

200936142A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

皮質基底核変性症(CBD)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・分担研究報告書

研究代表者 水澤 英洋

平成22(2010)年3月

目 次

I. 総括研究報告

皮質基底核変性症 (CBD) の生体試料等の収集体制整備に関する研究
水澤 英洋

II. 分担研究報告

1. 大脳皮質基底核変性症 (CBD) の生体試料等の収集体制整備に関する研究
中島 健二
2. 大脳皮質基底核変性症 (CBD) を含めたパーキンソニズムを呈する神経変性疾患剖検例における臨床像の解析
中野 今治
3. 皮質基底核変性症 (CBD) の生体試料等の収集体制整備に関する研究
渡邊 睦房

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別刷

I. 総括研究報告

皮質基底核変性症(CBD)の生体試料等の収集体制整備に関する研究

研究代表者：水澤英洋 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学
研究分担者：中島健二 鳥取大学医学部神経内科
中野今治 自治医科大学神経内科
渡邊睦房 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学

研究要旨

皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration: CBD) は、肢節運動失行などの大脳皮質症状と一側性のパーキンソニズムを呈する神経変性疾患で、タウ蛋白の異常リン酸化とその凝集による神経・グリア原線維変化を特徴とする。発症機序はいまだ不明で、根本的な治療法もない。病初期にはパーキンソン病、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺などとの鑑別も困難で、その早期診断法の確立が望まれている。CBD では髄液中のタウ蛋白の増加がみられることを報告したが、さらにプロテオミックスの技術などを用い髄液蛋白の網羅的分析を行うことにより、CBD に特異的な情報を得られる可能性が高い。しかし、CBD は稀少性疾患であるために、研究実施に際して試料収集が困難である。本研究では、CBD の早期診断、病因の解明ならびに治療法の開発への研究を推進させる目的で臨床情報と生体試料収集の体制を整備していく。本年度は、東京都および鳥取県で臨床情報収集および試料採取・保存の体制を構築することがほぼ完了した。今後は神経変性疾患に関する調査研究班と緊密に連携し、全国規模での生体試料収集を推進していく。

A. 研究目的

皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration: CBD) は、肢節運動失行などの大脳皮質症状と一側性のパーキンソニズムを呈する神経変性疾患で、タウ蛋白の異常リン酸化とその凝集による神経・グリア原線維変化を特徴とする。発症機序が不明で、根本的な治療法がなく、病初期にはパーキンソン病、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺などとの鑑別も困難で、その早期診断法の確立が望まれている。これまで CBD では髄液中のタウ蛋白の増加がみられることを報告したが、さらにプロテオミックスの技術などを用い髄液蛋白の網羅的分析を行うことにより、CBD に特異的な情報を得られる可能性が高いと考えている。しかし、CBD は稀少性疾患であるために、研究実施に際して試料収集が困難である。本研究では、CBD の早期診断、病因の解明ならびに治療法の開発への研究を推進させる目的で臨床情報と生体試料収集の体制を整備していく。

B. 研究方法

1) 皮質基底核変性症 (CBD) の生体試料収集への協力依頼、患者登録体制の整備
① 東京都においては、研究代表者がセンター長を務めている東京医科歯科大学脳統合機能研究センターや委員をしている東京都特殊疾病対策協議会疾病部会、東京都難

病患者認定審査会委員と連携し、東京都難病対策事業に係わる基幹病院、協力医療機関を中心に広く神経内科医に本研究への協力依頼を開始する。

② 厚生労働省科学研究費補助金事業難治性疾患克服事業「神経変性疾患に関する調査研究」班と緊密に連携し、同班員を中心に広く参加者を募る。

2) CBD 患者の本研究への登録、並びに、臨床情報の収集、経年的患者臨床情報の収集
臨床情報収集には特定疾患臨床調査個人票を活用し、さらに生活動作評価などの若干の臨床情報を追加した登録票も収集する。臨床情報調査は可能な限り経年的に実施する。

CBD 患者生体試料収集、試料処理、保存体制の整備、経年的生体試料収集

- ① 生体試料の収集を開始し、各施設から、匿名化の上、東京医科歯科大学脳統合機能研究センターに生体資料を送付して頂く。
- ② 生体試料収集時の匿名化は、各施設で行う。
- ③ 生体試料の保存のための処理は、東京医科歯科大学脳統合機能研究センターにて行う。
- ④ 生体試料の保存は、当面東京医科歯科大学脳統合機能研究センターで行う。
- ⑤ 血液資料など繰り返し収集が可能な生

体試料に関しては、臨床情報収集と共に、可能な限り経年的に採取する。

- ⑥ パーキンソン病、進行性核上性麻痺、前頭葉側頭葉変性症など、CBD と鑑別が問題になる例についても、広く臨床情報や生体試料の収集を進める。
- ⑦ 倫理委員会承認後に登録を開始し、3年間の追跡研究を予定する。

3) CBD 生体試料バンクの準備

収集した臨床情報ならに生体試料の管理を行うバンクを構築する。

- 4) 個人情報管理に配慮したホームページによる CBD の情報に関する情報公開を行う。

C. 研究結果

中島研究分担者らは、すでに厚生労働科学研究費補助金事業難治性疾患克服事業“神経変性疾患に関する調査研究”班の進行性核上性麻痺 (PSP) の生体資料等の収集体制整備に関する研究で成果を挙げている。そのため、CBD についても同様の方法で鳥取県での生体試料収集体制の整備が速やかに行われ、本年度は4例の生体試料を収集した。

渡邊研究分担者らは、東京都での臨床情報ならびに生体試料収集体制の整備を行った。

D. 考察

症例登録の体制は整備されつつあり、次年度以降に症例の登録を本格的に開始し、成果を出していきたいと考えている。

CBD は稀少疾患であるため、今後は中野研究分担者が代表を務める厚生労働省科学研究費補助金事業難治性疾患克服事業「神経変性疾患に関する調査研究」班と緊密に連携し、同班を中心に全国規模で参加者を募集していく。

臨床情報の収集については、現在のところ臨床個人調査票を用いた調査が主体であるが、それだけでは不十分であり、さらに詳細な臨床情報を経年的に収集していきたいと考えている。

これらの患者登録情報や生体試料については CBD での早期診断マーカーの開発、病因の解明ならびに治療法の開発など、今後の研究発展のために試料を有効活用するため、CBD 生体試料バンクの設立の準備を行う予定である。臨床情報の統計については、ホームページなどを利用して医療従事者のみならず一般向けに情報公開できるように順次体制を整えていく。

E. 結論

本年度は、東京都および鳥取県で臨床情報収集および試料採取・保存の体制を構築すること

がほぼできた。鳥取県においては、すでに症例登録を開始しており、今後は全国規模での生体試料収集を推進していく。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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(8): 987-991, 2009
5. 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
6. 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
7. 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
8. 水澤英洋. パーキンソン病の歴史的な流れ. *日本臨床* 2009; 67: 7-11.

2) 学会発表

1. Nakano I: Gene therapy for Parkinson disease(PD) with the recombinant adeno-associated virus serotype 2 vector encoding human AADC(AAV-hAADC-2)---after a phase I/II clinical trial. 28th Annual Meeting of the Korean Neurological Association (Japan-Korea-Taiwan symposium). Korea, October 8-11, 2009
2. 金澤俊郎, 内原俊記, 高橋 敦, 中村綾子, 織茂智之, 水澤英洋. 三重染色像を三次元構築して観察した Lewy neurites の多様性. 第50回日本神経学会総会. 仙台. 2009.5.22.

H. 知的所有権の出願・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

大脳皮質基底核変性症(CBD)の生体試料等の収集体制整備に関する研究

研究分担者：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
研究協力者：瀧川洋史 鳥取大学医学部附属病院高次集中治療部

研究要旨

大脳皮質基底核変性症（CBD）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 CBD 生体試料収集体制の整備を行なうことを目的とし、本年度は、鳥取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

大脳皮質基底核変性症（CBD）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る。大脳皮質徴候としての肢節運動失行、観念運動失行、他人の手徴候、錐体外路徴候としての無動・筋強剛やジストニアが出現し、これらの神経症候には著明な左右差がみられる。いまだ有効な根本治療薬がなく、患者は医療機関への通院を継続しないことも多いため、治療法開発や病態解明の検討が進みかねている。このような状況から、希少性疾患である本症の生体試料収集体制の整備が望まれている。

本研究では、正確な臨床情報の整った CBD 生体試料収集体制の整備を行なう。

B. 研究方法

我々の施設では、厚生労働科学研究費補助金事業難治性疾患克服事業“神経変性疾患に関する調査研究”班の進行性核上性麻痺（PSP）の生体資料等の収集体制整備に関する研究も行っている。そこで、PSP との臨床的類似性が指摘されている CBD についても、患者登録、生体試料収集体制の整備を進めた。（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、鳥取大学医学部倫理委員会の承認を得、参加者の書面による同意を得て研究を進めた。

C. 研究結果及び考察

CBD 患者登録を行ない、生体試料収集体制の整備を進めた。また、入院精査を行って診断した 4 例の CBD 患者について生体試料を保存した。

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、鳥取県における地域での生体試料収集研究体制を整備した。今後、多数例の生体試料収集を進めるため、鳥取県内のみならず、全国多施設共同研究による研究の発展が望まれる。

E. 結論

CBD の生体試料収集研究体制の整備を行った。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

なし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. 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(8): 987-991, 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. 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
4. 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

5. 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

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

大脳皮質基底核変性症（CBD）を含めたパーキンソニズムを呈する 神経変性疾患剖検例における臨床像の解析

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

典型的病像を示す CBD の臨床診断はさほど困難ではないが、近年非典型的病像の CBD 例の存在が認識されるようになった。本症生体試料の収集には、可能な限り正確な臨床診断が前提となり、そのためには確定診断された剖検例からの臨床像解析が重要である。そこで今回は、CBD 臨床診断の質を高めるべく次の研究を行った。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，CBD4 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疾患を示唆する所見であり，存在すれば臨床診断する上で有用な手がかりとなる。

A. 研究目的

パーキンソニズムを呈する神経変性疾患は、各々臨床診断基準が作成されているが、主要症候を欠き、診断に苦慮する場合を経験し、特に CBD に於いて顕著である。そこで、神経病理学的に確定診断された症例で、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することを目的とする。

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。進行性核上性麻痺 PSP11 例（死亡時年齢 75.8±4.9 歳），大脳皮質基底核変性症 CBD4 例（63.5±7.2 歳），Lewy 小体病 16 例（72.4±14.9 歳）（Neocortical type3, 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 CBD，Lewy 小体病，MSA では，肢位に関する上記所見は感度・PPV とともに低かった。

(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%、CBD では 75%、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、‘閉口’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%と高く、また CBD では観察できた 2 例中 2 例で認められた (感度 100%)。‘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%、CBD66.7%、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%、CBD では 66.7%、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、CBD、LBD、MSA でも各々 66.7%、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。

また、しばしば PSP との鑑別が困難な CBD については症例数が少なかったため十分な検討が行えなかったが、PSP の特徴を捉えることができたのは、CBD 診断の false positive 例を減らして本症診断の精度を高めるという点で、一定の成果を挙げたと考えられる。今後、さらに CBD 症例数を増やして検討する予定である。

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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

1. Nakano I: Gene therapy for Parkinson disease(PD) with the recombinant adeno-associated virus serotype 2 vector encoding human AADC(AAV-hAADC-2)---after a phase I/II clinical trial. 28th Annual Meeting of the Korean Neurological Association (Japan-Korea-Taiwan symposium). Korea, October 8-11, 2009

H. 知的所有権の出願・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

皮質基底核変性症（CBD）の生体試料等の収集体制整備に関する研究

研究分担者：渡邊睦房 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学

研究要旨

皮質基底核変性症（CBD）は、左右差のあるパーキンソニズムを主体とし、さらに失行や失語など大脳の障害部位に応じて非常に多彩な症候を呈する神経変性疾患である。そのため臨床症状が多彩であることから、他疾患との鑑別が困難な症例も多々みられる。治療は確立されたものがなく、現状では難治性である。そのため、早期診断を的確に行うために詳細な臨床情報の収集が必要である。そこで、臨床情報ならびに生体試料等の収集体制を整備することが、将来的に的確な早期診断ならびに病因の解明、さらに治療法の開発に発展すると考えられる。初年度は倫理審査委員会の承認および試料保存用のフリーザーを設置し、次年度以降に症例を登録する体制を整えた。

A. 研究目的

皮質基底核変性症（CBD）は、左右差のあるパーキンソニズムを主体とし、さらに失行や失語など大脳の障害部位に応じて非常に多彩な症候を呈する神経変性疾患である。そのため臨床症状が多彩であることから、進行性核上性麻痺や多系統萎縮症など他疾患との鑑別が困難な症例も多々みられる。また、パーキンソン病とは異なり、治療は確立されたものがなく、現状では難治性である。そのため、早期診断を的確に行うために詳細な臨床情報の収集が必要である。また、診断マーカーの開発や病因の解明のため、血液や髄液などの生体試料の収集が重要である。そこで、臨床情報ならびに生体試料等の収集体制を整備する。

B. 研究方法

CBDの生体試料収集への協力依頼、患者登録体制の整備を行う。

まずは東京都において生体試料などの収集体制の整備を行うために、東京都特殊疾病対策協議会疾病部会、東京都難病患者認定審査会委員へ協力を依頼し、臨床情報の収集について連携をはかる。臨床情報や生体試料収集は東京医科歯科大学脳統合機能研究センターで行うように整備をすすめる。

（倫理面への配慮）

「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する。東京医科歯科大学医学部倫理委員会での承認を得る。

C. 研究結果

東京医科歯科大学医学部での倫理審査委員会にて条件付承認を得た。また、東京医科歯科大学脳統合機能研究センターにて試料保存用の超低温フリーザーを設置し、症例を登録する体制を整えた。

D. 考察

症例登録の体制は整備されたので、次年度以降に症例の登録を開始し、成果を出していきたいと考えている。

CBDは希少疾患であり、このような臨床個人情報収集や試料の採取・保存の体制を整備することは、CBDの早期診断のみならず病因の解明さらには治療へ発展させるための重要な役割を担う。そのため、今後は東京都難病対策事業に係わる基幹病院、協力医療機関を中心に広く神経内科医に本研究への協力依頼するとともに、厚生労働省科学研究費補助金事業難治性疾患克服事業「神経変性疾患に関する調査研究」班と緊密に連携し、同班員にも広く参加者を募集していきたいと考えている。

E. 結論

本年度は、東京都での個人情報収集および試料採取・保存の体制をほぼ構築することができた。次年度より、当院で精査を行ったCBD患者から症例の登録を開始していく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1) 論文発表
なし
- 2) 学会発表
なし

H. 知的所有権の出願・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

知的所有権の出願・取得状況(予定を含む。)

特許取得
なし

実用新案登録
なし

その他
なし

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

原 著

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻 号	ペー ジ	出版年
水澤英洋	パーキンソン病 パーキンソン病の歴史的な流れ	日本臨床	67(4)	7-11	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
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 Amari-cho, Japan	Neuroepidemiology	32	101-106	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
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.	Neurol Sci.	Jan15; 276	163-9	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	1729-39	2009
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(7)	e6318	2009
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
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(9)	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

著書

著者名	論文タイトル名	書名	編集者名	出版社名	出版地	ページ	出版年
中野今治	運動ニューロン疾患	新臨床内科学第9版	高久史磨, 尾形悦郎, 黒川 清, 矢崎義雄 監修	(株)医学書院	東京	1202-1208	2009

総説

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
水澤英洋	パーキンソン病の歴史的な流れ	日本臨床	67	7-11	2009
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
中野今治	Alexander病	Clinical Neuroscience	27	722-3	2009
中野今治	日本で初めてのパーキンソン病遺伝子治療	難病と在宅ケア	15(6)	40-3	2009

IV. 研究成果の刊行物・別刷

パーキンソン病の歴史的な流れ

A historical view of Parkinson's disease

水澤英洋

Key words : パーキンソン病, Lewy小体病, ドパミン, レボドパ, 深部脳刺激

はじめに

パーキンソン病はかつて神経難病の代名詞の一つであった。我が国における難病の認定条件の一つには、患者数が5万人以下のまれな疾患であることがあげられている。しかしながら、近年、人口の高齢化や神経内科の普及と相まってその頻度を増し、今やクローン病と並び頻度の高い疾患の双壁である。そして、初期には存在しないと明記されていた認知症の合併が多くなり、Lewy小体を伴う認知症の同定から、Lewy小体病という概念も提示されるに至っている。

成因と発症機序の研究は長く進展しなかったが、*N*-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine(MPTP)に代表される神経毒の発見、分子遺伝学の進歩による原因遺伝子の同定、そしてLewy小体の構成成分の同定を経て、飛躍的に発展しつつある。その治療もベラドンナ・アルカロイドの発見から、レボドパやドパミンアゴニストの開発、定位脳手術の黎明と再評価を経て、細胞移植治療や遺伝子治療を含むより根本的な治療法の開発が進められている。

本特集は、これらの広範な領域にわたるパーキンソン病の基本的事項と最新情報をお伝えするものであるが、その最初にあつて、本稿ではパーキンソン病の膨大さをできるかぎり目立た

ないようにし、その全体像がとらえやすいように、歴史的な流れを加味してまとめることを試みた。微力な一神経内科医の勝手な見方であることをお許しいただきたい。

1. 疾患概念の確立と変遷

パーキンソン病の歴史は、1817年ロンドンの開業医であったJames Parkinsonが‘An Essay on the Shaking Palsy’を著したことに始まる¹⁾。この簡潔な論文で、安静時振戦、前傾姿勢、突進現象などの特徴をきちんととらえていたことは慧眼である。Parkinsonは、振戦麻痺 *shaking palsy* (*paralysis agitans*) という名称でも明らかかなように、筋力低下 ‘—with lessened muscular power, —’ が存在するととらえていたが、1888年にCharcotが筋固縮を加えて本症をParkinson病と呼ぶことを提唱した。その後、様々な神経病理学的研究がなされるなかで、1913年にはLewyがLewy小体を無名質の神経細胞体内に記載し、1919年にはTretiakoffが黒質病変の重要性を明らかにした²⁾。1950年代に入りGreenfieldらによって本症の診断にLewy小体が重要であることが強調され、特発性パーキンソン病のhallmarkと考えられるに至った。

Parkinsonの原著には感覚障害と認知障害はないと明記されていたが、1970年代から認知症の合併が注目され、1976年以降、小阪らが大

Hidehiro Mizusawa: Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University, Graduate School of Medical and Dental Sciences 東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学分野

表 1 Lewy 小体病

1. Lewy 小体を伴う認知症
2. パーキンソン病
3. 純粋自律神経不全症

脳皮質にも Lewy 小体が多発する症例を相次いで報告して以来³⁾, 広く認められるようになった。当初, 病理学的にびまん性 Lewy 小体病と報告されたが, 広く知られるに従って様々な名称で呼ばれるようになり, 1995 年の英国での国際会議にて Lewy 小体を伴う認知症 (dementia with Lewy body: DLB) と統一された⁴⁾。DLB は必ずしもパーキンソニズムを伴わないが, パーキンソン病で長く経過した後初めて認知症が現れた場合は認知症を伴うパーキンソン病 (Parkinson disease with dementia: PDD) と区別して呼ばれる。病理学的には DLB と PDD には本質的な差はないとされている。一方, パーキンソン病では便秘などの自律神経症状はよく知られていたが, 1984 年には Qualman らが消化管の神経叢にも Lewy 小体が存在することを明らかにし⁵⁾, 起立性低血圧症を主症状とするもののパーキンソニズムは呈さない純粋自律神経不全症 (pure autonomic failure: PAF) でも Lewy 小体が報告されている⁶⁾。

ここに神経細胞質内の Lewy 小体の出現を共通の特徴とし, パーキンソニズム, 認知症, そして起立性低血圧症という非常に異なった特徴ある症候を呈するパーキンソン病, DLB, そして PAF が明らかになったことになる。このことは, ちょうどオリブ橋小脳萎縮症, 線条体黒質変性症, Shy-Drager 症候群と別々に記載された疾患が, 実はグリア細胞質内封入体という共通の封入体を有する一つの疾患であり, 今日では専ら多系統萎縮症と呼ばれていることを彷彿とさせる。すなわち, パーキンソン病, DLB, そして PAF は Lewy 小体病 (Lewy body disease: LBD) という一つの変性疾患のスペクトラムの広がりにとらえることができると思われる (表 1)。実際, DLB ではしばしば起立性低血圧を伴い, パーキンソン病でも顕著な自律神経障害を呈する症例は知られていたし, 小阪らもパーキ

ンソン病と DLB を包含する概念として 'Lewy 小体病' を記載している。また, 織茂らによって従来心臓検査として開発された¹²⁵I-MIBG 心筋シンチグラムでは, パーキンソン病をはじめとする Lewy 小体病に共通して極めて特徴的に高度の取り込み低下を示すことが明らかにされた⁷⁾。この機序は, 心臓への交感神経終末の変性によることが判明している。

パーキンソン病で認知症が問題になる背景を考えると, かつては初老期認知症としてむしろまれな疾患と考えられていたアルツハイマー病が, 今や人類の直面する最もよくみかける疾患の一つになったことがあげられる。すなわち, 先進国における高齢化であり, これらの疾患が加齢依存性の疾患ということの証明でもある。なお, 近年, パーキンソン病では認知症のみならず, 睡眠障害, 嗅覚異常, 行動異常など様々な非運動症状や, 運動症状でも restless legs syndrome など多彩な症候が注目されてきており, これらも Lewy 小体病の症候の一つである可能性がある。

2. 原因と発症機序の解明を目指して

パーキンソン病の発症機序の研究も他の疾患と同様, 臨床と病理から始まり深められてきた。特発性パーキンソン病以外に類似の症候すなわちパーキンソニズムを呈する疾患が研究され, 脳炎後パーキンソニズムや動脈硬化性 (血管性) パーキンソニズムが知られるようになり, 更にパーキンソニズムの責任病巣として黒質のほか淡蒼球や線条体などいわゆる大脳基底核の重要性が明らかにされてきた。

しかしながら, 原因検索という意味では MPTP の発見が極めてインパクトがあり⁸⁾, 環境毒でパーキンソン病そっくりの病態が再現されたことになり, その後の他の外来因子の研究はもちろん, ミトコンドリア障害, 酸化ストレスといった重要な概念の研究を大きく推進した。もう一つの進歩は, 遺伝性パーキンソン病における原因遺伝子の発見であり, 他の神経変性疾患と同様に分子遺伝学の急速な進歩の恩恵による。最初のものが park1 で α -synuclein の変異