

200936138A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

線条体黒質変性症を主体とするパーキンソン症候群の
バイオリソースバンク構築に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 村田 美穂
国立精神・神経センター病院神経内科

平成 22 (2010) 年 3 月

目 次

I. 主任総括研究報告

線条体黒質変性症を主体とするパーキンソン症候群のバイオリソースバンク構築に関する研究

国立精神・神経センター病院神経内科 村田 美穂 ----- 1

II. 分担研究報告

線条体黒質変性症を主体とするパーキンソン症候群のバイオリソースバンク構築

国立精神・神経センター病院神経内科 小川雅文 ----- 7

線条体黒質変性症等多系統委縮症の主要症候およびMRI 所見の出現時期についての検討

国立精神・神経センター病院神経内科 村田 美穂 ----- 10

III. 公開講座 ----- 15

IV. 班構成員名簿 ----- 27

V. 研究成果の発刊に関する一覧 ----- 29

I 総括報告書

線条体黒質変性症を主体とするパーキンソン症候群のバイオリソースバンク 構築に関する研究

主任研究者 村田 美穂 国立精神・神経センター病院・神経内科 部長

研究要旨

海外に比較してわが国では少ないとされる線条体黒質変性症(SND)はときにパーキンソン病、進行性核上性麻痺との鑑別が困難である。本研究ではSND臨床診断確定例とともに、いまだ確診に至っていない疑い例も含めて臨床症状、血清、脳脊髄液、DNA、B細胞リンパ芽球細胞株等のバイオリソースを蓄積し、経過観察により診断を確実にすることで、診断困難な発症初期のバイオリソースを蓄積することを特徴としたバイオリソースバンクの構築を行った。本バイオリソースバンクは早期診断マーカーの探索、病態解明に極めて重要と考えられた。このように希少疾患のバイオリソース収集には広く国民全体の協力が不可欠であり、本研究の一環として、バイオリソースの重要性を知らしめるために2回の公開講座を開催した。また、本研究のリソース収集のなかで、SNDに特徴的なMRI所見出現時期を検討した。SNDでは被殻の特徴的MRI所見が発症3年以内に出現するのは約半数のみで、12.5%は発症6年後以降出現し、発症9年目に始めて出現する例もあることを明らかにした。

分担研究者

小川雅文 国立精神神経センター病院
神経内科医長

10万人あたり1-3人程度とパーキンソン病(PD)の1/50-100程度である。MSAのうち、パーキンソニズム等錐体外路症状を主体とするものをSND、小脳症状を主体とするものをOPCA、自律神経症状を主体とするものをSDSと呼ばれていたが、最近ではSNDをMSA-P、OPCAをMSA-Cと呼ばれることが一般的となっている。以下、SND(MSA-P)と表記する。

A. 研究目的

線条体黒質変性症(striatonigral degeneration:SND)は多系統萎縮症(MSA)の1型と分類される神経変性疾患で、有病率は

SND (MSA-P) の臨床症状はパーキンソニズムが主体であるがPDと異なりドパミン神経のみならずドミン受容体をもつ線条体の障害が主体なるため、抗PD薬の効果が少なく、さらに合併する自律神経症状や小脳症状により、日常生活動作(ADL)が大きく障害される。診断は進行期には特徴的なMRI所見によりさほど困難ではないが、初期にはPD等との鑑別が非常に難しいことも少なくなく、特定疾患バイオリソースバンクの構築を行った。

調査個人票においても初期の診断のままPDとして報告されている場合も少ないようである。海外では多系統萎縮症のうち、SNDが約2/3を占めるが、わが国では1/3程度と少ないとされているが、一部にはPDと誤診されているものも含まれると思われる。

このように、SND (MSA-P) は真の有病率も明らかでなく、治療開発も十分なされていない。希少疾患でかつ、適切な疾患モデル動物なども存在しない本疾患においては、患者のバイオリソースバンク構築は治療法、早期診断法の開発のために不可欠である。また、早期診断法の確立のためには、進行期の確定診断例での検索とともに、早期例のバイオリソースを収集し確定診断後にこれを用いて初期変化を見出すことが不可欠である。

以上より本研究は革新的な治療法、早期診断法の確立をめざし、SND (MSA-P) のバイオリソースバンクの構築を目的とする。

初期には診断困難例が少なくないことから、類似症状を示す確定診断前の症例（パーキンソン症候群）も含めてバンクを構築し、長期に経過観察して確定診断を得ることで、診断確定例の病初期サンプルという貴重な検体をも収集すること、さらにその中から、確定診断にいたるまでの自然経過を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1) リソースバンク構築

①臨床情報シート作成

早期診断、治療法開発に利用するための臨床情報シートを作成する。診断未確定例も含めるため、経過を追って記載可能な型式を採用した。

②匿名化、試料保管システム構築

臨床情報、サンプルは連結可能匿名化とし、保管システムを構築した。

③試料処理手順作成

品質管理のために、血清、脳脊髄液及び、DNA 用末梢血の処理手順を作成した。

④確定診断例における生体試料収集

当院にて診療中の確定診断のついたSND 症例について、血清、脳脊髄液、ゲノム DNA 収集および、B 細胞リンパ芽球細胞株樹立を行った。

血清は末梢血として 5ml, 脳脊髄液は 2ml, DNA 抽出及びB細胞リンパ芽球細胞株樹立用はあわせて、末梢血として 14ml を採取し、血清、髄液は 0.5ml ずつ 4 本に分注し、超低温冷凍庫にて-80℃で

保存した。

ゲノム DNA は 4℃ 保存、B 細胞リンパ芽球細胞株は-135℃ にて保存した。

⑤診断未確定例における生体試料収集

早期診断のためのバイオマーカー探索を予定していることから早期例での試料収集は不可欠と考え、パーキンソニズムを呈するが SND (MSA-P) としては未確定例についても収集した。

2) 線条体黒質変性症等多系統萎縮症の主要症候及び MRI 所見の出現時期についての検討

SND の診断が困難であるのは、特徴的な症状の組み合わせがそろそろ時期や、特徴的な画像所見の出現時期に個人差が大きいことが大きな要因であることから、44 例の多系統萎縮症 (MSA-C 20 例、MSA-P (SND) 24 例) について、特徴的な症状及び画像所見出現時期について、後方視的に検討した。

3) 生体試料収集についての啓蒙活動 (公開講座)

多数の生態資料収集には患者および家族のみならず広く国民一般に生態収集の重要性を理解していただく必要があると考え、精神・神経疾患委託費「リサーチリソースネットワークを用いた神経・精神疾患の研究資源 (剖検脳等) の確保と病態解明を目指した研究」班と共同で、生態資料収集についての啓蒙活動として 2

回の公開講座を開催した。

(倫理面への配慮)

本研究は国立精神・神経センター倫理委員会の承認の下、個人情報の管理には充分注意し、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守して施行した。試料収集に当たっては血液、脳脊髄液、DNA 用採血はそれぞれ別々に書面で同意を得て施行した。

C. 研究結果及び考察

1) リソースバンク構築

①臨床情報シート作成

発症年齢、初発症状、記載時点での症状評価は MSA 2nd consensus statement on the diagnosis of MSA (Neurology 2008; 71:670-676), UMSAR, UPDRS, ICARS, 画像検査、高次機能検査、自律神経昨日検査、髄液検査等を含めた臨床情報シートを作成した。経過観察可能な型式とした。紙ベースと電子媒体ベースの両方を準備し、記入しやすかつ検索可能なシステムとした。

②匿名化、試料保管システム構築

臨床情報、サンプルは連結可能匿名化とし、国立精神・神経センターのリソースセンターと連携して保管システムを構築している。

③試料処理手順作成

品質管理のために、国立精神・神経センターリソースセンターと連携して血清、脳脊髄液及び、DNA 用末梢血の処理手順を

作成した。

④確定診断例における生体試料収集

当院にて現在診療中の確定診断のついたSND(MSA-P)症例は27例であった。現在、上記手順に沿い、順次、説明を行い同意取得、検体収集を進めている。

⑤診断未確定例における生体試料収集

本研究で収集した試料を用いて早期診断のためのバイオマーカー探索を予定していることから早期例での試料収集は不可欠かつきわめて重要である。したがって、パーキンソニズムを呈するがSND(MSA-P)としては未確定例(現時点で45例)についても収集を進めている。

2) 線条体黒質変性症等多系統萎縮症の主要症候及びMRI所見の出現時期についての検討

MSA-C症例は発症後3年以内に約80%が小脳萎縮を、約70%が橋hot bun signを認めた。一方、MSA-P(SND)症例では発症3年以内に特徴的なP所見を認めたのは50%で、12.5%に発症後6年以上経過して始めて出現し、もっとも長いものは発症後9年であった。特徴的MRI所見出現が遅れた症例は自律神経症状も軽度で、臨床的にパーキンソン病との鑑別が困難であると同時に発症機序を考える上でも極めて興味深く、今後症例の蓄積、バイオリソース収集が重要であると考えられた。

3) 生体試料収集についての啓蒙活動

精神・神経疾患委託費「リサーチリソースネットワークを用いた神経・精神疾患の研究資源(剖検脳等)の確保と病態解明を目指した研究」班と共同で平成21年10月及び、22年2月(予定)の2回の公開講座を開催し、生体試料収集の重要性について広く国民への啓蒙活動を行い、協力を呼びかけた。

D. 結論

SND(MSA-P)の臨床診断確定例及び未確定例の血液、髄液、ゲノムDNA、B細胞リンパ芽球細胞株のバンク構築の基盤を構築した。本研究の目的はバンク構築であり、しかも1年という年限でまだ道半ばである。この1年でシステムを構築したので、今後は、検体収集を進めるとともに、現在診断未確定例の経過観察により、診断を確定することで、診断が確定した症例の病初期の検体をふやし、初期診断のバイオマーカー探索を進める。

また、初期に特徴的な症状、画像所見が出現せず、診断が困難な症例は、ある程度抗パーキンソン病薬に反応し、自律神経障害も少ない症例であるので、経過の良い1群と考えられ、このグループに属する症例を集積し、典型例と比較することで、進行を遅くする因子の検索が可能となり、疾患の進行を遅らせる治療法の開発につながる可能性があり、今後、この点について進めていきたいと考えている。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Asanuma M, Miyazaki I, Diaz-Corrales F. J, Kimoto N, Kikkawa Y, Takeshima M, Miyoshi K, Murata M : Neuroprotective effects of zonisamide target astrocyte. Ann Neurol in press
- 2) Saitoh Y, Ogawa M, Naito Y, Komatsuzaki Y, Tagaya H, Arima K, Tamaoka A, Kitamoto T, Murata M : Discordant clinicopathological phenotypes in a Japanese kindred of fatal familial insomnia. Neurology 2010;74:86-89.
- 3) 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 2009;41:1303-1307
- 4) Mitsui J, Mizuta I, Toyoda A, Ashida R, Takahashi Y, Goto J, Fukuda Y, Date H, Iwata A, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T, Tsuji S: Mutations for Gaucher Disease Confer High Susceptibility to Parkinson Disease. Arch Neurol. 2009;66(5):571-576
- 5) Murata M : Levodopa in the early treatment of Parkinson' s disease. Parkinsonism & Related Disord 2009; 15(1):S17-S20
- 6) 山本敏之、大矢 寧、古澤嘉彦、埜中征哉、村田美穂 : 反復する無自覚性低血糖の治療に Pioglitazone が有効であった筋強直性ジストロフィーの1例 臨床神経 2009 ; 49 (10) : 641-645
- 7) 千原典夫、山本敏之、林 幼偉、塚本 忠、小川雅文、村田美穂 : 脊椎後彎と食堂裂孔子ヘルニアがレボドパ吸収に影響したパーキンソン病の 82 歳女性例 臨床神経 2009 ; 49 (8) : 493 - 496
- 8) 村田美穂 : パーキンソン病診療 Q&A 110 中外医学社 2009 ; 176-177
- 9) 村田美穂 : パーキンソン病の薬物治療 BRAIN and NERVE 2009 ; 61(4):464-467
- 10) 村田美穂 : 脊髄小脳変性症 薬物療法 Clinical Neuroscience 2009 ; 27 (1) : 92-94
- 11) 村田美穂 : パーキンソン病の四大徴候～パーキンソン病診断のコツと Pitfall～ Frontiers in Parkinson Disease 2009 ; 2(2):28-31
- 12) 村田美穂 : パーキンソン病—基礎・臨床研究のアップデート— 薬物療法 新規治療薬—ゾニサミド— 日本臨床 2009 ; 67(4) : 401-405
- 13) 村田美穂 : 進行性核上性麻痺 神経疾患 最新の治療 2009-2011 2009 pp188-189

2. 学会発表

- 1) Murata M, Ogawa M. Progression of cardinal symptoms and MRI findings in multiple system atrophy. The MDS 14th International Congress of Parkinson's disease and movement disorders. Buenos Aires. June 13-17, 2010. (予定)

F. 知的所有権の出願・取得状況

- 1) 特許取得
特になし
- 2) 実用新案登録
特になし
- 3) その他
特になし

Ⅱ 分 担 報 告 書

線条体黒質変性症を主体とするパーキンソン症候群の バイオリソースバンク構築に関する研究

分担研究者 国立精神・神経センター病院 神経内科 小川 雅文

研究要旨

線条体黒質変性症 (striatonigral degeneration: SND) は適切な早期診断法、十分な治療がない希少疾患で適切な疾患モデル動物も存在しない。本疾患においては患者のバイオリソースバンク構築は治療法、早期診断法の開発のために不可欠である。早期診断法の確立のためには、進行期の確定診断例での検索とともに、早期例のバイオリソースを収集し確定診断後にこれを用いて初期変化を見出すことが不可欠である。本研究は SND の進行期・確定診断例とともに、診断未確定な時期のパーキンソニズム症例をも対象にすることにより早期 SND 例をもサンプル収集可能とした。SND はパーキンソン病と並び α -synucleinopathy の一つで蛋白品質管理の障害がその本体と考えられることから、バイオマーカー検索のための血清・CSF と疾患感受性遺伝子検索のための末梢血からのゲノム DNA 抽出および、B 細胞リンパ芽球細胞株を保存検体とし個人情報をも十分に保護した形式の詳細な臨床データを伴ったバイオリソースバンク構築のためのシステムを開発し今年度よりサンプル収集を開始した。

A. 研究目的

1961 年に Adams らにより始めて報告された線条体黒質変性症 (striatonigral degeneration: SND) はその後、SND とは全く別に報告されていたオリブ橋小脳萎縮症、シャイ・ドレージャー症候群と同一の疾患でないかという提唱が 1969 年に Graham と Oppenheimer によりなされ多系統萎縮症 (MSA) と名付けられた。その後 α -シヌクレ

イン陽性のグリア細胞質封入体が共通に見られることが証明され疾患概念として確立した。MSA のうちパーキンソニズムの要素が強い MSA-parkinsonism (MSA-P) が SND に相当すると考えられる。MSA の診断基準は確立しているもののいまだ早期診断は困難である。実際にも 2004 年のイギリスのブレインバンクからの報告では病理で確定診断された SND と同義と考えられる MSA-P34 例は生前の

診断率が 35%程度に過ぎず、半数がパーキンソン病と診断されており早期診断の困難さを示している。また治療法についてもパーキンソン病 (PD) とは異なり、ドパミン受容体側の障害もあることから抗パーキンソン薬の効果も不十分でありさらに起立性低血圧や排尿障害などの様々な自律神経障害が生じうるため治療がさらに困難になっている。現時点では SND に相当する適切な動物モデルも開発されていない。

従って SND 患者のバイオリソースバンク構築は本疾患の治療法や早期診断法の開発のために必要不可欠であると考えられる。早期診断法の確立のためには、SND 早期例のバイオリソースを収集することが必須であるが現時点では早期の確定診断は困難である。そこで早期のパーキンソニズム症例も対象としその後の経過をフォローして SND と診断した例のサンプルを用いることにより早期例も対象とすることを目標とした。

B. 研究方法

当院診療中の SND と臨床診断された例、並びに現時点では確定診断はできないが将来 SND と診断されうるパーキンソニズム例を対象とした。SND の臨床診断には Neurology 71:670-6, 2008 に掲載された Gilman らによる改訂版の多系統萎縮症の診断基準中の MSA-P の基準を用いた。将来 SND と診断される可能性のある初期例についてはパーキンソニズムを呈するが PD や進行性核上性麻痺などの SND 以外の疾患も含めて確定診断がついていない症例とした。

血清は末梢血として 5ml, 脳脊髄液は 2ml, DNA 抽出及び B 細胞リンパ芽球細胞株樹立用はあわせて、末梢血として 14ml を採取した。血清, 髄液は 0.5ml ずつ 4 本に分注し、超低温冷凍庫にて -80°C で保存。ゲノム DNA は 4°C 保存、B 細胞リンパ芽球細胞株は -135°C にて保存した。将来 SND と診断される可能性のある初期例についても同様に収集し、サンプル採取後経過観察し、確定診断を得た時点で、バイオマーカー探索等の研究に供する。なお、経過観察中に SND 以外の確定診断がついた例もそれぞれの疾患として、同様に保管する。

臨床情報は詳細な現病歴、家族歴、既往歴に加えて臨床症状、Gilman らによる改訂版の多系統萎縮症の診断基準による評価、Unified MSA rating scale による症状の評価を中心とした。すべて保管場所は国立精神・神経センター病院である。

対象者への結果説明や個人情報など倫理面の配慮としては、本研究はバンク構築が目的であるので説明すべき結果は生じえない。すべて個人情報の取り扱いには充分注意し、本研究で得られた臨床情報、サンプルは連結可能匿名化とし、保管システムを構築することにより個人情報を保護した。サンプル収集のための採血と脳脊髄液採取には、患者の負担・危険性はわずかであるが存在するので手技について十分説明し、同意の上で、試料収集を行った。参加には個人の意思が尊重された。

本研究は患者の診断・治療にはいかなる

介入も行わず、本研究の参加・不参加によって診断・治療になんらの不利益もない。文書にて研究の内容を十分に説明し、同意を得る。（インフォームド・コンセント）同意に関しては署名にて確認する。

C. 研究結果

今年度はバンクのシステムを構築しえた。すでに当院診療中の SND や診断未確定パーキンソニズム症例数十例についてサンプル、臨床情報を収集した。今後も未収集の症例や新患について収集を続け大規模なデータバンクを構築することとした。

D. 考察

SND は早期診断が困難で、治療法も確立しておらず、経過とともに運動機能が低下し、ついにはねたきり、全介助状態となる神経難病である。本研究により、SND の詳細な臨床情報を伴う、血清、脳脊髄液(CSF)、DNA 等の生体試料のバンクが構築できることは現在進めているバイオマーカー探索等による早期診断システムの確立、治療法の開発に資するところが極めて大きい。

とくに本研究では診断確定例とともに、診

断未確定期の血液、CSF を収集し、経過観察後確定診断した上で、サンプルを研究に使用することで、現時点では診断の困難な早期に、鑑別診断を可能とするバイオマーカー探索に不可欠なバンクといえる。

さらに、本研究を通して広く国民に患者生体試料収集の重要性を啓蒙することは、他の神経難病の病態解明、診断治療法の開発にも大きく寄与すると考えられる。

E. 結論

SND 確定診断例及び早期例についてのバイオリソースバンク構築のシステムを開発しすでにサンプル収集を開始した。さらに症例を増やしていくとともに、今後の研究にサンプルを供することにより SND の早期診断法や新規治療の開発に寄与することが大であると考えられる。

G. 研究発表

別紙記載

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

線条体黒質変性症等多系統萎縮症の主要症候及び MRI 所見の出現時期についての検討

主任研究者 村田 美穂 国立精神・神経センター病院・神経内科 部長

研究要旨

当院で経過観察中の改訂版多系統萎縮症(MSA)診断基準でMRI所見を除いた項目でProbableまたはPossibleと診断され、発症2年以上経過観察している44症例について、特徴的臨床症状、MRI所見の出現時期について検討した。MSA-C症例は発症後3年以内に約80%が小脳萎縮を、約70%が橋hot bun signを認めた。一方、MSA-P症例では発症3年以内に特徴的な被殻所見を認めたのは50%で、12.5%に発症後6年以上経過して始めて出現し、うち1人は発症後9年目に出現した。特徴的MRI所見出現が遅れた症例は自律神経症状等も軽度で、臨床的にパーキンソン病との鑑別が困難であると同時に発症機序を考える上でも極めて興味深く、今後症例の蓄積、バイオリソース収集が重要である。

A. 研究目的

線条体黒質変性症(striatonigral degeneration:SND)は多系統萎縮症(Multiple system atrophy:MSA)の1型と分類される神経変性疾患で、有病率は10万人あたり1-3人程度とパーキンソン病(PD)の1/50-100程度とされている。MSAのうち、パーキンソニズム等錐体外路症状を主体とするものをSND、小脳症状を主体とするものをOPCA、自律神経症状を主体とするものをSDSと呼ばれていたが、最近ではSNDをMSA-P、OPCAをMSA-Cと呼ばれることが一般的となっている。以下、SND(MSA-P)と表記する。

SND(MSA-P)の臨床症状はパーキンソニズムが主体であるが、PDと異なりドパミン神経のみならずドパミン受容体をもつ線条体の障害が主体となるため、抗PD薬の効果が少なく、さらに合併する自律神経症状や小脳症状により、日常生活動作(ADL)が大きく障害される。診断は進行期には特徴的なMRI所見によりさほど困難ではないが、初期にはPD等との鑑別が非常に難しいことも少なくなく、特定疾患調査個人票においても初期の診断のままPDとして報告されている場合も少なくないようである。海外では多系統萎縮症のうち、

SND (MSA-P) が約 2/3 を占めるが、わが国では 1/3 程度と少ないとされているが、一部には PD と誤診されているものも含まれると思われる。

MSA の診断基準は Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy (Neurology 2008;71:670-676) が用いられているが、発症後、特徴的な症状がそろそろまで要する期間は症例によりまちまちであり、出そろそろまではしばしば診断が困難である。事実、英国ブレインバンクの病理学的に確認された MSA100 例のうち、28 例の生前の臨床診断はパーキンソン病であり、さらに、MSA のうち、SND 症例ではその半数が生前はパーキンソン病と診断されていた。(Brain 2004;127:2657-2671)

リソースバンク構築を目的とする本研究班ではリソースバンクを用いて早期診断のマーカーを探索することを大きな目標と考えている。本研究では、個々の症例の自然史を明らかにし、層別解析を進めるために、症例により異なる特徴的所見出現時期を明らかにする。

B. 研究方法/対象

2007. 1. 1-2009. 12. 25 に国立精神・神経センター病院に入院した患者のうち、

- 1) 改訂版 MSA 診断基準で MRI 所見を除いた項目で Probable または Possible とされる例
- 2) 発症後 2 年以上経過
- 3) 臨床上方を十分に得られた例
- 4) 経時的に 1.5T MRI 検査を受けている例 (おおよそ 1 年に 1 回程度)

除外基準

- 1) 他の疾患 (脳血管障害など) の合併例
- 2) MRI で虚血性変化が高度に認められる例 (被殻や橋の所見判読困難例)
- 3) 初期から認知症やうつ症状などを見た例

に適合する患者 44 例について、パーキンソン症状、小脳症状、自律神経症状、及び MRI 所見 (P 所見: 被殻外側 T2 強調画像高信号) C P 所見: 橋 hot bun sign, 小脳萎縮) の出現時期について、カルテ上で後方視的に調査した。

(倫理面への配慮)

本研究は国立精神・神経センター倫理委員会の承認の下、疫学研究の指針を遵守して行った。

C. 結果

MSA44 例のうち、MSA-C 20 例、MSA-P 24 例であった。

女性 25 男性 19 例

平均発症年齢 59.7 $\pm$ 7.3 歳

調査時の罹病期間 77.3 $\pm$ 18 (月)

P 所見初出時期 12-105 (月)

ただし調査時陰性例 12

C P 所見出現時期 18-78 (月)

ただし調査時陰性例 15

自律神経障害(陰萎を除く自覚症状で判定)

0-41 (月)

パーキンソニズムで発症した場合(MSA-P)、P 所見は 3 年以内に半数が出現したが、6 年以上経過後が 3 人、うち 1 人は 9 年後に出現した。

小脳失調で発症した(MSA-C)では 13/19 (68.4%)が 3 年以内に C P 所見のうち橋 hot bun sign が出現した。小脳萎縮のみに限ると 3 年以内に 15/19 (78.9%)が出現した。

SND(MSA-P)では MRI の P 所見と C P 所見がほぼ同時に出現することが多い(20/24:83.3%)が、MSA-C では、小脳・橋所見が先行し、被殻所見の出現が遅れる傾向にあった。

D. 考察

被殻の MRI 所見の出現時期は発症後 12-105 ヶ月とさまざまであったが、多くは発症 3 年程度で MRI 上の異常を認め、possible MSA-P (SND)の診断を得られた。

しかし、パーキンソニズムで発症しながら 6 年以上経過して始めて出現した症例が 12.5%あり、1 例は 9 年目に始めて MRI 上の異常を認めた。これらの症例は MRI 所見が出現した時点で小脳症状はなく、自律神経所見は認めるが軽度で、L-dopa 効果は著効ではないが有効で、橋・小脳 MRI 所見は被殻所見と同時に出現したため、パーキンソン病として経過観察されてきた。このような症例の存在は SND (MSA-P) の病態の進展を考える上で非常に貴重であり、このような症例の集積を進めるためにも、診断未確定例のサンプル収集を進める必要があると考えられた。

D. 結論

MSA-C 症例は発症後 3 年以内に約 80%が小脳萎縮を、約 70%が橋 hot bun sign を認めた。一方、SND (MSA-P) 症例では発症 3 年以内に特徴的な P 所見を認めたのは 50%で、12.5%に発症後 6 年以上経過して始めて出現

し、9年の症例も存在した。とくにMRI 特徴的所見出現が遅れた症例はパーキンソン病との鑑別が困難であると同時に発症機序を考える上でも極めて興味深く、症例の蓄積が必要である。

E. 研究発表

1. 論文発表

別紙記載

2. 学会発表

別紙記載

F. 知的所有権の出願・取得状況

1) 特許取得

特になし

2) 実用新案登録

特になし

3) その他

特になし

Ⅲ 公開講座

精神・神経疾患委託費「リサーチソースネットワークを用いた神経・精神疾患の研究資源（剖検脳等）の確保と病態解明を目指した研究」班と共同で平成21年10月及び、22年2月の2回の公開講座を開催し、生体試料収集の重要性について広く国民へ啓蒙活動を行い、協力を呼びかけた。

1) 平成21年10月17日（土）13:00－16:30 メトロポリタンプラザ

神経疾患の治療法開発とバイオリソースバンクの役割

「脊髄小脳変性症、多系統萎縮症の治療と付き合い方」 村田美穂

2) 平成21年2月13日（土）13:00－16:40 秋葉原コンベンションホール

神経疾患の治療法開発とバイオリソースバンクの役割

「多系統萎縮症の診断―特にパーキンソン病との鑑別診断について―」 小川雅文



厚生労働省精神・神経疾患研究委託費

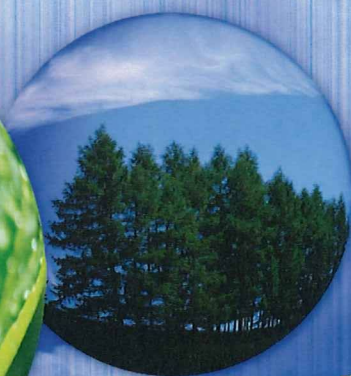
「リサーチリソースネットワークを用いた神経・精神疾患の研究資源（剖検脳等）の確保と病態解明を目指した研究」班
パーキンソン病ブレインバンクグループ

共催：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
「線条体黒質変性症を主体とするパーキンソン症候群の
バイオリソースバンク構築に関する研究」班



パーキンソン病ブレインバンク [第8回 市民講演会]

神経疾患の治療法開発と バイオリソースバンクの 役割



画像で満足してはいけない!

金澤一郎 [日本学術会議]

神経疾患の生前同意登録ブレインバンク

有馬邦正 [国立精神・神経センター病院]

多発性硬化症の最新トピックス～治療を中心に～

岡本智子 [国立精神・神経センター病院]

脊髄小脳変性症、多系統萎縮症の治療と付き合い方

村田美穂 [国立精神・神経センター病院]

Gift of Hope

平成21年 **10/17** [土] 13:00—16:30

メトロポリタンプラザ

オフィス棟12階 第一会議室 〒171-0021 東京都豊島区西池袋1-11-1
<http://metopoli.com/meeting/index.htm>

お問い合わせ

「リサーチリソースネットワークを用いた神経・精神疾患の研究資源（剖検脳等）の確保と病態解明を目指した研究」班
パーキンソン病ブレインバンク グループ

国立精神・神経センター内

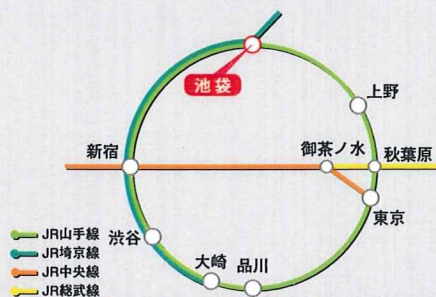
FAX: 042-346-1889 E-mail: lect@brain-bank.org

<http://www.brain-bank.org/>

お申し込み

先着120名、事前予約も可能です

FAX又はE-mailにてお申し込みください



access

JR山手線・埼京線、東京メトロ有楽町線・丸ノ内線、
西武池袋線、東武東上線池袋駅より直結
※有料駐車場あり