

201024015B

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

3年間の総合研究報告書

平成 20(2008)年度～平成 22(2010)年度

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

2008 年度～2010 年度 総合研究報告書

(平成 20 年度～平成 22 年度)

3YEARS' ANNUAL REPORT 2008～2010 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



平成20年度 神経変性疾患に関する調査研究班 班員名簿

(平成20年12月現在)

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	中野 今 治	自治医科大学医学部内科学講座 神経内科学部門	教 授
研究分担者	久野 貞 子	国立精神・神経センター病院 神経内科	副 院 長
	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	大阪大学大学院医学系研究科 臨床遺伝学	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	熊本大学大学院医学薬学研究部 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 生命医科学専攻神経感覚医学講座 神経病態内科学分野	講 師
	近藤 智 善	公立大学医学法人和歌山県立医科大学 神経内科	教 授
	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 神経病態学講座神経内科学分野	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	京都大学医学研究科 臨床神経学	教 授
	中川 正 法	京都府立医科大学 神経内科	教 授
	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	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	自治医科大学医学部内科学講座 神経内科学部門	准 教 授	
村山 繁 雄	東京都老人総合研究所・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学研究所 神経病理部門	准 教 授	
研究協力者	葛原 茂 樹	国立精神・神経センター病院	院 長
	望月 秀 樹	順天堂大学医学部 神経学講座	准 教 授
	村松 慎 一	自治医科大学医学部内科学講座 神経内科学部門	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	自治医科大学医学部内科学講座 神経内科学部門	講 師
		〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1 TEL : 0285-58-7352 FAX : 0285-44-5118 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 TEL : 0285-58-7022 FAX : 0285-40-8014 e-mail keiri3@jichi.ac.jp	

平成21年度 神経変性疾患に関する調査研究班 班員名簿

(平成21年12月現在)

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	中野 今 治	自治医科大学医学部内科学講座 神経内科学部門	教 授
研究分担者	近藤 智 善	公立大学医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	熊本大学大学院医学薬学研究部 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 神経病態内科学分野	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	京都大学医学研究科 臨床神経学	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	鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設 脳神経内科部門	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	自治医科大学医学部内科学講座 神経内科学部門	准 教 授	
村田 美 穂	国立精神・神経センター病院 神経内科	第2病棟部長	
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・神経病理学	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学研究所 神経病理部門	准 教 授	
研究協力者	葛原 茂 樹	国立精神・神経センター病院	院 長
	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	自治医科大学医学部内科学講座 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	自治医科大学医学部内科学講座 神経内科学部門	講 師
		〒329-0498 栃木県下野市栗師寺3311-1 TEL : 0285-58-7352 FAX : 0285-44-5118 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 TEL : 0285-58-7022 FAX : 0285-40-8014 e-mail keiri3@jichi.ac.jp	

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 TEL : 0285-58-7352 FAX : 0285-44-5118 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 TEL :0285-58-7022 FAX :0285-40-8014 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. 3年間（2008年度～2010年度）の研究総括	
1. 研究代表者（事後評価資料として厚労省へ提出） -----	1
2. プロジェクトリーダー -----	9
3. 研究分担者・研究協力者 -----	13
II. 各年度の総括研究報告と研究成果に関する一覧表	
1. 平成20年度（2008年度） -----	125
2. 平成21年度（2009年度） -----	153
3. 平成22年度（2010年度） -----	185

3年間の研究総括（敬称略）

1. 研究代表者報告書

（事後評価資料として平成22年12月24日厚労省へ提出）	-----	1
------------------------------	-------	---

2. プロジェクトリーダー報告書

・祖父江 元：1. JaCALSによる前向きコホート研究	-----	9
・祖父江 元：2. ALS臨床調査個人票を用いた疫学研究	-----	10
・戸田 達史：多因子遺伝病としてのパーキンソン病危険因子の探索	-----	11
・長谷川一子：UHDRS日本語版の検証	-----	12

3. 研究分担者・研究協力者の報告書および解説資料

・近藤 智善：公立大学法人和歌山県立医科大学 神経内科	-----	13
・祖父江 元：名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学	-----	16
・戸田 達史：神戸大学大学院医学研究科 神経内科学	-----	19
・長谷川一子：国立病院機構相模原病院 神経内科	-----	22
・水澤 英洋：東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学	-----	25
・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	-----	31
・青木 正志：東北大学大学院医学系研究科 神経内科	-----	33
・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	-----	36
・内野 誠：熊本大学大学院医学薬学研究部 神経内科学分野	-----	39
・岡本 幸市：群馬大学大学院医学系研究科 脳神経内科学	-----	42
・郭 伸：東京大学大学院医学系研究科 神経内科学	-----	45
・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	-----	48
・桑原 聡：千葉大学大学院医学研究院 神経内科	-----	51
・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	-----	54
・斎藤加代子：東京女子医科大学附属遺伝子医療センター	-----	58
・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	-----	61
・園生 雅弘：帝京大学医学部 神経内科	-----	67

・高橋 均	：新潟大学脳研究所病態神経科学部門 病理学分野	-----	70
・高橋 良輔	：京都大学医学研究科 臨床神経学	-----	74
・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	-----	77
・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	-----	83
・野元 正弘	：愛媛大学大学院医学系研究科 病態治療内科学	-----	86
・服部 信孝	：順天堂大学医学部 神経学講座	-----	89
・藤本 健一	：自治医科大学内科学講座 神経内科学部門	-----	92
・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	-----	96
・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・ 神経病理学（高齢者ブレインバンク）	-----	100
・山本 光利	：香川県立中央病院 神経内科	-----	103
・吉田 眞理	：愛知医科大学加齢医科学研究所 神経病理部門	-----	106
・葛原 茂樹	：鈴鹿医療科学大学保健衛生学部 医療福祉学科	-----	109
・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	-----	112
・望月 秀樹	：北里大学医学部 神経内科学	-----	115
・瀧山 嘉久	：山梨大学医学部 神経内科学講座	-----	118
・村松 慎一	：自治医科大学内科学講座 神経内科学部門	-----	121

I . 3年間(2008年度～2010年度)の
研 究 総 括

I. 3年間(2008年度～2010年度)の 研 究 総 括

1. 研究代表者

神経変性疾患に関する調査研究

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

研究要旨

当調査研究班（変性班）の対象疾患は、運動ニューロン疾患（筋萎縮性側索硬化症 ALS、脊髄性筋萎縮症 SMA、原発性側索硬化症 PLS、球脊髄性筋萎縮症 SBMA）、パーキンソン病関連疾患（パーキンソン病 PD、進行性核上性麻痺 PSP、大脳皮質基底核変性症 CBD）、舞踏運動病（ハンチントン病 HD、有棘赤血球を伴う舞踏病 ChAc）および脊髄空洞症 SM の 10 疾患である。それぞれの疾患（群）に応じてリーダーを設けてプロジェクト研究を行い、診断法の確立・改善、疫学調査、生体試料収集の継続およびその体制の構築、病態解明、治療法開発を目指した。また、患者・介護者への即時的な支援策として「PSP 診療マニュアル」と「CBD 診療マニュアル」を作成した。併行して研究分担者および研究協力者の専門研究領域において個別研究を実施した。【プロジェクト研究】<1>運動ニューロン疾患：①SMA と SBMA が特定疾患治療研究事業の対象疾患（特定疾患）に指定されたことを受けて両疾患の認定基準と臨床調査個人票（個票）を策定した。②ALS の診断には上位運動ニューロン（UMN）症候の存在は必須ではないことから、ALS の認定基準の見直しを行った。③ALS の個票を用いて本症の実情調査を行った。④ALS の前向きコホート研究を継続・発展させた。<2>PD 関連疾患：①PD のリスク遺伝子座探索の結果、リスク遺伝子座として *PARK16*、*SNCA*、*LRRK2*、*BST1* と *MAPT* を同定した。②PD で見られる抗 PD 薬による姿勢異常について疫学班と協同で全国疫学調査を行い、有効なデータ収集した。③「PSP 診療マニュアル」と「CBD 診療マニュアル」を作成した。<3>舞踏運動病：①Unified HD Rating Scale (UHDRS) 邦訳版の信頼性検定を行った。②ChAc の診断基準を改訂した。<4>SM：①診断基準の改訂を行った。②疫学班と協同で 1 次、2 次調査を実施した。<5>疾患共通事項：①生体試料の収集。各疾患に関して担当者を決め、実態調査を行った。今後、試料の保存・解析を独立行政法人 医薬基盤研究所（基盤研）と連携して行うことに決した。②厚生労働省疾病対策課および国立保健医療科学院の担当官と当班担当者が話し合った結果、個票入力用フォーマット共通部分の転帰記入欄に「死亡および死亡年月」項目を組み込むことになった。【個別研究】多くの新知見が得られた。代表例を列記する。①家族性 ALS の新規遺伝子 *OPTN* を突き止めた。②孤発性 ALS 下位運動ニューロンに於ける AMPA 受容体サブユニット GluR2 での Q/R 編集率低下と ADAR2 活性低下の証明した。③ChAc に於ける多面的分子診断法を確立した。④AAV-AADC を用いた PD 遺伝子治療臨床研究を無事に終了した。

研究分担者氏名：近藤 智善 他 32 名（別紙）

改善・確立、疫学調査、生体試料収集の継続および体制の構築、病態解明、治療法開発を目的とした。また、これらの研究結果を通じて厚生労働省の医療施策に貢献し、また患者・介護者およびコメディカルの関係疾患に対する理解を深め、看護・介護の質の向上を目指した。

A. 研究目的

変性班の研究対象である運動ニューロン疾患（ALS、SMA、PLS、SBMA）、パーキンソン病関連疾患（PD、PSP、CBD）、舞踏運動病（HD、ChAc）および SM の 10 疾患に対して、診断法の

B. 研究方法

【プロジェクト研究】<1>運動ニューロン疾患：①SMAとSBMAが特定疾患に指定されたことを受けて、両疾患の認定基準案と個票案を作成、分担研究者・研究協力者（以下班員）に配信して意見を求め、2009年度夏季ワークショップにて討議・確定した。②UMN症候の認められないALS症例の存在は診療現場では広く認知されているものの、現在のALS認定基準ではこのような症例はALSとして認定されない。そこでこのような症例も認定されるべく当班内で認定基準を見直した。③ALSの2003～2009年度の個票を用いた疫学調査を行った。④ALSの多施設協同前向きコホートを継続・発展させた。<2>PD関連疾患：①日本人PDのリスク遺伝子座を探るために多数患者でのゲノムワイド関連解析を行った。また、リスク遺伝子座の人種間での差異の有無を調べるべく白人PD集団での連鎖解析結果との比較した。②PDでは抗PD薬による姿勢異常が見られ、ADLを強く阻害する。PD治療薬による姿勢異常について疫学班と協同で全国疫学調査を行った。<3>舞踏運動病：①Unified HD Rating Scale (UHDRS) 邦訳版の信頼性検定を行った。HD診療の十分な経験を有する神経内科専門医と精神機能評価に精通した精神科医師、臨床心理士、統計の専門家によるHD study groupを結成、北海道から山陰にわたる全国の施設を訪問して各種診察を行った。②ChAcの診断基準案を班員に配信してコメントを求め適宜改訂後、2009年夏季ワークショップにて討議し診断基準を確立した。<4>SM：①診断基準改訂案を「脊髄空洞症の発症素因に関する研究」班と協同で作成、変性班班員に配信してコメントを求め、それを適宜組み入れて2009年夏季ワークショップにて討議の上、診断基準を決定した。②疫学班と協同で1次、2次調査を実施した。<5>疾患共通事項：①生体試料の収集。当班対象の10疾患全てに対して担当者を決めた。既にJaCALSにて試料収集しているALSを除き、2009年度に各疾患の実態調

査を行った。今後、各疾患の状況に応じて試料の保存・解析を独立行政法人 医薬基盤研究所（基盤研）と連携して行うことに決した。②厚生労働省疾病対策課および国立保健医療科学院の担当官と当班担当者との間で、個票入力用フォーマットの共通部分に在る転帰記入欄に「死亡および死亡年月」項目を組み込むことの適否・可否について討議した。

【個別研究】班員それぞれの専門疾患、専門研究手法に応じて、疫学研究、症候・診断研究、神経薬理学的研究、治療研究、神経病理学的研究、分子生物学的研究、ゲノムワイド関連解析を含む分子遺伝学的研究、プロテオミクスを実施した。

（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、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針、遺伝子治療臨床研究に関する指針、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針など各種指針を遵守し、研究計画はすべての研究実施施設で倫理委員会に申請し、承認を得た上で実施した。

C. 研究結果（図表を1～2点添付）

【プロジェクト研究】<1>運動ニューロン疾患：①SMAとSBMAが2009年に特定疾患治療研究事業の対象疾患（特定疾患）に指定されたことを受けて両疾患の認定基準と臨床調査個人票（個票）を策定した。従来、SMAと脊髄性進行性筋萎縮症 SPMA の間に概念・名称の混乱が見られたが、SMAの特定疾患化を契機に名称をSMAのみに統一した。②ALSの認定基準の見直しの結果、「UMN症候を捉え難い例でも、身体の2つ以上の領域（ただし進行性球麻痺の場合は1つのみの領域で可）に下位運動ニューロン症候および針筋電図で脱神経所見を認め、成人発症かつ進行性経過を満たし、さらに鑑別診断に掲げたいずれの疾患も厳密に除外できる例は筋萎縮性側索硬化症と診断可とする。」との記載を追加した。

2009年夏季ワークショップでの班員の合意を経て厚労省に申請した。③ALSの2003～2009年度間の個票を用いた疫学調査の結果、侵襲的人工呼吸器装着率は約30%と横這いであったが、非侵襲的喚起補助装置使用者、経管栄養使用者は、それぞれ2003年度では9.8%、36.9%、2009年度には12.9%、42.7%と増加した。④ALS前向きコホート研究：ALSでは474例の臨床情報と同数のゲノム遺伝子を、正常対照者では181例分の遺伝子検体を保存した。ALSゲノム遺伝子は、これまで自治医大、徳島大学、理化学研究所の研究グループに供与し、研究を支援した。<2>PD関連疾患：①日本人PDのリスク遺伝子座探索および白人PD集団での連鎖解析結果との比較により、人種間に共通したリスク遺伝子座として*PARK16*、*SNCA*、*LRRK2*を、人種差を有するそれとして*BST1*と*MAPT*を同定した。また、*SNCA*の4個のSNPのうち、rs356219が極めて強くPDと関連していることが判明し、かつこのSNPは転写因子結合部位で有ることが示された。②抗PD薬によるPD患者の姿勢異常についての疫学調査の結果、この姿勢異常は患者の約2.1% (66.9±7.6歳、男：女≒1：2、罹病期間6.3±4.2年、H-Y重症度はOffで2~4度)に見られることが判明した。被疑薬の大多数はドパミンアゴニストであった。③「PSP診療マニュアル」と「CBD診療マニュアル」を作成し、患者・介護者、コメディカルの利便に供した。<3>舞蹈運動病：①UHDRS邦訳版の信頼性検定を行い、ビデオ判定の結果、運動パートκ係数の値はいずれもfair to goodの結果が得られ、十分な信頼性が得られた。運動パート以外でもGHQ、NPIの得点を算出後にスピアマンの相関係数(両側)を用いて解析した結果、それぞれのκ係数は0.70以上となった。②ChAcの診断基準は、近年確立した遺伝子検査を取り入れて改訂した。<4>SM：①診断基準は、本邦で日常的に使用されているMRIによる空洞の証明を必須条件として改訂された。②1次、2

次調査の結果、本邦での推計患者数は2,475名、有病率は1.94/人口10万人であった。無症候性空洞症は22.7%であった。病因はキアリ1型奇形が48.3%、次いで特発性が15.8%であった。

<5>疾患共通事項：①生体試料の収集。各疾患に関してそれぞれ予備調査を行った。PSPでは米子市での医療機関聞き取り調査の結果、有病率は10.73/10万人であった。疾患毎に必要な従って試料の保存・解析を独立行政法人 医薬基盤研究所(基盤研)と連携して行うことに決した。②特定疾患患者の「死亡および死亡年月」の個票入力用フォーマットの転帰記入欄への組み込みは可及的速やかに実施することで合意した。

【個別研究】この3年間で多くの新知見が得られた。代表例を列記する。①劣性遺伝性ALS例をターゲットとし、変性班班員施設で集積された家系も加えて解析した結果、常染色体性優性遺伝性原発性開放隅角緑内障の遺伝子として知られていた*OPTN*変異がこのALSの原因遺伝子として同定された。②孤発性ALS下位運動ニューロンでは、このニューロン特異的にAMPA受容体サブユニットGluR2でのQ/R編集率が低下しており、かつ*ADAR2*活性の低下が証明された。さらに、TDP-43封入体との関連を孤発性ALSの下位運動ニューロンに対する免疫染色で調べた結果、TDP-43の蓄積細胞では*ADAR2*活性が低下していることが示された(図1)。③ChAcでは*VPS13A*のストップコドンが60%でホモ接合性に、37.2%で複合ヘテロ接合性に見だされ、1例ではヘテロ接合性に一つしか同定されなかったが、この例はミスセンス変異(L67P)を有していた。この1例を含めてウェスタンブロット解析ではいずれもchoreinが検出されなかった。④AAV-AADCを用いたPD遺伝子治療臨床研究は、進行期PD患者6例を対象とした第1相臨床研究が特段の有害事象無く終了した(図2)。

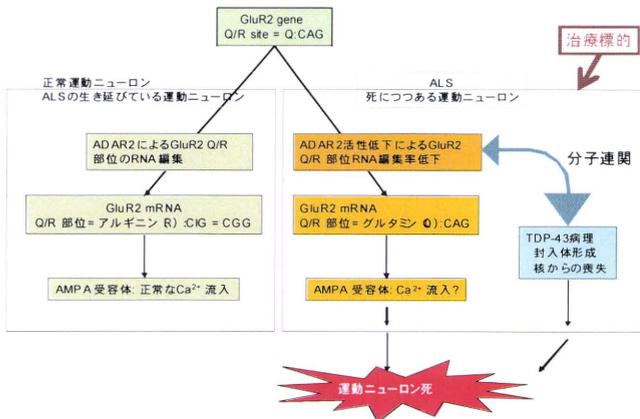
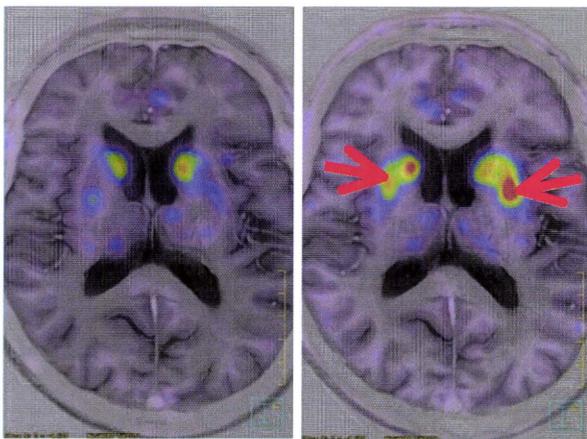


図 1. 孤発性 ALS における運動ニューロン死のメカニズムおよび TDP-43 の関与に関する仮説.



治療前

96 週間後

図2. パーキンソン病の遺伝子治療:芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) の遺伝子を発現する AAV ベクターを両側の被殻に注入した。AADC のトレーサーの FMT を使用した PET 計測で、ベクター注入部位を中心に集積の増加が認められ、2年 (96週) 後にも持続している。

D. 考察

【プロジェクト研究】 < 1 > 運動ニューロン疾患: ① SMA と SPMA とが SMA との単一名称の基に統一されて特定疾患に認定されたことから、小児発症例 (SMA I 型、II 型、III 型) での医療環境の改善が進むと推測される。成人発症例 (SMA IV 型) は変異 SMN 陽性率が低く、不均一な疾患群と考えられ、今後の症例集積が重要と思われる。病態機序がほぼ解明された SBMA も特定疾患に指定されたことは、進行抑制療法薬の治験に寄与するものと考えられる。② UMN 症候が認められないものの、明らかに ALS と考えられる症例に遭遇することは日常診療に於いては希ではない。UMN 症候を必須条件としない改訂認定基準が認可されれば、より良い医療行政が行われるものと考えられる。また、神経病理学的にも UMN 症候の見られなかった例でも神経内科医が ALS と臨床診断した例の剖検では錐体路変性が認められており、UMN 症候の有無で疾患を分ける意義は少ない。③ 現在の個票システムでは、実質的には死亡年月日が特定できないために ALS のように生命予後の悪い疾患でも予後調査が不可能である。今般合意されたように特定疾患患者の「死亡および死亡年月」が個票入力用フォーマットの転帰記入欄に組み込まれれば、予後調査も可能となり、個票の疫学的資料としての価値が一段と高まることが期待される。④ ALS 前向きコホート研究は、ALS 多数例のゲノム遺伝子を集積し、定期的に臨床情報収集を行って時系列データを集積している貴重なコホート研究事業である。本コホートから既に複数の研究にゲノムを提供しているが、今後は ALS の病態あるいは進行とリンクした因子の探索が期待される。 < 2 > PD 関連疾患: ① PD のリスク遺伝子座として PARK16、SNCA、LRRK2、BST1、MAPT を同定した。PARK16 の発現量的形質座解析より、この領域の責任遺伝子として NUCKS1 が最も有力と考えられた。また、BST1 は細胞内のカルシウム恒常性の重要性を示唆した。SNCA 遺伝子の重複回数が増

えると SNCA の発現が上昇し臨床症状も重篤になることが知られており、孤発性 PD においても SNCA の高発現が疾患感受性をもたらすと考えられる。SNCA 内の SNPrs356219 が、アレル特異的に結合する転写因子を介して SNCA の転写レベルを調節している可能性がある。②PD の抗 PD 薬による姿勢異常についての疫学調査の結果、少なからぬ患者がこの副作用に苦しんでいることが推測された。ドパミンアゴニストが被疑薬の大多数であり、責任薬剤の中止で姿勢の改善が見られるので、今後医者・患者へのこの副作用の周知が必要と考えられる。③有効な症状改善薬のない PSP と CBD ではその「診療マニュアル」の作成配布は、患者・介護者には有用な支援の一つになると考えられる。〈3〉舞踏運動病：①UHDRS 邦訳版の信頼性検定の結果、運動パーとその他で十分な信頼性が得られたことから、今後テトラベナジンを初め、本症の治験を本邦で実施するための準備が整ったものと考えられる。②ChAc の診断基準は、近年確立した遺伝子検査を取り入れて改訂したことから、類似の他疾患からの鑑別が確実にできるようになり、有用性を増した。〈4〉SM：①診断基準は本邦で広く普及している MRI での所見を必須としたことから、診断精度が上がったものと考えられる。②1次、2次調査の結果、本邦に於ける SM の現状が把握でき、医療施策に対する有用なデータとなるものと考えられる。〈5〉疾患共通事項：①生体試料の収集。先行する一部の疾患を除いて、各疾患の予備調査が終わり、また、基盤研との連携準備も進んでおり、少なくとも一部の疾患では試料収集の準備が整ったと考えられる。バイオマーカー発見のための有用な研究になることが期待される。

【個別研究】①OPTN 変異が一部の家族性 ALS の新規原因遺伝子として同定されたことから、運動ニューロン死の機序解明が進むと思われる。②孤発性 ALS 下位運動ニューロン特異的に ADAR2 活性の低下が証明されたことは、この酵素の活

性を上げる手段を探ることが本症の治療につながることを示唆しており、期待される研究の一つである。③ChAc の診断には、本症遺伝子 *VSP13A* のシーケンス解析に加えて、CNV 解析や *VSP13A* 遺伝子産物である chorein の検出を加える必要性が示された。④AAV-AADC を用いた PD 遺伝子治療第 1 相臨床研究は無事終了した。本手法には患者の期待も高く、第 2 相を実施できる体制を準備しておく必要がある。

E. 結論

運動ニューロン疾患 (ALS、SMA、PLS、SBMA)、パーキンソン病関連疾患 (PD、PSP、CBD)、舞踏運動病 (HD、ChAc) および脊髄空洞症 SM の 10 疾患に対して、プロジェクト研究と個別研究を実施した。主たる成果は次のようである。【プロジェクト研究】①SMA と SBMA の認定基準と臨床調査個人票 (個票) を策定した。②ALS の認定基準の見直しを行った。③ALS の個票を用いて本症の実情調査を行った。④ALS の前向きコホート研究を継続・発展させた。⑤PD リスク遺伝子座として *PARK16*、*SNCA*、*LRRK2*、*BST1* と *MAPT* を同定した。⑥「PSP 診療マニュアル」と「CBD 診療マニュアル」を作成した。⑦UHDRS 邦訳版の信頼性検定を行い、HD 治験の準備が整った。⑧ChAc と SM の診断基準を改訂し、後者では 1 次、2 次全国疫学調査を実施した。⑨変性班関連疾患の生体試料収集に向けて体制をほぼ整えた。⑩個票入力用フォーマットの共通部分の転帰記入欄に「死亡および死亡年月」項目を組み込むことが合意された。【個別研究】多くの新知見が集積された。

F. 研究発表

1. 論文発表

【2008年】(平成20年)

1. Ouyang Y, Segers K, Bouquiaux O, Wang FC, Janin N, Andris C, Shimazaki H, Sakoe K, Nakano I, and Takiyama Y: Novel SACS mutation in a belgian family with sascin-related ataxia. *J Neurol Sci* 264: 73-76, 2008.
2. Hasegawa M, Arai T, Nonaka T, Kametani F, Yoshida M, Hashizume Y, Beach T.G, Buratti E, Baralle F, Morita M, Nakano I, Oda T, Tsuchiya K, Akiyama H: Phosphorylated TDP-43 in fronto temporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 64: 60-70, 2008.
3. Shimazaki H, Morita M, Nakano I: Inverse ocular bobbing in a patient with encephalitis associated with antibodies to the N-methyl-D-aspartate receptor. *Arch Neurol* 65(No.9): 1251, 2008.
4. Yokota O, Tsuchiya K, Terada S, Ishizu H, Uchikado H, Ikeda M, Oyanagi K, Nakano I, Murayama S, Kuroda S, Akiyama H: Basophilic inclusion body disease and neuronal intermediate filament inclusion disease: a comparative clinicopathological study. *Acta Neuropathol* 115: 561-575, 2008

【2009年】(平成21年)

5. 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*;276:163-9, 2009.

6. 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.
7. 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.
8. 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.

【2010年】(平成22年)

9. Hashimoto R, Tanaka Y, Nakano I: Heading Disorientation: A new tesu and a possible underlying mechanism. *Eur Neurol* 63:87-93, 2010.

10. Muramatsu S, Fujimoto K, Kato S, Mizukami H, Asari S, Ikeguchi K, Kawakami T, Urabe M, Kume A, Sato T, Watanabe E, Ozawa K, Nakano I : A phase I study of aromatic L-amino acid decarboxylase gene therapy for parkinson's disease. *Molecular Therapy* 18(9): 1731-1735, 2010.
11. Doi, Y, Yokoyama T, Tango T, Takahashi K, Fujimoto K, Nakano I : Temporal trends and geographic clusters of mortality from amyotrophic lateral sclerosis in Japan, 1995-2004. *J Neurol Sci* 298:78-84, 2010.

2. 学会発表

1. 池口邦彦、中村優子、澤田幹雄、森田光哉、川上忠孝、中野今治：筋萎縮を伴う疾患における血清シスタチンCから算出した推算糸球体濾過量の意義。（臨床神経学 49：1025・2009）
2. 嶋崎晴雄、滑川道人、中野今治、石浦浩之、高橋祐二、後藤 順、辻 省次、矢崎正秀、池田修一、瀧山嘉久：SPG17 の原因遺伝子 seipin のナンセンス変異をホモ接合で認めた痙性対麻痺の 1 家系。（臨床神経学 49：1114）
3. 直井為任、滑川道人、浅利さやか、中村優子、手塚修一、澤田幹雄、嶋崎晴雄、森田光哉、川上忠孝、池口邦彦、藤本健一、中野今治：抗 aquaporin-4 抗体陽性の neuromyelitis optica(NMO)10 例の臨床的検討。（臨床神経学 49：1116）
4. 浅利さやか、村松慎一、藤本健一、中野今治、齋藤順一、佐藤俊彦：パーキンソン病の遺伝子治療の PET 解析。（臨床神経学 49：1132）

5. 藤本健一、中野今治：突発的睡眠によるパーキンソン病患者の自動車事故の検討。（臨床神経学 49：1133）
6. 川上忠孝、菱田良平、池口邦彦、藤本健一、中野今治：認知症性疾患診断における単語想起課題及び時計描画検査の検討。（臨床神経学 49：1156）
7. 澤田幹雄、中野今治：筋萎縮性側索硬化症における神経伝達機能の異常について。（臨床神経学 49：1174）
8. 清水綾子、藤本健一、中野今治：多系統萎縮症のパーキンソン型(MSA-P)を疑う最初の症状について。（臨床神経学 49：1181）
9. 中村優子、菱田良平、川上忠孝、池口邦彦、藤本健一、中野今治：レビー小体型認知症(DLB)の臨床スペクトラムの検討。（臨床神経学 49：1185）

G. 知的所有権の取得状況

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

I. 3年間(2008年度～2010年度)の 研究総括

2. プロジェクトリーダー

神経変性疾患に関する調査研究

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

プロジェクト名：ALSおよび関連疾患分科会

プロジェクトリーダー名：祖父江 元 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

研究課題：1.JaCALSによる前向きコホート研究

A.研究目的

- ①筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者の多施設共同コホートを構築し、前向き縦断的自然歴を把握する。
- ②ALS患者の臨床像、進行、予後の多様性に関する臨床的因子を探索する。
- ③前向き自然歴情報とリンクしたALS患者大規模遺伝子リソースを構築する。
- ④ALS患者の発症、臨床像、進行、予後の多様性に関する遺伝的因子を探索する。

B.研究方法

各研究参加施設において、文書でのインフォームドコンセントを得て症例を登録し、臨床調査票および血液検体はすべて各施設内で連結可能匿名化を行い、名古屋大学内に設置した臨床データベースおよびゲノム遺伝子保存センターに保管する体制とした。全国21施設で登録体制を整備した。医師による臨床評価は、病型、初発症状、肺活量、各種神経所見、重症度、各処置の導入時期などにつき行い、日常生活活動度(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。臨床データベースとリンクした匿名化された遺伝子検体は、広く活用できるようにし、本研究参加施設の中から組織した運営委員会において研究計画の審査、管理を行うこととした。

(倫理面への配慮)

すべての参加施設で倫理委員会承認を得て、関連倫理指針を遵守して実施した。

C.研究結果

ALS患者474例を登録し、同数のゲノム遺伝

子を保存した。正常コントロール遺伝子検体も181例分登録した。ALS患者縦断像は約93%の例で観察できている。

2009年9月までに登録された353例のうち、改訂El Escorial診断基準でprobable labo supported以上を満たす279例の縦断像解析を行った。ALSFRS-Rの年あたりの低下率を表す指標を Δ ALSFRS-Rとしたとき、 Δ ALSFRS-Rと%肺活量の組み合わせで1年以内に死亡または人工呼吸器装着に至る可能性を高率に予測可能であることを示した。

ALS患者ゲノム遺伝子はこれまでに自治医科大学における既知のALS関連遺伝子変異スクリーニング、徳島大学における新規ALS関連遺伝子異常のスクリーニング、理化学研究所ゲノム医科学研究センターにおけるSNPsを用いたゲノムワイド関連解析に提供された。ALSに関連したSNP($p=7.6 \times 10^{-10}$)が同定され、さらなる解析が進行中である。

D.考察およびE.結論

電話調査システムの導入により、転医等による脱落を最小限にして長期予後を把握できる多施設共同ALS患者コホートを構築した。ゲノムリソースと合わせて、今後わが国発のALS研究を支える貴重な研究リソースとなる。

F.研究発表

1.論文発表 熱田直樹、渡辺宏久、他：日本版ALSFRS-Rを用いた電話調査によるALS患者の評価—広域的前向き縦断調査への応用—

BRAIN and NERVE—神経研究の進歩. In press.

2.学会発表 JaCALS:第51回日本神経学会総会シンポジウム 2010年5月 東京

G.知的所有権の取得状況 特記なし