

200921004B

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

老化に伴う神経変性疾患の標準的医療確立のための

長期縦断疫学研究

(H19 - 長寿 - 一般 - 004)

平成 19～21 年度 総合研究報告書

研究代表者 祖父江 元

(名古屋大学大学院医学系研究科教授)

平成 22 (2010) 年 3 月

目次

I. 総合研究報告	
老化に伴う神経変性疾患の標準的医療確立のための 長期縦断疫学研究	1
祖父江 元	
II. 分担研究報告	
1. 臨床調査個人票データによる ALS 臨床像解析と ALS 診断基準の検討	15
田中 章景	
2. JaCALS における患者フォローアップシステムの構築	28
平山 正昭	
3. パーキンソン病の非運動機能障害とその背景	34
渡辺 宏久	
4. JaCALS 登録時情報による 1 年後予後予測指標の探索と 予後予測モデルの作成	43
熱田 直樹 (H19・20年度まで 服部 直樹)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧	49
IV. 研究成果の刊行物・別刷	53

I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

（総合）研究報告書

老化に伴う神経変性疾患の標準的医療確立のための 長期縦断疫学研究

研究代表者 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

研究要旨 加齢に伴う神経変性疾患の標準的医療確立には自然歴や QOL などに影響する因子の解明が必要である。多施設共同長期縦断自然歴把握システムを構築し、併せて遺伝子検体を保存し治療開発研究推進の基盤とした。主な対象疾患は筋萎縮性側索硬化症およびパーキンソン病とし、広く老年病全体に応用可能なモデルとした。定期的な ADL の電話調査や患者への経時的アンケートシステムを用い、脱落例の少ない良質な前向き臨床像把握を可能とした。

研究分担者

田中章景 名古屋大学大学院医学系研究科
神経内科学准教授
平山正昭 名古屋大学医学部附属病院
検査部講師
渡辺宏久 名古屋大学医学部附属病院
神経内科講師
熱田直樹 名古屋大学医学部附属病院
神経内科助教

積が急務である。本研究は筋萎縮性側索硬化症(ALS)、パーキンソン病(PD)に代表される加齢に伴う神経変性疾患に対して構築した多施設共同長期縦断自然歴把握システムを発展させ、大規模な遺伝子検体を蓄積・解析することで、本邦におけるこれら疾患の横断的、縦断的臨床像および発症、進行、予後に関与する臨床・遺伝子的因子を解明することを目的とする。得られる臨床像、QOLなどの情報は臨床現場での患者への説明や診療方針決定のための貴重な基礎資料となり、診療の質向上に寄与できる。また治験計画策定・推進、医療・福祉行政の施策策定にあたって必須の情報となる。数百～千例規模の患者ゲノム遺伝子解析は難病とされる神経変性疾患の病態解明に寄与し得る。

A. 研究背景・目的

加齢に伴う神経変性疾患の病像は多様である。標準的医療・介護福祉体制を確立し、治療介入研究を推進するためには、疾患の縦断像・横断像を明らかにし、患者の QOL、予後等に関与する因子を解明する体制づくりが必須である。また新規治療法開発研究促進のためには、良質の自然歴情報と結びついた遺伝子情報の蓄

B. 研究方法

ALS は全国、PD は主に愛知県における研究体制を構築した。

<ALS> 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、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DNAおよびB-cell lineの形で保存した。以上のようにして構築した臨床データベースとそれに結びつけられた匿名化された遺伝子検体は、広く我が国の研究者に開かれたものとした。神経変性班および

国立病院機構に属する施設の中から研究委員会を組織し、委員会の管理の下で研究プロジェクトを審査し、広く活用できる体制を整えた(Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research: JaCALS)。平成22年2月の段階で、全国21施設で患者登録が進んでおり、383例のALS患者を登録、遺伝子保存した。電話調査等の予後調査の患者補足率は93%である。

我が国におけるALS患者の横断像を把握し縦断的解析の基礎とするために、特定疾患治療研究事業におけるALS臨床調査個人票を解析した。

<パーキンソン病> 研究の対象は、神経内科医がパーキンソン病と診断・告知し、文書による研究参加同意を得た患者とした。担当医師は1年おきに臨床症状の記載およびUPDRS、MMSE、Schwab & England scale、Hoehn & Yahr scaleの評価を行った。また研究協力者による臨床評価時期に一致して、本人または介護者にアンケートを行った。このアンケートはQOL(PDQ 39)、うつ(Beck depression inventory)、不眠、幻覚、薬剤の効果・使用状況、各種自律神経不全症状等の項目を組み合わせた。通院困難症例に対しては半年に一度、現在の状況を電話にて調査した。各研究実施施設での調査結果は、主治医のレベルで連結可能な匿名化処理を行い、データセンターで保存した。経時的データをレポートにまとめ、定期的に主治医に送付し診療の一助とする体制にした。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。平成 22 年 2 月の段階で 395 例の PD 患者を登録した。

この研究体制を Nagoya Parkinson's disease study group (NAPS) と称した。

多彩な非運動機能異常の背景因子を検討するために、NAPS 登録例の一部で頭部 MRI 検査を用いた画像解析を実施した。

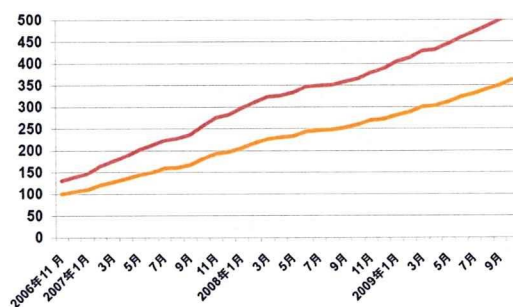
倫理面への配慮

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。

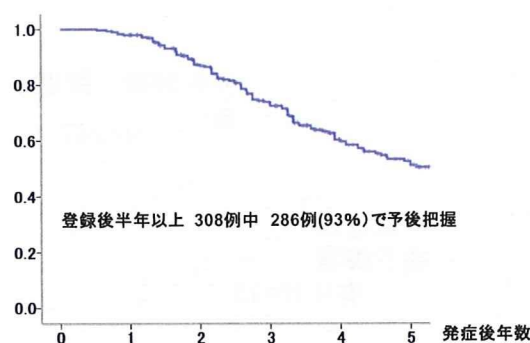
C. 研究結果

<ALS>

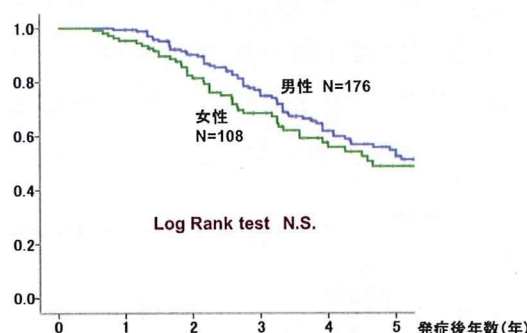
JaCALS 登録症例数の伸びを以下に示す。現在 ALS 患者 383 例、コントロール 155 例を登録し、同数のゲノム遺伝子を保存している。



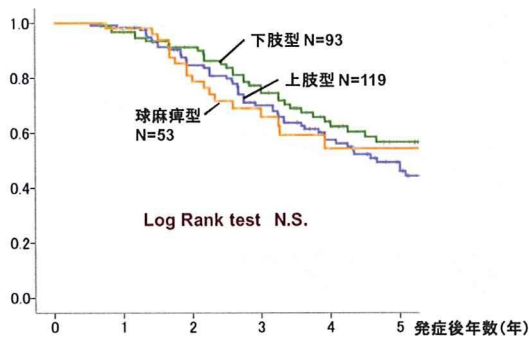
JaCALS 登録後半年以上経過した 308 例のうち、286 例 (93%) で予後把握ができていた。エンドポイントを死亡または TPPV 導入として、全体の生存曲線を以下に示す。



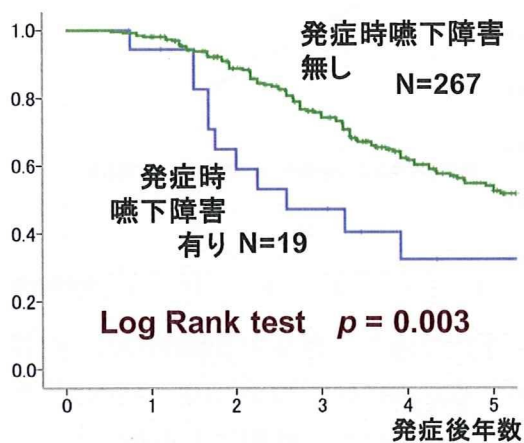
進行の速さに寄与する臨床的因子を探索するためにいくつかの因子で分けて生存曲線を描いた。性別による違いを以下に示す。



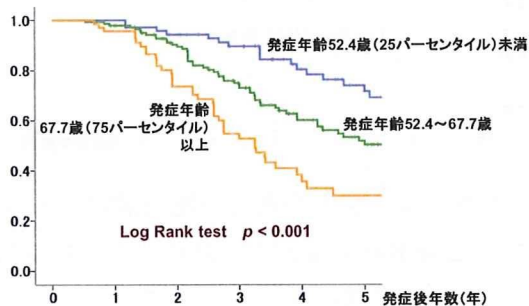
女性のほうがやや進行が早い傾向があったが、Log Rank test にて有意ではなかった。病型による違いを以下に示す。



球麻痺型、上肢型、下肢型の順に進行が速い傾向があったが、有意ではなかった。ただし、球麻痺型の中でも発症時に嚥下障害を伴っていた例を分けて生存曲線を描くと以下のようになり、進行が速いことを示す因子である可能性が示された。



発症年齢による進行の違いを見るために発症年齢が若い順に25パーセンタイル未満である52.4歳未満、75パーセンタイル以上である67.7歳以上、その中間に分けて生存曲線を描いた。



発症年齢が高くなるほど進行が速いことが示された。

登録時に ALSFRS-R の低下が年あたりの程度進んできたかを示す Δ ALSFRS-R を以下のように定義する。

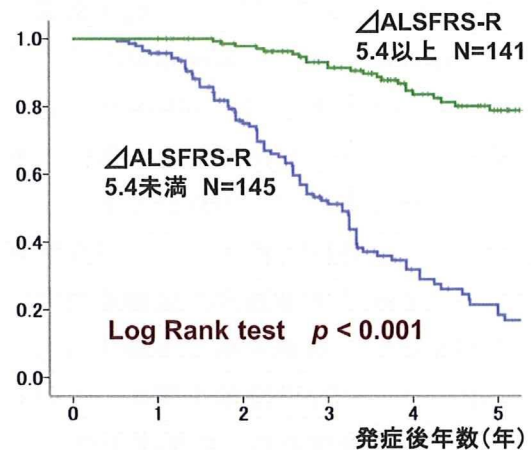
登録時 Δ ALSFRS-R

II

48—登録時ALSFRS-R

発症～登録までの期間(年)

この Δ ALSFRS-R の大ききで二群に分けた生存曲線を以下に示す。



Δ ALSFRS-R は進行の速さを予測する指標として有用であることが示された。

JaCALS において蓄積された遺伝子リソースについて、運営委員会での審査に基づき独立行政法人理化学研究所ゲノム医科学研究センターにおけるゲノムワイド関連解析、自治医科大学神経内科における既知の ALS 関連遺伝子異常スクリーニング、徳島大学医学部神経内科における新規 ALS 関連遺伝子候補のバリデーションの 3 つのプロジェクトに匿名化された ALS 患者 DNA を提供し、共同研究を推進した。これらのうちゲノムワイド関連解析では新規の ALS 関連遺伝子多型候

補が抽出され、論文投稿の準備が進んでいる。

特定疾患治療研究事業における ALS 臨床調査個人票解析から ALS 発症年齢が病像に多彩な影響を与えることを示し、論文発表を行った。

<パーキンソン病>

PD 横断像 395 例の解析から、パーキンソン病では多彩な非運動異常所見が出現し、うつ、睡眠、排尿障害、消化器症状などは QOL に対しても強く影響していることが明らかとなった。さらに主成分分析とクラスター解析を行うことにより、非運動機能異常に基づいて 5 種類の臨床病型に分類することが可能であった。

PD の適切な診断は、質の高いコホートを作成する上で極めて重要であるが、特にパーキンソニズムを呈する多系統萎縮症 (MSA-P) との鑑別は容易ではない。MRI の被殻背外側の T2 高信号は PD と MSA-P の鑑別に有用であるが、磁場強度の違いが本所見に及ぼす影響を明らかにし、MSA-P の診断に利用する上での留意点をまとめ、現在投稿中である。

麦角系ドパミンアゴニストの副作用として知られる心臓弁膜症に関して、心臓超音波検査と血清 BNP 値を併せて評価していくことは、麦角系ドパミンアゴニスト内服パーキンソン病症例を安全に管理する上で重要であることを示し、論文発表した。

日中の予期せぬ眠気を有する群は有しない群に比べて多彩な非運動機能異常を有し、特に幻覚を有意に高率に認めることが特徴であった。その結果に基づいて

頭部 MRI 画像データを用いた voxel based morphometry (VBM) 解析を行い、日中の予期せぬ眠気を有する群では側頭葉を中心に有意な大脳萎縮を認めることを明らかにした。即ち、自動車運転に大きな影響をおよぼす PD の眠気は薬剤の影響よりも疾患の進行に伴う大脳萎縮に関連することを示し、現在論文投稿の準備が進んでいる。

D. 考察

ALS および PD に対して、効率の良い長期縦断自然歴把握システムを構築できている。CRC からの電話による予後把握システムにより、臨床現場の負担を増やさずことなく経時的な情報収集が可能となり、聞き取り調査やアンケート結果を主治医にフィードバックすることで日常臨床の充実も図るという双方向性の診療・研究体制を確立した。また転医による脱落例を最小限にして長期予後を把握できる点でも、有用なシステムであると考えられる。

前向き臨床情報をベースに予後予測因子、運動機能・非運動機能に関与する因子の抽出ができており、多彩な解析が実施可能である。臨床現場への直接の貢献のみならず、治験デザイン策定などの貴重な基礎情報を発信できる。

今回我々が構築したシステムは、多くの老年病としての神経変性疾患に応用可能である。多様な前向きの臨床情報とリンクした大規模遺伝子リソースは、神経変性疾患分野では我が国で十分に整備されたことが無く、重要なモデルとなりうる。

E. 結論

老年病としての神経変性疾患に対して優れた長期縦断自然歴把握システムを構築した。この情報を元に多彩な解析が可能であり、診療、福祉、介護、行政の現場、施策策定、治験など臨床研究のデザイン構築に活用できる貴重な情報発信が行える。

前向き臨床像に匿名化された遺伝子リソースを結びつけており、疾病の発症のみならず、進行、臨床病型、予後など従来とは異なる視点から遺伝子多型との相関を調べることの出来る基盤が整備された。今後長きにわたり、我が国発の研究を支える資源となりうる。

<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
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
国立病院機構宮城病院 今井尚志
ビハーラ花の里病院 日地正典 織田雅也

和泉唯信

岡山大学 永井真貴子、阿部康二
国立精神神経センター 中村治雄、村田美穂
京都府立医科大学 滋賀健介 中川正法

F. 健康危険情報

特記なし

G. 研究発表

Hoshino T, Matsuda M, Yamashita Y, Takehara M, Fukuya M, Mineda K, Maji D, Ihn H, Adachi H, Sobue G, Funasaka Y, Mizushima T. Suppression of melanin production by expression of HSP70. J Biol Chem. 2010 Feb 22. [Epub ahead of print]

Yamashita F, Hirayama M, Nakamura T, Takamori M, Hori N, Uchida K, Hama T, Sobue G. Pupillary autonomic dysfunction in multiple system atrophy and Parkinson's disease: an assessment by eye-drop tests. Clin Auton Res. 2010 Feb 3. [Epub ahead of print]

Takazawa T, Ikeda K, Hirayama T, Kawabe K, Nakamura Y, Ito H, Kano O, Yoshii Y, Tanaka F, Sobue G, Iwasaki Y. Familial amyotrophic lateral sclerosis with a novel G85S mutation of superoxide dismutase 1 gene: clinical features of lower motor neuron disease. Intern Med. 2010;49(2):183-6.

Adachi H, Katsuno M, Waza M, Minamiyama M, Tanaka F, Sobue G.

- Heat shock proteins in neurodegenerative diseases: pathogenic roles and therapeutic implications. *Int J Hyperthermia*. 2009;25(8):647-54.
- Matsuda M, Hoshino T, Yamashita Y, Tanaka K, Maji D, Sato K, Adachi H, Sobue G, Ihn H, Funasaka Y, Mizushima T. Prevention of UVB radiation-induced epidermal damage by expression of heat shock protein 70. *J Biol Chem*. 2010;285:5848-58.
- Suzuki K, Katsuno M, Banno H, Takeuchi Y, Kawashima M, Suga N, Hashizume A, Hama T, Uchida K, Yamashita F, Nakamura T, Hirayama M, Tanaka F, Sobue G. The profile of motor unit number estimation (MUNE) in spinal and bulbar muscular atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Dec 3. [Epub ahead of print]
- Senda J, Ito M, Watanabe H, Atsuta N, Kawai Y, Katsuno M, Tanaka F, Naganawa S, Fukatsu H, Sobue G. Correlation between pyramidal tract degeneration and widespread white matter involvement in amyotrophic lateral sclerosis: a study with tractography and diffusion-tensor imaging. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009;10:288-94.
- Kondo N, Ito Y, Kawai M, Suzuki J, Tsuji H, Nishida S, Yasuda T, Sobue G. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) presenting as cerebral venous thrombosis. *Intern Med*. 2009;48:1837-40.
- Iijima M, Tomita M, Morozumi S, Kawagashira Y, Nakamura T, Koike H, Katsuno M, Hattori N, Tanaka F, Yamamoto M, Sobue G. Single nucleotide polymorphism of TAG-1 influences IVIg responsiveness of Japanese patients with CIDP. *Neurology*. 2009;73:1348-52.
- Koike H, Ando Y, Ueda M, Kawagashira Y, Iijima M, Fujitake J, Hayashi M, Yamamoto M, Mukai E, Nakamura T, Katsuno M, Hattori N, Sobue G. Distinct characteristics of amyloid deposits in early- and late-onset transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol Sci*. 2009;287:178-84.
- Palazzolo I, Stack C, Kong L, Musaro A, Adachi H, Katsuno M, Sobue G, Taylor JP, Sumner CJ, Fischbeck KH, Pennuto M. Overexpression of IGF-1 in muscle attenuates disease in a mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neuron*. 2009;63:316-28.
- Koike H, Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Yamamoto M, Hattori N, Tanaka F, Nakamura T, Hirayama M, Ando Y, Ikeda SI, Sobue G. The significance of carpal tunnel syndrome

- in transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid*. 2009 Jul 15:1-7. [Epub ahead of print]
- Sone J, Niwa J, Kawai K, Ishigaki S, Yamada S, Adachi H, Katsuno M, Tanaka F, Doyu M, Sobue G. Dorfin ameliorates phenotypes in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurosci Res*. 2010;88:123-35.
- Iguchi Y, Katsuno M, Niwa J, Yamada S, Sone J, Waza M, Adachi H, Tanaka F, Nagata K, Arimura N, Watanabe T, Kaibuchi K, Sobue G. TDP-43 depletion induces neuronal cell damage through dysregulation of Rho family GTPases. *J Biol Chem*. 2009;284:22059-66.
- Suzuki K, Katsuno M, Banno H, Sobue G. Pathogenesis-targeting therapeutics for spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). *Neuropathology*. 2009; 29: 509-16.
- Asano T, Tanaka K, Yamakawa N, Adachi H, Sobue G, Goto H, Takeuchi K, Mizushima T. HSP70 confers protection against indomethacin-induced lesions of the small intestine. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;330:458-67.
- Iwasaki Y, Kizawa M, Hori N, Kitamoto T, Sobue G. A case of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with the P105L prion protein gene mutation presenting with ataxia and extrapyramidal signs without spastic paraparesis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111:606-9.
- Suemasu S, Tanaka K, Namba T, Ishihara T, Katsu T, Fujimoto M, Adachi H, Sobue G, Takeuchi K, Nakai A, Mizushima T. A role for HSP70 in protecting against indomethacin-induced gastric lesions. *J Biol Chem*. 2009;284:19705-15.
- Hama T, Iwasaki Y, Niwa H, Yoshida M, Hashizume Y, Kitamoto T, Murakami N, Sobue G. An autopsied case of panencephalopathic-type Creutzfeldt-Jakob disease with mutation in the prion protein gene at codon 232 and type 1 prion protein. *Neuropathology*. 2009 Apr 28. [Epub ahead of print]
- Banno H, Katsuno M, Suzuki K, Tanaka F, Sobue G. Neuropathology and therapeutic intervention in spinal and bulbar muscular atrophy. *Int J Mol Sci*. 2009;10:1000-12.
- Kawai Y, Suenaga M, Watanabe H, Sobue G. Cognitive impairment in spinocerebellar degeneration. *Eur Neurol*. 2009;61:257-68.
- Katsuno M, Adachi H, Sobue G. Getting

- a handle on Huntington's disease: the case for cholesterol. *Nat Med.* 2009;15:253-4.
- Banno H, Katsuno M, Suzuki K, Takeuchi Y, Kawashima M, Suga N, Takamori M, Ito M, Nakamura T, Matsuo K, Yamada S, Oki Y, Adachi H, Minamiyama M, Waza M, Atsuta N, Watanabe H, Fujimoto Y, Nakashima T, Tanaka F, Doyu M, Sobue G. Phase 2 trial of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy. *Ann Neurol.* 2009;65:140-50.
- Watanabe H, Hirayama M, Noda A, Ito M, Atsuta N, Senda J, Kaga T, Yamada A, Katsuno M, Niwa T, Tanaka F, Sobue G. B-type natriuretic peptide and cardiovalvulopathy in Parkinson disease with dopamine agonist. *Neurology.* 2009;72:621-6.
- Ishizu T, Kira J, Osoegawa M, Fukazawa T, Kikuchi S, Fujihara K, Matsui M, Kohriyama T, Sobue G, Yamamura T, Itoyama Y, Saida T, Sakata K; Research Committee of Neuroimmunological Diseases. Heterogeneity and continuum of multiple sclerosis phenotypes in Japanese according to the results of the fourth nationwide survey. *J Neurol Sci.* 2009;280:22-8.
- Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Koike H, Hattori N, Katsuno M, Tanaka F, Sobue G. Intravenous immunoglobulin treatment for painful sensory neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *J Neurol Sci.* 2009;279:57-61.
- Goto A, Okuda S, Ito S, Matsuoka Y, Ito E, Takahashi A, Sobue G. Locomotion outcome in hemiplegic patients with middle cerebral artery infarction: the difference between right- and left-sided lesions. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009;18:60-7.
- Tokui K, Adachi H, Waza M, Katsuno M, Minamiyama M, Doi H, Tanaka K, Hamazaki J, Murata S, Tanaka F, Sobue G. 17-DMAG ameliorates polyglutamine-mediated motor neuron degeneration through well-preserved proteasome function in an SBMA model mouse. *Hum Mol Genet.* 2009;18:898-910.
- Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M, Sobue G, Hashizume Y. Clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease: accuracy based on analysis of autopsy-confirmed cases. *J Neurol Sci.* 2009;277:119-23.
- Osoegawa M, Kira J, Fukazawa T, Fujihara K, Kikuchi S, Matsui M, Kohriyama T, Sobue G, Yamamura T, Itoyama Y, Saida T, Sakata K, Ochi H, Matsuoka T; Research Committee of

- Neuroimmunological Diseases. Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years. *Mult Scler.* 2009;15:159-73.
- 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; Research Committee on the Neurodegenerative Diseases of Japan. Age at onset influences on wide-ranged clinical features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 2009;276:163-9.
- Takahashi Y, Seki N, Ishiura H, Mitsui J, Matsukawa T, Kishino A, Onodera O, Aoki M, Shimozawa N, Murayama S, Itoyama Y, Suzuki Y, Sobue G, Nishizawa M, Goto J, Tsuji S. Development of a high-throughput microarray-based resequencing system for neurological disorders and its application to molecular genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol.* 2008;65:1326-32.
- Koike H, Kawagashira Y, Iijima M, Yamamoto M, Hattori N, Tanaka F, Hirayama M, Ando Y, Ikeda S, Sobue G. Electrophysiological features of late-onset transthyretin Met30 familial amyloid polyneuropathy unrelated to endemic foci. *J Neurol.* 2008;255:1526-33.
- Okada Y, Matsumoto A, Shimazaki T, Enoki R, Koizumi A, Ishii S, Itoyama Y, Sobue G, Okano H. Spatiotemporal recapitulation of central nervous system development by murine embryonic stem cell-derived neural stem/progenitor cells. *Stem Cells.* 2008;26:3086-98.
- Takeuchi Y, Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Kawashima M, Atsuta N, Ito M, Watanabe H, Tanaka F, Sobue G. Walking capacity evaluated by the 6-minute walk test in spinal and bulbar muscular atrophy. *Muscle Nerve.* 2008;38:964-71.
- Yamamoto M, Tanaka F, Tatsumi H, Sobue G. A strategy for developing effective amyotrophic lateral sclerosis pharmacotherapy: from clinical trials to novel pharmacotherapeutic strategies. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9:1845-57.
- Origasa H, Goto S, Uchiyama S, Shimada K, Ikeda Y; J-TRACE Investigators. The Japan Thrombosis Registry for Atrial Fibrillation, Coronary or Cerebrovascular Events (J-TRACE): a nation-wide, prospective large cohort study; the study design. *Circ J.* 2008;72:991-7.
- Umemura T, Kawamura T, Sakakibara T, Kanai A, Sano T, Hotta N, Sobue G.

- Association of soluble adhesion molecule and C-reactive protein levels with silent brain infarction in patients with and without type 2 diabetes. *Curr Neurovasc Res.* 2008;5:106-11.
- Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Takeuchi Y, Kawashima M, Tanaka F, Adachi H, Sobue G. Molecular genetics and biomarkers of polyglutamine diseases. *Curr Mol Med.* 2008;8:221-34.
- Kawai Y, Suenaga M, Watanabe H, Ito M, Kato K, Kato T, Ito K, Tanaka F, Sobue G. Prefrontal hypoperfusion and cognitive dysfunction correlates in spinocerebellar ataxia type 6. *J Neurol Sci.* 2008;271:68-74.
- Ito M, Watanabe H, Atsuta N, Senda J, Kawai Y, Tanaka F, Naganawa S, Fukatsu H, Sobue G. Fractional anisotropy values detect pyramidal tract involvement in multiple system atrophy. *J Neurol Sci.* 2008;271:40-6.
- Koike H, Ito S, Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Hattori N, Tanaka F, Sobue G. Rapidly developing weakness mimicking Guillain-Barré syndrome in beriberi neuropathy: two case reports. *Nutrition.* 2008;24:776-80.
- Tsuji S, Onodera O, Goto J, Nishizawa M; Study Group on Ataxic Diseases. Sporadic ataxias in Japan--a population-based epidemiological study. *Cerebellum.* 2008;7:189-97.
- Kawai Y, Suenaga M, Takeda A, Ito M, Watanabe H, Tanaka F, Kato K, Fukatsu H, Naganawa S, Kato T, Ito K, Sobue G. Cognitive impairments in multiple system atrophy: MSA-C vs MSA-P. *Neurology.* 2008;70:1390-6.
- Niimi Y, Iwasaki Y, Umemura T, Tanaka F, Yoshida M, Hashizume Y, Kitamoto T, Hirayama M, Sobue G. MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with early stage cerebral cortical pathology presenting with a rapidly progressive clinical course. *Neuropathology.* 2008;28:645-51.
- Doi H, Niimi Y, Hasegawa Y, Miwa S, Yamana T, Takagi S, Takahashi A, Sobue G. [Relationship between cardiac ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy and cardiovascular autonomic function test (standing test) in Parkinson's disease] *Rinsho Shinkeigaku.* 2008;48:56-9.
- Koike H, Iijima M, Mori K, Yamamoto M, Hattori N, Watanabe H, Tanaka F, Doyu M, Sobue G. Neuropathic pain correlates with myelinated fibre loss and cytokine profile in POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:1171-9.

- Okamoto K, Yamazaki T, Banno H, Sobue G, Yoshida M, Takatama M. Neuropathological studies of patients with possible non-herpetic acute limbic encephalitis and so-called acute juvenile female non-herpetic encephalitis. *Intern Med.* 2008;47:231-6.
- Hori N, Takamori M, Hirayama M, Watanabe H, Nakamura T, Yamashita F, Ito H, Mabuchi N, Sobue G. Pupillary supersensitivity and visual disturbance in Parkinson's disease. *Clin Auton Res.* 2008;18:20-7.
- Iijima M, Koike H, Hattori N, Tamakoshi A, Katsuno M, Tanaka F, Yamamoto M, Arimura K, Sobue G; Refractory Peripheral Neuropathy Study Group of Japan. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:1040-3.
- Koike H, Sobue G. Small neurons may be preferentially affected in ganglionopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:113.
- Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M, Hashizume Y, Kitamoto T, Sobue G. Clinicopathologic characteristics of five autopsied cases of dura mater-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology.* 2008 ;28:51-61.
- Suzuki K, Katsuno M, Banno H, Takeuchi Y, Atsuta N, Ito M, Watanabe H, Yamashita F, Hori N, Nakamura T, Hirayama M, Tanaka F, Sobue G. CAG repeat size correlates to electrophysiological motor and sensory phenotypes in SBMA. *Brain.* 2008;131:229-39.
- Hirayama M, Nakamura T, Hori N, Koike Y, Sobue G. The video images of sleep attacks in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23:288-90.
- Suenaga M, Kawai Y, Watanabe H, Atsuta N, Ito M, Tanaka F, Katsuno M, Fukatsu H, Naganawa S, Sobue G. Cognitive impairment in spinocerebellar ataxia type 6. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:496-9.
- Pyramidal tract degeneration in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology.* 2007; 27: 434-41.
- Koike H, Iijima M, Mori K, Yamamoto M, Hattori N, Katsuno M, Tanaka F, Watanabe H, Doyu M, Yoshikawa H, Sobue G. Nonmyelinating Schwann cell involvement with well-preserved unmyelinated axons in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2007; 66: 1027-36.
- Iwasaki Y, Yoshida M, Hashizume Y,

- Hattori M, Aiba I, Sobue G. Widespread spinal cord involvement in progressive supranuclear palsy. *Neuropathology*. 2007;27:331-40.
- Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M, Hashizume Y, Ito M, Kitamoto T, Wakayama Y, Sobue G. Enhanced Aquaporin-4 immunoreactivity in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology*. 2007;27:314-23.
- Iguchi Y, Mori K, Koike H, Mano K, Goto Y, Kato T, Nakano T, Furukawa D, Sobue G. Hypophosphataemic neuropathy in a patient who received intravenous hyperalimentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78: 1159-60.
- Sahashi K, Masuda A, Matsuura T, Shinmi J, Zhang Z, Takeshima Y, Matsuo M, Sobue G, Ohno K. In vitro and in silico analysis reveals an efficient algorithm to predict the splicing consequences of mutations at the 5' splice sites. *Nucleic Acids Res*. 2007;35:5995-6003.
- Oki Y, Koike H, Iijima M, Mori K, Hattori N, Katsuno M, Nakamura T, Hirayama M, Tanaka F, Shiraishi M, Yazaki S, Nokura K, Yamamoto H, Sobue G. Ataxic vs painful form of paraneoplastic neuropathy. *Neurology*. 2007;69:564-72.
- Nakamura T, Hirayama M, Ito H, Takamori M, Hamada K, Takeuchi S, Watanabe H, Koike Y, Sobue G. Dobutamine stress test unmasks cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2007; 263: 133-8.
- Niwa J, Yamada S, Ishigaki S, Sone J, Takahashi M, Katsuno M, Tanaka F, Doyu M, Sobue G. Disulfide bond mediates aggregation, toxicity, and ubiquitylation of familial amyotrophic lateral sclerosis-linked mutant SOD1. *J Biol Chem*. 2007;282:28087-95.
- Kawagashira Y, Watanabe H, Oki Y, Iijima M, Koike H, Hattori N, Katsuno M, Tanaka F, Sobue G. Intravenous immunoglobulin therapy markedly ameliorates muscle weakness and severe pain in proximal diabetic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78: 899-901.
- Jiang YM, Yamamoto M, Tanaka F, Ishigaki S, Katsuno M, Adachi H, Niwa J, Doyu M, Yoshida M, Hashizume Y, Sobue G. Gene expressions specifically detected in motor neurons (dynactin 1, early growth response 3, acetyl-CoA transporter, death receptor 5, and cyclin C) differentially correlate to pathologic markers in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2007; 66:

617-27.

Tanaka K, Namba T, Arai Y, Fujimoto M, Adachi H, Sobue G, Takeuchi K, Nakai A, Mizushima T. Genetic evidence for a protective role for heat shock factor 1 and heat shock protein 70 against colitis. *J Biol Chem.* 2007;282:23240-52.

Yoshida K, Okano T, Hoshi K, Yahikozawa H, Suzuki K, Banno H, Tamura T, Sobue G, Ikeda S. Congenital fibrosis of the extraocular muscles (CFEOM) syndrome associated with progressive cerebellar ataxia. *Am J Med Genet A.* 2007;143: 1494-501.

Adachi H, Waza M, Tokui K, Katsuno M, Minamiyama M, Tanaka F, Doyu M, Sobue G. CHIP overexpression reduces mutant androgen receptor protein and ameliorates phenotypes of the spinal and bulbar muscular atrophy transgenic mouse model. *J Neurosci.* 2007;27:5115-26.

Adachi H, Waza M, Katsuno M, Tanaka F, Doyu M, Sobue G. Pathogenesis and molecular targeted therapy of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2007; 33: 135-51.

Ito M, Watanabe H, Kawai Y, Atsuta N, Tanaka F, Naganawa S, Fukatsu H, Sobue G. Usefulness of combined fractional anisotropy and apparent

diffusion coefficient values for detection of involvement in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:722-8.

Yang Z, Chang YJ, Yu IC, Yeh S, Wu CC, Miyamoto H, Merry DE, Sobue G, Chen LM, Chang SS, Chang C. ASC-J9 ameliorates spinal and bulbar muscular atrophy phenotype via degradation of androgen receptor. *Nat Med.* 2007;13:348-53.

Ishigaki S, Niwa J, Yamada S, Takahashi M, Ito T, Sone J, Doyu M, Urano F, Sobue G. Dorfin-CHIP chimeric proteins potently ubiquitylate and degrade familial ALS-related mutant SOD1 proteins and reduce their cellular toxicity. *Neurobiol Dis.* 2007;25:331-41.

Takamori M, Hirayama M, Kobayashi R, Ito H, Mabuchi N, Nakamura T, Hori N, Koike Y, Sobue G. Altered venous capacitance as a cause of postprandial hypotension in multiple system atrophy. *Clin Auton Res.* 2007;17:20-5.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

出願 1 件 「筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 感受性遺伝子の同定」祖父江元 (共同出願)

2. 実用新案登録 特記なし

3. その他 特記なし

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

（分担）研究報告書

臨床調査個人票データによる ALS 臨床像解析と ALS 診断基準の検討

研究分担者 田中 章景

名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学准教授

研究要旨

JaCALS の基礎データとして、特定疾患治療研究事業における筋萎縮性側索硬化症（ALS）臨床調査個人票（個票）データの解析を実施した。新規登録された 3428 例、横断像として平成 17 年度に新規登録および更新登録された 4202 例、平成 15 年度以降に新規あるいは更新登録された全症例のうち気管切開をされて人工呼吸器を装着している 2128 例を対象とした。横断像で約 3 割の患者が気管切開を行ったうえでの人工呼吸器装着（TPPV）を施行しており、高齢発症群のほうが若年発症群に比して発症から TPPV に至る期間が短いことが示された。TPPV 導入後経過年数が長くなるにつれて、眼球運動障害合併率が上がるが、65 歳以上発症群に比して 65 歳未満発症群のほうがその頻度が低いことが示された。また、発症年齢が低いほど上肢または下肢筋力低下での発症頻度が高く、高齢発症になるほど球症状や頸部筋力低下、呼吸筋力低下症状で発症する頻度が高くなることが示された。以上のように発症年齢が ALS の病像に深く影響していることが明らかとなった。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。

現在我が国でも用いられている ALS 診断基準では、1 つ以上の身体領域に上位運動ニューロン徴候をみとめることが必須となっている。その妥当性を JaCALS データ、名古屋大学医学部附属病院における自験例、愛知医科大学加齢医科学研究所における連続剖検例を用いて検討した。ALS 患者の 1 割程度は上位運動ニューロン徴候を捉えられず、それらは特殊なタイプとは言えないことが示された。上位運動ニューロン徴候が無くても、徹底的な除外診断などにより ALS と診断できる診断基準が求められる。

研究背景

我が国においては、昭和 47 年度から特定疾患治療研究事業が行われており、現在 ALS を含む 45 疾患が対象となっている。

従来、主として特定疾患患者の公的支援中心に行われてきたが、その個人調査票を全国的な疫学的研究など、研究目的にも利用するという流れになっている。平

成 15 年 6 月、特定疾患新規申請、更新申請のための臨床調査個人票の大幅改訂があり、更新申請の頻度が 3 年に一回から毎年となった。また平成 16 年 10 月には「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」が整備され、研究利用への道が開かれた。

以上を踏まえ、ALS 臨床調査個人票情報から、我が国における ALS の病像を描出する試みを行った。

現行の我が国における標準的な筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 診断基準として、厚生労働省特定疾患認定基準がある。これは、2003 年春に神経変性疾患に関する調査研究班 (班長：葛原茂樹) における議論のもと、作成されたものである。その際に世界標準となっている診断基準をベースに作成するという方針があり、改訂版 El Escorial 診断基準が参考にされた。

改訂版 El Escorial 診断基準は、治験などの研究に ALS 患者を登録する際に、その診断の確度を十分に上げることを主眼に作成された経緯がある。その結果、診断の特異度は高くできるが、感度が低いという指摘がなされてきた。

A. 研究目的

特定疾患治療研究事業における ALS 臨床調査個人票の情報から、我が国における ALS 患者の現状を描出し、JaCALS を推進する基礎資料とした。

現行の ALS 診断基準では、改訂版 El Escorial 診断基準にならい、孤発性 ALS の認定において「1 つ以上の身体領域に上位運動ニューロン徴候をみとめる」ことが必須となっている。この基準を用い

ることで診断から外れる ALS 患者がどの程度存在するのか、検討を行った。

B. 研究方法

平成 15～18 年度の新規用および更新用臨床調査個人票データのうち、研究利用への同意があり、各都道府県でデータベースへの入力済みの総計 9380 例のうち、家族歴や遺伝子異常が明らかでないもの、発症年齢などの情報が欠けているものを除外し、8309 例のデータを解析対象とした。発症年齢や初発症状は平成 15 年度以降の新規調査票データ 3428 例を用いて解析を行い、横断像解析は平成 17 年度の新規調査票データと更新調査票データを合わせて、重複を除いた 4202 例で解析した。TPPV 症例はすべての登録例のうちから 2128 例を抽出し解析した。

統計処理には統計解析ソフトウェア SPSS 15.0J for Windows を用いて行った。

JaCALS に登録された孤発性 ALS 患者の登録時臨床情報から上位運動ニューロン徴候の有無を確認した。

名古屋大学医学部附属病院神経内科における ALS 患者自験例の臨床像、病理像を検討した。

愛知医科大学加齢医科学研究所における 1998～2008 年の連続剖検例のうち ALS と病理診断された 117 例の臨床病理像を検討した。

倫理面への配慮

「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」に基づいて実施し、疫学研究的倫理