

200834030A

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

平成 20 (2008) 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中 野 今 治

平成 21 (2009) 年 3 月

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

2008 年度 総括・分担研究報告書

ANNUAL REPORT 2008 OF THE RESEARCH COMMITTEE
ON THE NEURODEGENERATIVE DISEASES
OF
THE MINISTRY OF HEALTH, LABOUR AND WELFARE, JAPAN

研究代表者 中野 今治

自治医科大学医学部内科学講座 神経内科学部門

Chairman: IMAHARU NAKANO, M.D.

Division of Neurology, Department of Medicine,
Jichi Medical University School of Medicine

平成 21 (2009) 年 3 月

March 2009

神経変性疾患に関する調査研究班 変遷一覧

西暦	(邦暦)	班名	研究代表者(所属)
1972年度	(昭和47年度)		
1973年度	(昭和48年度)	筋萎縮性側索硬化症	椿 忠雄(新潟大・脳神経内科教授)
1974年度	(昭和49年度)		
1975年度	(昭和50年度)		
1976年度	(昭和51年度)	運動ニューロン疾患	椿 忠雄(新潟大・脳神経内科教授)
1977年度	(昭和52年度)		
1978年度	(昭和53年度)		
1979年度	(昭和54年度)	変性性神経疾患	豊倉康夫(東京大学臨床部門教授)
1980年度	(昭和55年度)		
1981年度	(昭和56年度)		
1982年度	(昭和57年度)	神経変性疾患	中西孝雄(筑波大学神経内科教授)
1983年度	(昭和58年度)		
1984年度	(昭和59年度)		
1985年度	(昭和60年度)	神経変性疾患	中西孝雄(筑波大学神経内科教授)
1986年度	(昭和61年度)		
1987年度	(昭和62年度)		
1988年度	(昭和63年度)	神経変性疾患	萬年 徹(東京大学神経内科教授)
1989年度	(平成元年度)		
1990年度	(平成2年度)		
1991年度	(平成3年度)	神経変性疾患	萬年 徹(東京大学神経内科教授)
1992年度	(平成4年度)		
1993年度	(平成5年度)	神経変性疾患	柳澤信夫(信州大学大三内科教授)
1994年度	(平成6年度)		
1995年度	(平成7年度)		
1996年度	(平成8年度)	神経変性疾患	田代邦雄(北海道大学神経内科教授)
1997年度	(平成9年度)		
1998年度	(平成10年度)		
1999年度	(平成11年度)	神経変性疾患	田代邦雄(北海道大学神経内科教授)
2000年度	(平成12年度)		
2001年度	(平成13年度)		
2002年度	(平成14年度)	神経変性疾患	葛原茂樹(三重大学神経内科教授)
2003年度	(平成15年度)		
2004年度	(平成16年度)		
2005年度	(平成17年度)	神経変性疾患	葛原茂樹(三重大学神経内科教授)
2006年度	(平成18年度)		
2007年度	(平成19年度)		
2008年度	(平成20年度)	神経変性疾患	中野今治(自治医科大学神経内科教授)

平成20年度 神経変性疾患に関する調査研究班 班員名簿

(平成20年12月現在)

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	中野 今治	自治医科大学医学部内科学講座 神経内科学部門	教 授
研究分担者	祖父 江元	名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学	教 授
	戸田 達史	大阪大学大学院医学系研究科 臨床遺伝学	教 授
	久野 貞子	国立精神・神経センター病院 神経内科	副 院 長
	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	神経内科医長
	水澤 英洋	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学	教 授
	養場 郁子	独立行政法人国立病院機構東名古屋病院 神経内科	第1神経内科医長
	青木 正志	東北大学病院 神経内科	講 師
	阿部 康二	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学	教 授
	内野 誠	熊本大学大学院医学薬学研究部 神経内科学分野	教 授
	岡本 幸市	群馬大学大学院医学系研究科 脳神経内科学	教 授
	郭 伸	東京大学大学院医学系研究科 神経内科学	准 教 授
	梶 龍 兒	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 臨床神経科学分野	教 授
	桑 原 聡	千葉大学大学院医学研究院 神経内科学	教 授
	小久保 康昌	三重大学大学院医学系研究科 生命医学専攻神経感覚医学講座 神経病態内科学分野	講 師
	近藤 智善	公立大学医学法人和歌山県立医科大学 神経内科	教 授
	斎藤 加代子	東京女子医科大学附属遺伝子医療センター	所 長・教 授
	佐々木 秀直	北海道大学大学院医学研究科 神経病態学講座神経内科学分野	教 授
	園生 雅弘	帝京大学医学部 神経内科	准 教 授
	高橋 均	新潟大学脳研究所病態神経科学部門 病理学分野	教 授
	高橋 良輔	京都大学医学研究科 臨床神経学	教 授
	中川 正法	京都府立医科大学 神経内科	教 授
	中島 健二	鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設 脳神経内科部門	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
	服部 信孝	順天堂大学医学部 神経学講座	教 授
	藤本 健一	自治医科大学医学部内科学講座 神経内科学部門	准 教 授
	村山 繁雄	東京都老人総合研究所・高齢者ブレインバンク	研究部長
山本 光利	香川県立中央病院 神経内科	主任部長	
吉田 眞理	愛知医科大学加齢医学研究所 神経病理部門	准 教 授	
研究協力者	葛原 茂樹	国立精神・神経センター病院	院 長
	望月 秀樹	順天堂大学医学部 神経学講座	准 教 授
	村松 慎一	自治医科大学医学部内科学講座 神経内科学部門	教 授
班 友	辻 省 次	東京大学大学院医学系研究科 神経内科学	教 授
事務局	森田 光哉	自治医科大学医学部内科学講座 神経内科学部門	講 師
		〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1 TEL : 0285-58-7352 FAX : 0285-44-5118 E-mail: neuropro@jichi.ac.jp	
経理事務担当者	鈴木 克幸	自治医科大学 総務部 経理課 TEL : 0285-58-7022 FAX : 0285-40-8014 e-mail keiri3@jichi.ac.jp	

目 次

神経変性疾患に関する調査研究班 変遷一覧	i
----------------------	---

班構成員名簿	ii
--------	----

I. 神経変性疾患に関する研究班ワークショップ

平成20年8月22日 於：東京，都市センターホテル

・プログラム	1
・ワークショップ報告集	
1. パーキンソン病治療と placebo 効果	3
三輪 英人 和歌山県立医科大学 神経内科	
2. パーキンソン病の遺伝子治療：世界の臨床研究と治療戦略	6
村松 慎一 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門	
3. JaCALS の現状・運営・展望 - ALS 臨床個人調査票との対比を含めて	10
祖父江 元 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学	
4. ALS の治験：世界と日本の現況と展望	14
梶 龍 児 徳島大学大学院ALS/PTSD/イサイエンス研究部臨床神経科学分野	
5. 球脊髄性筋萎縮症の leuprorelin 治験	16
坂野 晴彦 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学	
6. ALSD を含めた私の FTLD 総括 - 臨床の立場から -	20
池田 学 熊本大学大学院 医学薬学研究部 脳機能病態学分野	
7. ALSD を含めた私の FTLD 総括 - 神経病理の立場から -	23
吉田 眞理 愛知医科大学加齢医科学研究所 神経病理部門	

II. 研究報告

班会議 平成 20 年 12 月 19 日～20 日 於：東京，都市センターホテル

・班会議 プログラム	27
・総括	29
・JaCALS (Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research) および ALS 臨床調査個人表解析の報告	33
祖父江 元 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学	
・UHDRS について	37
長谷川一子 国立病院機構相模原病院 神経内科	
・研究報告集	
1. 成人の脊髄性筋萎縮症、脊髄性進行性筋萎縮症の臨床の分析	39
斎藤加代子 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター	
2. 西ニューギニア多発地帯の ALS と関連疾患：現地調査と症例呈示	45
中野 今治 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門	
葛原 茂樹 (研究協力者) 国立精神・神経センター病院	
3. 孤発性 ALS における TDP-43 の異常発現とその分布に関する免疫組織学的検討	49
高橋 均 新潟大学脳研究所 病理学分野	
4. 孤発性 ALS：人工呼吸器装着により長期生存しえた 1 剖検例の神経病理学的検討	53
高橋 均 新潟大学脳研究所 病理学分野	
5. 新たに作製したリン酸化 TDP-43 抗体を用いた ALS 剖検例の検討	57
岡本 幸市 群馬大学大学院 脳神経内科学	
6. TDP-43 遺伝子変異を示す認知症を伴う家族性筋萎縮性側索硬化症	61
吉田 眞理 愛知医科大学加齢医科学研究所	

7. 家族性 ALS および孤発性 ALS における TARDBP 遺伝子変異の頻度検索	65
梶 龍児 徳島大学大学院ヘルスケアサイエンス研究部 感覚情報医学講座 神経情報医学分野	
8. TDP-43 による神経変性機序	68
祖父江 元 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学	
9. RNA 編集異常と孤発性 ALS モデルマウスの開発	72
郭 伸 東京大学大学院医学系研究科 神経内科学	
10. 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合における尿中酸化ストレスの 検討	75
小久保康昌 三重大学医学部 神経内科	
11. 紀伊半島 Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism-dementia complex (ALS/PDC) の候補遺伝子解析	78
小久保康昌 三重大学医学部 神経内科	
12. High-Resolution Melting Analysis を用いた Sporadic ALS の SOD1 遺伝子解析	80
中野 今治 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門	
13. 筋萎縮性側索硬化症の高次脳機能スクリーニング	82
佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究科 神経内科学分野	
14. 大脳皮質変性を伴う神経疾患の臨床像と ¹¹ C-フルマゼニル (FMZ) -PET 所見~特に ALS について~	86
佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究科 神経内科学分野	
15. 軸索イオンチャネルからみた筋萎縮性側索硬化症の病態	89
桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院 神経内科	
16. ALS における舌・胸鎖乳突筋・僧帽筋の針筋電図の有用性の比較: 多施設共同前向き 研究	92
園生 雅弘 帝京大学医学部 神経内科	
17. 下肢屈筋群優位の筋萎縮・筋力低下を呈する SOD1His46Arg 変異を有する家族性筋萎縮性 側索硬化症の一家系	96
内野 誠 熊本大学大学院医学薬学研究部 神経内科学分野	
18. Derlin-1 による変異 SOD1 の小胞体内蓄積軽減を目的とする家族性筋萎縮性側索硬化 症の遺伝子治療の開発	99
内野 誠 熊本大学大学院医学薬学研究部 神経内科学分野	
19. 筋萎縮性側索硬化症マウスを用いた一酸化窒素合成酵素阻害剤による治療法の開発	103
青木 正志 東北大学大学院医学系研究科 神経内科	

20. 筋萎縮性側索硬化症モデルマウスにおける細胞移植の検討-----	106
中島 健二 鳥取大学医学部 脳神経内科	
21. ALS モデルマウスにおける pro-survival factor, YAPdeltaC と p73 について-----	110
阿部 康二 岡山大学 脳神経内科	
22. マウス 26S プロテアソーム欠損による神経変性疾患モデルの確立-----	113
高橋 良輔 京都大学医学研究科 臨床神経学	
23. 神経変性疾患の RNA 干渉による治療-----	117
水澤 英洋 東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学	
24. 進行性核上性麻痺剖検例における臨床症候の解析-----	121
饗場 郁子 国立病院機構東名古屋病院 神経内科	
25. レビー小体病の、嗅球・扁桃核進展型の提唱-----	124
村山 繁雄 東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク	
26. パーキンソン病モデルに対する G-CSF 治療効果の検討-----	127
中野 今治 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門	
望月 秀樹 (研究協力者) 順天堂大学 脳神経内科	
27. パーキンソン病遺伝子治療の PET 解析-----	130
中野 今治 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門	
村松 慎一 (研究協力者) 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門	
28. パーキンソン病の早期診断と補助検査-prospective study-----	134
近藤 智善 和歌山県立医科大学 神経内科	
29. パーキンソン病における側彎と脊柱起立筋の脂肪変性の検討-----	137
近藤 智善 和歌山県立医科大学 神経内科	
30. パーキンソン病における姿勢異常に関する研究-----	140
藤本 健一 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門	

31. パーキンソン病の日中の眠気と心臓弁膜症; Nagoya Parkinson's disease study group (NAPS) のデータから-----	144
祖父江 元 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学	
32. パーキンソン病における幻覚の頻度と危険因子-----	148
山本 光利 香川県立中央病院 神経内科	
33. 血中動態の多様性からみた L-dopa 至適投与量-----	150
久野 貞子 国立精神神経センター病院 神経内科	
34. パーキンソン病の日常診療における L-dopa の血中動態-----	154
野元 正弘 愛媛大学大学院医学系研究科 病態治療内科学	
35. 八升豆に含有される L-dopa と血中動態-----	158
野元 正弘 愛媛大学大学院医学系研究科 病態治療内科学	
36. カテコラミン系細胞における α -synuclein の毒性機序と抑制剤の探索-----	161
中島 健二 鳥取大学医学部 脳神経内科	
37. α -synuclein 分解酵素 neurosin の検討及び α -synuclein 定量系の臨床応用-----	164
中川 正法 京都府立医科大学大学院医学研究科 神経内科学	
38. ATP13A2 タンパクの細胞内局在と機能に関する検討-----	169
服部 信孝 順天堂大学医学部 脳神経内科	
39. DJ-1 の細胞内局在の検討-----	171
服部 信孝 順天堂大学医学部 脳神経内科	
40. パーキン蛋白のミトコンドリア輸送機構-----	173
梶 龍 兒 徳島大学大学院ヘルスバイサイエンス研究部感覚情報医学講座 神経情報医学分野	
41. リン酸化チロシン水酸化酵素の不溶性凝集体形成とパーキンソン病との関連-----	176
長谷川一子 国立病院機構相模原病院 神経内科	

42. LRRK2 変異によるアポトーシス抑制能低下機序の解析-----	179
長谷川一子 国立病院機構相模原病院 神経内科	
43. パーキンソン病感受性遺伝子としてのゴーシェ病遺伝子変異関連解析-----	182
戸田 達史 大阪大学大学院医学系研究科 臨床遺伝学	
III. 研究成果に関する一覧表-----	185

I. 神経変性疾患に関する
研究班ワークショップ

平成20年度 ワークショップ プログラム

神経変性疾患の病態解明と治療を目指して

平成20年8月22日(金) 10:00~16:15 都市センターホテル 6F 601

(敬称略)

- 10:00~10:05 開会挨拶 研究代表者：中野 今治
10:05~10:10 厚生労働省より挨拶 健康局疾病対策課
- 10:10~10:45 1. パーキンソン病治療と placebo 効果
座長：久野 貞子 国立精神・神経センター病院 神経内科
演者：三輪 英人 和歌山県立医科大学 神経内科
- 10:45~11:30 2. パーキンソン病の遺伝子治療：世界の臨床研究と治療戦略
座長：葛原 茂樹 国立精神・神経センター病院
演者：村松 慎一 自治医科大学 内科学講座 神経内科学部門
- 11:30~12:00 3. JaCALSの現状・運営・展望—ALS臨床個人調査票との対比を含めて
座長：中野 今治 自治医科大学 内科学講座 神経内科学部門
演者：祖父江 元 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学
- 12:00~12:50 <昼食、事務連絡>
- 12:50~13:35 4. ALSの治験：世界と日本の現況と展望
座長：中川 正法 京都府立医科大学 神経内科
演者：梶 龍兒 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 臨床神経科学分野
- 13:35~14:20 5. 球脊髄性筋萎縮症の leuprorelin 治療
座長：水澤 英洋 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学
演者：坂野 晴彦 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学
- 14:20~14:40 <コーヒーブレイク>
- 14:40~15:25 6. ALSDを含めた私のFTLD 総括—臨床の立場から—
座長：中島 健二 鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設 脳神経内科部門
演者：池田 学 熊本大学大学院 医学薬学研究部 脳機能病態学分野
- 15:25~16:10 7. ALSDを含めた私のFTLD 総括—神経病理の立場から—
座長：岡本 幸市 群馬大学大学院医学系研究科 脳神経内科学
演者：吉田 眞理 愛知医科大学加齢医学研究所 神経病理部門
- 16:10~16:15 閉会挨拶 研究代表者：中野 今治

神経変性疾患に関する調査研究班 研究代表者 中野今治
事務局：自治医科大学 内科学講座 神経内科学部門
〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1
TEL:0285-58-7352 FAX:0285-44-5118
E-mail:neuropro@jichi.ac.jp

パーキンソン病治療とプラセボ効果

三輪 英人

和歌山県立医科大学神経内科

研究要旨

パーキンソン病治療において顕著なプラセボ効果がみられることが認識されている。最近のドパミンアゴニストのランダム化二重盲検比較試験の結果、プラセボ服用群の 20～40% で有意な症状改善がみられることが明らかになった。プラセボ効果は薬物療法のみならず脳深部刺激や細胞移植などの外科的治療でより顕著になる可能性がある。近年の研究結果は、報酬に対する期待が線条体におけるドパミン放出を促し、これがパーキンソン病におけるプラセボ効果の病態である可能性を示唆している。

A. 研究目的

パーキンソン病患者の治療中に顕著なプラセボ効果がみられることが臨床的に明らかにされている。近年つぎつぎと開発された抗パーキンソン病薬における臨床試験のデータは、パーキンソン病患者におけるプラセボ効果の強さを浮き彫りにするものであった。さらに、細胞移植や脳深部刺激などの治療効果の判定にあたり、シャム手術群においても顕著な改善がみられることも治療法の有効性を検証するためには大きな問題となっている。パーキンソン病のプラセボ効果の現状、さらには病態の詳細を明らかにするとともに、今後の研究課題について検討する。

B. 研究方法

文献的に最近行われた大規模の信頼性の高いランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験や細胞移植、脳深部刺激、磁気刺激療法などの非薬物療法または外科的侵襲を伴う治療法に関する臨床試験の結果についてレビューを行った。特にプラセボ効果に注目して検討を行った。

次に、プラセボ効果の病態開明を目指した最新の研究結果について文献的レビューを行い、パーキンソン病におけるプラセボ効果の病態について考察を

行った。

C. 研究結果

パーキンソン病に対するドパミンアゴニスト（プロモクリプチン、ベルゴリド、プラミベキソール、ロビニロール等）のプラセボ対照二重盲検比較試験の結果、プラセボ服用群の 20～40% で有意な症状の改善がみられていた。プラセボの改善効果は、振戦や姿勢反射障害に対してよりも固縮および動作緩慢において顕著に認められた。プラセボ改善者のプロフィールに関しては、性別、年齢、罹病期間等に差は見られなかったという。さらに、胎児中脳移植や神経栄養因子注入療法などの外科的侵襲を伴う治療においてもプラセボ（シャム手術）の効果は実手術に比肩し得るものであった。シャム手術群では、F-DOPA PET ではドパミン神経終末の回復が得られていないにもかかわらず実手術と同等の効果が得られていた。さらに、脳深部刺激の臨床効果にも薬物療法と同等のプラセボ効果が含まれている可能性がある。さらに、磁気刺激療法においても顕著なプラセボ効果がみられることも報告されている。

これらの所見より、パーキンソン病におけるプラセボ効果は普遍的なものであり、症状の変動や測定

誤差によって説明されるような見かけ上の症状改善ではなく、パーキンソン病症状が本質的に改善しているものと考えられる。

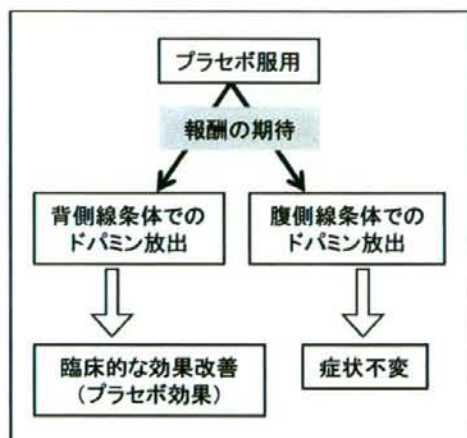
D. 考察

パーキンソン病のプラセボ効果の病態に対する注目すべき知見は、ドパミン受容体に対するリガンド（ラクロプリド）を用いた機能画像研究によってもたらされた（この手法により内因性ドパミン放出を知ることができる）。プラセボ服用によって線条体においてドパミンが放出された場合に症状の改善（プラセボ効果）がみられることが明らかにされている（文献1）。一方、プラセボ効果によって薬物療法の効果の上限が規定され治療効果が飽和されるのではないかという可能性も危惧されたが、プラセボ効果が認められる群と認められない群の両群ともに、実薬の投与量を増加させるにつれてラクロプリド結合脳が低下し、かつ低下率には差がないことが示された。すなわち、プラセボによるドパミン放出は実薬の効果の dose-dependency にまで影響を与えるものではないことも確認された。しかし、これはプラセボ効果があっても実薬自体の効果は存在し得る、ということを示すと同時に、薬物の効果の中にもプラセボ効果が本質的に重層し得る可能性も示している。

次に、視床下核脳深部刺激のための手術中の神経細胞活動の記録の研究からも、プラセボ有効群では視床下核の病的活動が改善していることが報告されている（文献2）。すなわち、プラセボ服用により、線条体での内因性ドパミン放出が促されて大脳基底核神経活動が正常化し、結果的にパーキンソン症状が本質的に改善したという推定を支持する結果と解釈できる。

ここで解明されるべき問題は、なぜ一部の患者（プラセボ有効群）においてプラセボ服用によりドパミン放出が促されるのか、である。神経伝達物質であるドパミンの機能は多彩で、その調節機能は未解明な部分が多い。黒質ドパミン神経細胞は「報酬に対する期待」に伴って神経活動レベルが増加する可能

性が指摘されており、報酬（服薬により症状改善）に対する期待がドパミン放出に関わっている可能性が推定されている。報酬に対する期待により腹側線条体においてもドパミン放出が生じることも明らかにされているが、これは臨床的プラセボ効果と必ずしも一致しないと考えられている（図）。



プラセボ効果の病態のさらなる理解のために、今後のドパミンと報酬系に関する基礎医学的研究の進歩が期待される。また、プラセボ効果の病態の理解が、パーキンソン病の新たな治療戦略の開発に寄与する可能性も期待される。

E. 結論

パーキンソン病治療におけるプラセボ効果は、症状変動や測定誤差によって説明されるようなものではなく、プラセボの服用によってパーキンソン病症状が本質的に改善した結果である。なぜ一部の患者で顕著なプラセボ効果が出現するのか、なぜプラセボ服用後に背側線条体でドパミン放出が生じるのかは不明である。その機構の詳細を解明することは、パーキンソン病の新たな治療戦略の開発に役立つ可能性がある。プラセボ効果の病態をさらに理解するためには、神経伝達物質ドパミンが、「報酬」または「報酬(症状改善)に対する期待」と関連するらしいという生理学的予見に関する研究の進歩が待たれる。

F.文献

- ・ de la Fuente-Fernandez et al.: Science
293:1164-6, 2001
- ・ Benedetti et al.: Nat Neurosci 7:587-8, 2004

G.健康危険情報

特になし。

H.研究発表

1.論文発表

三輪英人. パーキンソン病におけるプラセボ効果.
BRAIN and NERVE 59:139-146,2007

2.学会発表

なし

I.知的所有権の取得状況

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治療：世界の臨床研究と治療戦略

村松 慎一

自治医科大学 内科学講座 神経内科学部門

研究要旨

パーキンソン病に対して、ウイルスベクターを使用した遺伝子治療の臨床試験が行われている。1)ドパミン合成系の酵素の遺伝子導入により被殻でドパミン産生を行う方法、2)神経栄養因子 Neurturin の遺伝子導入によりドパミン神経細胞の変性を抑制する方法、3)グルタミン酸脱炭酸酵素の遺伝子を視床下核に導入して神経活動の調整を行う方法、という三種類のプロトコルがある。いずれも少数の症例を対象とした第1相試験で好成績が報告されており、2)については既に第2相試験も開始されている。

A. 研究目的

パーキンソン病に対する先端医療として、複数のプロトコルによる遺伝子治療の臨床試験が開始されている。現時点（2008年8月）における世界の実施状況と成績を整理し、今後の動向を展望する。

B. 研究方法

2008年8月までに専門誌に公表された論文、同年6月に開催された米国遺伝子治療学会 (ASGT) と The Movement Disorders Society など関連分野の学会報告、および関係者へのインタビューにより、現在実施中のプロトコルおよび今後の動向について総括した。また、自治医科大学で実施中のプロトコルの進展状況を報告した。

（倫理面への配慮）

自治医科大学で実施中の臨床研究のプロトコルは、厚生労働省科学技術部の審議を経て厚生労働大臣および環境大臣の確認が得られている。

C. 研究結果

パーキンソン病に対する遺伝子治療は、モデル動

物を使用した前臨床試験での好成績を踏まえて臨床応用が開始された。2008年8月時点で、アデノ随伴ウイルス adeno-associated virus (AAV) ベクターを使用した3種類のプロトコル(表)と¹⁾、レンチウイルスの一種である equine infectious anemia virus (EIAV) ベクターを使用した1種類のプロトコルによる臨床研究が実施されている。

1. ドパミン合成系酵素遺伝子の導入

パーキンソン病では、ドパミン神経細胞の脱落に伴い L-dopa をドパミンに変換する芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) の活性が低下する。そこで、AAV ベクターを使用して被殻の神経細胞に AADC 遺伝子を導入し、経口摂取した L-dopa のドパミンへの変換能力を回復させる遺伝子治療が考えられた。この方法による第1相臨床試験が2004年12月に米国の UCSF で開始され、自治医大でも2007年5月から同様のプロトコルによる臨床研究を実施している。

自治医大の臨床研究では、対象とする患者は、①「厚生省特定疾患：神経変性疾患調査研究班（1995

年度)の診断基準」を満たす特発性パーキンソン病で、初期にはL-dopaが有効であり、また他の神経変性疾患を示唆する所見を認めない、②L-dopaによる5年以上の治療歴を有する、③治療開始時のOFF stateでのHoehn & Yahrの重症度がIV度、④unified Parkinson disease rating scale (UPDRS)のスコアの合計(OFF state)が20~80点などとしている。安全性の評価を主目的とした臨床研究であるが、臨床症状の改善効果についても評価し、遺伝子導入1か月および6か月後にはAACDに結合する ^{18}F fluoro-*m*-tyrosine (FMT)を使用したPETも行い導入前と比較している。2008年8月までに4例に遺伝子導入を行い、今後9月までにさらに2例への投与が予定されている。詳細な成績は解析中であるが、OFF時のUPDRS Part III(運動スコア)の改善効果が認められ、FMT-PETでは6か月後にも導入遺伝子の発現が確認されている。

当初、UCSFでは低・中・高用量の3群、自治医大では中・高用量の2群について実施する予定であったが、中用量群までの中間解析で良好な結果(未公表)が得られたため高用量群は実施せずに多施設の第2相試験に移行する計画に変更になった。UCSFで実施された低用量群について、FMT-PET計測の結果、遺伝子導入6か月後には導入前と比較して31%の取り込み(K_i 値)の増加を認めている²⁾。定位脳手術に伴うと考えられる静脈性脳出血が自治医大1例とUCSF1例で認められたが遺伝子発現に影響はなく回復している。また、動脈性脳出血がUCSFで1例生じたが改善傾向にある。

2007年12月には、フランスでレンチウイルスの一種であるEIAVベクターを使用し、AACDに加えてL-dopaの合成に必要なチロシン水酸化酵素 tyrosine hydroxylase (TH) と guanosine triphosphate cyclohydrolase I (GCH)の遺伝子も導入して、線条体内で直接ドパミンを合成する遺伝子治療の臨床試験が開始された。2008年の6月までに3例への遺伝子導入が行われ、これまでのところ安

全性に問題なく、運動症状の改善効果も得られているという。

2. グルタミン酸脱炭酸酵素遺伝子の導入

視床下核を電気刺激する代わりに、抑制性神経伝達物質 γ -aminobutyric acid (GABA)合成に必要なグルタミン酸脱炭酸酵素 glutamic acid decarboxylase (GAD-65およびGAD-67)の遺伝子を神経細胞に導入し、興奮性の出力を抑制性に変換する遺伝子治療が提唱された。AAVベクターを使用したこの方法による臨床試験が2003年8月に国のNew York Presbyterian 病院で行われた³⁾。低・中・高用量の3群、各群4例の合計12例の片側の視床下核にGAD遺伝子を導入した。その結果、安全性に問題はなく、1年後のUPDRSの運動スコアでoff時に24%、on時に27%の改善が得られた。運動機能の改善は遺伝子導入した側と反対側の上下肢に認められた。ベクター投与量と臨床症状の改善度に相関は見られなかったが、術前にAAVに対する中和抗体が高値であった2名についても効果が見られている。 ^{18}F fluorodeoxyglucose (FDG)をトレーサーとしたPETでは、遺伝子導入した視床下核と同側の視床外側腹側核(VL)と背内側核(MD)におけるFDGの取込み減少、および一次運動野とそれに隣接した外側前運動皮質取込みの増加が認められた⁴⁾。この方法についても、米国で第2相試験が予定されている。

3. Neurturin遺伝子の導入

ドパミン神経細胞に対して保護効果を示すGlial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)やNeurturinなどの神経栄養因子は、パーキンソン病の治療薬として期待されている。しかし、蛋白製剤として血液中または脳室内に投与した場合、血液脳関門を通過しにくい、半減期が短い、全身性の副作用を生じる、などの問題がある。米国のUCSFとRush大学でAAVベクターにより両側の被殻にNeurturin遺伝子の導入を行う第1相臨床試験が行

われた。低用量と高用量の各6例の合計12例で、安全性に問題はなく、1年後に、OFF時のUPDRS運動スコアの36%の改善が認められと報告されている⁵⁾。2006年12月から、全米の9施設において51例を対象とし1/3の被験者ではベクターの注入を行わない sham 手術を行う第2相試験が行われている。

D. 考察

パーキンソン病の遺伝子治療は、AAV ベクターという優れた遺伝子導入法の開発により臨床応用が可能となった。MRI を使用したより正確なベクター注入や、各種トレーサーを使用した PET による遺伝子導入効果の *in vivo* 評価など、画像技術の進歩にも支えられ着実に成果が得られつつある。AAV ベクターによる遺伝子導入では、細胞移植と異なり免疫抑制剤の投与は必要ない。深部脳刺激との比較では、電極留置に伴う感染の危険がなく電池の交換が不要などの利点がある。TH, AADC, GCH の三種類の酵素遺伝子導入によりドパミン合成を行う方法では、これまでのところ不随意運動の増悪などは報告されていないが、万ドパミン産生が過剰になった場合に、TH 遺伝子の発現を抑制する制御機構を組み込んだ AAV ベクターの開発も進められている。

E. 結論

パーキンソン病の遺伝子治療は、AAV ベクターを使用した3種類のプロトコールとEIAV ベクターを使用した1種類のプロトコールによる臨床試験が実施されている。少数例ではあるが好成績が得られており、今後の第2相試験の結果が注目される。

F. 文献

1. Muramatsu S, et al.: *Exp Opin Biol Ther*, 663-671, 2005
2. Eberling JL, et al.: *Neurology*, 1980-1983, 2008

3. Kaplitt MG, et al.: *Lancet*, 2097-105, 2007
4. Feigin A, et al.: *Proc Natl Acad Sci U S A*,
5. Marks WJ Jr, et al.: *Lancet Neurol*, 400-408, 2008

表. AAV ベクターによるパーキンソン病の遺伝子治療

治療用遺伝子	芳香族アミノ酸 脱炭酸酵素 (AADC)		グルタミン酸 脱炭酸酵素 (GAD)	神経栄養因子 Neurturin	
	I		I	I	II
実施施設	UCSF	自治医大	Weill (Cornell)	UCSF/Rush	多施設
ベクター投与量 (vector genomes)	9×10^{10} 3×10^{11}	(-) 3×10^{11}	3.5×10^9 1×10^{10} 3.5×10^{10}	1.4×10^{11} 5.7×10^{11}	5.7×10^{11}
症例数 (各群)	10 (5)	6	12 (4)	12 (6)	51
注入部位	両側 被殻		片側 視床下核	両側 被殻	
[¹⁸ F] PET	Fluoro- <i>m</i> -tyrosine		Fluoro-deoxyglucose	Fluoro-dopa	
スポンサー	Genzyme		Neurologix	Ceregene	

JaCALS の現状・運営・展望

-ALS 臨床調査個人票との対比を含めて-

祖父江 元

名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学

研究要旨

JaCALS では ALS 患者の前向き自然歴を高率に追うことのできる調査システムを構築し、順調に登録症例を増加させている。併せて、ゲノム遺伝子の蓄積も行っており、今後の解析に供する体制を整えている。登録後 1 年以上経過した 134 例のうち 95.5% で打ち切りなく観察できており、登録時の情報で一年後の予後を高い感度・特異度で予測できることが示された。今後は特定疾患臨床調査個人票解析と合わせて、双方の利点を生かしつつ我が国の ALS の全体像を継続的に把握すると共に、遺伝子リソースを活用した解析を推進する。

A. 目的

①筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の長期縦断自然歴把握システムを構築する。

②我が国の ALS 患者の前向き、縦断的臨床像を把握し、治験計画・医療行政施策の基礎資料づくり、臨床現場で活用される基礎資料づくり、臨床像・進行・予後の多様性に関与する因子の探索を行う。

③我が国初の、前向き自然歴情報とリンクした大規模遺伝子リソースを構築し、SNPs を用いた遺伝子解析等による病態解明・治療法開発研究の推進を行う。

以上の目的を達成するために、JaCALS (Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research) を立ち上げた。

B. 研究方法

<これまでの JaCALS のあゆみ>

平成 15 年 7 月、神経変性疾患に関する調査研究班（神経変性班）（班長：葛原茂樹）幹事会にて、遺伝子収集を含む ALS 前向き研究推進を決定し、

ALS 研究についての運営委員会（祖父江元、中野今治、青木正志、辻省次、湯浅龍彦、高野弘基）が結成された。平成 16 年 11 月、厚生労働省精神・神経疾患研究委託費による研究会議（班長：湯浅龍彦）にて概要説明を行い、国立病院機構関連施設に協力いただけることとなった。平成 17 年 12 月に運営委員会および神経変性班会議にてプロトコルの承認が行われた。平成 18 年 1 月に全国の担当臨床研究コーディネーター（CRC）に対する講習会を実施し、同年 2 月から症例登録を開始した。同年 3 月に JaCALS ホームページを立ち上げ、一般向け情報提供を開始し、同月に日本 ALS 協会に対する概要説明も行った。

平成 20 年 3 月に理化学研究所ゲノム医科学研究センター中村祐輔先生、池川志郎先生、飯田有俊先生から共同研究の依頼があった。中村先生らは約 690 例の ALS 患者 DNA を患者会の協力を得て収集し、SNPs を用いた全ゲノム解析を進めている。その結果抽出された ALS 関連遺伝子候補（3 遺伝子）の確認（セカンドコホート）目的に JaCALS の遺伝子を活用したいとのことであった。JaCALS プロトコルにはあら