

はじめゲノム医科学研究センターとの共同研究を盛り込んであり、その記載に基づいて平成20年6月に194人分のALS患者DNAを提供した。

平成20年7月に神経変性班改組(班長:中野今治)に合わせ、運営委員会改組(祖父江元、青木正志、辻省次、湯浅龍彦、森田光哉、梶龍兒)を行った。この際に「JaCALS検体利用に関する細則」「JaCALS検体利用申請書」「JaCALS検体利用についての遵守事項」を定め、発効させた。

<JaCALS実施方法>

研究の対象は神経内科医がALSと診断し本人に告知した患者とした。医師による臨床評価は、病型、初発症状、肺活量、神経所見、褥創の有無、各処置の導入時期などにつき行い、ADLの評価は日本版ALSFRS-Rを用いた。経管栄養導入や呼吸器装着などの病気の進行を示す重要なイベント(エンドポイント)およびALSFRS-Rについて、3ヶ月に一度、CRCから患者もしくは主介護者に対して電話インタビューによる調査を行った。CRCには、研究の概要、関連する倫理指針、研究実施手順、既知のALS臨床像、患者および介護者に対して行うべき配慮等に関する研修を実施した。電話調査の整合性を27例のALS患者で検証した。神経内科専門医の直接診察によるALSFRS-RスコアとCRCの電話調査によるスコアは相関係数0.967(Pearson)と良好な一致を示した。各実施医療機関において文書による同意の得られた患者から採血を行い、連結可能匿名化を行った後、外部委託施設に送付し、DNA抽出およびB-cell line化を行った。処理された検体はゲノムDNA保存センターにて保管した。ALSに罹患しておらず、患者と血縁関係ではなく、文書での同意が得られた人について採血を行い正常対照検体とし、連結不可能匿名化の状態でDNAおよびB-cell lineの形で保存した。JaCALS参加施設から運営委員会を組織し、委員会の管理の下で研究プロジェクトを審査し、広く活用できるようにした。平成20年8月の段階で、全

国14施設で患者登録が進んでいる。

<1年経過観察例の解析>

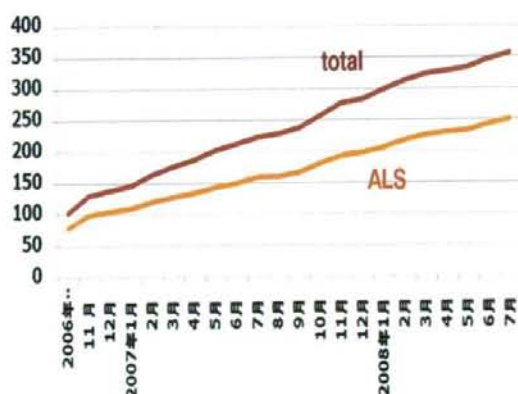
JaCALS登録後1年以上経過した143例のうち、登録時に気管切開を介した人工呼吸器装着(TPPV)を導入済みの9例を除外し、死亡もしくはTPPV導入をエンドポイントとして134例のKaplan-Meier生存曲線を描いた。登録時に分かる情報から1年後のエンドポイント到達の有無を予測できるかどうかについて検討した。

(倫理面への配慮)

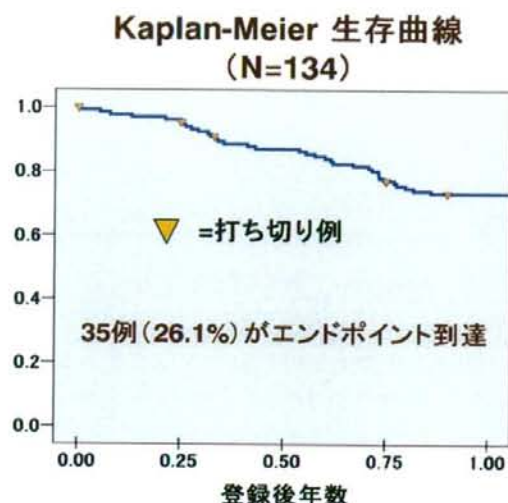
ヒトゲノム遺伝子解析に関する倫理指針を遵守して実施した。すべての研究参加者には十分な説明を行い、文書にて同意を取った。臨床情報、遺伝子検体について、参加施設内での匿名化および中央事務局での匿名化を行い、二重に匿名化された形で解析に供する形とした。研究参加は自由意志であり、同意はいつでも撤回可能とした。研究計画はすべての研究実施施設で倫理委員会への申請を行い、承認を得て実施するものとした。すでに症例登録を開始している全施設で施設倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

2008年8月までにALS251例、コントロール104例をゲノム遺伝子と併せて登録した。登録数の伸びを以下に示す。



JaCALS 登録後一年以上経過した 134 例のうち、途中経過観察打ち切り例は 6 例のみであり、95.5% の例で 1 年間の経過観察ができていた。そのうち 35 例 (26.1%) がエンドポイント (死亡または TPPV 導入) に到達した。全体の生存曲線を以下に示す。



従来から予後との関連が指摘されている病型、性別、発症年齢と一年後の予後との関係について生存曲線を描いたところ、病型、性別、発症年齢の違いにより、それぞれ一年後の予後が異なる傾向はあったが、Log Rank test で有意な差は示されなかった。

登録後 3 ヶ月間の ALSFRS-R 変化値によって、一年以内にエンドポイントに到達するかどうかの予測を行う場合、ROC 曲線を用いた解析から、4 で区切れば感度 66%、特異度 76% で予測可能であることが示された。登録後 3 ヶ月間の ALSFRS-R 変化値が 4 以上低下した群と 4 未満であった群との生存曲線は Log Rank test で $p < 0.001$ の有意差が示された。

登録時 Δ ALSFRS-R を以下のように定義する。発症時は ALSFRS-R が満点 (48 点) と仮定し、登録時まで年あたりどの程度 ALSFRS-R が下がったかを示すものとなる。

$$\Delta \text{ALSFRS-R} = \frac{48 - \text{登録時 ALSFRS-R}}{\text{発症} \sim \text{登録までの期間 (年)}}$$

ROC 曲線を用いた解析にて 5.3 で区切れば感度 85.3%、特異度 75.8% で一年以内のエンドポイント到達を予測可能であることが示された。 Δ ALSFRS-R が 5.3 以上の群と 5.3 未満の群との生存曲線は Log Rank test にて $p < 0.001$ の有意差が示された。

次に、登録時 %VC と 1 年後の予後予測について、ROC 曲線を用いた解析から 72.5% で区切ると、感度 64.5%、特異度 90.0% で 1 年内のエンドポイント到達を予測できることが示された。登録時の %VC が 72.5% 以上の群と 72.5% 未満の群で区切った生命曲線は Log Rank test にて $p < 0.001$ の有意差が示された。

D. 考察

JaCALS では当初の目的どおり、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えており、今後の解析に供する体制を整えている。

1 年間の経過観察データから、登録時 Δ ALSFRS-R、登録時 %VC から一年後の呼吸器無しでの生存を感度 65~85%、特異度 76~90% で予測可能であり、登録後 3 ヶ月間の ALSFRS-R 変化と比して、同等以上の予後予測が可能であることを示すことができた。このような情報は臨床現場でのインフォームドコンセント、呼吸・栄養補助処置のタイミング決定、侵襲処置方針決定、治験計画の作成などの重要な基礎資料になり得る。

神経変性班では我が国における ALS 臨床像を把握するために、特定疾患申請用の臨床調査個人票データ解析を実施してきた。我々は平成 18 年度神経変性班会議報告書および平成 19 年度神経変性班ワークショップ報告書において、ALS 臨床調査個人票の解析を実施し、ALS 患者の発症年齢と初発症状の関連

を明らかにした。すなわち、構語障害や嚥下障害といった球麻痺症状、呼吸障害、頸部筋力低下などは高齢発症になるほど初発症状としての頻度が増すのに対して、上肢筋力低下、下肢筋力低下は逆に高齢発症ほど初発症状としての頻度が減ることが示された。今後、我が国における人口構造の著しい高齢化に伴って、ALSの臨床像が変化するかどうか、検証が必要であると考えられる。また、発症年齢ヒストグラムからは過去の我が国における全国調査に比して、ALS発症年齢の高年齢化が示唆された。この点も同一の調査方法による前向き研究により検証する必要がある。

今後、継続的に我が国におけるALS臨床像に基づく研究を継続するために、この特定疾患臨床調査個人票データとJaCALSそれぞれの利点を生かすことができる。JaCALSでは経時的情報、予後情報を高率に把握することができ、縦断的臨床像の解析を推進できる。また神経内科専門医の診察に基づく正確な臨床情報に基づいた横断的臨床像解析も行える。特定疾患臨床調査個人票は数千人規模での大規模症例数データを経年的に調査できる。また、全国の患者全体を網羅することができる。全国の患者重症度、療養状況など実態の把握、疫学的情報の収集が可能である。また横断像解析にも寄与できる。JaCALSでは臨床情報が遺伝子リソースと結びついていることが大きな特徴であり、病態解明への手がかりを提供しうる。

E. 結論

JaCALSにおいて、ALS患者の臨床情報、ゲノム遺伝子を収集するシステムを構築した。経時的情報収集は現在のところ高率に実施できている。平行して実施している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できる。

1年間経過観察のできた例の解析から、登録時に高い感度と特異度で1年後の予後を推測できる指標を示すことができた。

<JaCALSのこれから>

今後はJaCALS登録症例数をさらに拡大して、2年以内でALS患者500例を目標とする。臨床像では長期、多数例での縦断像解析を行い、ゲノム遺伝子リソースを用いて進行の速い群と遅い群での関連解析などを推進する。また、ALSとコントロールの関連解析、TDP-43などALS関連遺伝子多型と臨床像との関連解析などについても引き続き推進する。

JaCALSにおける縦断的臨床像および遺伝子検体収集システムは、ひな形として他の神経変性疾患への応用を模索しうる。

研究リソースはバンク化し、多くの研究者が活用できる体制整備に努める。

<JaCALS参加施設>

東北大学 青木正志 糸山泰人
新潟大学 高野弘基 西澤正豊
自治医科大学 森田光哉 中野今治
東京都立神経病院 川田明広 林秀明
国立病院機構相模原病院 長谷川一子
国立病院機構静岡てんかん神経医療センター 溝口功一
国立病院機構東名古屋病院 饗場郁子
名古屋大学 祖父江元
三重大学 谷口彰
国立病院機構長崎神経医療センター 澁谷統壽
徳島大学 和泉唯信 梶龍兒
国立病院機構米沢病院 飛田宗重
国立病院機構鈴鹿病院 酒井素子 小長谷正明
拓海会神経内科クリニック 藤田拓司

(参加予定施設)

北海道大学、国立病院機構宮城病院、群馬大学、東京医科歯科大学、東京大学、国立精神神経センター、北里大学、和歌山県立医科大学、京都府立医科大学、岡山大学、九州大学

ALS の治療：世界と日本の現状と展望

梶 龍児¹⁾

¹⁾ 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

研究要旨

ALS の治療薬の開発では、グルタミン酸毒性拮抗薬、抗酸化剤、神経栄養因子、抗アポトーシス剤、抗炎症剤、たんぱく抗凝集剤、リチウムなどが試みられている。これらの多くは SOD1 遺伝子改変動物では有効であるが、実際の患者では有効性が証明されていない。その原因として、ヒトではエル・エスコリアル基準で臨床試験にエントリーするために、動物のように発症早期または発症前から投与することが不可能であることが挙げられる。これに対して、より早期に ALS を診断しうる基準 (Awaji 基準など) が提案されている。また、SOD1 モデルがヒトで大半を占める孤発性 ALS のモデルといえるのか、真の ALS の原因や病態に基づいた薬剤を開発できるのか、などが課題である。

A. はじめに

ALS はその病態が解明されつつあるが、いまだに原因的な治療法がなく、対症的な治療薬もリルゾールをのぞいて数少ない。本発表では、現段階での治療薬開発の現状と問題点を総説する。

B. 研究方法

国内外の最新の文献を主に medline 検索をおこなった。倫理面への配慮としてエビデンスレベルの極めて低いものは除外した。

Riluzole (リルテック) は現在我が国で認可を受けた唯一の薬剤である。

C. 研究結果

現在開発中、または開発予定のものとして以下のものがあげられる (表 1)。

表 1 現在開発中または開発予定の薬剤
グルタミン酸拮抗薬

- ・大量 methylcobalamin¹
- ・Gabapentine*
- ・Topiramate*
- ・Memantine
- ・ADAR2⁴
- ・Ceftriaxone³

抗酸化剤

- ・Edaravone⁵
- ・Vitamin E*
- ・Aeolus 10150
- ・Creatine*
- ・CoQ10*

表1 つづき

神経栄養因子

- ・ HGF¹
- ・ IGF-1*
- ・ IGF-1 遺伝子治療
- ・ GDNF*
- ・ BDNF/CNTF*
- ・ VEGF

抗アポトーシス剤

- ・ Indinavir⁵
- ・ TCH346

抗炎症剤

- ・ Minocycline*
- ・ Celecoxib*
- ・ Thalidomide
- ・ IvIg*

蛋白抗凝集剤

- ・ sodium phenylbutyrate
- ・ arimoclomol

その他

- ・ Lithium⁷

*は1つ以上のヒトでの trial で negative の結果

D. 考察

これらの多くは SOD1 遺伝子改変動物では有効であるが、実際の患者では有効性が証明されていない。その原因として、ヒトではエル・エスコリアル基準で臨床試験にエントリーするために、動物のように発症早期または発症前から投与することが不可能であることが挙げられる。これに対して、より早期に ALS を診断しうる基準 (Awaji 基準など) が提案されている⁶。

E. 結論

SOD1 モデルがヒトで大半を占める孤発性 ALS のモデルといえるのか、真の ALS の原因や病態に基づいた薬剤を開発できるのか、などが課題である。

F. 文献

1. Kaji R, et al. Muscle Nerve (1998) 21(12):1775-1778.
2. Ishigaki S, et al. J Neurochem. (2002) 82(3):576-584.
3. Rothstein JD, et al. Nature (2005) 433(7021):73-77
4. Kawahara Y, et al.: Neurosci Res. (2006) 54(1):11-14
5. Yoshino H, et al. Amyotroph Lateral Scler. (2006) 7(4):241-245
6. de Carvalho M, et al. Clin Neurophysiol 2008;119:497-503.
7. Fornai F, et al. PNAS 2008 105:2052-2057

G. 健康危険情報

とくになし

H. 研究発表

1. 論文発表

de Carvalho M, et al. Clin Neurophysiol 2008;119:497-503.

I. 知的所有権の取得状況

なし

球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の leuprorelin 治験

坂野晴彦¹⁾ 勝野雅央^{1) 2)} 鈴木啓介¹⁾ 竹内優¹⁾ 川島基¹⁾ 須賀徳明¹⁾ 祖父江元¹⁾
¹⁾ 名古屋大学神経内科 ²⁾ 名古屋大学高等研究院

研究要旨

SBMA マウスモデルにおいてリュープロレリン酢酸塩（leuprorelin）の有効性が示されている。SBMA 患者を対象とした leuprorelin の第Ⅱ相試験を行ったところ、1 年間の二重盲検試験において陰囊皮膚における変異アンドロゲン受容体の蓄積が低下し、食道入口部開大時間が延長することが示された。3 年間の観察の結果、ALSFRS-R の低下および嚥下機能の悪化が leuprorelin によって抑制された。Leuprorelin を 2 年 3 ヶ月使用した SBMA の剖検例を検討したところ、脳幹・脊髄における変異アンドロゲン受容体の核内集積が leuprorelin により抑制されることが示唆された。Leuprorelin は変異アンドロゲン受容体の集積を抑え、症状の進行を抑制する治療法となりうることを示された。

A. 研究目的

球脊髄性筋萎縮症（SBMA）は成人男性に発症する遺伝性運動ニューロン疾患であり、筋萎縮・筋力低下、球麻痺、線維束性収縮および女性化乳房を主徴とする。アンドロゲン受容体遺伝子の CAG 繰り返し配列における異常延長が原因遺伝子であることが分かっており、SBMA マウスモデルにおいて、リュープロレリン酢酸塩（leuprorelin）の有効性が示されている。

本発表では SBMA 患者における leuprorelin の臨床第Ⅱ相試験の結果について報告した。

B. 研究方法

臨床第Ⅱ相試験においては 50 例の被験者を対象に 1 年間のプラセボ対照二重盲検試験を行った。割り付けは年齢と重症度を層とする最小化法を用いた。対象は遺伝子診断で診断が確定された SBMA 患者であり、独歩もしくは杖を用いて歩行が可能な 30 歳～70 歳の育児希望のない患者とした。また、1 年間の臨床試験を終えた 49 例の被験者を対象として、希望者に 2 年間の leuprorelin 継続投与を行い、投与を行わなかった群との比較を

行った。プロトコールは名古屋大学附属病院 IRB の承認を得ており、文書による同意を得た被験者を対象とした。

主要評価項目は日本版 ALSFRS-R とし、副次評価項目として陰囊皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合、血清 CK, AST, ALT、嚥下機能指標、呼吸機能検査等を測定した。

C. 研究結果

64 例の SBMA 患者を対象に同意説明を行い、50 例の被験者を得た。動的割り付けを行いプラセボ群 25 例、実薬群 25 例を 1 年間観察した。脱落は実薬群の 1 例のみであり、観察は続行した。1 年間の二重盲検試験を終えた 49 例に対し開鍵前に leuprorelin 使用続行を行うか希望を聞き、希望者には leuprorelin 使用を行い、無投薬群も含め合計 3 年間経過を追った。

被験者背景を検討したところ、年齢、身長、体重、筋力低下発症からの経過年数、CAG リピート数、独歩可能または杖歩行の割合、および試験参加時の ALSFRS-R の各計測項目に関して、プラセボ群と実薬群との間に差を認めなかった。また 3

年間の観察を行った群間においても、試験開始時の各計測項目に関しリュープリン投与群と無投薬群との間に差を認めなかった。

本試験に参加していない18例のSBMA患者を対象に嚥下造影の事前解析を行ったところ、嚥下造影の時間的および空間的パラメーターの中で最も再現性が高く、重症度と相関する計測値は食道入口部開大時間であることが判明した。

1年間の二重盲検試験の結果、血清テストステロン値は投薬1ヶ月後以降、著減を示した。陰囊皮膚における変異アンドロゲン受容体の蓄積は有意に低下し ($p < 0.001$)、食道入口部開大時間が有意に延長する ($p < 0.05$) が示された。ALSFRS-Rにおいてプラセボ群と実薬群との間に有意な差を認めなかったが、ALSFRS-Rの球麻痺関連3項目の合計点を解析すると、プラセボ群に比し実薬群では球麻痺関連スコアの悪化が抑止される傾向を示した ($p = 0.138$)。

3年間の観察においてALSFRS-Rの総点を検討したところ、3年間リュープリンを用いた群 (Group A, $N = 18$) および2年間リュープリンを用いた群 (Group B, $N = 15$) は、3年間リュープリンを全く使用しなかった群 (Group D, $N = 10$) に比して、症状の増悪が有意に抑制されることが示された (Group A: $p < 0.001$, Group B: $p < 0.05$)。

さらにALSFRS-R球麻痺関連スコアおよび食道入口部開大時間において、Group AはGroup Dに比し有意に良い結果を示し ($p < 0.001$, $p < 0.005$)、leuprorelinにより嚥下機能の悪化が抑制されることが示唆された。

主な有害事象の種類や頻度は概ね前立腺癌に対する投与試験のものと同等であった。例外的に陰萎がより高頻度でみられたが、これは本疾患においてアンドロゲン不応症状が高率にみられることを反映したものと考えられる。陰萎以外の有害事象は関節痛、Hot Flushなどで、自制内で一過性のものが多かった。

本試験に参加中、leuprorelinを2年3ヶ月使用した時点で突然死亡した70歳の症例があり、

ご家族の同意を得て剖検を行った。直接死因として不整脈による急性心不全が疑われ、

leuprorelinによる因果関係は否定された。本症例の脳幹・脊髄における変異アンドロゲン受容体の核内集積は、無治療剖検例9例と比し明らかに低下していた。leuprorelin使用前の陰囊皮膚生検を検討したところ、本症例では変異アンドロゲン受容体の核内集積を平均値よりも若干多く認めたことから、leuprorelin使用前における脳幹・脊髄の変異アンドロゲン受容体核内集積に関しても多かったと推察される。以上の所見から脳幹・脊髄における変異アンドロゲン受容体の核内集積はleuprorelinにより抑制されることが示唆された。

D. 考察・結論

Leuprorelinは変異アンドロゲン受容体の集積を抑え、症状の進行を抑制する治療法となることが示された。

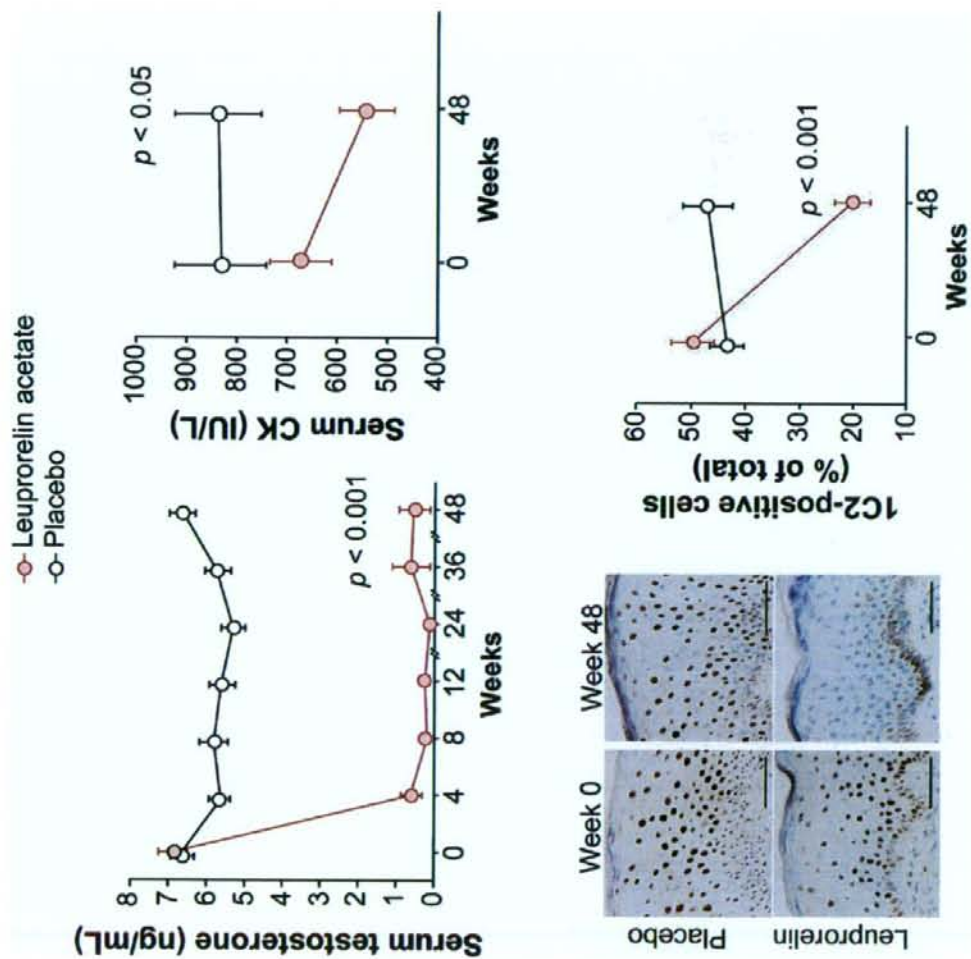
E. 文献

- 1) Kennedy WR et al. : Neurology, 671-680, 1968.
- 2) La Spada AR et al. : Nature, 77-79, 1991.
- 3) Sobue G et al. : Brain, 209-232, 1989.
- 4) Katsuno M et al. : Neuron, 843-854, 2002.
- 5) Katsuno M et al. : Nat Med, 768-773, 2003.
- 6) Adachi H et al. : Brain, 659-670, 2005.
- 7) Atsuta N et al. : Brain, 1446-1455, 2006.
- 8) Banno H et al. : Ann Neurol, 520-526, 2006.
- 9) Suzuki K et al. : Brain, 229-239, 2008.
- 10) Takeuchi Y et al. : Muscle Nerve, 964-971, 2008.

F. 研究発表

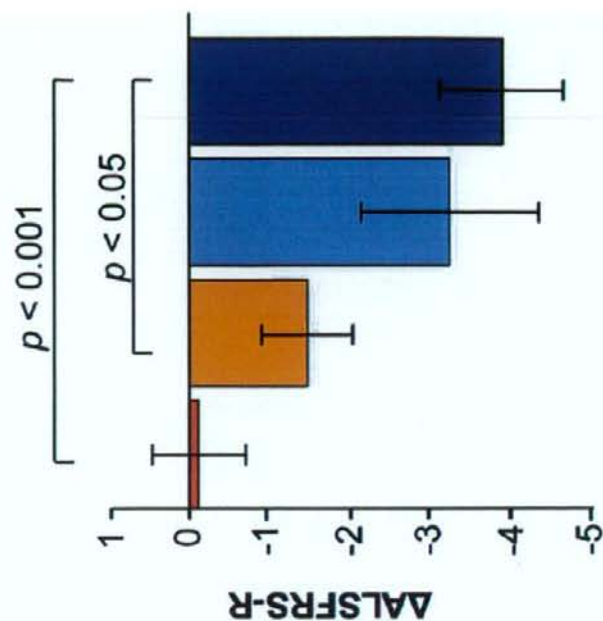
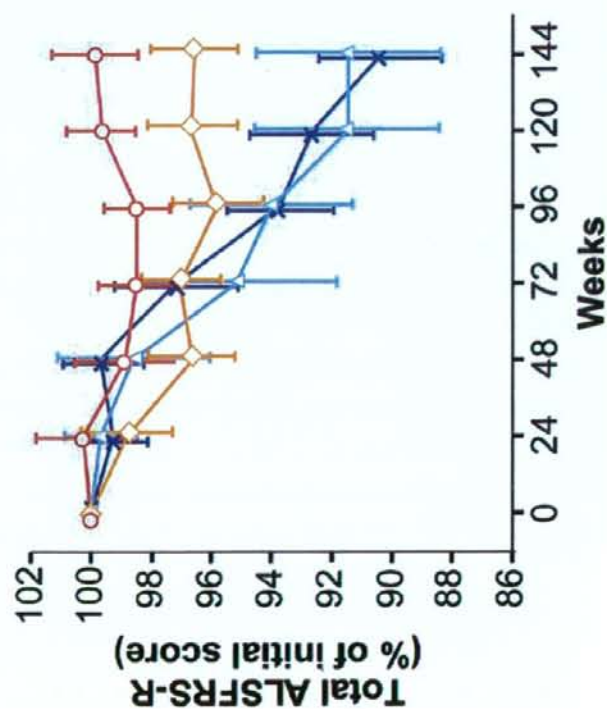
1. Banno H et al. : Ann Neurol, in press

1年間の臨床試験の結果(第Ⅱ相試験)



3年間の臨床試験の結果(第Ⅱ相試験)

- Group A: 48-week leuprorelin / 96-week leuprorelin (n = 18)
- Group B: 48-week placebo / 96-week leuprorelin (n = 15)
- Group C: 48-week leuprorelin / 96-week no treatment (n = 4)
- Group D: 48-week placebo / 96-week no treatment (n = 10)



ALSD を含めた私の FTLD 総括 —臨床の立場から—

池田 学^{1) 2)}

- 1) 熊本大学大学院医学薬学研究部脳機能病態学分野
- 2) 独立行政法人国立病院機構菊池病院臨床研究部

研究要旨

FTLD は、特徴的な精神症状や行動異常により、処遇の最も困難な疾患と考えられている。行動障害が初期から目立つ FTD の場合は、前頭葉の障害により、脳の後方部、辺縁系、基底核系への抑制がはずれ、これらの機能のもつ本来の行動パターンが顕わとなり、前頭葉の機能そのものに由来する行動異常と併せて出現する。しかし、常同行動や被影響性の亢進など特徴的な症状をケアに利用することが可能である。また、過食や常同行動など FTLD の行動特徴とセロトニン作動系の関連は以前より指摘されていたが、SSRI を用いた対象療法も試みられている。したがって、治療戦略を立てる上でも、症候学的理解が重要である。

A. 研究目的

前頭側頭型認知症 (FTD) ではアルツハイマー病 (AD) とことなり脳後方部が保たれるため、ある程度進行するまでは基本的な日常生活動作そのものに問題は生じないが、脳の後方部、辺縁系、基底核系への抑制がはずれ、これらの機能のもつ本来の行動パターンが顕わとなり、前頭葉の機能そのものに由来する行動異常と併せて出現する。したがって、FTD の初発症状は、AD や SD と比較して多彩であり⁷⁾、その点が初期診断を困難にしている可能性がある。

これらの行動異常や精神症状は単独で出現する場合もあるが、しばしば同時に出現する。Semantic Dementia (SD) や Progressive non-fluent Aphasia (PA) ではこうした認知症としての全体的行動の変容は、初期には目立たないとされるが、注意深く観察すると実際にはこうした変容が初期から現れる場合もある。これらの症状のうちいくつかは FTD に限定して出現するものもあるが、Fronto-Temporal Lobar Degeneration (FTLD) として総括されている前方型認知症に共通の行動変容もある。本報告では、FTD を中心に FTLD の臨床症状を、筆者の所属してきた研究グループの報告を基に概説する。

B. 研究方法

兵庫県立高齢者脳機能研究センター、愛媛大学精神科神経科、ケンブリッジ大学神経科、熊本大学神経精神科における自身が関与した研究を中心に、臨床の立場から FTLD を総括する。

(各研究の対象となった患者ならびにその介護者からは、十分な説明後に口頭と書面にて同意を得た。)

C. 研究結果、D. 考察

病識は病初期より欠如している。病感すら全く失われていると感じられることが多い。さらに、自己を意識させるだけでなく、社会的環境のなかでの自己の位置を認識させる能力、すなわち“自己”を主観的意識を保持しながら比較的客観的な観点から認識する能力 (self-awareness) が障害されている。このような障害を自己および他者の心を読む (心の動きを類推する) 機能である「心の理論」の障害から説明しようという試みもある。臨床診断基準¹⁾でも重視されている、社会的対人行動の障害、自己行動の統制障害、情意鈍麻、病識の欠如の背景にある共通の心的機構を心の理論の障害として捉える研究が注目されている。これらの症状は、自発性低下や無関心とならんで、前頭葉そのものの障害により出

現すると考えられる。

被影響性の亢進ないし環境依存症候群は、前方連合野が障害され後方連合野への抑制が外れ、後方連合野が本来有している状況依存性が解放された結果、すなわち外的刺激あるいは内的要求に対する被刺激閾値が低下し、その処理は短絡的で反射的、無反省となったものと理解できる。責任病巣としては、前頭葉内側面が疑われている²⁾。

反社会的あるいは脱抑制といわれる本能のおもむくままの行動は、前方連合野から辺縁系への抑制がはずれた結果と理解できる。店頭にならんだ駄菓子を堂々と万引きする、あるいは検査の取り組みに真剣さがみられず(考え不精)診察中に鼻歌を歌う、関心がなくなると診察室や検査室から勝手に出てゆく(立ち去り行動)などの表現をとる。

常同行動は、自発性の低下や無関心が前景にたつ前にほぼ全例で認められる⁴⁾。決まった少数の食品や料理に固執する常同的な食行動⁵⁾や、一日中数kmの同じコースを歩き続ける常同的周遊行動の形で出現する事が多い。常同行動が時間軸上に展開した場合、時刻表的生活となる。この場合、常同行動は強く時間に規定されるため、強迫性を帯びることが多い。前方連合野から大脳基底核への抑制が外れた結果と理解できる。

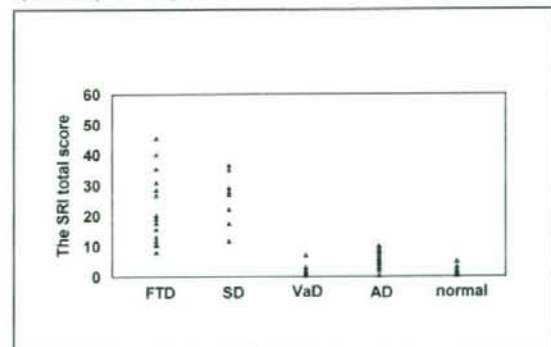


図. 疾患別に認められた常同行動⁴⁾

運動ニューロン疾患を伴うFTDの場合、進行がきわめて速いことが特徴である。したがって、上記の症状の一部しか捉えられないことも多い。最近、分子生物学的な特徴の共通性で注目を集めているSDにも運動ニューロン疾患を伴う症例が報告されてい

る⁸⁾。

E. 結論

FTLDは、上記のような特徴的な精神症状や行動異常により、処遇の最も困難な疾患と考えられている。しかし、行為自体の解体が無いことや本質的には記憶や視空間認知機能が保たれていることがケアを検討する上では重要である。また常同行動や被影響性の亢進等、特徴的な症状を利用することが可能である。過食や常同行動などFTLDの行動特徴とセロトニン作動系の関連は以前より指摘されていたが、SSRIを用いた対象療法も試みられている⁶⁾。したがって、治療戦略を立てる上でも、症候学的理解が重要である⁹⁾。

F. 文献

- 1) Neary D, et al. *Neurology* 51: 1546-1554, 1998
- 2) Shimomura T, et al. *Lancet* 352: 623-624, 1998
- 3) Tanabe H, et al. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10: 50-54, 1999
- 4) Shigenobu K, et al. *Psychiatry Research* 110: 175-187, 2002
- 5) Ikeda M, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73: 371-376, 2002
- 6) Ikeda M, et al. *Dement Geriatr Cogn Disord* 17:117-121, 2004
- 7) Shinagawa S, et al. *Dement Geriatr Cogn Disord* 21: 74-80, 2006
- 8) Yokota O, et al. *Acta Neuropathol* 112:739-749, 2006
- 9) Ikeda M. Fronto-temporal dementia. In: Ritchie CW, Ames DJ, Masters CL, Cummings J, editors. *Therapeutic strategies in dementia*. Oxford: Clinical Publishing. P.287-99, 2007

G. 健康危険情報

特になし

H. 研究発表

1. 論文発表

- ・Arai A, Matsumoto T, Ikeda M, Arai Y. Do family caregivers perceive more difficulty when they look after patients with early onset dementia compared to those with late onset dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 22 : 1255-1261, 2007
- ・Shinagawa S, Ikeda M, Toyota Y, Matsumoto T, Matsumoto N, Mori T, Ishikawa T, Fukuhara R, Komori K, Hokoishi K, Tanabe H. Frequency and clinical characteristics of early-onset dementia in consecutive patients in a memory clinic. *Dement Geriatr Cogn Disord* 24 : 42-47, 2007
- ・Matsumoto N, Ikeda M, Fukuhara R, Shinagawa S, Ishikawa T, Mori T, Toyota Y, Matsumoto T, Adachi H, Hirono N, Tanabe H. Caregiver's burden associated with behavioral and psychological symptoms of dementia in the local community elderly people. *Dement Geriatr Cogn Disord* 23 : 219-224, 2007
- ・石丸美和子, 小森憲治郎, 真田順子, 池田 学, 田邊敬貴. 進行性失語の経過中に鏡現象を呈した一例. *高次脳機能研究* 27 : 327-336, 2007
- ・石丸美和子, 真田順子, 小森憲治郎, 池田 学, 田邊敬貴. 伝導失語の要素を伴った進行性流暢性失語例の経時的検討. *神経心理* 23 : 144-150, 2007
- ・榎林哲雄, 小森憲治郎, 銚石和彦, 福原竜治, 蓮井康弘, 豊田泰孝, 池田 学, 田邊敬貴. 短期入院を経てグループホーム導入を行った意味性認知症の一例. *精神医学* 49 : 385-391, 2007
- ・Shinagawa S, Toyota Y, Ishikawa T, Fukuhara R, Hokoishi K, Komori K, Tanimukai S, Ikeda M. Cognitive function and psychiatric symptoms in early- and late-onset frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 25 : 439-444, 2008
- ・石川智久, 中川賀嗣, 小森憲治郎, 池田 学, 田邊敬貴. 右側優位の側頭葉萎縮をともなった相貌認知障害の一症例. *高次脳機能研究* 28 : 1-10, 2008
- ・池田 学. 老人性認知症. *ガイドライン外来診療* 2008. *日経メディカル*, 東京, 357-364, 2008

- ・池田 学, 石川智久, 小森憲治郎. 意味記憶障害よくわかる失語症セラピーと認知リハビリテーション (鹿島晴雄先生, 大東祥孝, 種村 純編). 永井書店, 大阪, 491-498, 2008
- ・池田 学. ピック病、レビー小体病の質問に答える. ここまでわかった認知症 2 (NHK 福祉ネットワーク編). 旬報社, 東京, 76-89, 2008
- ・池田 学. 非アルツハイマー型変性認知症. 今日の治療指針 2008 年版—私はこう治療している. 医学書院, 東京, 721-722, 2008
- ・Ikeda M. Non-pharmacological and pharmacological intervention in Fronto-temporal dementia. *Tohoku Journal of Experimental Medicine* (in press)

2. 学会発表

- ・池田 学. シンポジウム「前頭側頭型認知症 (FTD) をめぐる基礎と臨床の最前線」. FTD の症候学. 第 49 回日本神経学会総会, 横浜, 5 月 15-17 日, 2008
- ・Ikeda M, Shinagawa S, Kamimura N, Hashimoto M. Symposium: Food for Thought: Alterations in gustation and olfaction in FTD. "Characteristics of abnormal eating behaviours in FTD—a cross-cultural point of view". World Federation of Neurology, Aphasia and Cognitive Disorders Research Group Conference, Edinburgh UK, August 28-31, 2008
- ・Ikeda M. Symposium: Dementia and depression in Thailand and Japan: What are differences from the West? "Neuropsychiatric Symptoms of Dementia in Japanese Patients". World Federation of Societies of Biological Psychiatry 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress, Toyama Japan, September 10-13, 2008 (*The world journal of biological psychiatry* Volume 9 Supplement 1: 128, 2008)

I. 知的所有権の取得状況

特になし

ALS-D を含めた私の FTLD 総括

吉田眞理

愛知医科大学加齢医科学研究所

研究要旨

前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration, FTLD) は臨床的に前頭側頭葉に変性の首座をおく認知症の総称で臨床症候学的な概念であり、ピック病は FTLD の古典的原型である。FTLD は病理学的には heterogeneous な疾患を含み、タウ蛋白の凝集蓄積を伴うタウオパチーの疾患群と タウやシヌクレインには陰性でユビキチンにのみ陽性を示す封入体を伴う FTLD-U の一群がある。FTLD-U の ユビキチン陽性封入体の本体が核蛋白である TAR DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43) であると同定され ALS、FTLD-U は飛躍的に解明されつつある。

A. 研究目的

前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration, FTLD) は臨床的に前頭側頭葉に変性の首座をおく認知症の総称であり臨床症候学的な概念である。脳の後方領域が主として侵されるアルツハイマー病と対比して非アルツハイマー型認知症に位置づけられる疾患群であり、ピック病は FTLD の古典的原型である。

FTLD は病理学的には heterogeneous な疾患を含み、タウ蛋白の凝集蓄積を伴い免疫組織学的に様々なタウ陽性の神経細胞やグリア細胞内封入体を伴うタウオパチーの疾患群と タウやシヌクレインには陰性でユビキチンにのみ陽性を示す封入体を伴う FTLD-U の一群がある。FTLD-U の中には臨床的にはピック病と区別できない臨床像を示すものと、認知症と運動ニューロン障害を伴う筋萎縮性側索硬化症 (ALS-D) がある。さらに孤発性 ALS (SALS) は脊髄前角にユビキチンにのみ陽性を示す封入体 skein-like inclusions が出現することが病理学的特徴であり、SALS と ALS-D との近縁性から FTLD-U から SALS を包含する疾患のスペクトラムが想定されていた。しかしユビキチン免疫染色はタウやシヌクレインをはじめ多様なものを染色するため「ユビキチンにのみ陽性を

示す封入体」の特異性には限界があり、疾患特異的な封入体の構成蛋白の同定が渴望されていた。2006 年に Neumann, Arai らによって SALS の skein-like inclusions や ALS-D、FTLD-U の ユビキチン陽性封入体の本体が核蛋白である TAR DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43) であると同定され ALS、FTLD-U は飛躍的に解明されつつある。

欧米では FTLD の 30% に家族歴がみられこの中からタウ遺伝子変異を伴う frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17) が分離され、さらにタウ遺伝子異常のない家族性 FTLD の中から 17 番遺伝子にある progranulin 遺伝子変異を持つ家族性 FTLD が分離された。progranulin 遺伝子変異を持つ家族性 FTLD の病理学的特徴は核内に UI を伴うことでこの核内封入体も TDP-43 蛋白であることが同定された。このように家族性、孤発性 FTLD に TDP-43 蛋白の封入体が大きく関わっていることが注目されている。

B. 研究方法

本報告では愛知医大加齢医科学研究所に蓄積された剖検例 3722 例 (1974 年～2008 年 8 月) の中か

ら後方視的にFTLDを抽出し、その代表的な病理像を提示した。病理解剖例は全例家族の同意が取得されている。

病理学的診断は2007年に提唱されたCairnsらの基準を参考にした。この基準では前頭側頭葉皮質の細胞脱落とグリオーシスを示す疾患を免疫組織学的にタウ陽性群とTDP-43陽性群、ユビキチン/p62にのみ陽性群、ユビキチン/p62とニューロフィラメント/ α -インターネキシン陽性群、いずれにも陰性群の大きく5群に分け、さらにタウオパチーに関してはタウのisoformにより3Rタウ、4Rタウ、3R & 4Rタウの3群に分けている。

C. 研究結果

病理学的にFTLDと診断された症例を表1に示す。剖検例3722例の中から53例のFTLDが抽出されそのうち14例(26%)がタウオパチーであり39例(74%)がTDP-43 proteinopathyであった。タウオパチーの中では3Rタウオパチーのピック病が4例、大脳皮質基底核変性症(CBD)の中で臨床的にFTDを示す例、緩徐進行性失語症を示す例が各1例、嗜銀顆粒性認知症(AGD)が1例、分類不能のタウオパチーの中でFTDが2例、原発性側索硬化症(primary lateral sclerosis, PLS)の臨床像を示す例が1例あった(Fig1)。

TDP-43 proteinopathyの群ではALS-Dが32例、PLSが3例、FTLD-Uが4例であった。TDP-43 proteinopathyの群は、TDP-43陽性封入体の形態と分布から4群に分類されている。Type1は変性神経突起(DNs)を主体とし、type2は神経細胞胞体内封入体(NCIs)を主体とし、type3では変性神経突起と胞体内封入体に様々な程度の核内封入体(NIIs)を伴っている。Type3ではprogranulinの変異を伴うことがある。Type4では多数のNIIsを伴うことを特徴としvalosin-containing protein geneの異常を伴う。ALS-D32例中31例はtype1を示し、1例はtype3を示した。PLS2例はtype2に当たると考えられた。ALS-Dの症例では脊髄

前角や舌下神経核の細胞脱落に加えてTDP-43陽性skein-like inclusionsを認め、PLSの症例ではより細胞脱落が軽度ではあるが同様の封入体を認めた(Fig2)。

FTLD-Uの2例はtype1の病理像を示し、脊髄錐体路変性を示したが、脊髄前角細胞はかなりよく残存してきわめて少数のTDP-43陽性skein-like inclusionsを確認できるだけであった。1例では多数のNIIsの出現を認めたがprogranulinの変異はみられなかった。

FTLDの臨床像を示す2例にはアルツハイマー病とFTLD-Uの共存と考えられる病理像が観察された。この2例ではアルツハイマー病のneocortical stageの病理像とともに、辺縁系のみならず新皮質や線条体に多数のTDP-43陽性DNsを認め、これらの封入体とタウの共存は一部分で、大部分は共存していなかった。また側頭葉では皮質表層の細胞脱落が顕著でアルツハイマー病のNFTの出現がより少なかった。

D. 考察

今回の検討ではFTLDはタウオパチー群とTDP-43 proteinopathy群に大別された。当施設は神経内科を基盤とした病理解剖例の蓄積のためALS-Dの比重が高くなっている。これがFTLDの全体像を十分に反映しているかどうかを確認するにはより大規模で精度の高い症例の集積と検討が必要である。

TDP-43 proteinopathy群の中ではtype2を示すALS-Dの頻度が圧倒的に高く、type2は運動ニューロン障害を伴う型だと考えられる。諸外国の報告をみるとSDもtype2を示すとされるが、これらの症例の運動ニューロン障害は不明確で脊髄の検索程度も不明である。ALS-Dにおいても運動ニューロン障害が末期まで目立たない例が存在することから推測すると同様の下位運動ニューロン障害の病理像が存在する可能性も否定できない。

FTLDの臨床症候では前頭側頭型認知症、進行性

非流暢性失語、意味性認知症の3群に分類されている。ALS-DやFTLD-Uの後方視的検討では行動障害と自発語減少を主体とする症候が主体で、意味性認知症の症候を明確に把握できる記載を見いだすことはできなかったが、これは意味性認知症の臨床概念が認知症の日常診療の中で十分に検証されていない可能性もあり、今後の検討課題として残されている。

TDP-43陽性NCIがADを含めてCBD、DLBなど様々な変性疾患に出現することが報告されている。またGuam島や紀伊半島のALS/PDC-complexにもTDP-43陽性封入体の出現が確認されている。予想以上に広い疾患にTDP-43の変化が関連している可能性があり、封入体出現の機序や意味づけ、TDP-43自体の役割の解明が必要である。

E. 結論

多施設の神経内科関連病院からの症例集積を基盤とする当施設の剖検例3772例から後方視的にFTLD53例を抽出した。FTLDはタウオパチー群14例(26%)とTDP-43 proteinopathy群39例(74%)に大別された。タウオパチー群にはピック病、AGD、CBD、分類不能のタウオパチーが含まれた。TDP群にはALS-D、PLS、FTLD-Uが含まれた。

FTLDは多様な疾患を包含しており、全体像の把握のためにより大規模で精度の高い検討が必要である。ALSから認知症を含む広いスペクトラムにFTLDに関連するタウやTDP-43蛋白の凝集が関与しており、病態の解明が治療法の確立につながることを期待したい。

F. 文献

- 1) 湯浅亮一：臨床神経，10：569-77，1970
- 2) Mitsuyama Y et al.：Arch Neurol 36：592-3，1979.
- 3) Snowden JS et al：Fronto-temporal lobar degeneration；fronto-temporal dementia，progressive aphasia，semantic dementia. New York，Churchill Livingstone，1996.

- 4) Okamoto K et al：Neurosci Lett 129：233-6，1991.
- 5) Neumann M et al：Science 314：130-3，2006.
- 6) Arai T et al：Biochem Biophys Res Commun 351：602-11，2006.
- 7) 吉田眞理ほか：臨床神経 32：1193-202，1992.
- 8) Yoshida M：Neuropathology 24：87-102，2004
- 9) Cairns NJ et al：Acta Neuropathol 114：5-22，2007

Table 1 病理学的にはFTLDと診断された症例

病理診断	臨床像	症例数
Tauopathy		
PiD	FTD	4
CBD	FTD	1
	SPA	1
AGD	FTD	1
DNTC	FTD	4
	FTD	2
Unclassified tauopathy	FTD	2
	PLS	1
		14 (26%)
TDP-43 proteinopathy		
ALS-D	FTD+MND	32
	PLS	3
FTLD-U	FTD	4
		39 (74%)
		53 (100%)
Co-occurrence		
AD+FTLD-U	FTD/SD	2

AD: Alzheimer disease, AGD: argyrophilic grain disease, ALS-D: amyotrophic lateral sclerosis with dementia, CBD: corticobasal degeneration, DNTC: diffuse neurofibrillary tangles with calcification, FTLD-U: FTLD with ubiquitin inclusions, FTD: frontotemporal dementia, MND: motor neuron disease, PiD: Pick disease, PLS: primary lateral sclerosis, SD: semantic dementia, SPA: slowly progressive aphasia.

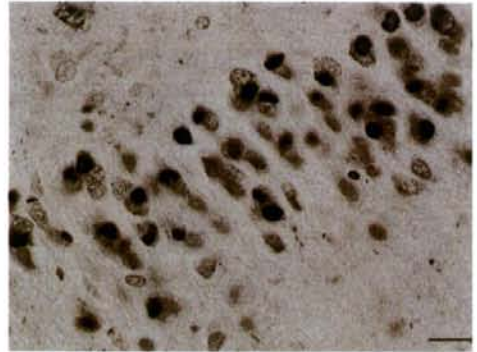


Figure 1. Pick 嗜銀球 AT8 免疫染色

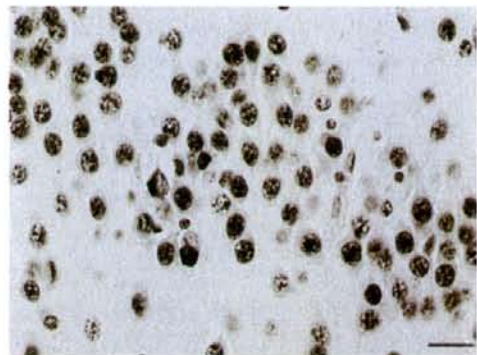


Figure 2. TDP-43 陽性神経細胞内封入体 TDP-43 免疫染色



Figure 3. 前頭葉皮質表層神経細胞内封入体 TDP-43 免疫染色

II. 研 究 報 告

12月19日(金)

9:30 研究代表者挨拶

9:35 厚生労働省疾病対策課挨拶

時間	番号	演題名	演者・研究分担者 研究協力者
	A1		座長：岡本 幸市
9:40	1	成人の脊髄性筋萎縮症、脊髄性進行性筋萎縮症の臨床的分析	伊藤 万由里・斎藤 加代子
9:55	2	西ニューギニア多発地帯のALSと関連疾患	葛原 茂樹・葛原 茂樹
10:10	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	西平 靖・高橋 均
10:25	4	孤発性ALS：人工呼吸器装着により長期生存した1例の神経病理学的検討	西平 靖・高橋 均
	A2		座長：水澤 英洋
10:40	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	藤田 行雄・岡本 幸市
10:55	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	吉田 眞理・吉田 眞理
11:10	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	鎌田 正紀・梶 龍児
11:25	8	TDP-43による神経変性機序	井口 洋平・祖父江 元
11:40 12:00		<UHRSの講習> 長谷川 一子	座長：中野 今治

昼 食 (12:00~13:00)

	A3		座長：祖父江 元
13:00	9	孤発性ALSにおけるRNA編集酵素活性の検討	日出山 拓人・郭 伸
13:15	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	小久保 康昌・小久保 康昌
13:30	11	紀伊半島Amyotrophic Lateral Sclerosis/parkinsonism-dementia complex(ALS/PDC)の候補遺伝子解析	富山 弘幸・小久保 康昌
13:45	12	High-Resolution Melting Analysisを用いたSporadic ALSのSOD1遺伝子解析	河又 千鶴・中野 今治
	A4		座長：梶 龍児
14:00	13	筋萎縮性側索硬化症の高次脳機能スクリーニング	秋本 幸子・佐々木 秀直
14:15	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	矢部 一郎・佐々木 秀直
14:30	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	桑原 聡・桑原 聡
14:45	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	園生 雅弘・園生 雅弘
15:00 15:20		<JaCALSおよびALS臨床調査個人票解析の報告> 祖父江 元	座長：中野 今治

コーヒーブレイク (15:20~15:50)

	A5		座長：高橋 良輔
15:50	17	下肢筋群部位の筋萎縮・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	山下 賢・内野 誠
16:05	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	山下 賢・内野 誠
16:20	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	鈴木 直輝・青木 正志
16:35	20	ALSマウスモデルへの骨髄間葉系幹細胞移植	渡辺 保裕・中島 健二
	A6		座長：郭 伸
16:50	21	ALSモデルマウスにおけるpro-survival factor, YAPdeltaC とp73について	森本 展年・阿部 康二
17:05	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	田代 善崇・高橋 良輔
17:20 17:35	23	神経変性疾患のRNA干渉による治療	宇野 佳孝・水澤 英洋

12月20日(土)

時間	番号	演 題 名	演 者	研究分担者 研究協力者
	B1		座長：村山 繁雄	
9:00	24	進行性核上性麻痺例における臨床症候の解析	齋場 郁子	齋場 郁子
9:15	25	レビー小体病の、嗅球・扁桃核進展型の提唱	村山 繁雄	村山 繁雄
9:30	26	パーキンソン病モデルに対するG-CSF治療効果の検討	任 勇 日	望月 秀樹
	B2		座長：長谷川一子	
9:45	27	パーキンソン病遺伝子治療のPET解析	浅利 さやか	村松 慎一
10:00	28	パーキンソン病の早期診断と補助検査-prospective study-	梶本 賀義	近藤 智善
10:15 10:30	29	パーキンソン病患者における側彎と脊柱起立筋の脂肪変性の検討	村田 顯也	近藤 智善
コーヒープレイク (10:30~10:50)				
	B3		座長：近藤 智善	
10:50	30	パーキンソン病の姿勢異常に関する研究	藤本 健一	藤本 健一
11:05	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	渡辺 宏久	祖父江 元
11:20	32	パーキンソン病における幻覚の頻度と危険因子	山本 光利	山本 光利
	B4		座長：山本 光利	
11:35	33	血中動態の多様性からみたL-dopa至適投与量	千原 典夫	久野 貞子
11:50	34	パーキンソン病の日常診療におけるL-dopaの血中動態	永井 将弘	野元 正弘
12:05 12:20	35	八升豆に含有されるL-dopaと血中動態	永井 将弘	野元 正弘
昼 食 (12:20~13:20)				
	B5		座長：戸田 達史	
13:20	36	カテコラミン系細胞におけるalpha-synucleinの毒性機序と抑制剤の探索	中曾 一裕	中島 健二
13:35	37	α-synuclein分解酵素であるneurosinの細胞内動態の検討	徳田 隆彦	中川 正法
13:50	38	ATP13A2タンパクの細胞内局在と機能に関する検討	久保 紳一郎	服部 信孝
14:05	39	DJ-1の細胞内局在の検討	波田野 琢	服部 信孝
	B6		座長：村松 慎一	
14:20	40	パーキンソン蛋白のミトコンドリア輸送機構	三ツ井 貴夫	梶 龍 兒
14:35	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	一 瀬 宏	長谷川 一子
14:50	42	LRRK2変異によるアポトーシス抑制能低下機序の解析	太田 悦朗	長谷川 一子
15:05 15:20	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	水田 依久子	戸田 達史
15:20		研究代表者挨拶		

1演題：発表10分＋討論5分（時間厳守をお願いします）

両日とも昼食をご用意しております

神経変性疾患に関する調査研究班

総括研究報告

研究代表者 中野 今治 自治医科大学 神経内科

研究分担者：28 名 研究協力者：3 名 班友：1 名

1. はじめに

本研究班の研究対象は、運動ニューロン疾患関連の 3 疾患（筋萎縮性側索硬化症 ALS、球脊髄性筋萎縮症 SBMA、脊髄性進行性筋萎縮症 SPMA）、パーキンソン病関連の 3 疾患（パーキンソン病 PD、進行性核上性麻痺 PSP、大脳皮質基底核変性症 CBD）、ハンチントン病 HD および脊髄空洞症 SM の 8 疾患である。平成 21 年度からは原発性側索硬化症と有棘赤血球舞蹈病が加わって、総勢 10 疾患となる。

本研究班の活動は、厚生労働省が実施している難治性疾患克服研究事業の一環である。難治性疾患とは、①希少性：患者数が概ね 5 万人未満、②原因不明：原因または発症機序が未解明、③効果的な治療法が未確立：進行を阻止し、または発症を予防する方法が確立されていない、④生活面への長期にわたる支障（要長期療養）：日常生活に支障があり、予後不良で生涯にわたり療養が必要、の 4 条件を満たす疾患である。定義上、いずれも原因あるいは発症機序が不明であることから、効果的な治療法も見だされていない疾患群である。

2. 研究目標

1) 治療法の開発：根治療法の開発が本研究班の最終目標である。しかしながら、本研究班担当のいずれの疾患に於いても、疾患間で究明度に差はあるもののその原因あるいは病態の双方とも真の解明からはほど遠い状態にある。したがって、根治療法が一朝一夕に見だされるとは考えられず、地道な基礎研究を継続することが必要である。本研究班が 1973 年以来、多少の形を変えながらも連綿として続いているのはこの考えが重んじられている証しであると思われる。前途は多難であるが、「根治療法の開発」は各班員の言わば通奏低音として意識することが求められる。

一方、対症療法の開発と改善もおそろかにはできない。PD では種々の薬物の開発が進んでおり、その最適の使用法の探索や副作用の軽減は重要な研究対象であり、その裏付けとしての薬物動態の解明も望まれる。HD に於いても、症状軽減を目指した治験が本邦でも視野に入っており、実質的な薬物療法が無い ALS に対しても種々の対症療法の開発が望まれる。

2) 担当疾患の調査研究：本研究班の大きな柱の一つである。疾患の発症年齢、発症様式、進行状況、重症度、経過、予後等の疫学調査を実施して、患者の実態を把握することは原因解明に大きく寄与することが期待されると共に、医療行政上の施策を支え、ひいては患者の福祉向上に役立つ資料を提供することになる。その点、本研究班の班員を主要構成員とする Japanese Consortium of Amyotrophic Lateral Sclerosis (JaCALS)（事務局 名古屋大学医学部神経内科）が実施している ALS の臨床情報と遺伝子試料の集積は、ユニークな前向き調査として、かつ開かれたデータバンクとして貴重な事業である。また、横断的なデータに限られているとは言え、臨床個人調査票の経年的解析は、当該疾患に於ける基本データとその推移を知る上で重要な研究である。

3) 診断基準、機能評価方法の見直しと確立：本研究班の対象疾患は原因不明とはいえ、積年の研究により種々の病態仮説が提唱され、それに基づく治験薬が試みられてきたし、現在