

も探索されつつある。その効果を正確に判定する為には、早期診断を可能にする診断基準の確定(特に ALS で必須)、本邦の患者に適した正確な機能評価方法の確立(特に PSP と HD)が不可欠である。本研究班ではこの方面にも力を入れていく。

### 3. 今年度の研究成果

#### 1) 筋萎縮性側索硬化症(ALS)関連

##### (1) 基礎

・孤発性 ALS(SALS)に於ける ADAR2 活性の低下: SALS の運動ニューロン死をもたらす特異的な所見として、下位運動ニューロン選択的に認められる AMPA 受容体の GluR2 サブユニット Q/R 部位(GluR2 Q/R)の編集障害が見だされ、その原因として GluR2 Q/R 編集酵素 ADAR2(adenosine→inosine 編集を触媒)の活性低下が推測されていた。本年度は GluR2 Q/R 部位以外に於いても adenosine→inosine 編集障害が報告され、SALS では前角ニューロン特異的に ADAR2 活性が低下している可能性がさらに強化された。ADAR2 を再活性化する薬物の投与が SALS の治療戦略として期待される。

・TDP-43 に絡む基礎的研究: SALS および認知症を伴う ALS の下位運動ニューロンに見られるユビキチン陽性封入体(round inclusion と skein-like inclusion)、認知症を伴う ALS と前頭側頭葉変性症(FTLD-U)の大脳皮質ニューロンに認められるユビキチン陽性封入体の構成成分がいずれも TDP-43 であることが 2006 年に判明した。この発見を受けて本年度は、1) SALS では TDP-43 の蓄積が運動ニューロン以外のニューロンとグリアにも出現することが示され、SALS は運動ニューロン系を超えて脳脊髄が広範に侵される変性疾患であること、2) TDP-43 遺伝子変異を有して、かつ認知症を伴う家族性 ALS (FALS) 例では認知症を伴う SALS と共通する病理像と共に、本例に特徴的な運動ニューロンの細胞病理像が見られること、3) TDP-43 による神経細胞変性の機序として Rho family C 末の geranylgeranyl 化が障害されている可能性、の諸点が報告された。

##### (2) 臨床

・遺伝子変異の頻度: 本邦の FALS および SALS の多数例に於いて行われた TDP-43 遺伝子変異の頻度探索の結果、FALS では 3.3%(1 例/30 例)、SALS (200 例)では 0%との報告がなされた。また、効率的な high-resolution melting analysis を用いて SALS 184 例で SOD1 遺伝子変異を検索したところ、3 例(1.63%)にその変異が認められ、SALS と診断されている患者中に紛れている SOD1 変異症例の頻度が示された。

・電気生理: 第一背側骨間筋と小指外転筋はいずれも尺骨神経支配であるが、ALS では前者が後者より侵されやすく(split hand)、第一背側骨間筋の支配軸索では小指外転筋のそれよりも持続性 Na 電流が増加しており、K 電流が減少していることが認められたことから、生理的興奮性の高い軸索が優位に傷害される可能性が示された。また、球麻痺の存在を針筋電図で正確に判定するには、評価の困難な舌の代わりに胸鎖乳突筋と僧帽筋の検査が有用であることが、多施設共同研究で示された。

・高次脳機能: 認知症を伴う ALS や、認知症が明らかでなくとも球麻痺を呈する SALS では書字障害が特徴的に見られることが近年本邦で報告されるようになった。認知症を呈さない SALS 18 例と対照例 14 名を比較したところ、前者に於いて錯書が有意に多いことが見だされ、前記所見が再確認された。

##### (3) 治療研究

・小胞体の機能維持に重要な分子であり、かつ変異型 SOD1 タンパク質に特異的に結合する Derlin-1 の遺伝子を搭載したベクターを変異 SOD1 発現細胞に導入したところ、変異 SOD1 の毒性が軽減することが示された。また、NO 過剰によって生じる筋萎縮は、nNOS 阻害薬投与により軽減されることから NO の産生抑制が筋萎縮を軽減する可能性が報告された。さらに、ALS モデルマウスの第四脳室へ移植された骨髄間葉系細胞は、脊髄表面から脊髄実質内へ移動す



ることが見だされた。また、siRNA とビタミン E を結合すると siRNA が効率良く移送されることが報告された。

(4) 調査研究: JaCALS における ALS の前向き調査として、臨床情報と遺伝子試料の集積が継続され、2008 年 8 月までに、ALS251 例、対照 104 例が登録された。現在本事業への参加が 17 施設、参加準備中が 9 施設である。登録後 1 年以上経過した 134 例(2008 年 8 月時点)のうち 128 例(95.5%)で打ち切りなく観察できており、その解析の結果、登録時の臨床情報から一年後の予後が高い感度・特異度で予測できることが示された。

ALS の臨床個人調査票を 2003 年度から 2007 年度にわたって解析した結果、次のことが判明した。1) 特定疾患認定患者数は、2007 年度は 7,993 人で 2003 年度に比して約 1,200 人増加した。2) 2003 年度以降に新規認定された患者は 5,470 人で、平均発症年齢は 65.3±10.8 歳であった。3) 気管切開実施、経管栄養実施、人工呼吸器使用のいずれかに該当する重症度 5 の患者が 2004 年から 2007 年にかけて約 600 人増加し、4) 経管栄養、NPPV、TPPV のいずれの使用者もその割合と推計患者数が増加する傾向が見られた。

## 2) パーキンソン病(PD)関連

### (1) 基礎

・ $\alpha$ -synuclein 関連: PC12 細胞での  $\alpha$ -synuclein 発現によりその細胞死が生じ、 $\alpha$ -synuclein とカテコールアミンとの結合を阻害することでそれが抑制されることが判明したことから、カテコールアミン系細胞の死にこの結合が与るものと推測された。 $\alpha$ -Synuclein 分解作用を有する neurosin は、小胞体に貯留した後に細胞外に分泌され、主に細胞外 protease として機能する可能性が培養細胞実験で示された。

・遺伝性 PD: PARK9 の原因遺伝子 *ATP13A2* の発現産物 ATP13A2 タンパク、および PARK7 の原因遺伝子 *DJ-1* の発現産物 DJ-1 タンパクの細胞内局在を調べた結果、野生型 ATP13A2 タンパクはリソゾーム膜に局在するもののその変異タンパクは小胞体のみで局在すること、DJ-1 タンパクはシナプトソームに局在していることが示された。また、PARK2 の原因遺伝子 *parkin* の発現タンパクであり、ミトコンドリアに局在する *parkin* をミトコンドリアまで輸送するタンパク質として klokin 1 および CHPF ファミリーが作用していることが報告された。PARK8 の原因遺伝子 *LRRK2* の発現産物 LRRK2 タンパクは酸化ストレスに対する抑制効果を持つが、I2020T 変異 LRRK2 はその量的不足によりアポトーシス抑制機能が低下する可能性が報告された。

### (2) 臨床

・感受性遺伝子: Gauche 病患者に PD が合併することから、Gauche 病の原因遺伝子である glucocerebrosidase (GBA) 遺伝子の変異探索が行われ、本邦に於いても GBA 遺伝子の変異ヘテロは PD の確実な危険因子であることが示された。

・L-DOPA 代謝: PD 多数例に於いて空腹時 L-DOPA 服用後に、その血中濃度と臨床症候の解析を行った結果、L-DOPA の血中動態は個体差が大きく、若年患者でも吸収不良を呈する例があること、そのような症例には L-DOPA の 1 回投与量の増加が有効であることが示された。一方、毎食後に L-DOPA を服用する患者の L-DOPA 血中動態の検索では、Tmax、Cmax の平均では各食後間で大きな差が無いことが判明した。L-DOPA を含む八升豆(ムクナ)が健康食品として販売されている。その調理法である加熱により L-DOPA 含量が低下すること、健康成人ではムクナ由来の L-DOPA は L-DOPA 製剤と同様の血中動態を示し、有害事象は生じないことが報告された。

・姿勢異常: 側弯を呈する PD 患者の脊柱起立筋を MRI にて検索した結果、75%の患者で凸側優位に脊柱起立筋の脂肪混在が観察され、脂肪混在が強いほど ADL が強く障害されていることが報告された。PD で見られる首下がりと腰曲がりの定量的客観的計測法が開発され、多数例での解析の結果、両者の程度は相関しないことが示された。

・非運動症状：PD で日中の予期せぬ睡眠が頻繁に見られた症例の割合は14%であり、眠気の強い症例ほど非運動症状が多いことが報告された。PD での心臓弁の逆流は麦角系ドパミンアゴニスト服用群で有意に多く、3度以上の弁逆流を呈する群では血清BNPが有意に高値であることが示された。

・レビー小体型認知症(DLB)：中枢神経系にレビー小体を認めた高齢者多数剖検例の検索により、レビー小体は嗅球の辺縁から前嗅核、扁桃核へと進展すること、レビー小体が嗅球辺縁に限局している例では認知症は伴わず、認知症を有した例では前嗅核にレビー小体が出現していることが示され、DLBの嗅球・扁桃核進展型が提唱された。

・PSPの臨床と病理：同一例に於いて臨床像と神経病理所見を詳細に検索したPSP11例を解析した結果、易転倒性や核上性注視麻痺などの中核症例群のほかにMSA-Cと臨床診断されるような非典型例があることが判明し、本症の確定診断には剖検が必要であることが示された。

### (3)治療研究

・遺伝子治療臨床研究：芳香族Lアミノ酸炭酸酵素(AADC)遺伝子搭載アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを、進行したPD患者6例の両側被殻に定位脳手術的に投与し、6-[18F]fluoro-meta-tyrosine(FMT)をリガンドとしたPET検査を行った結果、投与6か月後でもAADCの発現が持続していることが判明した。

・G-CSF治療：片側黒質傷害によるPDモデルマウスを用いて、抗アポトーシス作用を有するG-CSFを、傷害側と同側被殻に投与した群と腹腔内に投与した群とで比較したところ、前者においてのみ黒質のTH陽性細胞数が回復することが報告された。

### (4)PSPマニュアルの作成

厚生労働省・精神神経疾患研究委託費「神経疾患の予防・診断・治療に関する研究」班と本研究班と共同で、饗場郁子研究分担者を中心としてPSP患者向けの手引き書「進行性核上性麻痺(PSP)診療とケアマニュアル」を作成し、患者・家族に配布した。

### 3)ハンチントン病(HD)

海外ではHDの運動症状の治療薬としてテトラペナジンが使用されるようになった。本法でも本剤の将来的治験に備えて、Unified Huntington's Disease Rating Scale(UHDRS)日本語版の信頼性検定を複数の施設で実施すべく工程表を作成した。現在臨床心理士による信頼性テストを実施中である。



## JaCALS および ALS 臨床調査個人票

### 解析の報告

祖父江 元  
名古屋大学 神経内科

**研究要旨** ALS 臨床調査個人票データと JaCALS データについて、現時点での解析を行った。臨床調査個人票解析からは、我が国の ALS 患者における経管栄養実施、NPPV 実施、TPPV 実施患者の割合、推計患者数ともに増加していることが示された。また、TPPV 実施患者は長期例が割合・推計患者数ともに増加しており、療養場所は在宅に比して入院・入所が増える傾向にあった。臨床調査個人票による大規模症例数の横断像解析と JaCALS による縦断像解析を組み合わせることにより、多彩な ALS の臨床像を明らかにすることが可能である。今後さらに JaCALS 症例数の拡大をはかり、より質の高い解析を行う。

#### A. 背景、研究目的

本研究班ではこれまで、特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の解析を、筋萎縮性側索硬化症(ALS)などで実施してきた。ALS に関しては JaCALS (Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research)を立ち上げ、ALS 患者の長期縦断自然歴の把握、臨床像・進行・予後の多様性に関する因子の探索、前向き自然歴情報とリンクした大規模遺伝子リソースの構築を行ってきた。

臨床調査個人票では、全国を網羅し、症例数が大規模であることを生かして、横断的臨床像の解析や患者重症度、療養状況など実態把握を行うことができる。JaCALS データベースではより質の高い臨床情報と縦断像・予後に関する情報把握が可能である。これらを組み合わせて、我が国の ALS 患者の実像を把握し、日常診療、治験計画策定、医療体制整備、介護・福祉施策等の作成に寄与できる情報発信を行うため、現時点での最新データ解析を行った。

#### B. 研究方法

平成 20 年 11 月の時点で各都道府県にて入力済み、厚生労働省に集約された平成 15～19 年度 ALS 臨床調査個人票データについて、特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する要綱に基づいて提供を受け解析した。発症年齢や

登録時年齢を算出できない例、発症年齢が 20 歳未満等の外れ値を示す例などを解析対象から除外した。

JaCALS では文書同意を得て登録した ALS 患者に対して、神経内科医による臨床評価を行い、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 日本版について、3 ヶ月に一度、臨床研究コーディネーター（CRC）から患者もしくは主介護者に対して電話調査を行った。同意の得られた ALS 患者から各実施医療機関において採血を行い、連結可能匿名化し、DNA 抽出および B-cell line 化を行った。文書同意が得られた正常対照者についても採血を行い、連結不可能匿名化の状態での DNA および B-cell line を保存した。今回の解析では登録後 1 年以上経過した 151 例の ALS 患者につき、死亡または気管切開を行った上での人工呼吸器導入（TPPV）をエンドポイントとして Kaplan-Meier 生存曲線を描き、Log rank 法による検定を行った。

（倫理面への配慮）

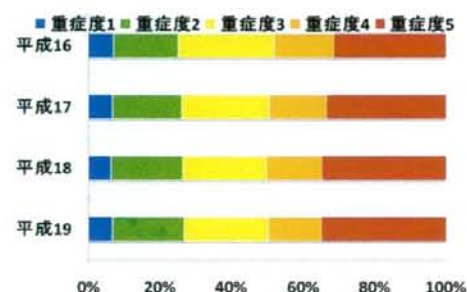
特定疾患臨床調査個人票解析については、文書による研究利用同意のあるデータを連結不可能匿名化された状態で提供を受け、解析した。JaCALS についてはヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守し、すべての研究参加者に十分な説明を行い、文書にて同意を取得した。研究計画はすべての研究

実施施設で倫理委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

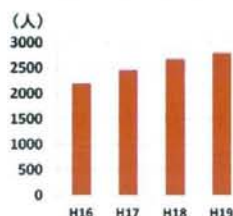
ALS の特定疾患認定患者数は平成 15 年 6774 人、平成 19 年 7993 人と 1200 人程度の増加があった。これらのうち、45.4~72.0%でデータベースへの入力が行われており、前記のデータクリーニングの後、平成 15 年度 3861 人、平成 16 年度 4686 人、平成 17 年度 4752 人、平成 18 年度 3848 人、平成 19 年 3297 人のデータを解析対象とした。それらのうち、平成 15 年度以降に新規認定された 5470 人の平均発症年齢は  $65.3 \pm 10.8$  (mean  $\pm$  S.D.) 歳であり、60 歳台から 70 歳台前半にかけて発症のピークがあった。ALS 患者の重症度割合を次に示す。

図 1 重症度割合推移



重症度 1 は家事・就労可能、重症度 2 は家事・就労困難だが日常生活自立、重症度 3 は食事・排泄・移動のいずれか一つ以上でできず日常生活要介助、重症度 4 は呼吸困難・痰の咯出困難、あるいは嚥下障害、重症度 5 は気管切開、経管栄養、人工呼吸器使用を示す。割合を元に重症度 5 の患者数を推計し、以下に示す。

図 2 重症度 5 の患者数推計



重症度 5 の ALS 患者数が平成 16 年から 19 年にかけて 600 人程度増加していることが推計された。

次に経管栄養の実施割合および推計患者数、非侵襲的陽圧換気 (NPPV) 実施割合および推計患者数、TPPV 実施患者割合および推計患者数を示す。

図 3 経管栄養実施割合および推計患者数

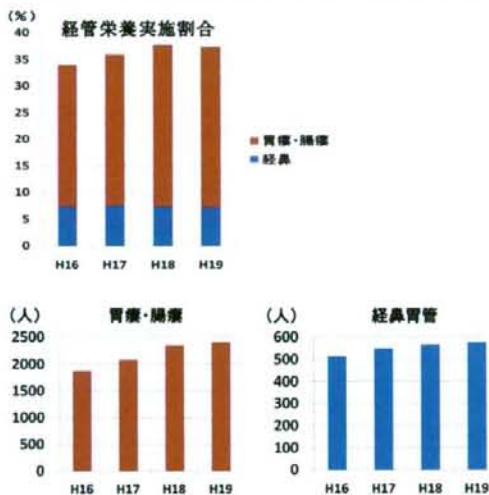


図 4 NPPV 使用者割合および推計患者数

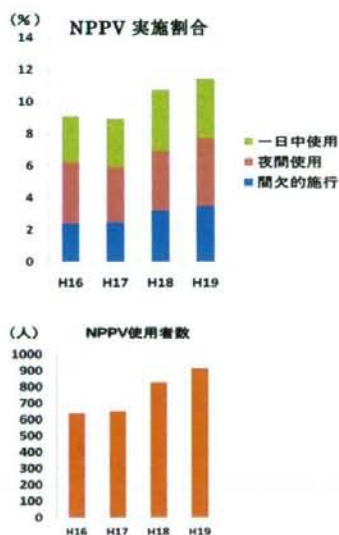
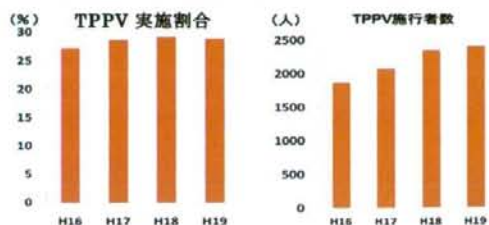


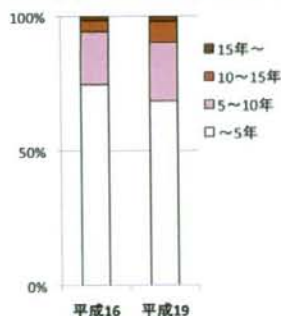
図 5 TPPV 使用者割合および推計患者数





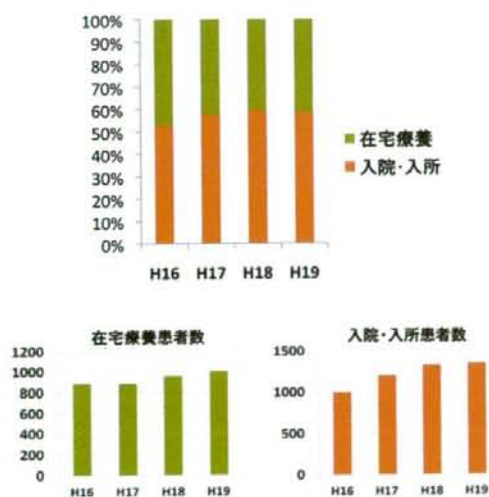
経管栄養、NPPV、TPPV 共に使用者割合、推計患者数共に増加傾向にあることが示された。特に、胃瘻・腸瘻、NPPV の使用割合に増加が目立った。TPPV 装着患者の装着後年数は平成 16 年は平均 3.70 年、平成 19 年は平均 4.24 年と長期化の傾向があった。呼吸器装着後年数の割合を以下に示す。

図 6 TPPV 患者 呼吸器装着後年数割合



次に TPPV 施行患者の療養状況割合推移と、在宅療養 TPPV 施行患者、入院・入所 TPPV 施行患者の推計患者数を以下に示す。

図 7 TPPV 施行患者療養状況



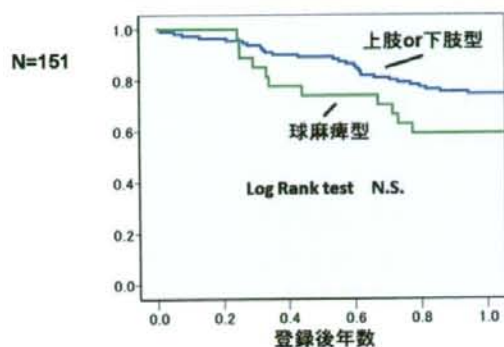
TPPV 施行患者のうち入院・入所中の患者が割合、推計患者数ともに増加傾向にあった。

次に臨床調査個人票データおよび JaCALS データから ALS の様々な病型の特徴を示す。

平成 15 年度以降の特定疾患臨床調査個人票新規登録例のうち発症時に球症状を示したのは 35% であった。球症状有り症例の平均発症年齢は 67.8±9.8

歳、男/女比は 0.97、球症状無し症例の平均発症年齢は 63.9±11.0 歳、男/女比は 1.62 で球症状有り症例のほうが有意（どちらも t-test にて  $p < 0.001$ ）に高齢発症で、女性の割合が高いことが示された。JaCALS データベースでの生存曲線を示す。

図 8 球麻痺型生存曲線



JaCALS データベースでは症例数に限りがあり、有意差は示せていないが、球麻痺型の進行が早い傾向があった。

次に新規登録時徒手筋力テスト (MMT) スコアの (肩関節外転、股関節屈曲の平均) < (手関節背屈、足関節背屈の平均) となる例を近位型、(肩関節外転、股関節屈曲の平均) > (手関節背屈、足関節背屈の平均) となる例を遠位型と定義し、比較した。特定疾患新規登録例のうち 33% の症例が近位型、30% の症例が遠位型、37% が同等と判断された。近位型の平均発症年齢は 65.6±10.8 歳、遠位型の平均発症年齢は 64.3±10.9 歳と有意に ( $p = 0.001$ ) 近位型が高齢発症であり、男/女比は近位型 1.56、遠位型 1.32 と有意に ( $p = 0.022$ ) 男性に多かった。JaCALS データベースでの生存曲線では有意差は示せていないが、近位型のほうが進行が早い傾向がみられた。

特定疾患新規登録例のうち、発症時に頸部筋力低下有りの症例が 7% あった。発症時に頸部筋力低下が無い例と比較し、発症年齢や男女比に有意な違いは認めなかった。一方で発症時に呼吸障害有りの例は 6% であった。その平均発症年齢は 69.1±9.3 歳、男/女比は 1.85 で、発症時に呼吸障害の無い例の平均発症年齢 65.0±10.8 歳、男/女比 1.32 に比して有意に ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.007$ ) 高齢発症で男性に多いこ

とが示された。

#### D. 考察

臨床調査個人票データから特定疾患認定 ALS 患者は 5 年間で 1000 人以上増加しており、経管栄養実施、NPPV 実施、TPPV 実施患者の割合・推計患者数とも増加傾向にあることが示された。また、TPPV 実施患者は呼吸器装着後 5 年以上の長期例が割合・推計患者数とも増加傾向にあること、TPPV 実施患者の療養場所は在宅に比して入院・入所が増える傾向にあることが示された。高齢化社会の進展に伴い、ALS 好発年齢層の人口が増えていることなどにより ALS の発生率・有病率が増加している可能性や、人工呼吸器装着下での重症例が増加してきている可能性が示唆される。今後、ALS 患者に対する十分な診療、介護体制を整備するうえで留意すべきと考えられる。

特定疾患臨床調査個人票の多数例を用いた ALS 臨床像の解析と JaCALS による縦断像情報の解析を組み合わせることにより、多彩な ALS の臨床像の特徴や進行・予後と関連する臨床的因子を示していくことができる。JaCALS における症例登録は進行しており、今後より多数・長期のデータが蓄積することで質の高い解析が行えると考えられる。

図 9 JaCALS 登録数



#### E. 結論

臨床調査個人票解析と JaCALS データベースの組み合わせで多彩な ALS 臨床像の特徴を明らかにしていくことができる。今後 JaCALS 登録症例数の

さらなる拡大により、縦断像データの質の向上をはかる。

#### <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  
相模原病院 長谷川一子  
静岡てんかん神経医療センター 溝口功一  
東名古屋病院 齋場郁子  
名古屋大学 祖父江元  
三重大学 谷口彰  
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  
米沢病院 飛田宗重  
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  
群馬大学 池田将樹 岡本幸市  
北海道大学 秋本幸子 佐々木秀直  
宮城病院 今井尚志

#### F. 健康危険情報 特記なし。

#### G. 研究発表

1. 論文 Age at onset influences on wide-ranged clinical features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Atsuta N, Watanabe H, Ito M et al. J Neurol Sci. 2008 [Epub]
2. 学会「多施設共同 ALS 自然歴把握、遺伝子収集システムの構築」第 49 回日本神経学会総会、2008  
“Sporadic amyotrophic lateral sclerosis in Japan: Age at onset influences on wide-ranged clinical profiles” 19th International Symposium on ALS/MND, Birmingham, UK, 2008

#### H. 知的所有権の取得状況（予定を含む） 特記なし。



## UHDRS について

報告者氏名：長谷川一子<sup>1)</sup>，猿渡めぐみ<sup>2)</sup>，公文彩<sup>2)</sup>，福山嘉綱<sup>2)</sup>，加藤元一郎<sup>3)</sup>，折笠秀樹<sup>4)</sup>

報告者所属：1) 国立病院機構相模原病院神経内科，2) さがみはらカウンセリングルーム，

3) 慶応大学医学部精神医学教室，4) 富山大学大学院医学薬学研究部バイオ統計学・臨床疫学<sup>1)</sup>

### 研究要旨

ハンチントン病の病態を的確に評価する尺度として UHDRS が各国で使用されている。日本語版 UHDRS は武藤らによりすでに翻訳されているが、信頼性検定は未着手であった。臨床試験などが行われる可能性があるため、日本語版 UHDRS の信頼性検定のための準備を行っている。運動能力については神経内科専門医 3 名で、心理面については臨床心理士 2 名で信頼性テストを行い、信頼性の統計解析は折笠が検定する予定である。現在、臨床心理士 4 名で認知面のテスト以降の信頼性につき検定中である。

### A. 研究目的

ハンチントン病の原因療法は現在ないが、精神症状や舞踏運動に対して抗精神病薬、てんかん発作には抗痙攣薬使用するなどの対症療法が行われている。最近、海外でテトラベナジンがハンチントン病の運動症状に対する治療薬として使用されるようになった。わが国でも希少難病治療薬として、テトラベナジンの治験の可能性もあるため、臨床試験の準備としてハンチントン病の評価尺度である UHDRS: unified Huntington's disease rating scales の日本語版の信頼性テストを行う必要性が出てきた。このため、神経変性班で UHDRS 日本語版信頼性テストを行う準備を開始した。

### B. UHDRS について

ロチェスター大学の Huntington Study Group が中心となり、ハンチントン病の病態を評価するための尺度が UHDRS として 1996 年に第一版、1999 年に改定版として策定された。UHDRS には I. 運動機能評価、II. 認知面の評価、III. 行動評価、IV. 機能評価、V. 自立度、VI. 能力評価、VII. 臨床サマ

リーの 83 項目からなる。各国で様々な言語に翻訳され、使用されている。日本語版は武藤らにより翻訳されているが、信頼性テストが未施行であった。

特に問題があるのは認知機能検査で、言語の差異により質問項目、テスト内容を改変する必要があることがある。武藤らの UHDRS の日本語訳作成時にはこれらのテストに対する日本語版の信頼性テスト、年齢別標準値の策定などが行われていない状況にあった。認知障害、行動障害などのテストでは原則的に、テスト・リテストは行わないため、信頼性テスト施行に関してはより問題がある。これらの状況を鑑み、2003 年協力研究者の加藤に依頼し、語彙流暢検査、ストループテストについて、日本語版の標準化、信頼性テスト、年齢別標準値の策定を依頼した。その結果、語彙流暢テストは“し”“い”“れ”で行うこと、日本語版用改変ストループテストをそのまま使用することが可能となった。III の行動評価以降の項目については日本語の妥当性を検定する必要があるため、問かけ内容の標準化、他の認知行動評価テストとの比較を行うべく、実際の質問者である臨床心理士による信頼性テストを行うことと



なり、現在実施中である。

### C.研究方法

UHDRS 日本語版の信頼性テストを行うに当たり、研究計画等につき国立病院機構相模原病院倫理委員会に計画書を提出し、審査を受け承認された。これを踏まえ、運動機能評価については日本ハンチントン病ネットワーク（患者、at risk、家族の会）にも依頼し、各地での患者さんの協力の元、各地の神経内科医一名と中野班長と長谷川、認知面のテスト以降は研究協力者の猿渡、公文とが評価を行っていくこととなった。なお、テスト結果の信頼性に関する統計解析は、折笠が行うこととした。精神機能に関しては共同研究者の加藤らにより信頼性テスト済みの語彙流暢性検査、日本語版ストループテストを記号数字モダリティテストはそのまま原本を使用することとした。行動評価、機能評価、自立度、能力評価については、前項で述べたように加藤の指導のもと、臨床心理士4名による信頼性テストを、30名の症例（原疾患は問わない）について行うこととし、実施中である。

### D.現在の進捗状況

現在、臨床心理士による信頼性テストを施行中である。21年4月より、UHDRS 信頼性テストを各地で実施する予定である。現在、北海道、東京、三重、大阪、岡山で講演会を兼ねた信頼性テストを行うこととしている。

### E.参考文献

1. Huntington study group: Unified Huntington's disease rating scale: reliability and consistency. *Mov Disord* 11:136-142,1996.
2. Siesling S et al : Unified Huntington's disease rating scale: a follow up. *Mov Disord* 13:915-919,1998.
3. Como P et al: Examination guideline for the Unified Huntington's rating scale '99. (Rochester Univ)

4. 武藤香織・金澤一郎監修: UPDRS'99 ハンチントン病統一評価尺度 99年度版(出版元なし)

F.健康危険情報 なし

F.研究発表 なし

G.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他 なし

## 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

斎藤加代子<sup>1) 2) 3)</sup> ○伊藤万由里<sup>1) 2) 3)</sup> 浦野真理<sup>1)</sup>  
相楽有規子<sup>1)</sup> 青木亮子<sup>1) 3)</sup>

- 1) 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター
- 2) 東京女子医科大学小児科
- 3) 東京女子医科大学女性医学研究者支援室

### 研究要旨

脊髄性筋萎縮症（SMA）は発症年齢と経過に基づき、I～III または I～IV 型に分類されている。しかし、我が国ではその疾患概念は診療科によりやや隔たりがあり、臨床分類も混沌としている。我々は成人の SMA とその周縁疾患について臨床像を分析し、疾患概念を整理し、成因を明らかにしていくことを目的としてアンケート調査を行った。その結果、SMA と診断されていても診断基準を満たしていない例が半数を占めることが明らかとなった。成人の SMA には狭義の SMA も含まれるが、その他にも臨床所見の幅があることから、疾患の成因の多様性が示唆された。

### A. 研究目的

脊髄性筋萎縮症（spinal muscular atrophy; SMA）は、脊髄前角細胞と脳神経核の変性・脱落により、進行性の神経原性筋萎縮を示す遺伝性疾患である。SMA の診断基準は、国際 SMA 協会<sup>1)</sup>や本研究班により、発症年齢と臨床経過に基づいて、I～III または I～IV 型に分類されている。しかし、その疾患概念は日本では診療科によりやや隔たりがあり、臨床分類も混沌としている。小児科では、乳児期発症の I 型から幼児期以降発症の III 型として捉えられており、診断確定のために遺伝子検査も行われる。それに対して、神経内科では、狭義の SMA の他に、いわゆる SPMA（あるいは PMA）や SBMA、また ALS の一部も下位運動ニューロンが障害される共通の病態として認識されていることが多い。診断が曖昧であることが、罹患者本人にも不利益をもたらしている可能性がある。今回、我々は成人の SMA とその周縁疾患について臨床像を分析し、疾患概念を整理し、成因を明らかにすることを目的としてアンケート調査を実施した。

### B. 研究方法

全国の大学病院、国立病院機構の各病院、都内主要病院の神経内科（内科）、及び本研究班班員の所属施設、合計 226 ヶ所を対象として調査用紙を郵送した。まず、該当患者の有無を尋ね、患者がいる場合、さらに詳しい個人調査用紙（添付資料 1）への記入を依頼し、返送された結果を分析した。調査用紙は、各主治医のもとで連結可能匿名化されており、我々が個人の特定をすることはできないので、プライバシーは守られる。本研究は、2003 年の本学倫理委員会の承認のもとに施行した疫学調査を発展させたものとして実施した。

### C. 研究結果

アンケート用紙を送付した 226 施設のうち、88 施設から返信を得て、回収率は 39%であった。このうち、成人の SMA 患者がいる施設は 27 で、該当患者総数は 68 例であった。一般的に、SMA 発症に性差はないとされているが、今回の調査では、やや男性が多めで 38 例 56%を占め、女性は 30 例



44%との結果を得た。

発症時期による分類<sup>2)3)</sup> (生後6ヶ月までの発症をI型、7~18ヶ月発症をII型、18ヶ月~3歳発症をIIIa型、3歳以降の発症をIIIb型、30歳以降発症をIV型)に基づいて68例を分類した。IIIa型は1例、IIIb型は21例、発症年齢の詳細が不明で分類不能なIII型が3例で、III型は合計25例となり全体の37%を占めた。IV型は35例で全体のほぼ半分となった。I型1例、II型6例との記入もあったが、これらは小児期発症の後、長じて神経内科で経過観察されている例と考えられる。発症年齢の分布を図1に示す。30歳以降に関しては、40~60歳代で同程度の発症数を認めた。

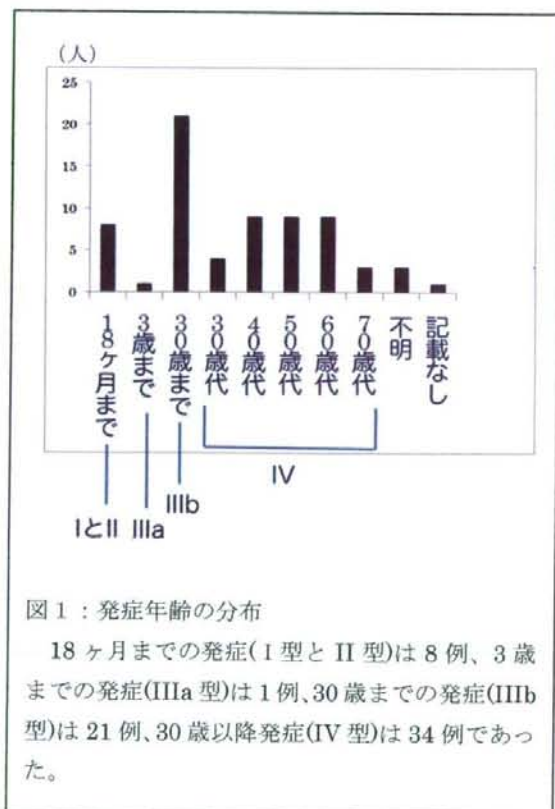


図1：発症年齢の分布

18ヶ月までの発症(I型とII型)は8例、3歳までの発症(IIIa型)は1例、30歳までの発症(IIIb型)は21例、30歳以降発症(IV型)は34例であった。

現在の年齢では、I型の19歳からIV型の86歳まで、幅広い年齢分布がみられた。患者数は60

歳代、70歳代に多く、これらの年代層で全体のほぼ半数を占めていた。

症状の進行は、緩徐が86例中40例、極めて緩徐が24例で、全体としてとても緩やかであることが分かった。現在の受診状況は、通院のみが41例、時々入院が6例、入院中が11例、その他訪問看護、不明などが10例であった。重症度は、家事や就労が概ね可能な例から、気管切開、人工呼吸管理を受けている例まで様々であったが、その数の割合はほぼ均等であった。

家族内発症は16家系18例で全体の26%を占めていた。その内訳は、兄弟姉妹の発症が11家系13例、兄弟姉妹と父母の発症が3家系3例、兄弟姉妹と叔母の発症が1家系1例であった。父母がいとこ同士の血族婚は、IIIb型で5例(全体の7%)存在した。

国際SMA協会の診断基準を満たしていなかった例は68例中34例で、全体の半数を占めていた。これらの例にみられた症状のうち、多かったものとしては、IIIb型では、遠位筋優位の上肢(または上下肢)筋力低下、上肢の脱力、IV型では、遠位筋優位の下肢(または上肢)筋力低下、上肢のやせなどが挙げられていた。

診断方法については、臨床症状、電気生理学的検査、筋生検、遺伝子検査の4種類からの選択形式で尋ねた。臨床症状と電気生理学的検査で診断した例が21例、臨床症状のみで診断した例が16例で、両者合わせると全体の半数以上を占めた。遺伝子検査を実施していたのは4例で、SMN遺伝子<sup>4)</sup>の欠失を認めたのは1例のみ、3例は欠失を認めなかった。

#### D. 考察

診断基準を満たすいわゆる狭義のSMAは、SMN(survival motor neuron)遺伝子の欠失を認めることが多く、その欠失の割合は、I型で98%、II型で95%、IIIa型で52%、IIIb型で42%、IV型で15%である<sup>6)7)</sup>。現在、SMN遺伝子の欠失を確認する検査の精度は高いので、SMAを疑った

場合、同意が得られれば、遺伝子検査の実施はほぼ必須といえる。また、2008年4月より SMA における遺伝子診断は、健康保険の収載がなされている。遺伝子検査により非侵襲的に診断確定ができ、その後の経過・予後の予測、医療的ケアの充実につなげることも可能となる。今回の調査で、成人の SMA では、遺伝子検査の施行率がかなり低いことが明らかとなった。今後、SMA の診断（除外も含めて）を行う過程でのひとつの手段として、遺伝子検査の必要性は高まると考えられる。

診断基準を満たさない例が全体の半数を占めていたことより、成人で SMA と診断されている下位運動ニューロン障害症候を示す患者の中には、多様な病態・成因の存在が考えられることが示唆された。非典型例として、筋力低下が遠位筋優位かつ上肢優位かつ血清 CK 高値である例が 5 例認められた。これより、小児期発症の SMA とは異なる疾患の存在が考えられた。また、家族内発症が全体の 26% にみられ、そのうち、二世に渡る発症は 3 家系あったことから、常染色体優性遺伝の疾患もあると思われた。

## E. 結論

成人の SMA には、狭義の SMA も含まれるが、その臨床所見には幅があり、疾患の成因の多様性を示している。下位運動ニューロンが障害される疾患の診断を進める際には、臨床兆候を確実に見極めることの他に、家族歴の詳細な聴取が必須であり、遺伝子検査の施行も考慮する必要があることが示唆された。今後も、SMA およびその周縁疾患の臨床像の分析を継続していく予定である。

## F. 文献

- 1) Munsat TL et al. : Neuromuscl Disord 2 (5-6), 423-428, 1992
- 2) Zerres K et al. : Arch Neurol 52, 518-523, 1995
- 3) Zerres K et al. Lancet 346, 1162, 1995
- 4) Lefebvre S et al. : Cell 80, 155-165, 1995
- 5) Van der Steege G et al. : Lancet 345,

985-986, 1995

6) 斎藤加代子, 伊藤万由里, 神経内科, 69(6):528-532, 2008

7) Saito K et al. : J Tokyo Wom Med Univ 70, 2-9, 2000

## G. 健康危険情報

なし

## H. 研究発表

### 1. 論文発表

Ito M, Saito K, Du J et al. : Phenotype-genotype correlation in Japanese spinal muscular atrophy patients: Analysis of DNA and mRNA of the SMN gene, J Tokyo Wom Med Univ 74, 167-178, 2004

斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症の分子遺伝学.

Annual Review 神経 60(4), 260-268, 2004

Ito Y, Kumada S, Uchiyama A, Saito K, Osawa M, Yagishita A, Kurata K, Hayashi M. Thalamic lesions in a long-surviving child with spinal muscular atrophy type I: MRI and EEG findings. Brain Dev. Brain Dev. 26(1) : 53-6, 2004

斎藤加代子. 神経筋疾患の出生前診断. 脳と神経 56(12): 1008-1015, 2004

河村信利, 池添浩二, 斎藤加代子, 古谷博和, 吉良潤一. 思春期に発症し著明に緩徐な経過を示した脊髄性筋萎縮症 III 型の 1 例. 神経内科 63(4) : 387-393, 2005

斎藤加代子. DNA 診断 - 神経・筋疾患. 小児内科 37: 649-655, 2005

伊藤万由里 斎藤加代子 脊髄性筋萎縮症. 小児科診療 69(4): 593-598, 2006

斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症. 小児科診療 69(増刊号): 775-776, 2006

斎藤加代子, 伊藤万由里. 神経内科.

69(6):528-532, 2008



## 2. 学会発表

斎藤加代子. 小児神経筋疾患における遺伝カウンセリング, 第48回日本小児神経学会総会. 2006 於: 浦安

斎藤加代子. 遺伝子診療と遺伝カウンセリング, 第9回日本母性看護学会学術集会. 2007 於: 東京  
伊藤万由里. 脊髄性筋萎縮症における survival motor neuron 遺伝子の構築と臨床的重症度, 第43回日本小児神経学会 2001.6.7-9 抄録集 p.157 於: 岡山

伊藤万由里. 脊髄性筋萎縮症における survival motor neuron 遺伝子の構築, 第46回日本人類遺伝学会 2001.10.3-5 抄録集 p.95 於: 埼玉

## I. 知的所有権の取得状況

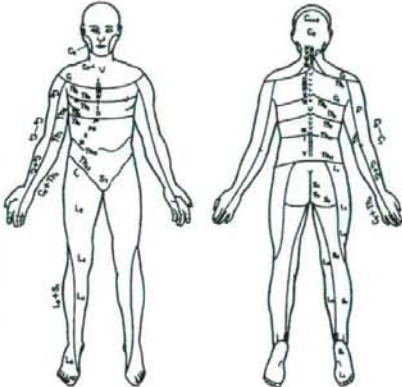
1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

添付資料1 個人調査票

次頁からの表の当てはまるものに○をつけて下さい。また( )内に事項をご記入下さい。

性別	1. 男 2. 女 3. 不明	現在の年齢	1. ( ) 歳 2. 不明
患者居住地	( ) 都・道・府・県		
診断名	1. 脊髄性筋萎縮症 ( I型・II型・III型・IV型 ) a. 確定 b. 疑い 2. 脊髄性進行性筋萎縮症 a. 確定 b. 疑い 3. その他 ( )		
家族歴	本人以外の発症者 1. あり (兄弟姉妹・父母・祖父母・叔父叔母・いとこ・他) 2. なし 3. 不明		
	血族結婚 1. あり (* ) 2. なし 3. 不明 *「父と母がいとこ」のようにご記入下さい		
発症年齢	1. ( ) 歳頃	2. 不明	
診断時年齢	1. ( ) 歳	2. 不明	
症状の進行	1. 急速 2. 緩徐 3. 極めて緩徐 4. 不明		
受診状況	1. 入院中 2. 時々入院 ( /年) 3. 通院のみ 4. 他 ( )		
初発症状	( )		
診断方法	1. 遺伝子検査 2. 筋生検 3. 電気生理学的検査 4. 臨床症状 5. その他 ( )		
遺伝子検査	1. SMN1 遺伝子 ( エクソン7,8 欠失 ・ エクソン7 のみ欠失 エクソン8 のみ欠失・詳細不明だが欠失あり・欠失なし・未施行・不明) 2. NAIP 遺伝子欠失 ( あり ・ なし ・ 不明 ) 3. その他の遺伝子検査結果 ( )		
臨床所見	1. 筋力低下 ( 全身 ・ 顔面筋 ・ 上肢 ・ 下肢 ) ※上肢 ( 近位筋優位・遠位筋優位・同じ程度 ) 下肢 ( 近位筋優位・遠位筋優位・同じ程度 ) 左右差 ( あり・なし・不明 )		
	2. 筋萎縮 a. あり (全身・頸筋群・顔面筋・舌・上腕筋・前腕筋・ 傍脊柱筋・大腿筋・下腿筋) b. なし		
	3. 筋線維束攣縮 a. あり: 舌、他 ( ) b. なし c. 不明		
	4. 呼吸障害 a. あり ( ) b. なし c. 不明 「あり」の場合 非侵襲的陽圧換気 ( 施行 ・ 未施行 ) 気管切開 ( 施行 ・ 未施行 ) 人工呼吸器 ( 使用 ・ 未使用 )		



	5. 関節拘縮 a. あり ( 先天性・続発性・不明 ) b. なし c. 不明
	6. 上位運動ニューロン症候 腱反射亢進 a. あり ( 上肢 ・ 下肢 ) b. なし c. 不明 病的反射 a. あり ( 上肢 ・ 下肢 ) b. なし c. 不明 痙縮 a. あり ( ) b. なし c. 不明
	7. 嚥下障害 a. あり ( ) b. なし c. 不明
	8. 構語障害 a. あり ( ) b. なし c. 不明
	9. 感覚障害 a. あり b. なし c. 不明
	 <p>部位などおわかりでしたら、ご記入下さい</p>
	10. 先天奇形 a. あり ( ) b. なし c. 不明
	11. 臓器障害 a. あり ( ) b. なし c. 不明
	12. 知的障害 a. あり ( ) b. なし c. 不明
検査所見	1. 血清CK値( )IU/l a. 正常 b. 高値 c. 低値 b. 未施行 c. 不明 貴施設のCK正常値がおわかりでしたらご記入下さい( )IU/l 2. 筋電図で神経原性変化 a. あり b. なし c. 未施行 d. 不明 3. 運動神経伝導速度 a. 正常 b. 遅延 c. 未施行 d. 不明
鑑別診断	次の疾患を除外 ( できる ・ できない ) ( 筋萎縮性側索硬化症、球脊髄性筋萎縮症、末梢神経疾患、筋疾患、感染症に関連した下位運動ニューロン障害、脊髄疾患、傍腫瘍症候群、先天性多発性関節拘縮症 )
重症度	1. 家事、就労はおおむね可能 2. 家事、就労は困難だが、日常生活(身の回りのこと)はおおむね自立 3. 自力で食事、排泄、移動のいずれか一つ以上ができず、日常生活に介助を要する 4. 呼吸困難、痰の咯出困難、あるいは嚥下障害がある 5. 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸

## 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

葛原茂樹<sup>1)</sup>、奥宮清人<sup>2)</sup>、松林公蔵<sup>3)</sup>、小久保康昌<sup>4)</sup>、石根昌幸<sup>3)</sup>、平田温<sup>5)</sup>、山内太郎<sup>6)</sup>  
1) 国立精神・神経センター、2) 京都大学総合地球環境学研究所、3) 京都大学東南アジア研究所、4) 三重大学神経内科、5) 市民の森病院、6) 北海道大学保健科学院

### 研究要旨

2008年2月10日～17日、京都大学研究者を中心に結成された調査団の一員として、インドネシア国西ニューギニアの南部低地の ALS 多発地帯の患者検診に参加し、診察した症例の特徴を報告した。短期間での現地調査にもかかわらず、10名以上の神経疾患罹患者を見だし、注目すべき病型として、小児期発症の上位運動ニューロン優位の緩徐進行性 ALS を3例確認した。その他に家族性発症の ALS で認知症合併例、パーキンソン認知症複合疑診例を確認した。

### A. 研究目的

1970-80年代に Gajdusek ら<sup>1)</sup>は、西ニューギニア（現・インドネシア国パプア州）の低地ジャングル地帯に、ALS と parkinsonism-dementia complex (PDC) の多発地帯が存在することを報告した。神経中毒学者の Spencer ら<sup>2)</sup>は、1987年と1990年に再調査を行い、今なお患者発生が続いているが、推定患者数は減少していることを報告した。その後、この地域の患者動向は不明であったが、松林ら<sup>3)</sup>は2001-02年に現地調査を実施し、ALS、パーキンソニズム、脊髄症の患者の存在を確認した。今回は多施設で海外調査研究グループを結成し、より広汎かつ詳細に現地での検診を実施した。報告者はそれに参加したので、実際に診察した運動ニューロン疾患 (MND) の代表的例を呈示する。

### B. 研究方法

2008年2月10日～17日に、州都 Jayapura にある国立 Cenderawasih 大学医学部との合同調査研究として、患者発生が多いとされる Ia 河流域の Auyu 族と Yakai 族の集落を訪問し、現地の診療所などの協力を得て、病歴聴取、診察、食事や風習、宗教行事、伝統的医薬使用などを調べた。日本グループは通訳を介して、病歴、家族歴、神経学的診察と病気の説明、栄養学的検討を担当し、

インドネシアグループは食生活、生活習慣、公衆衛生的側面と宗教・風俗・伝統などの文化人類学的分野の聴き取りと調査を担当した。報告者は、神経学的診察と診断を担当した。

各集落へは予め調査団や医師の来訪が通知されており、自力で受診できる患者と搬送可能な患者は村の広場で診察を、不可能な場合は患者宅を訪問して診察した。

### (倫理面への配慮)

病歴や生活習慣の聴取、及び診察に先立って、通訳を通じて研究の目的・実施する内容・写真やビデオの撮影・プライバシーを尊重した上での学術的利用と発表について口頭で説明すると共に、インドネシア語で書かれた説明文と同意書によって、得られた所見や知見の公表について同意を得た上で実施した。（研究計画を含めて、京都大学の倫理委員会承認済み）。

### C. 研究結果

神経疾患や運動器疾患の患者が診察に訪れた。脳血管障害後遺症患者や非神経疾患患者も含まれていた。最も多かったのは、運動ニューロン疾患 (MND)、パーキンソン病を含むパーキンソン症候群であった。その中で、MND/PDC と診断できた患者は、3種類に分類でき、それぞれ数名ずつを



認めた。第一は、小児期に痙性対麻痺で発症し、痙性四肢麻痺、遠位優位の筋萎縮、球麻痺が極めて緩徐な経過で出現する上位運動ニューロン症状優位のMND、第二は通常のALS、第三はPDCと思われる症例であった。類症の家族歴を有するものもあった。



パプア人 20 歳男性。小児期より痙性対麻痺。徐々に上下肢遠位部筋萎。19 歳より起立・歩行不能。痙性四肢麻痺、クローヌス出現、腱反射亢進、パピンスキー陽性。嚥下・構音障害、呼吸筋麻痺 が加わった。



パプア人 24 歳男性。小児期より痙性歩行。次第に上下肢遠位部筋萎縮。痙性四肢麻痺。腱反射亢進、クローヌス(+), Fasciculation (+)。球麻痺なし。膀胱障害なし。感覚正常。Myerson 徴候陽性。右手に安静時不規則振戦、意欲低下、発語減少。

これらの中から典型例の写真を呈示する。松林らの訪れた村には、Gajdusek らが記載した亜急性の下位運動ニューロン障害を主徴とする PMR

(poliomyeloradiculitis) に合致する患者の存在が検討会で報告されたが、報告者の訪問した集落では認めなかった。

#### D. 考察

1970 年代に Gajdusek ら<sup>1)</sup>が発見し、その後 Spencer らが存在を確認した西ニューギニア低地の先住部族の間には、今なお ALS が相当数出現していることと、PDC と考えられる症例も存在することを確認した。短期間の連絡が可能であった診察希望の患者だけについてであるので、疫学的な頻度などは算定できないが、松林ら<sup>2)</sup>の推定ではなお高頻度発生が続いている。

Spencer ら<sup>2)</sup>は、1970～80 年代に比較して有病率は著明に低下しており、その理由は伝統的医療として皮膚炎や創傷に塗っていたソテツの実の使用が減ったためであろうと推定しているが、有病率減少は疫学的には確定していないこと、ソテツの実の使用はニューギニア全土で行われていて、ALS 多発部族に限定されたものではないことから、彼らの仮説は確認されていないだけでなく、は妥当性が乏しいと思われる。

成人発症の孤発性 ALS と家族性発症で認知症合併例を含む ALS は、紀伊半島やグアム症例に共通しているが、小児期発症で上位運動ニューロン優位に傷害され、経過が極めて緩徐な例は特異であり、成人例と連続性があるのか、別の疾患単位 (例えば ALS2、家族性痙性対麻痺など) であるかの検討は今後必要であると考えられた。

短期間の現地調査の限界として、比較的安定した症状の患者主体の調査にならざるを得ないことが上げられる。今回は、重症嚥下障害や呼吸筋障害を伴う例や急速進行例が含まれていなかったのは、このような患者は短期間で死亡したり、搬送困難のために調査団の目に触れなかったための可能性がある。この解決のためには、通年に

渡る滞在による調査などを加える必要があると思われる。

#### E. 結論

短期間の調査ではあったが、パプア州には ALS/MND, PDC の多発が持続している。小児期発症で上位運動ニューロン症状優位の症例の存在は、紀伊やグアムの症例とは異なっていた。紀伊、グアム、パプアの ALS/MND/PDC が疾病学的の同じ疾患かどうかを明らかにすることは、原因研究との関連でも重要であり、今後の再調査が計画されている。

#### 文献

- 1) Gajdusek DC, Salazar AM: Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonian syndromes in high incidence among the Auyu and Jakai people of West New Guinea, *Neurology* 32:107-126, 1982
- 2) Spencer PS, Palmer VS, Ludolph AC: On the decline and etiology of high-incidence motor system disease in West Papua (Southwest New Guinea), 20 (suppl 12):S119-S126, 2005
- 3) 奥宮清人、藤澤道子、石根昌幸、和田泰三、坂本龍太、平田 温、Eva Garcia Del Saz, Yosefina Griapon, Arius Togodly, Naffi Sanggenafa, A.L. Rantetampang, 小久保康昌、葛原茂樹、松林公蔵: 第48回日本神経学会総会シンポジウム。西大西洋地域の筋萎縮側索硬化症/パーキンソン痴呆複合 (ALS/PDC) と関連神経変性疾患 西ニューギニア地域 (インドネシア・パプア州) の神経変性疾患の実態—2001~02年、2006~07年のフィールドワークより—, *臨床神経*, 47:977-978, 2007

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Morimoto S, Kuzuhara S, Kokubo Y: Increased oxidative stress in patients with amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex in the Kii peninsula, Japan. *Mov Disord.* 2008 Oct 29. [Epub ahead of print]
- 2) Niwa A, Naito Y, Kuzuhara S: Severe cerebral calcification in a case of Leopard syndrome. *Inter Med* 47:1925-1929, 2008
- 3) Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Tanaka F, Tamakoshi A, Nakano I, Aoki M, Tsuji S, Yuasa T, Takano H, Hayashi H, Kuzuhara S, Sobue G: Age at onset influences on wide-ranged clinical features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Research Committee on the Neurodegenerative Diseases of Japan. *J Neurol Sci.* 2008 Oct 27. [Epub ahead of print]
- 4) Tomiyama H, Kokubo Y, Sasaki R, Li Y, Imamichi Y, Funayama M, Mizuno Y, Hattori N, Kuzuhara S: Mutation analyses in amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula, Japan. *Mov Disord.* 23:2344-8, 2008
- 5) Satoh M, Kuzuhara S. Training in mental singing while walking improves gait disturbance in Parkinson's disease patients. *Eur Neurol* 60:237-243, 2008;



- 6) Maki T, Kokubo Y, Nishida S, Suzuki H, Kuzuhara S. An autopsy case with non-herpetic acute limbic encephalitis (NHALE). *Neuropathology*. 28:521-5, 2008
- 7) Narita Y, Nakai M, Kuzuhara S: End of life self-determination: Attitudes of patients with ALS in a prefecture of Japan. *EJAIB* 18: 66-70, 2008
- 8) 谷口 彰, 成田 有吾, 内藤 寛, 葛原茂樹: 厚生労働省特定疾患治療研究事業臨床調査個人票の集計結果からみたパーキンソン病患者の現況、*臨床神経学* 48: 106-113, 2008
- 9) 町野 由佳, 小久保 康昌, 相馬 広幸, 矢部 一郎, 佐々木 秀直, 葛原茂樹新規の SPG4 遺伝子変異を認めた家族歴のない純粋型遺伝性痙性対麻痺症例の臨床像 *Brain Nerve* 60:187-189, 2008
- 10) 新堂 晃大, 佐藤 正之, 葛原茂樹: 退職校長・教頭を対象とした軽度認知障害の評価法 *認知神経科学 (第13回 認知神経科学会学術集会)* 10: 207-210, 2008
- 2008.)
- 3) Kokubo Y, Endo M, Arain T, Akiyama H, Hasegawa M, Kuzuhara S: Immunohistochemical study on phosphorylated TDP-43 protein in amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan. 6th International Conference on Frontotemporal Dementias Rotterdam, The Netherlands. (9.5, 2008)

#### H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

## 2. 学会発表

- 1) 葛原茂樹: パーキンソン病治療の現状と展望 第49回日本神経学会総会 特別講演 パシフィック横浜 5.15, 2008
- 2) Kokubo Y, Endo M, Arain T, Akiyama H, Hasegawa M, Kuzuhara S: Nation-wide survey for severe encephalitis of unknown etiology with prolonged clinical course in Japan. Twelfth International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Chicago, Illinois, USA (6.26,

## 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<sup>1)</sup>、譚 春鳳<sup>1)</sup>、小野寺理<sup>2) 3)</sup>、豊島靖子<sup>1)</sup>、山田光則<sup>1)</sup>、  
森田 俊<sup>4)</sup>、西澤正豊<sup>3)</sup>、柿田明美<sup>1) 2)</sup>、高橋 均<sup>1)</sup>

新潟大学脳研究所<sup>1)</sup> 病理学分野、<sup>2)</sup>同 脳疾患リソース解析学分野、<sup>3)</sup>同 神経内科、<sup>4)</sup>信楽園病院 病理

#### 研究要旨

臨床病理学的に孤発性 ALS と診断された 35 症例（人工呼吸器使用有；ARS<sup>+</sup>、無；ARS<sup>-</sup>、使用例は 10 年以上生存）を対象に、抗 TDP-43 抗体を用いた免疫組織化学的検討を行った。その観察結果は、孤発性 ALS は広汎な部位の神経細胞及びグリア細胞の双方を侵す TDP-43 プロテインオパチーであることを示していた。統計学上、TDP-43 陽性神経細胞胞体内封入体の分布型は 2 つの type に分けられた。Type 1 は脳幹・脊髄中心型、type 2 は脳幹・脊髄に加え、大脳にも広汎に分布する型であった。ARS<sup>+</sup>および ARS<sup>-</sup>のいずれの症例も同じ type 1, 2 に分類され、海馬歯状回顆粒細胞胞体内ユビキチン陽性封入体を有するほぼ全ての症例は type 2 に属した。これら 2 つの病理型は人工呼吸器による長期生存の影響を受けないことが示唆された。

#### A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、原則として孤発性の、進行性致死性の疾患であり、その原因や発病メカニズムについては未だ不明である。2006 年、孤発性 ALS (sporadic ALS: SALS) やユビキチン陽性封入体を伴う前頭側頭葉変性症 (認知症) において認められるユビキチン陽性神経細胞封入体の構成タンパクとして、核内タンパクのひとつである TAR DNA-binding protein of 43kDa (TDP-43) が同定された。今回、我々は SALS における TDP-43 の異常発現とその分布に関して免疫組織化学的に検討した。

#### B. 研究方法

臨床病理学的に SALS と診断された 35 症例を対象とした。人工呼吸器使用の有無 (ARS<sup>+</sup>、使用例は

10 年以上生存) と海馬歯状回顆粒細胞胞体内ユビキチン陽性封入体の有無 (UDG<sup>+/+</sup>) により全ての症例をグループ化した。TDP-43 に対するポリクローナル抗体 (1:4000; Protein Tech Group, Inc., Chicago, IL) を用い、中枢及び末梢神経系における神経細胞及びグリア細胞胞体内 TDP-43 陽性封入体 (TDP-43-ir NCIs/GCIs) の発現とその分布を検索し、その結果を因子分析及びクラスター解析にて検討した。加えて、これら封入体の戻し電顕的および TDP-43 とユビキチンの二重免疫蛍光組織化学的観察を行った。

#### C. 研究結果

大多数の症例において TDP-43-ir NCIs/GCIs は下位運動神経系を越え、中枢神経系、さらに末梢神経系にまで広汎に認められた。光顕上、TDP-43-ir NCIs