

200936066A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

進行性核上性麻痺（PSP）の生体試料等の収集体制整備に関する研究

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 中島 健二

平成22（2010）年 4月

目 次

I. 総括研究報告

- 進行性核上性麻痺（PSP）の生態試料等の収集体制整備に関する研究 ----- 1
中島健二

II. 分担研究報告

1. 進行性核上性麻痺（PSP）の生態試料等の収集体制整備に関する研究 -- 11
中島健二
2. パーキンソニズムを呈する神経変性症の臨床特徴 ----- 14
中野今治
3. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）分担研究報告書 17
難波栄二

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 19

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 25

I. 総括研究報告書

進行性核上性麻痺（PSP）の生体試料等の収集体制整備に関する研究

研究代表者 中島健二 鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座脳神経内科学分野教授

研究要旨

進行性核上性麻痺（PSP）は緩徐進行性の神経変性疾患であり、いまだ有効な根本治療法がない。このため、患者は医療機関への通院を継続しないことも多く、また、希少性疾患であるところから、治療法開発や病態解明などの検討が進みかねている。本研究では、臨床情報の整った PSP 生体試料収集体制の整備を行なうことを目的とし、鳥取県と高知県において地域での生体試料収集体制の整備を進めた。また、検体保存システムを整備すると共に、遺伝子解析の効率的システムも整備した。PSP には臨床的な亜型が存在するが、そのタイプによってはパーキンソン病との鑑別が困難であるところから、臨床的特徴についての検討も進めた。

研究分担者：

氏 名 中野今治

所属施設 自治医科大学内科学講座神経内科学部門

氏 名 難波栄二

所属施設 鳥取大学生命機能研究支援センター

研究協力者：

氏 名 瀧川洋史

所属施設 鳥取大学医学部附属病院高次集中治療部

氏 名 大崎康史

所属施設 高知大学医学部老年病・循環器・神経内科学

氏 名 神谷理恵

所属施設 鳥取県難病相談・支援センター

知症などを呈す進行性の神経変性疾患である。

しばしばパーキンソン病と類似した症状を示すが、いまだ有効な治療法がない。通常、罹病期間は6～7年で、治療法がないため、患者は医療機関への通院を継続しないことも多い。

PSP の疾患分類位置づけに関して、大脳皮質基底核変性症や前頭葉側頭葉変性症との関連や相違などの議論がなされてきており、臨床的、病理学的、生化学的な詳細な研究の推進が待たれている。さらに、PSP は、皮質基底核変性症や前頭葉側頭葉変性症などとの関連、臨床的な異同・連続性や鑑別における困難さなどについても議論されている。さらに、古典的な PSP の臨床像を示す Richardson 症候群のほかに、

PSP-parkinsonism (PSP-P) や pure akinesia with gait freezing (PAGF) の臨床的概念が話題になってきており、PSP における臨床的なサブグループの存在が注目されている。PSP-P は、左右差、振戦、levodopa に対する反応性など、パーキンソン病に類似する臨床的特徴を示す。PAGF は、緩徐に始まる歩行・会話などにおける

A. 研究目的

B. 研究 進行性核上性麻痺（PSP）は、眼球運動障害、歩行障害、動作緩慢、嚥下障害、認

すくみ症状を示し、四肢の筋強剛や振戦を欠き、levodopaの持続的な有効性を欠如し、発症から5年以内では認知症や眼球運動障害認めない、といった臨床的特徴を示す(Williams et al 2007)。このなかでも、PSP-Pは臨床的にパーキンソン病に類似し、その鑑別が少なからず困難である。そこで、PSPを含めたパーキンソニズムを呈する神経変性疾患の神経病理学的確定例において、臨床診断に寄与する臨床所見を検討した。

本研究においては、臨床的亜型別に検討できるように、正確な臨床情報の整ったPSP生体試料収集体制整備を進めた。

方法

1) 鳥取県における患者登録体制の整備

a) 鳥取県米子市におけるPSP患者の把握

鳥取県米子市・境港市の医療機関調査、米子市の特別養護老人ホーム、介護老人保健施設、グループホーム、ケアハウス、有料老人ホームへのアンケート調査を行った。未診断の歩行障害、易転倒性を有する患者については神経内科医が直接診察し、画像検査などを随時施行した。

b) 特定疾患申請患者の把握、医療機関調査

鳥取県内医療機関にアンケートを送付してPSP患者の有無を確認し、研究の同意を確認すると共に、患者臨床情報を収集した。

c) 米子市におけるPSP有病率調査

鳥取県米子市においてPSP患者を把握し、有病率を算出した。1999年に実施した同市におけるPSP有病率調査の成績と比較し、PSP有病率の変動を解析した。

2) 鳥取県におけるPSP患者の生体試料収集

同意が得られたPSP患者から生体試料を収集した。

3) 全国PSP生体試料収集共同研究体制

厚生労働省科学研究費補助金事業難治性疾克服事業“神経変性疾患に関する調査研究”班

(以下、“神経変性班”)との連携による研究体制の整備について協議し、整備を進めた。

PSP研究を積極的に進めている高知大学医学部老年病・循環器・神経内科と連携し、PSP生体試料収集体制を整備した。なお、高知県における研究実施においては、高知大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した。

4) PSP臨床診断向上への取り組み

国立病院機構東名古屋病院にて1996～2009年に剖検にて病理診断され、かつ生前の動画が保存されていたパーキンソニズムを呈する神経変性疾患患者40例(PSP11例、Lewy小体病16例、多系統萎縮症9例)について動画を解析し、鑑別に向けての臨床症状を検討した。

(倫理面での配慮)

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して研究を実施した。本研究について鳥取大学医学部倫理委員会の承認を得、本研究への参加者には、文書により研究内容や倫理的配慮について詳細に説明した後、書面にて同意を得て研究を実施した。

分担報告における剖検例に関する検討については、国立病院機構東名古屋病院倫理委員会にて承認された文書にて同意を得た上で研究を実施した。

C. 研究結果

1) 米子市における有病率調査

男性6例、女性8例の計14例がprobable PSPと診断され、人口10万人あたりのPSP有病率は男性が8.46、女性が10.23、計9.39であった。

2) PSP生体試料収集

2009年12月までに、12例のPSP患者から生体試料を収集した。

3) 全国共同研究体制の整備

“神経変性班”と連携し、試料収集に向けて

の協力体制の整備を進めた。

高知大学医学部老年病・循環器・神経内科と連携し、高知県における PSP 生体試料を収集する体制を整備した。

4) 剖検例での生前動画解析による臨床診断向上に関する検討

陽性的中率が高い所見は、PSP では‘手で顔に触る’、足を握る’、‘足を組む’、‘足趾でベッド柵をはさむ’、‘眼球の開散位’、‘肩以下のまっすぐな姿勢’、Lewy 小体病では、‘前傾姿勢’‘眉、間の皺’、MSA では‘軽度の眼瞼下垂’などであった。

D. 考察

鳥取県においては鳥取県難病相談・支援センターと連携し、地域における生体試料収集研究体制を整備した。全国的にも“神経変性班”の協力、高知大学老年科との連携・協力による生体試料収集体制の整備を進めた。

生体試料収集研究体制の整備のみならず、実際に生体試料収集を 12 例の PSP 患者について実施した。

米子市において PSP 患者全数把握による有病率調査を行い、1999 年調査に比較して有病率の増加を確認した。また、1999 年調査と男女差が逆転していた。これらの詳細や意義などについてさらに詳細な検討が必要で、本研究の継続が重要と考えられた。同一地域での繰り返しの PSP 有病率調査は海外でもほとんどなされておらず、貴重な疫学調査結果が得られつつあるものと考えられる。

PSP 診断向上に向けての臨床病理学的検討において、本研究においては動画を後ろ向きに検討したが、今後は病期別、前向きの検討など、多数例での検討が必要である。

E. 結論

PSP の生体試料収集研究体制の整備を、地域

において、また全国の医療施設における共同研究としての体制整備を行なった。今後、本研究をさらに推進することにより、多数例での生体試料収集が望まれる。

F. 健康危険情報

PSP はいまだ治療法がなく、通常 6 年程度の罹病期間であり、治療法の開発が待たれる。

パーキンソニズムを呈する神経変性疾患では、主要症候以外の観察所見の中に、診断に有用な所見が存在した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Wada-Isoe K, Uemura Y, Suto Y, Doi K, Imamura K, Hayashi A, Kitayama M, Watanabe Y, Adachi Y, Nakashima K. Prevalence of dementia in the rural island town of Ama-cho, Japan. *Neuroepidemiology* 32: 101-106, 2009
- 2) Yamawaki M, Kusumi M, Kowa H, Nakashima K. Chges in prevalence and incidence of Parkinson's disease in Japan during a quarter of a century. *Neuroepidemiology* 32: 263-269, 2009
- 3) Kitayama M, Wada-Isoe K, Irizawa Y, Nakashima K. Assessment of dementia in patients with multiple system atrophy. *Eur J Neurol* 16: 589-594, 2009
- 4) Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, Hirota Y, Ito C, Kubo M, Kawaguchi T, Tsunoda T, Watanabe M, Takeda A, Tomiyama H, Nakashima K, Hasegawa K, Obata F, Yoshikawa T, Kawakami H, Sakoda S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Nakamura Y, Toda T. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. *Nature Genetics* 41:

1303 - 1307, 2009

- 5) 野村哲志、井上雄一、中島健二. 神経変性疾患におけるREM睡眠行動障害 (RBD). 神経内科 71: 138-146, 2009
- 6) 植村祐介、和田健二、深田倍行、中島健二. レボドパ投与により眼球運動障害が改善した進行性核上性麻痺の1例. 神経内科 71: 402-406, 2009
- 7) 中島健二. 高齢期パーキンソン病の類縁疾患—皮質基底核変性症—. Geriatr Med 47: 987-991, 2009
- 8) 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 276: 163-169, 2009
- 9) Hara K, Shiga A, Fukutake T, Nozaki H, Miyashita A, Yokoseki A, Kawata H, Koyama A, Arima K, Takahashi T, Ikeda M, Shiota H, Tamura M, Shimoe Y, Hirayama M, Arisato T, Yanagawa S, Tanaka A, Nakano I, Ikeda S, Yoshida Y, Yamamoto T, Ikeuchi T, Kuwano R, Nishizawa M, Tsuji S, Onodera O. Association of HTRA1 Mutations and Familial Ischemic Cerebral Small-Vessel Disease. N Engl J Med 360: 1729-1739, 2009
- 10) Okuno T, Nakayama T, Konishi N, Michibata H, Wakimoto K, Suzuki Y, Nito S, Inaba T, Nakano I, Muramatsu S, Takano M, Kondo Y, Inoue N. Self-Contained Induction of Neurons from Human Embryonic Stem Cells. PLoS ONE 4: e6318, 2009
- 11) Muramatsu S, Okuno T, Suzuki Y, Nakayama T, Kakiuchi T, Takino N, Iida A, Ono F, Terao K, Inoue N, Nakano I, Kondo Y, Tsukada H. Multitracer Assessment of

Dopamine Function After Transplantation of Embryonic Stem Cell-Derived Neural Stem Cells in a Primate Model of Parkinson's Disease. SYNAPSE 63: 541-548, 2009

12) 中野今治. 運動ニューロン疾患. 新臨床内科学第9版 高久史麿、尾形悦郎、黒川清、矢崎義雄監修、医学書院 (東京)、2009, 1202-1208

13) 藤原雅代、森田陽子、松坂恵介、中野今治、福田隆浩. 著明な自律神経症状を呈した末梢神経障害の59歳男性例. BRAIN NERVE 61: 1089-1097, 2009

14) 安藤喜仁、澤田幹雄、森田光哉、河村 満、中野今治. 左中前頭回後部限局性梗塞により不全型 Gerstmann 症候群・超皮質性感覚失語を呈した65歳男性例. 臨床神経学 49: 560-565, 2009

15) 中野今治. Alexander 病. Clinical Neuroscience 27: 722-723, 2009

16) 中野今治. 日本で初めてのパーキンソン病遺伝子治療. 難病と住宅ケア 15: 40-43, 2009

17) Otsuka S, Maegawa S, Takamura A, Kamitani H, Watanabe T, Oshimura M, Nanba E. Aberrant promoter methylation and expression of the imprinted PEG3 gene in glioma Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci 85: 157-165, 2009

18) Otomo T, Higaki K, Nanba E, Ozono K, Sakai N. Inhibition of autophagosome formation restores mitochondrial function in mucopolidosis II and III skin fibroblasts. Mol Genet Metab 98: 393-399, 2009

19) Osaki Y, Ben-Shlomo Y, Lees AJ, Wenning GK, Quinn NP. A validation exercise on the new diagnostic criteria for multiple system atrophy. Mov Disord 24: 2272-2276, 2009

20) Osaki Y, Morita Y, Fukumoto M, Akagi N,

Yoshida S, Doi Y. Cross sectional and longitudinal studies of three-dimensional stereotactic surface projection SPECT analysis in Parkinson's disease with and without dementia. Mov Disord 24 : 1475-1480, 2009

H. 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

II. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

進行性核上性麻痺（PSP）の生体試料等の収集体制整備に関する研究

研究分担者：

所属施設 鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座脳神経内科学分野

氏 名 中島健二

研究協力者：

所属施設 鳥取大学医学部附属病院高次集中治療部

氏 名 瀧川洋史

所属施設 高知大学医学部老年病・循環器・神経内科学

氏 名 大崎康史

所属施設 鳥取県難病相談・支援センター

氏 名 神谷理恵

研究要旨

進行性核上性麻痺（PSP）は中年期以降に発症する緩徐進行性の神経変性疾患であり、いまだ有効な根本治療法がない。このため、患者は医療機関への通院を継続しないことも多く、治療法開発や病態解明などの検討が進みかねている。本研究では、臨床情報の整った PSP 生体試料収集体制の整備を行なうことを目的とし、鳥取県と高知県において地域での生体試料収集体制の整備を進めた。

A. 研究目的

進行性核上性麻痺（PSP）は、進行性の神経変性疾患で、しばしばパーキンソン病と類似した症状を示す。通常、罹病期間は6～7年であり、治療法がないため患者は医療機関への通院を継続しないことも多く、治療法開発研究が進みにくい状況がある。PSPには、臨床的にいくつかのサブグループが存在する可能性が指摘されている。その1つである PSP-parkinsonism（PSP-P）は、症状の左右差、振戦、L-dopa に対する反応性など、パーキンソン病に類似する臨床的特徴を示す。また、pure akinesia with gait freezing（PAGF）は、緩徐に始まる歩行・会話などにおけるすくみ症状を示し、四肢の筋強剛や振戦を欠くと共に levodopa の持続的な

有効性を欠如し、発症から5年以内では認知症や眼球運動障害認めない、といった臨床的特徴がみられる（Williams et al. Brain 130:1566, 2007）。本研究では、このような臨床的サブグループ別に検討できるように、正確な臨床情報の整った PSP 生体試料収集体制の整備を行なう。

B. 研究方法

1) 鳥取県における患者登録体制の整備

鳥取県においては、鳥取県難病相談・支援センターと連携して研究を進めた。

a) 鳥取県米子市における PSP 患者の把握

鳥取県米子市・境港市の医療機関 10 施設に対して調査すると共に、米子市の特別養護老人ホーム、介護老人保健施設、グループホーム、

ケアハウス、有料老人ホーム計 49 施設に入所中の 2195 名についてアンケート調査を行った。未診断の歩行障害、易転倒性を有する患者については神経内科医が直接診察し、画像検査などを施行して診断を確定した。PSP の診断は NINDS の診断基準に従った。

b) 特定疾患申請患者の把握、医療機関調査

PSP 症例を診療している可能性のある鳥取県内 39 医療機関に本研究への協力を求めてアンケートを送付し、PSP 患者の有無を確認した。PSP 患者を診療している医療機関を訪問して患者と面談し、研究の同意を確認すると共に、患者臨床情報を収集した。

なお、鳥取県における本研究実施にあたっては、鳥取大学医学部倫理委員会の承認を得た。

2) 高知県における患者登録体制の整備

PSP 研究を積極的に進めている高知大学医学部老年病・循環器・神経内科、高知県難病ネットワーク、高知県において PSP 患者を診療している医療機関と連携し、研究体制を整備した。なお、高知県における研究実施においては、高知大学医学部倫理委員会の承認を得た。

3) 生体試料の収集

上記により同意が得られた患者から臨床情報と共に生体試料を収集した。今年度は、主として鳥取県内患者の生体試料収集を行った。

(倫理面での配慮)

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して研究を実施した。本研究について鳥取大学医学部倫理委員会の承認を得、本研究への参加者には、文書により研究内容や倫理的配慮について詳細に説明した後、書面にて同意を得て研究を実施した。

C. 研究結果

1) 米子市における有病率調査

新規に診断された女性 3 例を含め、男性 6 例、

女性 8 例の計 14 例が probable PSP と診断された。人口 10 万人あたりの PSP 有病率は、男性が 8.46、女性が 10.23、男女あわせて 9.39 であった。PSP 有病率は、前回調査に比較して増加していることが明らかになった。

本研究において 14 例中 3 例は未診断で特定疾患申請が為されておらず、特定疾患届出に関する調査のみでは患者把握に洩れが生じると推定された。

2) PSP 生体試料収集

PSP 患者登録を進めると共に PSP 生体試料収集を行なった。2009 年 12 月までに、12 例の PSP 患者について血清、血漿、DNA を収集し、うち 8 例においては脳脊髄液も収集した。

3) 高知県における生体試料収集研究体制の整備

高知大学老年病・循環器・神経内科学と連携し、PSP 患者登録、生体試料収集体制を整備した。

D. 考察

鳥取県においては鳥取県難病相談・支援センターと連携し、地域における生体試料収集研究体制を整備した。高知大学老年科との連携・協力による生体試料収集体制の整備を進めた。

同一地域での繰り返しの PSP 有病率調査は海外でもほとんどなされておらず、貴重な疫学調査結果が得られるものと考えられる。今回の調査では PSP 有病率の増加がみられ、この有病率の増加には人口高齢化の関与も大きいと考えられるが、その他の要因についての検討も今後の課題であると考えられる。なお、今回の調査では男性よりも女性患者の方が多く、性差についても今後の検討が待たれる。

鳥取県において、12 例の PSP 患者について生体試料収集を実施した。

E. 結論

PSP の生体試料収集研究体制の整備を行った。
本研究をさらに推進し、PSP 臨床亜型別の臨床
解析や多数例での生体試料収集が望まれる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Wada-Isoe K, Uemura Y, Suto Y, Doi K, Imamura K, Hayashi A, Kitayama M, Watanabe Y, Adachi Y, Nakashima K. Prevalence of dementia in the rural island town of Ama-cho, Japan. *Neuroepidemiology* 32: 101-106, 2009
- 2) Yamawaki M, Kusumi M, Kowa H, Nakashima K. Changes in prevalence and incidence of Parkinson's disease in Japan during a quarter of a century. *Neuroepidemiology* 32: 263-269, 2009
- 3) Kitayama M, Wada-Isoe K, Irizawa Y, Nakashima K. Assessment of dementia in patients with multiple system atrophy. *Eur J Neurol* 16: 589-594, 2009
- 4) Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, Hirota Y, Ito C, Kubo M, Kawaguchi T, Tsunoda T, Watanabe M, Takeda A, Tomiyama H, Nakashima K, Hasegawa K, Obata F, Yoshikawa T, Kawakami H, Sakoda S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Nakamura Y, Toda T. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. *Nature Genetics* 41: 1303 - 1307, 2009
- 5) 野村哲志、井上雄一、中島健二. 神経変性疾患におけるREM睡眠行動障害 (RBD). *神経内科* 71: 138-146, 2009
- 6) 植村祐介、和田健二、深田倍行、中島健二. レボドパ投与により眼球運動障害が改善した

進行性核上性麻痺の1例. *神経内科* 71 : 402-406, 2009

7) 中島健二. 高齢期パーキンソン病の類縁疾患—皮質基底核変性症—. *Geriatr Med* 47: 987-991, 2009

8) Osaki Y, Ben-Shlomo Y, Lees AJ, Wenning GK, Quinn NP. A validation exercise on the new diagnostic criteria for multiple system atrophy. *Mov Disord* 24 : 2272-2276, 2009

9) Osaki Y, Morita Y, Fukumoto M, Akagi N, Yoshida S, Doi Y. Cross sectional and longitudinal studies of three-dimensional stereotactic surface projection SPECT analysis in Parkinson's disease with and without dementia. *Mov Disord* 24 : 1475-1480, 2009

H. 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

パーキンソニズムを呈する神経変性症の臨床特徴 ——剖検例からの後ろ向き臨床像解析——

研究分担者 中野今治 自治医科大学神経内科

研究協力者 饗場郁子¹⁾、齋藤由扶子¹⁾、後藤敦子¹⁾、横川ゆき¹⁾、見城昌邦¹⁾、
片山泰司¹⁾、田村拓也¹⁾、早川恵理¹⁾、犬飼 晃¹⁾、吉田眞理²⁾、橋詰良夫²⁾

¹⁾ 国立病院機構東名古屋病院神経内科 ²⁾ 愛知医大加齢医科学研究所

研究要旨

進行性核上性麻痺(PSP)は、近年その臨床的に PSP-Richardson(PSP-R)と PSP-Parkinson(PSP-P)に分類されるようになった。前者の場合には、PSP の臨床診断はさほど困難ではないが、後者の場合、Parkinson 病との鑑別は容易ではない。PSP の生体試料収集には正確な臨床診断が前提であり、そのためには剖検にて確定診断された症例からの臨床像の解析が欠かせない。そこで今回は、PSP の臨床診断精度を高めるべく次の研究を実施した。パーキンソニズムを呈する神経変性疾患剖検例 40 例(PSP11 例、Lewy 小体病 16 例、MSA9 例)において、主要症候以外の所見(肢位、顔貌、姿勢、歩行)に注目して生前の動画を解析し、疾患毎に感度、特異度、陽性的中率(PPV)を検討した。PPV が高い所見は PSP では‘手で顔に触る’、‘手で足をつかむ’、‘足を組む’、‘足趾でベッド柵をはさむ’、‘眼球の開散位’、‘肩以下のまっすぐな姿勢’、Lewy 小体病では‘前傾姿勢’、‘眉間の皺’、MSA では‘軽度の眼瞼下垂’であり、これらの所見は、主要症候ではないが各疾患を示唆する所見であり、存在すれば臨床診断上有用な手がかりとなる。

A. 研究目的

近年、進行性核上性麻痺(PSP)は、その臨床像から PSP-Richardson(PSP-R)と PSP-Parkinson(PSP-P)に分類されるようになった。前者の場合には、PSP の臨床診断は容易であるが、後者の場合、Parkinson 病との鑑別は困難である。

PSP 生体試料の収集に関しての独立した研究は単年度で終了するが、当該試料の収集は今後も神経変性班と連携して継続する計画である。その試料を価値あるものとするためには、本症の正確な臨床診断が必要であり、診断精度を上げるためには剖検にて確定診断された症例からの臨床像の解析が欠かせない。

そこで、今回は PSP を含めてパーキンソニズムを呈する神経変性疾患で、神経病理学的に確定診断された症例において主要症候以外の所見、特に観察で得られる所見(肢位、顔貌、姿

勢、歩行)に注目して生前の動画を解析し、臨床診断に寄与する所見を探索した。

B. 研究方法

対象は国立病院機構東名古屋病院にて 1996～2009 年に剖検にて病理診断され、かつ生前の動画が保存されていたパーキンソニズムを呈する神経変性疾患患者 40 例である。うちわけは、進行性核上性麻痺 PSP11 例(死亡時年齢 75.8 ± 4.9 歳)、Lewy 小体病 16 例(72.4 ± 14.9 歳)(Neocortical type 3、limbic type 12 例、brainstem type 1 例)、多系統萎縮症 MSA 9 例(69.3 ± 7.8 歳)の動画を解析した。

検討した臨床症候は、肢位では‘手で顔に触る’、‘腕・肩をつかむ’、‘手で足を握る’、‘両手を握る’、‘足を組む’、‘足趾でベッド柵をはさむ’、顔貌では、‘眉間の皺’、‘眼瞼下垂’、‘眼位’、‘開口/閉口’、姿勢・歩行では、‘体

幹以下の傾き’、‘Broad based’、‘小刻み歩行’、‘すくみ足’、‘不安定歩行’について動画を解析し、以下の指標を疾患毎に検討した。

- ・ 感度(sensitivity)＝所見あり/疾患あり
- ・ 特異度 (specificity)＝所見なし/疾患なし
- ・ 陽性的中率(positive predictive value:PPV)＝疾患あり/所見あり

(倫理面への配慮)

剖検時に研究利用についての説明を行い、国立病院機構東名古屋病院倫理委員会にて承認された文書にて同意を得た上、研究を行った。

C. 研究結果

(1) 肢位

1. 上肢

‘手で顔に触る’所見は、PSPにおいて感度72.7%、特異度93.1%、PPV80%であった。‘腕・肩をつかむ’動作はPSPで特異度は89.7%と高かったが感度は40%、PPV57.1%であった。‘手で足を握る’動作は、PSPで感度は18.2%と低い。特異度、PPVはともに100%であった。‘両手を握る’所見は、PSPにおいて感度66.7%、特異度81.8%、PPV60%であった。

2. 下肢

‘足を組む’、‘足趾でベッド柵をはさむ’所見はPSPにおいて各々感度36.4%、27.3%と低い。特異度・PPVはともに100%であった。

一方、Lewy小体病、MSAでは、肢位に関する上記所見は感度・PPVともに低かった。

(2) 顔貌

‘眉間の皺’は、Lewy小体病で感度60%、特異度87.5%、PPV75%であった。‘軽度の眼瞼下垂’は、MSAで感度85.7%、特異度93.5%、PPV75%と高かった。‘臥床状態における眼球の解散位’は、PSPにおいて感度は50%であったが、特異度96.6%、PPVは80%であった。

‘開口’は、PSPで感度90%、LBDでは46.7%

と複数の疾患でみられる所見であり、PPVはいずれの疾患においても高くなかった。一方、‘開口’はMSAにおいて感度88.9%と高かったが、特異度65.1%、PPV44.4%であった。

(3) 姿勢・歩行

1. 姿勢

‘肩以下のまっすぐな姿勢’はPSPにおいて、感度85.7%、特異度80%、PPV66.7%と高かった。

‘前傾姿勢’はLewy小体病で感度100%、特異度92.3%、PPV90%と高かった。

2. 歩行

‘broad based’の感度は、PSP87.5%、MSA100%と複数の疾患でみられ、特異度、PPVは高くなかった。‘小刻み歩行’の感度は、PSPで50%、Lewy小体病で75%と複数の疾患で観察され、特異度、PPVはいずれの疾患においても高くなかった。‘すくみ足’はPSPで感度62.5%、特異度54.5%、PPV50%であったが、LBD、MSAでも各々33.3%、50%で観察された。‘不安定歩行’はPSPとMSAで感度が各々85.7%、75%と高かった。

D. 考察

PPVが高い所見は、PSPでは、‘手で顔に触る’、‘手で足を握る’、‘足を組む’、‘足趾でベッド柵をはさむ’、‘眼球の開散位’、‘肩以下のまっすぐな姿勢’、Lewy小体病では、‘前傾姿勢’‘眉、間の皺’、MSAでは‘軽度の眼瞼下垂’であった。これらの所見は、各々の疾患の臨床診断基準の必須項目や指示項目には含まれていないが、PPVが高く疾患を示唆する所見であった。

また、疾患の主要症候を欠き、臨床診断に苦慮する場合を経験する。たとえば発症4ヶ月目のPSP症例では、PSP診断基準の必須項目である‘垂直性注視麻痺’や、‘著明な姿勢の不安定さ’を欠いていたが、‘手で顔に触る’、‘肩以下のまっすぐな姿勢’など今回の検討でPSPを示唆するPPVの高い所見がすでに存在していた。

PPVが高かった所見の中には感度が低いものもあるが、その所見が存在すれば、臨床診断する上で有用な手がかりとなり、主要症候以外の観察所見にも注目していく必要性が示唆された。

今回は、病理診断された症例について、動画を後ろ向きに検討したが、今後は病期別の検討や、臨床例での前向きの検討などが必要である。

PSP 生体試料の収集は今後も神経変性班と連携して続行する計画が立てられている。収集したその試料を価値あるものとするためには、本症の正確な臨床診断が必要であり、今後もこのような解析を解析していくことが望まれる。

E. 結論

パーキンソニズムを呈する神経変性疾患では、主要症候以外の観察所見の中に、診断に有用な所見が存在した。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

進行性核上性麻痺（PSP）の生体試料等の収集体制整備に関する研究

研究分担者 難波 栄二 鳥取大学生命機能研究支援センター センター長・教授

研究要旨

進行性核上性麻痺（PSP）の研究推進の目的で生体試料収集のための体制を整備するとともに、遺伝子解析システムの充実を図った。検体収集は、鍵がつく専用のフリーザー等を整備し、データ収集パソコンも設置した。さらに、遺伝子変異解析の効率化ため、quantitative PCR High resolution melting（qPCR-HRM）の導入を図った。

A. 研究目的

進行性核上性麻痺（PSP）の研究推進の目的で生体試料収集のための体制を整備することを目的とする。

B. 研究方法

超低温フリーザー、フリーザーの整備を行った。さらに、ファイルメーカーソフトによる検体収集のファイル作成の検討を行った。

また、DNA 分離システム、遺伝子解析システムの充実を図った。遺伝子解析システムでは、リアルタイム PCR 設備を充実させ、quantitative PCR High resolution melting（qPCR-HRM）の導入を図った。

C. 研究結果

検体の収集のためのフリーザー等の整備を終えた。フリーザー等には施錠などの安全対策も施した。さらに、ファイルメーカーソフトによる検体収集システムのプロトタイプ版の検討を行った。DNA 分離システムは、血液のみならず頬粘膜等からの分離システムも整えた。さらに、いくつかの遺伝子変異サンプルを用いて qPCR-HRM の検討を開始した。

D. 考察

検体収集のためのフリーザー等には施錠を行い、データ収集のパソコンは個人情報漏洩防止のためのソフトを導入し、管理室から持ち出さないなどの体制に注意を払った。

遺伝子変異解析は DNA シークエンスが基本となるが、多くの検体を処理するにはデータ解析が追いつかない傾向がある。遺伝子変異スクリーニングには、従来 SSCP 法や dHPLC 法などを用いて来たが、検出感度や DNA が多く必要となるなどの問題がある。近年、qPCR-HRM が開発され、鋭敏で迅速な対応が可能となってきた。今回、本システムを導入し、本システムが稼働できる状況になっている。今後は qPCR-HRM 法を中心に遺伝子変異解析を進める予定である。

E. 結論

管理体制が充実した検体保存システムを構築した。また、遺伝子解析変異には効率的な qPCR-HRM 法の導入を図った。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Otsuka S, Maegawa S, Takamura A, Kamitani H, Watanabe T, Oshimura M, Nanba E. Aberrant promoter methylation and expression of the imprinted PEG3 gene in glioma Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2009;85(4):157-65.

Otomo T, Higaki K, Nanba E, Ozono K, Sakai N. Inhibition of autophagosome formation restores mitochondrial function in mucopolipidosis II and III skin fibroblasts. Mol Genet Metab. 2009;98(4):393-9.

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中野今治	運動ニューロン疾患	高久史麿、尾形悦郎、黒川清、矢崎義雄	新臨床内科学 第9版	医学書院	東京	2009	1202-1208

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Wada-Isoe K, Uemura Y, Suto Y, Doi K, Imamura K, Hayashi A, Kitayama M, Watanabe Y, Adachi Y, Nakashima K	Prevalence of dementia in the rural island town of Ama-cho, Japan	Neuroepidemiology	32	101-106	2009
Yamawaki M, Kusumi M, Kowa H, Nakashima K	Changes in prevalence and incidence of Parkinson's disease in Japan during a quarter of a century	Neuroepidemiology	32	263-269	2009
Kitayama M, Wada-Isoe K, Irizawa Y, Nakashima K	Assessment of dementia in patients with multiple system atrophy	Eur J Neurol	16	589-594	2009
Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, Hirota Y, Ito C, Kubo M, Kawaguchi T, Tsunoda T, Watanabe M, Takeda A, Tomiyama H, Nakashima K, Hasegawa K, Obata F, Yoshikawa T, Kawakami H, Sakoda S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Nakamura Y, Toda T	Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease	Nature Genetics	41	1303-1307	2009
野村哲志、井上雄一、中島健二	神経変性疾患におけるREM睡眠行動障害 (RBD)	神経内科	71	138-146	2009
植村祐介、和田健二、深田倍行、中島健二	レボドパ投与により眼球運動障害が改善した進行性核上性麻痺の1例	神経内科	71	402-406	2009
中島健二	高齢期のパーキンソン病の類縁疾患—皮質基底核変性症	Geriatr Med	47	987-991	2009

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 of wide-ranged clinical features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis	J Neurol Sci	276	163-169	2009
Hara K, Shiga A, Fukutake T, Nozaki H, Miyashita A, Yokoseki A, Kawata H, Koyama A, Arima K, Takahashi T, Ikeda M, Shiota H, Tamura M, Shimoe Y, Hirayama M, Arisato T, Yanagawa S, Tanaka A, Nakano I, Ikeda S, Yoshida Y, Yamamoto T, Ikeuchi T, Kuwano R, Nishizawa M, Tsuji S, Onodera O	Association of HTRA1 Mutations and Familial Ischemic Cerebral Small Vessel Disease.	N Engl J Med	360	1729-1739	2009
Okuno T, Nakayama T, Konishi N, Michibat a H, Wakimoto K, Suzuki Y, Nito S, Inaba T, Nakano I, Muramatsu S, Takano M, Kondo Y, Inoue N	Self-Contained Induction of Neurons from Human Embryonic Stem Cells	PloS ONE	4	e6318	2009
Muramatsu S, Okuno T, Suzuki Y, Nakayama T, Kakiuchi T, Takino N, Iida A, Ono F, Teyrao K, Inoue N, Nakano I, Kondo Y, Tsukada H	Multitracer Assessment of Dopamine Function After Transplantation of Embryonic Stem Cell-Derived Neural Stem Cells in a Primate Model of Parkinson's Disease	SYNAPSE	63	541-548	2009
藤原雅代、森田陽子、松坂恵介、中野今治、福田隆浩	著明な自律神経症状を呈した末梢神経障害の59歳男性例	BRAIN and NERVE	61	1089-1097	2009
安藤喜仁、澤田幹雄、森田光哉、河村 満、中野今治	左中前頭回後部限局性梗塞により不全型Gerstmann症候群・超皮質性感覚失語を呈した65歳男性例	臨床神経学	49	560-565	2009
中野今治	Alexander病	Clinical Neuroscience	27	722-723	2009
中野今治	日本で初めてのパーキンソン病遺伝子治療	難病と住宅ケア	15	40-43	2009