

201024015A

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

## 神経変性疾患に関する調査研究

平成 22(2010)年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中 野 今 治

平成 23(2011)年 3 月

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

# 神経変性疾患に関する調査研究

2010年度 総括・分担研究報告書

ANNUAL REPORT 2010 OF THE RESEARCH COMMITTEE  
ON THE NEURODEGENERATIVE DISEASES  
OF  
THE MINISTRY OF HEALTH, LABOUR AND WELFARE, JAPAN

研究代表者 中野 今治

自治医科大学 内科学講座 神経内科学部門

Chairman: IMAHARU NAKANO, M.D.

Division of Neurology, Department of Medicine,  
Jichi Medical University School of Medicine

平成 23(2011)年 3 月

March 2011

神経変性疾患に関する調査研究班 変遷一覧

| 西暦     | (邦暦)     | 班名        | 研究代表者(所属)          |
|--------|----------|-----------|--------------------|
| 1972年度 | (昭和47年度) |           |                    |
| 1973年度 | (昭和48年度) | 筋萎縮性側索硬化症 | 椿 忠雄(新潟大・脳神経内科教授)  |
| 1974年度 | (昭和49年度) |           |                    |
| 1975年度 | (昭和50年度) |           |                    |
| 1976年度 | (昭和51年度) | 運動ニューロン疾患 | 椿 忠雄(新潟大・脳神経内科教授)  |
| 1977年度 | (昭和52年度) |           |                    |
| 1978年度 | (昭和53年度) |           |                    |
| 1979年度 | (昭和54年度) | 変性性神経疾患   | 豊倉康夫(東京大学臨床部門教授)   |
| 1980年度 | (昭和55年度) |           |                    |
| 1981年度 | (昭和56年度) |           |                    |
| 1982年度 | (昭和57年度) | 神経変性疾患    | 中西孝雄(筑波大学神経内科教授)   |
| 1983年度 | (昭和58年度) |           |                    |
| 1984年度 | (昭和59年度) |           |                    |
| 1985年度 | (昭和60年度) | 神経変性疾患    | 中西孝雄(筑波大学神経内科教授)   |
| 1986年度 | (昭和61年度) |           |                    |
| 1987年度 | (昭和62年度) |           |                    |
| 1988年度 | (昭和63年度) | 神経変性疾患    | 萬年 徹(東京大学神経内科教授)   |
| 1989年度 | (平成元年度)  |           |                    |
| 1990年度 | (平成2年度)  |           |                    |
| 1991年度 | (平成3年度)  | 神経変性疾患    | 萬年 徹(東京大学神経内科教授)   |
| 1992年度 | (平成4年度)  |           |                    |
| 1993年度 | (平成5年度)  | 神経変性疾患    | 柳澤信夫(信州大学大三内科教授)   |
| 1994年度 | (平成6年度)  |           |                    |
| 1995年度 | (平成7年度)  |           |                    |
| 1996年度 | (平成8年度)  | 神経変性疾患    | 田代邦雄(北海道大学神経内科教授)  |
| 1997年度 | (平成9年度)  |           |                    |
| 1998年度 | (平成10年度) |           |                    |
| 1999年度 | (平成11年度) | 神経変性疾患    | 田代邦雄(北海道大学神経内科教授)  |
| 2000年度 | (平成12年度) |           |                    |
| 2001年度 | (平成13年度) |           |                    |
| 2002年度 | (平成14年度) | 神経変性疾患    | 葛原茂樹(三重大学神経内科教授)   |
| 2003年度 | (平成15年度) |           |                    |
| 2004年度 | (平成16年度) |           |                    |
| 2005年度 | (平成17年度) | 神経変性疾患    | 葛原茂樹(三重大学神経内科教授)   |
| 2006年度 | (平成18年度) |           |                    |
| 2007年度 | (平成19年度) |           |                    |
| 2008年度 | (平成20年度) | 神経変性疾患    | 中野今治(自治医科大学神経内科教授) |
| 2009年度 | (平成21年度) |           |                    |
| 2010年度 | (平成22年度) |           |                    |

平成22年度 神経変性疾患に関する調査研究班 班員名簿

(平成22年12月現在)

| 区 分       | 氏 名   | 所 属 等  | 職 名      |
|-----------|---|--|----------|
| 研 究 代 表 者 | 中 野 今 治   | 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門  | 教 授      |
| 研 究 分 担 者 | 近 藤 智 善   | 公立大学法人和歌山県立医科大学 神経内科   | 教 授      |
|           | 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      |
|           | 戸 田 達 史   | 神戸大学大学院医学研究科 神経内科学   | 教 授      |
|           | 長 谷 川 一 子   | 独立行政法人国立病院機構 相模原病院 神経内科  | 神経内科医長   |
|           | 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   | 教 授      |
|           | 饗 場 郁 子   | 独立行政法人国立病院機構 東名古屋病院 神経内科   | 第1神経内科医長 |
|           | 青 木 正 志   | 東北大学病院 神経内科  | 講 師      |
|           | 阿 部 康 二   | 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学  | 教 授      |
|           | 内 野 誠   | 熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学分野   | 教 授      |
|           | 岡 本 幸 市   | 群馬大学大学院医学系研究科 脳神経内科学   | 教 授      |
|           | 郭 伸   | 東京大学大学院医学系研究科 神経内科学  | 准 教 授    |
|           | 梶 龍 兒   | 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 臨床神経科学分野   | 教 授      |
|           | 桑 原 聡   | 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学   | 教 授      |
|           | 小 久 保 康 昌   | 三重大学大学院医学系研究科 神経病態内科学講座  | 講 師      |
|           | 斎 藤 加 代 子   | 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター  | 所 長・教 授  |
|           | 佐々木 秀直  | 北海道大学大学院医学研究科 神経内科学分野  | 教 授      |
|           | 園 生 雅 弘   | 帝京大学医学部 神経内科   | 准 教 授    |
|           | 高 橋 均   | 新潟大学脳研究所病態神経科学部門 病理学分野   | 教 授      |
|           | 高 橋 良 輔   | 京都大学大学院医学研究科 臨床神経学(神経内科)   | 教 授      |
|           | 中 川 正 法   | 京都府立医科大学大学院医学研究科 神経内科学   | 教 授      |
| 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  |          |
| 野 元 正 弘   | 愛媛大学大学院医学系研究科 病態治療内科学                                 | 教 授  |          |
| 服 部 信 孝   | 順天堂大学医学部 神経学講座  | 教 授  |          |
| 藤 本 健 一   | 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門                                   | 准 教 授  |          |
| 村 田 美 穂   | 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科診療部                       | 神経内科診療部長   |          |
| 村 山 繁 雄   | 地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター研究所 老年病理学研究チーム・神経病理学(高齢者ブレインバンク) | 研 究 部 長  |          |
| 山 本 光 利   | 香川県立中央病院 神経内科   | 主 任 部 長  |          |
| 吉 田 眞 理   | 愛知医科大学加齢医科学研究所 神経病理部門                                 | 教 授  |          |
| 研 究 協 力 者 | 葛 原 茂 樹   | 鈴鹿医療科学大学保健衛生学部 医療福祉学科  | 特 任 教 授  |
|           | 佐 野 輝   | 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 精神機能病学  | 教 授      |
|           | 瀧 山 嘉 久   | 山梨大学医学部 神経内科学講座  | 教 授      |
|           | 村 松 慎 一   | 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門  | 教 授      |
|           | 望 月 秀 樹   | 北里大学医学部 神経内科学  | 教 授      |
| 班 友       | 辻 省 次   | 東京大学大学院医学系研究科 神経内科学  | 教 授      |
| 事 務 局     | 森 田 光 哉   | 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門  | 講 師      |
|           |   | 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1<br>TEL : 0285-58-7352 FAX : 0285-44-5118<br>E-mail: neuropro@jichi.ac.jp |          |
| 経理事務担当者   | 鈴 木 克 幸   | 自治医科大学 総務部 経理課<br>TEL : 0285-58-7022<br>FAX : 0285-40-8014<br>e-mail keiri3@jichi.ac.jp            |          |

# 目 次

|                      |   |
|----------------------|---|
| 神経変性疾患に関する調査研究班 変遷一覧 | i |
|----------------------|---|

|        |    |
|--------|----|
| 班構成員名簿 | ii |
|--------|----|

## I. 神経変性疾患に関する研究班ワークショップ

平成 22 年 7 月 23 日 於：東京，都市センターホテル

|        |   |
|--------|---|
| ・プログラム | 1 |
|--------|---|

### ・ワークショップ報告集

|                          |   |
|--------------------------|---|
| 1. Parkinson 病治療薬による姿勢異常 | 3 |
|--------------------------|---|

藤本 健一 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門

|                              |   |
|------------------------------|---|
| 2. 家族性 Parkinson 病：どこまで分かったか | 6 |
|------------------------------|---|

佐藤 栄人 順天堂大学医学部 神経学講座

|                    |  |
|--------------------|--|
| 3. 非典型的臨床像を呈する CBD |  |
|--------------------|--|

|                |   |
|----------------|---|
| CBD 非典型例の臨床的特徴 | 9 |
|----------------|---|

饗場 郁子 独立行政法人国立病院機構 東名古屋病院 神経内科

|                    |  |
|--------------------|--|
| 4. 非典型的臨床像を呈する CBD |  |
|--------------------|--|

|                           |    |
|---------------------------|----|
| CBD の病理学的スペクトラム 非典型例の位置づけ | 13 |
|---------------------------|----|

吉田 眞理 愛知医科大学加齢医科学研究所 神経病理部門

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| 5. 本邦の ALS2 関連運動ニューロン疾患兄弟の臨床・電気生理 | 17 |
|-----------------------------------|----|

白川健太郎 浜松医科大学 第一内科

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| 6. ALS で見られる封入体：何が分かって何が分からないか | 20 |
|--------------------------------|----|

岡本 幸市 群馬大学大学院医学系研究科 脳神経内科学

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| 7. ADAR2 活性と TDP-43：統一理論は可能か？ | 23 |
|-------------------------------|----|

郭 伸 東京大学大学院医学系研究科 神経内科学

|                          |    |
|--------------------------|----|
| 8. OPTN 変異を伴う ALS の臨床的特徴 | 27 |
|--------------------------|----|

梶 龍兒 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 臨床神経科学分野

## II. 研究報告

班会議 平成 22 年 12 月 17 日～18 日 於：東京，都市センターホテル

|  |    |
|--|----|
| ・班会議 プログラム   | 31 |
| ・総括研究報告  | 33 |
| 中野 今治 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門  |    |
| ・研究報告集   |    |
| 1. 日本における脊髄性筋萎縮症の臨床遺伝学的調査（データベースの作成）                                 | 39 |
| 斎藤加代子 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター  |    |
| 2. 新しい表面筋電図解析法、Clustering Index (CI)法による、球脊髄性筋萎縮症の<br>下位運動ニューロン障害の評価 | 43 |
| 園生 雅弘 帝京大学医学部 神経内科   |    |
| 3. 軸索イオンチャンネルからみた ALS の病態：免疫組織学的検討                                   | 46 |
| 桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院 神経内科   |    |
| 4. 運動神経軸索膜の興奮特性変化は ALS における独立した予後規定因子である                             | 49 |
| 桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院 神経内科   |    |
| 5. 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合におけるバイオマーカーの<br>検討 ―脳脊髄液中リン酸化タウの解析―     | 52 |
| 小久保康昌 三重大学大学院医学系研究科 神経病態内科学分野  |    |
| 6. 紀伊半島 ALS 症例のアルツハイマー神経原線維変化(NFT)の分布                                | 55 |
| 中野 今治 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門  |    |
| 葛原 茂樹 (研究協力者)鈴鹿医療科学大学保健衛生学部 医療福祉学科                                   |    |
| 7. 筋萎縮性側索硬化症における残存筋肉量の指標としての血清クレアチニン<br>/血清シスタチン C 比                 | 58 |
| 中野 今治 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門  |    |
| 8. ALS 患者の縦断像 (JaCALS からの解析)   | 61 |
| 祖父江 元 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学   |    |

|  |     |
|--|-----|
| 9. FUS/TLS 遺伝子異常に伴う日本人家族性 ALS における遺伝子変異と臨床型、<br>病理に関する検討 ----- | 65  |
| 青木 正志      東北大学大学院医学系研究科 神経内科                                  |     |
| 10. 異なる臨床症状を呈し、新規の TDP-43 遺伝子変異を認めた家族性 ALS の 2 剖検例 ----        | 68  |
| 岡本 幸市      群馬大学大学院医学系研究科 脳神経内科学                                |     |
| 11. optineurin 遺伝子変異による筋萎縮性側索硬化症 -----                         | 71  |
| 梶 龍児      徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 臨床神経科学分野                       |     |
| 12. 水疱性類疱疹を合併した筋萎縮性側索硬化症の 5 例 -----                            | 73  |
| 梶 龍児      徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 臨床神経科学分野                       |     |
| 13. DJ-1 は変異 SOD1 と相互作用し、神経毒性を軽減する -----                       | 75  |
| 内野 誠      熊本大学大学院医学薬学研究部 神経内科学分野                               |     |
| 14. Derlin-1 は変異 SOD1 の小胞体内蓄積と小胞体ストレスを軽減する -----               | 79  |
| 内野 誠      熊本大学大学院医学薬学研究部 神経内科学分野                               |     |
| 15. 孤発性 ALS 運動ニューロンにおける ADAR2 活性と GluR2 RNA 編集異常の病因的意義 ---     | 83  |
| 郭 伸      東京大学大学院医学系研究科 神経内科学                                   |     |
| 16. 神経変性疾患の遺伝子治療：HDL をベクターとした中枢神経系への siRNA デリバリー --            | 87  |
| 水澤 英洋      東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学                                  |     |
| 17. マウス 26S プロテアソーム欠損を用いた神経変性疾患モデルの検討 -----                    | 91  |
| 高橋 良輔      京都大学医学研究科 臨床神経学                                     |     |
| 18. ALS モデルマウス脊髄血管における neurovascular unit の異常 -----            | 94  |
| 阿部 康二      岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学                             |     |
| 19. ALS-FUS モデルショウジョウバエの作成 -----                               | 97  |
| 中川 正法      京都府立医科大学大学院医学研究科 神経内科学                              |     |
| 20. SOD1 変異 ALS マウス脊髄不溶性分画における 2 次元電気泳動プロテオミクス解析 ----          | 101 |
| 中島 健二      鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設 脳神経内科部門                          |     |

|  |     |
|--|-----|
| 21. 日本語版 UHDRS の信頼性検討 -----  | 104 |
| 長谷川一子    国立病院機構相模原病院 神経内科  |     |
| 22. 有棘赤血球舞踏病の総合的分子診断 -----   | 107 |
| 中野 今治    自治医科大学内科学講座 神経内科学部門   |     |
| 佐野 輝    (研究協力者) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 精神機能病学                                    |     |
| 23. 脊髄空洞症の第二次全国調査 -----  | 110 |
| 佐々木秀直    北海道大学大学院医学研究科 神経内科学分野   |     |
| 24. パーキンソン病における問題症状の調査研究 -----   | 113 |
| 山本 光利    香川県立中央病院 神経内科   |     |
| 25. 鳥取県米子市における進行性核上性麻痺 (PSP) の疫学的検討 -----                                  | 118 |
| 中島 健二    鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設 脳神経内科部門  |     |
| 26. 大脳皮質基底核変性症剖検例における臨床像の解析 -----  | 121 |
| 饗場 郁子    国立病院機構東名古屋病院 神経内科   |     |
| 27. レビー小体病の生命予後に関する検討 -----  | 124 |
| 饗場 郁子    国立病院機構東名古屋病院 神経内科   |     |
| 28. レビー小体病は体のどこからはじまるか? -----  | 124 |
| 村山 繁雄    東京都健康長寿医療センター研究所 老年病理学研究チーム・<br>神経病理学 (高齢者ブレインバンク)                |     |
| 29. 非典型的アルツハイマー病あるいは新たなタウオパチーの 1 型か?<br>: パーキンソニズムと認知症を示した 1 剖検例 -----     | 127 |
| 高橋 均    新潟大学脳研究所病態神経科学部門 病理学分野   |     |
| 30. 前頭側頭葉変性症 (FTLD) に属する新規 4 リピートタウオパチー : 3 剖検例における<br>その臨床病理と生化学的所見 ----- | 131 |
| 高橋 均    新潟大学脳研究所病態神経科学部門 病理学分野   |     |
| 31. TDP-43 proteinopathy と関連するパーキンソン症候群 -----                              | 135 |
| 吉田 眞理    愛知医科大学加齢医科学研究所 神経病理部門   |     |

|  |     |
|--|-----|
| 32. $\alpha$ -synuclein 3'-flanking SNP はアレル特異的な転写因子の結合を介して<br>パーキンソン病感受性に影響する ----- | 139 |
| 戸田 達史 神戸大学大学院医学研究科 神経内科学   |     |
| 33. 若年性パーキンソニズム症例における PLA2G6 (PARK14) 変異解析<br>服部 信孝 順天堂大学医学部 脳神経内科 -----             | 142 |
| 34. Parkin ノックアウトマウスにおけるインスリン分泌機構の検討<br>: インスリン開口機構から神経変性の発症機序に迫る -----              | 145 |
| 服部 信孝 順天堂大学医学部 脳神経内科   |     |
| 35. 進行性外眼筋麻痺を伴ったパーキンソニズムの遺伝子解析 -----   | 149 |
| 佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究科 神経内科学分野  |     |
| 36. パーキンソニズム患者の脳脊髄液プロテオーム解析 -----  | 152 |
| 中川 正法 京都府立医科大学大学院医学研究科 神経内科学   |     |
| 37. PARK8 (I2020T) 患者脳脊髄液中ビオプテリン・モノアミン代謝物の測定 -----                                   | 156 |
| 長谷川一子 国立病院機構相模原病院 神経内科   |     |
| 38. 遺伝性、孤発性パーキンソン病の治療研究 -----  | 159 |
| 中野 今治 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門<br>望月 秀樹 (研究協力者)北里大学医学部 神経内科学                              |     |
| 39. パーキンとパーキン関連蛋白の機能関連 -----   | 161 |
| 梶 龍兒 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 臨床神経科学分野  |     |
| 40. 国際共同試験における治療環境の検討<br>- 日本と欧米における使用治療薬の比較 - -----                                 | 165 |
| 野元 正弘 愛媛大学大学院医学系研究科 病態治療内科学  |     |
| 41. パーキンソン病における運転技術の評価<br>- ドライビング・シュミレーターによる検討 - -----                              | 168 |
| 野元 正弘 愛媛大学大学院医学系研究科 病態治療内科学  |     |
| 42. われわれが開発した経皮的嚥下運動モニタリング装置によるパーキンソン病の<br>嚥下動態の定量的解析 -----                          | 171 |
| 村田 美穂 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科診療部  |     |

|   |     |
|---|-----|
| 43. パーキンソン病患者における四肢冷感の原因病態 -----                                  | 174 |
| 中野 今治    自治医科大学内科学講座 神経内科学部門                                      |     |
| 瀧山 嘉久    (研究協力者)山梨大学医学部 神経内科学講座                                   |     |
| 44. パーキンソン病の皮膚温の検討、および甘味嗜好と病態に関する検討 -----                         | 177 |
| 近藤 智善    公立大学法人和歌山県立医科大学 神経内科                                     |     |
| 45. パーキンソン病治療における八升豆の可能性について -----                                | 179 |
| 近藤 智善    公立大学法人和歌山県立医科大学 神経内科                                     |     |
| 46. STN-DBS 後に生じた言語障害に対する Lee Silverman voice treatment の有用性 ---- | 182 |
| 祖父江 元    名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学                                     |     |
| 47. 側坐核ドパミンとうつ症状 -----  | 185 |
| 中野 今治    自治医科大学内科学講座 神経内科学部門                                      |     |
| 村松 慎一    (研究協力者)自治医科大学内科学講座 神経内科学部門                               |     |
| 48. Parkinson 病治療薬による姿勢異常の全国疫学調査 -----                            | 188 |
| 藤本 健一    自治医科大学内科学講座 神経内科学部門                                      |     |

|                        |     |
|------------------------|-----|
| III. 研究成果に関する一覧表 ----- | 191 |
|------------------------|-----|

I . 神経変性疾患に関する調査  
研究班ワークショップ

# 神経変性疾患に関する調査研究班 平成22年度ワークショップ プログラム

**日程** 平成22年7月23日（金）10：00～15：40

**会場** 都市センターホテル 5F オリオン

10：00～10：05 開会挨拶 研究代表者：中野 今治 (敬称略)  
10：05～10：10 厚生労働省御挨拶 厚生労働省健康局疾病対策課

10：10～10：50 **1. Parkinson 病治療薬と姿勢異常**  
座長：近藤 智善（公立大学法人和歌山県立医科大学 神経内科）  
演者：藤本 健一（自治医科大学内科学講座 神経内科学部門）

10：50～11：30 **2. 家族性 Parkinson 病：どこまで分かったか**  
座長：中川 正法（京都府立医科大学大学院医学研究科 神経内科学）  
演者：佐藤 栄人（順天堂大学医学部 神経学講座）

11：30～ **3. 非典型的臨床像を呈する CBD**  
座長：長谷川一子（独立行政法人国立病院機構 相模原病院 神経内科）

11：30～11：50 **CBD 非典型例の臨床的特徴**  
演者：饗場 郁子（独立行政法人国立病院機構 東名古屋病院 神経内科）

11：50～12：10 **CBD の病理学的スペクトラム 非典型例の位置づけ**  
演者：吉田 真理（愛知医科大学加齢医科学研究所 神経病理部門）

12：10～13：00 **昼食、事務連絡**

13：00～13：30 **4. 本邦の ALS2 関連運動ニューロン疾患兄弟の臨床・電気生理**  
座長：桑原 聡（千葉大学大学院医学研究院 神経内科学）  
演者：白川健太郎（浜松医科大学 第一内科）  
指定発言：青木 正志（東北大学病院 神経内科）

13：30～14：10 **5. ALS で見られる封入体：何が分かって何が分からないか**  
座長：高橋 良輔（京都大学大学院医学研究科 臨床神経学〔神経内科〕）  
演者：岡本 幸市（群馬大学大学院医学系研究科 脳神経内科学）

14：10～14：50 **6. ADAR2 活性と TDP-43：統一理論は可能か？**  
座長：祖父江 元（名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学）  
演者：郭 伸（東京大学大学院医学系研究科 神経内科学）

14：50～15：30 **7. OPTN 変異を伴う ALS の臨床的特徴**  
座長：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）  
演者：梶 龍兒（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 臨床神経科学分野）

15：30～15：40 閉会挨拶 研究代表者：中野 今治

## Parkinson 病治療薬による姿勢異常

藤本 健一<sup>1)</sup>，池口 邦彦<sup>1)</sup>，川上 忠孝<sup>1)</sup>，安藤 喜仁<sup>1)</sup>，中野 今治<sup>1)</sup>  
上原 里程<sup>2)</sup>，中村 好一<sup>2)</sup>

1) 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門

2) 自治医科大学 公衆衛生学部門

### 研究要旨

Parkinson 病ではしばしば姿勢異常を認める。その原因は多岐にわたるが、Parkinson 病治療薬に起因する症例が報告されている。そこで全国疫学調査を実施してその実態を把握した。途中経過ではあるが、113 例の Parkinson 病治療薬に起因する姿勢異常が抽出された。内訳は首下がりが 18%，猫背または腰曲がりが 73%，側屈が 46%であった。やせた女性に多い傾向があった。被疑薬は予想どおりドパミンアゴニストが多く、中でも pramipexole が最も多かった。

### A.研究目的

Parkinson 病患者はしばしば前傾や側屈などの姿勢異常を呈する。姿勢異常は腰痛や背部痛の原因となるほか、バランス障害を悪化させ、腹圧上昇による逆流性食道炎や頻尿、静脈環流障害による下腿浮腫や下肢静脈瘤など、様々な合併症を誘発する。

Parkinson 病における姿勢異常の原因は多岐にわたるが、近年ドパミンアゴニストを中心とする Parkinson 病治療薬による姿勢異常の報告が相次いでいる。そこで全国疫学調査を実施し、Parkinson 病治療薬による姿勢異常の頻度、薬剤の種類による差、危険因子等を調査した。

### B.研究方法

一次調査（郵送調査：2010 年 4 月に実施）

全病院の中から神経内科・脳外科を標榜する医療機関を選び、病院規模別に層化無作為抽出して調査医療機関を決定し、1267 施設に調査票を郵送した。各層の抽出率は大学附属病院 100%，500 床以上

100%，特に患者が集中すると考えられる特別な施設 100%，400～499 床 80%，300～399 床 40%，200～299 床 20%，100～199 床 10%，99 床以下 5%とし、全体の抽出率が約 20%となるようにした。過去 5 年間に診療した Parkinson 病の患者数、そのうち Parkinson 病治療薬に起因する姿勢異常と考えられた患者数を調査した。Parkinson 病治療薬による姿勢異常とは、特定の治療薬の服薬開始により図 1 に示すような高度な体幹の前屈（腰曲がり，*camptocormia*, *bent spine*），体幹の傾き（側屈，側彎，*scoliosis*，側方反張，*pleurothotonus*，Pisa 症候群），高度な頭頸部の前屈（首下がりに，*dropped head*, *dropped head syndrome*, *disproportionate antecollis*）を呈したか、特定の治療薬の服薬中止によりこれらの姿勢異常が改善した症例と定義した。

二次調査（郵送調査：2010 年 6 月に実施）

一次調査で Parkinson 病治療薬に起因する姿勢異常ありと回答した施設に個人調査票を郵送した。調

査内容は性別、年齢、診断、罹病期間、Hoehn & Yahrの重症度（ONとOFF）、姿勢異常の発現時期、姿勢異常の種類、体型、被疑薬とした。

各施設からのデータの提出にあたっては、特定の個人を識別できる情報を削除した形とし、データと被疑者との対応表は各施設で保管した（連結可能匿名化）。なお、データ収集・管理については「難病の患者数と臨床疫学象把握のための全国疫学調査マニュアル第2版」に準拠した。研究は自治医科大学疫学研究倫理委員会の承認を得て実施した。



図1 高度な姿勢異常を呈した症例の具体例

### C. 研究結果

#### 一次調査

調査票を発送した1267施設のうち16施設は宛先不明で着信しなかった。着信した1251施設のうち283施設より回答があった（回答率22.6%）。283施設のうちParkinson病患者の診療をしている施設は149で、このうち59施設がParkinson病治療薬に起因する姿勢異常ありと回答した。Parkinson病患者の診療をしていないと回答した134施設の担当科の内訳は、脳外科121施設、小児神経科4施設、内科3施設、神経内科3施設、脳卒中センター3施設であった。

#### 二次調査

一次調査でParkinson病治療薬に起因する姿勢異常ありと回答し、個人調査票を郵送した59施設のうち34施設より回答があった。9施設は症例の詳細に検討した結果、対象者なしに変更された。なお、二次調査は現在データを回収中であり、今後症例数が増加する予定である。

Parkinson病治療薬に起因する姿勢異常と考えられた症例は113例。年齢は $69.1 \pm 8.3$ 歳、男性41：女性72、罹病期間 $7.4 \pm 4.9$ 年、Hoehn & YahrはONで $2.5 \pm 0.7$ 、OFFで $3.7 \pm 0.9$ 、体型はやせ形45例：普通48例：肥満型16例であった。姿勢異常の内訳は①首下がり13例、②猫背6例、③腰曲がり38例、④側屈28例であった。①+②は1例、①+③は2例、①+②+③+④は4例で、首下がりを含んでいるのは20例（17.7%）であった。②+③は11例、②+④は4例、③+④は15例、②+③+④は1例で、猫背または腰曲がりを含んでいるのは82例（72.6%）、側屈を含んでいるのは52例（46.0%）であった。

被疑薬はpramipexole 45例、pergolide 15例、cabergoline 12例、rominirole 10例とドパミンアゴニストが大半を占めたが、L-dopa・DCI 9例、selegiline 3例、entacaponeとzonisamideが各2例、amantadineが1例と、ドパミンアゴニスト以外の治療薬に起因したと考えられる症例も認められた。

### D. 考察

今回の全国疫学調査によって、多くの施設でParkinson病治療薬に起因する姿勢異常と考えられる症例を経験していることが明らかとなった。調査票の回収率は、疾患患者数のみを問う一般的な全国疫学調査よりも低かった。経験したことのない医師にとって、Parkinson病治療薬による姿勢異常という調査対象が理解しがたい課題だった可能性がある。

姿勢異常の内訳は首下がり18%、猫背または腰

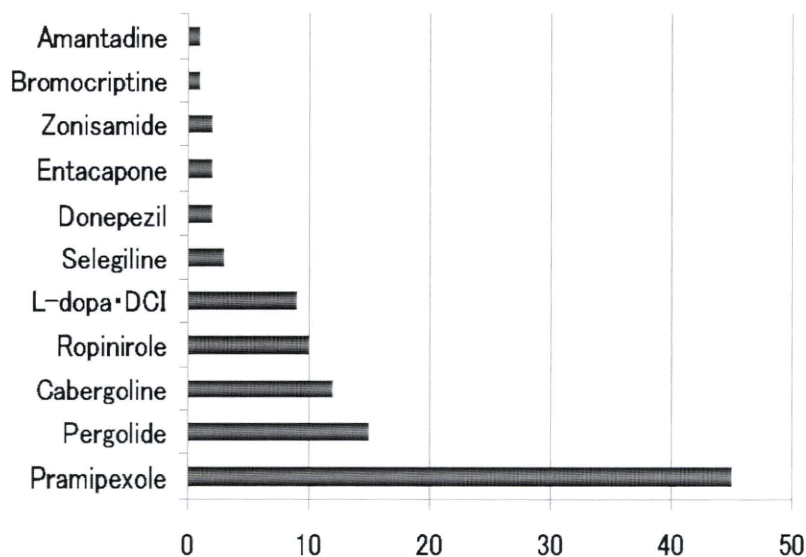


図2 姿勢異常の原因となった被疑薬

曲がり方が73%、側屈が46%で、側屈の合併が意外に多かった。性別は女性に多く、肥満型体型の頻度は少なかった。Parkinson病治療薬と関係ない症例でも、姿勢異常を呈するのは痩せた女性に多い印象がある。今回の調査でもそれが裏付けられた。

被疑薬は予想どおりドパミンAゴニストが多かった。内訳では pramipexole が最も多かったが、pramipexole は我が国で最も多く使用されているドパミンAゴニストであり、国内シェアを反映したものかもしれない(図2)。

二次調査はデータの集積中であり、まだ個々の症例の詳細な検証は実施していない。データの中には被疑薬の記載のない症例も含まれる。また、診療したParkinson病患者に占める治療薬に起因する姿勢異常の頻度が著しく高い施設がある。今後このようなデータを詳細に検討し、取り扱いを再検証する必要がある。今回の調査では、調査対象を「高度な姿勢異常を呈した症例」と定義しただけで、具体的な姿勢異常の程度を問うていない。今後は具体的に角度を計測するなど、客観的な評価法を導入することが必要と考えられた。

## E. 結論

Parkinson病治療薬に起因する姿勢異常は稀でないことが明かとなった。被疑薬としてはドパミンAゴニストが多かった。

## F. 文献

- 伊藤葉子, ほか: 川崎医会誌 19, 37-40, 2002  
 東 強, ほか: 臨床神経学 42, 397, 2002  
 野中晶子, ほか: 昭和医会誌 64, 479-85, 2004  
 松井秀彰, ほか: 神経内科 61, 94-8, 2004  
 Fujimoto K: J Neurol 253S, VII21-26, 2006  
 Kashihara K, et al: Mov Disord 21, 1213-6, 2006  
 大野美樹 ほか: 臨床神経学 47, 315, 2007  
 Taguchi Y, et al: Intrn Med 47, 2011-2, 2008  
 Suzuki M, et al: J Neurol Sci 264, 195-7, 2008  
 Oyama G, et al: Parkinsonism Relat Disord 15, 181-6, 2009  
 Uzawa A, et al: Mov Disord 24, 2408-11, 2009

## 家族性パーキンソン病：どこまでわかったか

佐藤栄人<sup>1)</sup>，服部信孝<sup>1)</sup>

1) 順天堂大学脳神経内科

### 研究要旨

家族性パーキンソン病の中にあつて parkin と PINK1 を原因遺伝子とする若年性パーキンソン病はミトコンドリアの異常がその病態の中核をなす疾患として注目されている。Parkin と PINK1 はともに障害を受けたミトコンドリアを認識しクリアランスに関与することが指摘されているが、その詳細な分子機構については不明な点が多い。そこでミトコンドリア品質管理としてのミトファジー現象に着目し、parkin と PINK1 の分子病態機序を検討した。

### A. 研究目的

Parkin 遺伝子は約 10 年前に単離され、その後数年して PINK1 遺伝子が発見された。現在では parkin 遺伝子の変異を持つ患者は遺伝性のパーキンソン病の最も多くの割合を占め、PINK1 の遺伝子変異を持つ患者も比較的多いことがわかってきた。この 2 つの疾患は若年発症であることやドーパミンが比較的有効であることなど非常に類似の疾患であるが、数年まえに報告されたショウジョウバエを用いた遺伝学的な研究から両分子は同じカスケード上で働いていることが推測されるに至り臨床ならびに基礎面からの両者の作用機序は近いものであることを確信することとなった。

これまでに明らかになってきた研究の要点は次のようである。

1) 脱共役剤を用いてミトコンドリアの膜電位を障害すると parkin は障害されたミトコンドリアに移行する。

2) 障害されたミトコンドリアは parkin の作用により分解が促進される。

我々のこれまでの研究では parkin は細胞質に豊富に存在し、PINK1 についてはミトコンドリアに局在するとの報告が主であった。それらの結果を踏まえるとどのように両者が相互作用をするのかが大きな謎であった。しかしながら、上記の脱共役剤の実験によりまさしく両者はミトコンドリアにて共同作業を行うという接点を持つことがわかり、更なる分子作用機序を明らかにすべきという強い動機づけとなった。

膜電位の低下したミトコンドリアに parkin が移行することが明らかとなったが、次に挙げるような、まだ解明しなければならない問題点が多数ある。

1) どのように parkin はミトコンドリアの膜電位の低下を察知するのか?

2) その際キナーゼである PINK1 は parkin をリン酸化してそれがシグナルになるのか?

3) Parkin はユビキチンリガーゼであることが知

られているが、ミトコンドリアに何らかの基質が存在するのか。

4) Parkin がミトコンドリアを消化に導く詳細な分子機構について。

上記の問題点を解決することを目的とし、ミトコンドリアの品質管理に parkin と PINK1 がいかに関与するかという点に注目しその分子機構を明らかにする。

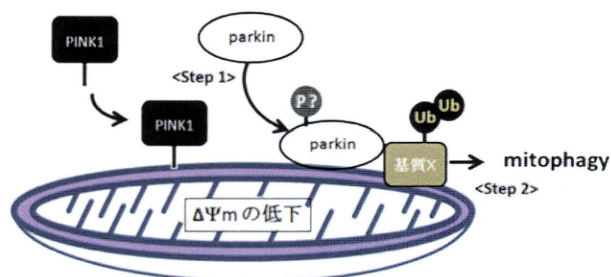
## B.研究方法

ミトコンドリア脱共役剤(CCCP)はミトコンドリア膜を高度に障害し、その結果イオン勾配を消失させ、膜電位を保てなくする作用を持つことが知られている。培養細胞ならびに MEF を CCCP で処理し、Parkin と PINK1 の動態を生化学的あるいは免疫組織科学的手法により解析した。

## C.研究結果

Parkin は CCCP 処理により膜電位を消失した異常なミトコンドリアを認識して移行する。この反応は Parkin 特異的な反応であるが、ミトコンドリアへの移行には PINK1 が必須であることを見出した。その際に PINK のリン酸化活性が必要であることが PINK1 の変異解析より明らかとなった。さらに Parkin が移行したミトコンドリアは次第に消化されていくことを観察した。これらの現象はオートファジーの構成成分をノックダウンした細胞では観察されないことよりオートファジーによる分解であることが示唆された。次に parkin と PINK1 の分子機構のモデルを示す。

図 1 parkin と PINK1 の分子機構



## D.考察

Parkin は障害されたミトコンドリアのクリアランスに重要な要素であり、ミトコンドリアの品質管理に重要な役割を担っていることが推測された。クリアランスの詳細なメカニズムは不明であるがオートファジーを阻害するとクリアランスが抑制されることからミトファジーが有力である。以前より孤発性パーキンソン病の病態としてミトコンドリア機能異常が指摘されており、Parkin のこのようなミトコンドリアクリアランスの作用の解明は今後の重要な課題である。

## E.結論

Parkin は CCCP 処理により膜電位を消失した異常なミトコンドリアを認識して移行する。この反応は Parkin 特異的な反応であるが、ミトコンドリアへの移行には PINK1 が必須であることを見出した。さらに Parkin が移行したミトコンドリアはオートファジーにより次第に消化されていくことを観察した。

## F.文献

- 1) Ross OA et. al. Ann Neurol. 88-92:2008
- 2) Ning Y et.al. Neurology 1491-3:2008
- 3) Funayama M et. al. Mov Disord 1461-5:2008
- 4) Shiba K et. al. Biochem Biophys Res Commun. 331-5:2009
- 5) Fukae J et. al. FEBS Lett. 521-5:2009
- 6) Satake W et. al. Nat Genet. 1303-7:2009
- 7) Tomiyama H et.al. Neurosci Lett 159-61:2009
- 8) Kawajiri S et.al. FEBS Lett. 1073-9:2010

## 非典型的臨床像を呈する CBD

### CBD 非典型例の臨床的特徴

饗場郁子<sup>1)</sup>

1) 国立病院機構東名古屋病院神経内科

#### 研究要旨

大脳皮質基底核変性症(Corticobasal degeneration: CBD)非典型例の臨床特徴を明らかにするため、剖検診断された文献例の臨床像を検討した。CBD の臨床像はきわめて多彩で、生前の臨床診断率は低かった。非典型例としては、認知症が前景に立つ例、失語症が前景にたつ例、進行性核上性麻痺の臨床像を示す例、パーキンソン病の臨床像を呈する例などが報告されており、上記疾患と臨床診断している症例の中に、CBD が存在する可能性を念頭に置く必要がある。既存の診断基準に該当しない例も多く、今後感度および陽性的中率の高い CBD 臨床診断基準の作成が望まれる。

#### A. 研究目的

大脳皮質基底核変性症 (Corticobasal degeneration: CBD) は、1968 年 Rebeiz らにより、3 例の剖検例が報告され<sup>1)</sup>、その臨床特徴は、中年後期に発症し、緩徐進行性の経過をとり、左上下肢の運動拙劣と緩慢に加え、不随意運動、顕著な失行がみられ、知的機能は末期まで比較的良好に保たれるとされた。その後、剖検例の蓄積により、非典型的な臨床像をとる症例が数多く報告され、本例の臨床像はきわめて多彩であることが明らかになってきている。本ワークショップでは、非典型的な臨床像を呈する CBD の臨床的特徴について文献を紹介する。

#### B. 研究方法

CBD 剖検例を文献検索し、非典型的な臨床特徴を検討し、臨床診断していく上での問題点を明らかにする。

#### C. 研究結果

Ling らによれば、CBD が生前に正しく臨床診

断されていたのは、26~56%とされ<sup>2)</sup>、生前の診断率はきわめて低い。これは換言すると、CBD の臨床症候がきわめて多彩であることを示している。

#### (1) 典型例の臨床特徴

原著で強調されたように、典型例の臨床特徴は大脳皮質徴候および錐体外路徴候を示し、それらが一側優位である。また、認知症は遅れて出現、すなわち初期には目立たないとされている。本研究班で作成された CBD 暫定診断基準の古典例とは表 1 に示すとおりである。

表 1 : CBD 暫定診断基準の probable CBD  
—古典例—<sup>3)</sup>

- ・緩徐進行性神経変性疾患
- ・大脳皮質徴候として肢節運動失行
- ・錐体外路徴候として無動・筋強剛
- ・上記 2 徴候の一側優位性
- ・認知症は遅れて（中期以後に）出現する

## (2) 非典型例の臨床特徴

前述のような典型例の特徴を欠き、CBD と臨床診断されなかった症例の生前診断名は、神経疾患では、進行性核上性麻痺(PSP)が最も多く、一部にパーキンソン病(PD)と診断される例も含まれ、認知症疾患では、FTLD(Frontotemporal lobar degeneration)、アルツハイマー病(AD)、Pick 病(PiD)と診断されていた<sup>2)4)5)</sup>。

### ・ 認知症が前景に立つ例

原著では、知的機能は末期までよく保たれると記載され、本研究班の CBD 認定基準でも‘稀に早期から認知機能障害が目立つ例がある’と記載されているが、近年認知機能障害は、CBD の common feature であることが明らかにされた<sup>4)5)</sup>。これらの歴史的な経緯は診断基準にも反映され、1994 年の診断基準<sup>6)</sup>では、早期の認知症は除外診断基準となっているのに対し、2003 年の基準<sup>7)</sup>では、‘さまざまな程度の局所性あるいは一側性の認知機能障害’は支持項目に含まれている。

Tront Hospital の神経病理部門で病理診断された CBD13 例の中で、9 例は初期から認知機能障害があり、うち 6 例がアルツハイマー病と診断されていた<sup>4)</sup>。また Pennsylvania 大の CBD15 例の生前の臨床診断は、CBD が 6 例(疑い例を含む)、FTD 6 例、PSP 2 例、AD 1 例であった。CBD と診断されていた 6 例では、初期から運動障害があったのに対し、CBD 以外と診断されていた 9 例では、初期の運動障害は 9 例中 4 例と半数以下であった<sup>5)</sup>。すなわち初期に認知障害がある場合、あるいは初期に運動障害を欠くと、認知症と診断される可能性が高い。

また、CBD15 例とその他の認知症 21 例 (FTLD-U 10, AD 8, FTDP-17 1, PiD 1, Argyrophilic grain disease:AGD 1) を比べると、CBD の方が若く発症し、経過が速い傾向がみられた<sup>5)</sup>。

### ・ 失語症が前景に立つ例

1995~2003 年の文献 Review<sup>8)</sup>によると、病理診断 CBD 例の 44%(47/106) に失語がみられていた。失語の特徴(記載のあった 39 例)は Non-fluent 56%, fluent 5%, anomia 31%, mixed 8%であった<sup>8)</sup>。失語を呈した例では病理学的に、左側の弁蓋部、上側頭回、下側頭回などにアクセントがある症例が多い<sup>9)</sup>。

### ・ PSP の臨床像を呈する例

以前より PSP は臨床 CBD との共通点があり、重要な鑑別疾患であることが強調されてきた。PSP の臨床像を呈する例は、多数報告されているが、特に神経内科疾患を背景とする Brain Bank では、生前診断は CBD を抜いて PSP が最も多い<sup>2)</sup>。Ling らは、PSP の特徴を呈した CBD を CBD-Richardson's syndrome、CBS の臨床像を呈した CBD を CBD-CBS と命名している。CBD-Richardson's syndrome は、CBD-CBS に比べ、発症年齢、死亡時年齢が有意に高く、垂直性注視麻痺、発症 2 年以内の転倒の頻度が高く、CBD に特徴的な大脳皮質徴候や左右差を欠く例が多い<sup>2)</sup>。CBD 病変が脳幹に強い場合に、PSP の臨床像を呈する傾向がみられる。

### ・ PD の臨床像を呈する例

PD と診断された例も報告されている。ロンドンの Queen Square Brain Bank では CBD19 例中 2 例が PD と臨床診断されていた<sup>2)</sup>。2 例の臨床特徴は、振戦が目立つ一側優位性のパーキンソニズムで、全経過を通じて診断名が変わることはなかったが、L-dopa の反応性が乏しく、罹病期間が短い(4.5 年と 5.7 年)、初期から転倒(0.1 年と 2.8 年)している、車いすが必要となるまでの期間が短い(4 年と 5 年)、手の振戦は coarse, jerky といった PD としては非典型的な点が認められた。また、PD と臨床診断された例では、CBD の細胞骨格異常は大脳皮質に存在するが、明らかな神経