Murata M.	Preventing effects of a novel anti-parkinsonian agent zonisamide on dopamine quinone formation.	Neurosci Res.	60	106-113	2008
Narimatsu S, Yonemoto R, Masuda K, Katsu T, Asanuma M, Kamata T, Katagi M, Tsuchihashi H, Kumamoto T, Ishikawa T, Naito S, Yamano S, Hanioka N.	Oxidation of 5-methoxy-N, N-diisopropyltryptamine in rat liver microsomes and recombinant cytochrome P450 enzymes.	Biochem Pharmacol.	75	752-760	2008

Narimatsu S, Kiryu K, Yonemoto R, Yoshino, M, Kobatake M, Kazamori D, Hagino S, Masuda K, Katsu T, Asanuma M, Kumamoto T, Ishikawa T, Funae Y, Yamano S, Hanioka N, Naito S.	The roles of amino acid residues at positions 216 and 219 in the structural stability and metabolic functions of rat cytochrome P450 2D1 and 2D2.	Chem Biol Interact.	in press		
Shimizu M, Miyazaki I, Higashi Y, Eslava-Alva MJ, Diaz-Corrales FJ, Asanuma M, Ogawa N.	Specific induction of PAG608 in cranial and spinal motor neurons of L-DOPA-treated parkinsonian rats.	Neurosci Res.	in press		
Hozumi H, Asanuma M, Miyazaki I, Fukuoka S, Kikkawa Y, Kimoto N, Kitamura Y, Sendo T, Kita T, Gomita Y.	Protective effects of interferon-gamma against methamphetamine-induced neurotoxicity.	Toxicol Lett.	in press		
Miyazaki I, Asanuma M.	Dopaminergic neuron-specific oxidative stress caused by dopamine itself.	Acta Med Okayama.	in press		
Asanuma M, Miyazaki I.	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental parkinsonian models and Parkinson's disease.	Curr Pharma Design.	in press		
Mogi M, Kondo T, Mizuno Y, Nagatsu T	p53 protein, interferon-gamma, and NF-kappaB levels are elevated in the parkinsonian brain.	Neurosci Lett.	414(1)	94-97	2007
Mizuno Y, Kanazawa I, Kuno S, Yanagisawa N, Yamamoto M, Kondo T.	Placebo-controlled, double-blind dose-finding study of entacapone in fluctuating parkinsonian patients.	Mov Disord.	22(1)	75-80	2007
Miwa H, Hiwatani Y, Kondo T.	Drug discarding: A problematic therapeutic event in Parkinson's disease.	Mov Disord.	22(2)	293	2007
Mizuno Y, Abe T, Hasegawa K, Kuno S, Kondo T, Yamamoto M, Nakashima M, Kanazawa I.	STRONG Study Group Members of the STRONG Study Group are listed in the Appendix: Ropinirole is effective on motor function when used as an adjunct to levodopa in Parkinson's disease: STRONG study.	Mov Disord.	22(13)	1860-1865	2007
Okawa M, Miwa H, Kajimoto Y, Hama K, Morita S, Nakanishi I, Kondo T.	Transcranial sonography of the substantia nigra in Japanese patients with Parkinson's disease or atypical parkinsonism: clinical potential and limitations.	Intern Med.	46(18)	1527-1531	2007
Miwa H, Hama K, Kajimoto Y, Kondo T.	Effects of zonisamide on experimental tremors in rats.	Relat Disord.	Epub ahead of print		2007
Miwa H, Okawa M, Kajimoto Y, Kondo T.	Transcranial sonography of the substantia nigra in patients with Parkinson's disease.	J Neurol.	254 (Suppl 4)	IV/15-IV/20	2007
Murata K, Hama K, Kihira T, Miwa H, Kondo T.	Camptocormia in Parkinson's disease: magnetic resonance image and near-infrared spectroscopy (NIRS) study of paraspinal muscles.	Mov Disord.	22 (Suppl 16)	s144	2007