

## 2.学会発表

- 1) Hiroyuki Tomiyama, Lin Li, Kei-ichi Ishikawa, Sumihiro Kawajiri, Shinji Saiki, Shigeto Sato, Nobutaka Hattori, Ryoichi Kurisaki, Koichi Nakao, Itaru Kyoraku, Yoshio Tsuboi. Mutation Analysis for *DCTN1* in Japanese Patients with Parkinsonism and Functional Analysis for *DCTN1*. (Feb, 2011. International Symposium on Motor Neuron Disease and Perry Syndrome in Tokyo. Tokyo)
- 2) 富山弘幸, 李林, 中尾紘一, 京楽格, 栗崎玲一, 李元哲, 船山学, 吉野浩代, 音成龍司, 坪井義夫, 服部信孝. 日本人パーキンソニズムにおける *DCTN1* 変異解析—Perry 症候群について. (2011.5 月, 第 52 回日本神経学会総会. 名古屋)
- 3) 富山弘幸, 李林, 中尾紘一, 京楽格, 栗崎玲一, 李元哲, 船山学, 吉野浩代, 音成龍司, 坪井義夫, 服部信孝. パーキンソニズムにおける *DCTN1* 解析—Perry 症候群とパーキンソン病の異同について. (2011.10 月, MDSJ. 東京)
- 4) H. Tomiyama, H. Yoshino, K. Ogaki, L. Li, C. Yamashita, Y. Li, M. Funayama, R. Sasaki, Y. Kokubo, S. Kuzuhara, and N. Hattori. *PLA2G6* in patients with Parkinson's disease / frontotemporal type of dementia. (Oct, 2011. The 12th International Congress of Human Genetics, ICHG and the American Society of Human Genetics, ASHG 61st Annual Meeting. Montreal, Canada)
- 5) 富山弘幸, 李林, 中尾紘一, 京楽格, 栗崎玲一, 李元哲, 船山学, 吉野浩代, 音成龍司, 坪井義夫, 服部信孝. 日本人パーキンソニズム症例における *DCTN1* 解析. (2011.11 月, 日本人類遺伝学会総会. 東京)
- 6) Funayama M, Tomiyama H, Hattori N. Genetic Epidemiology Of Parkinson's Disease Consortium 5<sup>th</sup> annual meeting data blitz from Juntendo University, Japan (2011, 6<sup>th</sup> GEO-PD meeting. Chicago, USA).

## H.知的所有権の取得状況 (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  
特になし

## 梨状葉皮質のレビー小体病理

研究分担者 村山繁雄<sup>1)</sup>

研究協力者 舟辺さやか<sup>1)</sup>、高尾昌樹<sup>1)</sup>、初田裕幸<sup>1)</sup>、伊藤慎治<sup>1)</sup>、野上茜<sup>1)</sup>、齊藤祐子<sup>2)</sup>

1) 東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク

2) 国立精神・神経医療研究センター臨床検査部

### 研究要旨

レビー小体病理のネットワーク伝搬仮説および伝導系における梨状葉皮質の位置づけを明らかにするため、連続剖検例において梨状葉皮質と、中枢神経系、また末梢神経系に対しリン酸化 $\alpha$ -synuclein 抗体免疫染色で検討した。梨状葉皮質はレビー小体病理に早期に侵され、脳幹上行系ではなく嗅球からの進展経路と密接に関連することが明らかとなった。

### A. 研究目的

パーキンソン病におけるレビー小体病理の進展において、嗅球は迷走神経背側核と同様に初期病変とされ、パーキンソン病での早期嗅覚障害の責任病巣と想定されている。Braakらはdual hit仮説を提唱しているが、脳幹進展仮説に対し、嗅球からの進展に対する詳細な言及はない。最近武田らは、パーキンソン病において、重度嗅覚障害例は3年以内に認知症を呈する率が高く、また嗅覚障害が複雑型であることより、嗅覚系のより中枢側の病変の関与を想定している。しかし、ヒト嗅覚伝導系については、齧歯類に比べ退化していることもあり、よく分かっていない。

本研究の目的は、抗リン酸化 $\alpha$ -synuclein 抗体免疫染色を用い、検討することで、齧歯類で一次嗅覚野とされ、嗅球辺縁部より入力を受け、前嗅核と対等の地位にある梨状葉皮質の描出と、レビー小体病理のネットワーク伝搬仮説における位置づけを明らかにすることである。

### B. 研究方法

高齢者ブレインバンクプロトコール ([www.mci.gr.jp/BrainBank/](http://www.mci.gr.jp/BrainBank/)) に従い、老化性変化の網羅的検索を行った。症例中、レビー小体病理の一次スクリーニング部位として、交感神経節、

副腎、腹部皮膚、嗅球、延髄、青斑核、黒質、扁桃核を抗リン酸化 $\alpha$ -synuclein 抗体 (psyn#64) 免疫染色で確認を行った、2004年4月より2011年7月までの連続開頭剖検例446例を対象とした。

一次スクリーニングでいずれかの部位にレビー小体病理を認めた症例について、第三回レビー小体型認知症コンセンサスガイドライン (2006) に定められた部位に、胸髄を加え、psyn#64免疫染色で検討を加えて来た。本研究では、この一次スクリーニング陽性例に、さらに梨状葉皮質前頭葉部 (piriform cortex pars frontalis: PCF) のpsyn#64免疫染色を追加し、梨状葉皮質病理のレビー小体病理全体における位置づけを検討した。

レビー小体病理に関しては、psyn#64免疫染色で、全領域に関して、突起ないし細胞体内びまん性陽性所見を認めるのみの群をステージ0.5、H.E.染色でレビー小体を認めるが、黒質の脱色素がない群をステージ1、黒質の脱色素を認める群をステージ2、認知症のないパーキンソン病例をステージ3、レビー小体病理が辺縁系ステージで、それによるパーキンソン症状・認知症を伴う群をステージ4、同じくレビー小体病理が新皮質型ステージである群をステージ5と分類した。

### C. 研究結果

レビー小体病理は446例中124例(27.8%)に、

認めた。

上記一次スクリーニング部位のいずれかに陽性であった。124 例中 103 例で扁桃核に陽性所見を認め、嗅球では、前嗅核の陽性所見を 93 例に、辺縁部では 98 例に認めた。迷走神経背側核の陽性所見は 124 例中 78 例であった。

上記レビー小体病理陽性 124 例中、95 例に PCF に pSyn#64 免疫染色陽性所見を認め、扁桃核、嗅球辺縁部よりは低いが、前嗅覚より頻度的に高い結果であった (表 1)。

交感神経節	迷走神経背側核	橋青斑核	中脳黒質	扁桃核	嗅球前嗅核	嗅球辺縁部	梨状葉皮質
69	78	82	77	103	93	98	95

表 1. 124 例中のリン酸化  $\alpha$ -synuclein 陽性例領域別内訳

PCF は、明瞭な pSyn#64 陽性領域として識別可能であった。PCF の Lewy 小体病理は、神経細胞体内より突起に陽性所見が目立ち (図 1)、前嗅核、CA2、被殻の所見との類似が認められた。

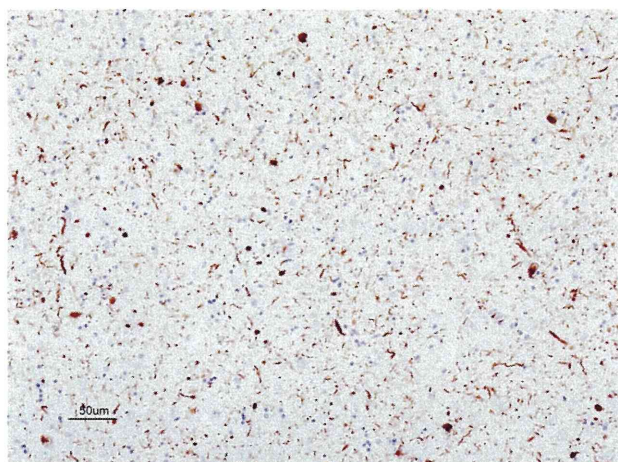


図 1 梨状葉皮質陽性所見 (psyn#64 免疫染色)。

梨状葉皮質陽性例に対し、嗅球辺縁部、前嗅核、迷走神経背側核のリン酸化  $\alpha$ -synuclein の陽性頻

度の比較を行った (図 2)

梨状葉皮質陽性 95 例では、BBAR ステージ 0.5、1 の早期群では、嗅球辺縁部、前嗅核の陽性頻度が、迷走神経背側核に比し有意に高いが、ステージ 2 では、差がみられなかった。(図 2)。

#### D. 考察

梨状葉皮質前頭部のレビー小体病理は、一次嗅覚野として、矛盾しない頻度であり、病初期からおかされ、染色形態も、伝導系の末端に位置することに矛盾しないと考えられた。梨状葉陽性症例は、レビー小体病初期群においては、嗅球・扁桃核との関連が、迷走神経背側核より高い点で、嗅球扁桃核系に位置すると考えられた。しかし、扁桃核の頻度が嗅球より高い点については、単純に扁桃核が、嗅球からの投射でレビー小体病理を生じるというネットワーク伝搬仮説では説明できない点は、これまでの結果と同様であった。

#### E. 結論

梨状葉皮質は嗅覚伝搬経路に位置しており、嗅球・扁桃核と同様、レビー小体病理初期より病変を認める。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kokubo, Y., Morimoto, S., Shindo, A., Hirokawa, Y., Shiraishi, T., Saito, Y., Murayama, S., & Kuzuhara, S. 2011. Cardiac (1)(2)(3)I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy and lewy body pathology in a patient with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of Kii, Japan. *Mov Disord*, 26(12): 2300-2301
2. Seki, N., Takahashi, Y., Tomiyama, H., Rogaeva, E., Murayama, S., Mizuno, Y., Hattori, N., Marras, C., Lang, A. E.,

George-Hyslop, P. S., Goto, J., & Tsuji, S. 2011. Comprehensive mutational analysis of LRRK2 reveals variants supporting association with autosomal dominant Parkinson's disease. *J Human Genet*, 56(9): 671-675

3. Takao M, Aoyama M, Ishikawa K, Sakiyama Y, Yomono H, Saito Y, Kurisaki H, Mihara B, Murayama S. Spinocerebellar ataxia type 2 is associated with Parkinsonism and Lewy body pathology. *BMJ Case Reports* 2011;10.1136/bcr.01.2011.3685, date of publication

4. Takao M, Murayama S, Yoshida Y, Mihara B. Superficial siderosis associated with abundant tau and  $\alpha$ -synuclein accumulation. *BMJ Case Reports*. (in press)

5. 高梨雅史, 舟辺さやか, 村山繁雄, 横地正之: 左側の失行とパーキンソンニズムを認め、経過6年で寝てきりとなった84歳男性. *BRAIN and NERVE*. 2011; 63: 901-908.

6. 村山繁雄, 舟辺さやか, 齊藤祐子: 嗅覚障害と神経変性疾患: 病理. *脳* 21. 2011; 14(4): 67-71

7. 齊藤祐子, 村山繁雄. 2011. 【Parkinson病-Braak仮説をめぐって-】 Lewy病理の進展様式と $\alpha$ -シヌクレインの役割(prion仮説を含め)基礎研究ならびに病理学的研究をふまえ、シヌクレインはどこから蓄積するか? *神経内科*, 75(4): 314-318.

## 2. 学会発表

1. Morimoto S, Hatsuta H, Kanemaru K, Murayama S, Saito Y, Takao M, Funabe S: CSF biomarker is useful for differential diagnosis of Alzheimer disease (AD) and dementia with Lewy bodies (DLB) – autopsy-confirmed study. *Alzheimer's Association International Conference 11th*, 2011, Paris, France

2. Funabe S, Nogami A, Ito S, Hatsuta H, Hattori N, Takao M, Murayama S: Neuropathologic analysis of Lewy-related

pathology in the frontal piriform cortex.

The second Congress of Asian Society of Neuropathology, November 5-6, 2011, Beijing

3. 伊藤慎治, 初田裕幸, 舟辺さやか, 杉山美紀子, 広吉祐子, 金丸和富, 新井富生, 沢辺元司, 深山正久, 齊藤祐子, 村山繁雄: レビー小体病の消化管病理. 第100回日本病理学会総会, 横浜, 2011. 4. 28-30

4. 齊藤祐子, 村山繁雄: パーキンソンの病態から臨床 update: 病理. 第52回日本神経学会学術大会、2011(5/18~20)、名古屋、SY33-2(p231)

5. 森本悟, 金丸和富, 小宮正, 仁科裕史, 椎名盟子, 広吉祐子, 江口桂, 初田裕幸, 齊藤祐子, 村山繁雄: アルツハイマー病、レビー小体病の髄液バイオマーカーと神経病理学的所見との対応. 第52回日本神経学会学術大会, 名古屋, 2011. 5. 18-20

6. 舟辺さやか, 高尾昌樹, 初田裕幸, 杉山美紀子, 伊藤慎治, 沢辺元司, 新井富生, 望月秀樹, 齊藤祐子, 服部信孝, 村山繁雄: Lewy小体病における嗅粘膜の神経病理学的検討. 第52回日本神経学会学術大会, 名古屋, 2011. 5. 18-20

7. 舟辺さやか, 高尾昌樹, 初田裕幸, 伊藤慎治, 野上茜, 服部信孝, 村山繁雄: Lewy小体病における、梨状葉皮質の神経病理学的検討. 第5回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESS, 東京, 2011. 10. 6-7

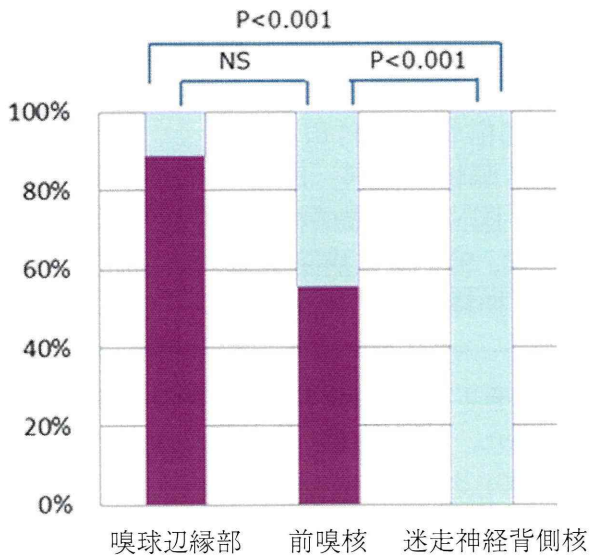
8. 齊藤祐子, 村山繁雄: レビー小体病診断のための皮膚生検の有用性. 第64回日本自律神経学会総会, 秋田, 2011. 10. 27-28

9. 初田裕幸, 高尾昌樹, 野上茜, 伊藤慎治, 舟辺さやか, 金丸和富, 新井富生, 齊藤祐子, 村山繁雄: パーキンソン病における胸髄前根B-fiberの検討. 第64回日本自律神経学会総会, 秋田, 2011. 10. 27-28

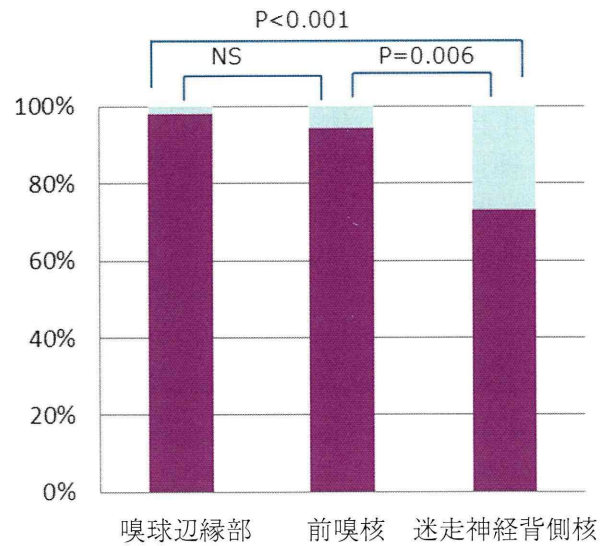
H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)  
特になし。

図 2 梨状葉皮質陽性 95 例における、嗅球辺縁部、前嗅核、迷走神経背側核の、レビー小体病理陽性頻度

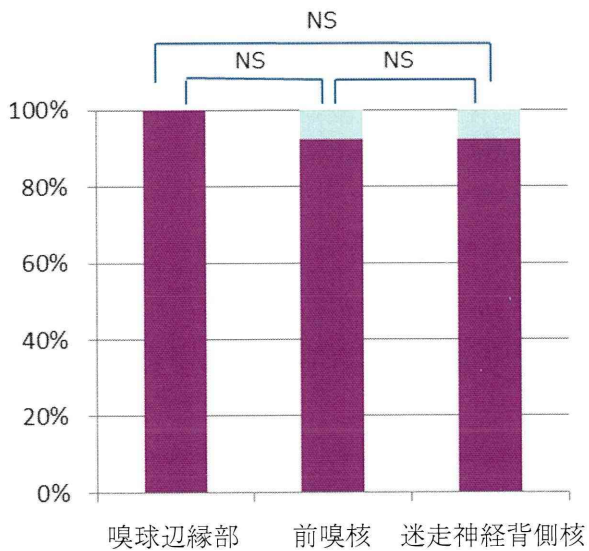
BBAR stage 0.5 (N = 9)



BBAR stage 1 (N = 52)



BBAR stage 2 (N = 13)



レビー小体病理の病期の初期と考えられる、BBAR ステージ 0.5、1 では、嗅球辺縁部、前嗅核の陽性頻度が、迷走神経背側核に比し有意に高いが、BBAR ステージ 2 では、有意差がない。

## 孤発性・家族性パーキンソン病のゲノム解析

研究分担者 戸田達史<sup>1)</sup>

研究協力者 佐竹 渉<sup>1)</sup>, 安藤祐子<sup>1)</sup>, 西岡竜也<sup>1)</sup>, 上田健博<sup>1)</sup>, 古和久朋<sup>1)</sup>, 富山弘幸<sup>2)</sup>, 渡邊雅彦<sup>3)</sup>, 玉岡 晃<sup>3)</sup>, 武田 篤<sup>4)</sup>, 中島健二<sup>5)</sup>, 長谷川一子<sup>6)</sup>, 小幡文弥<sup>7)</sup>, 川上秀史<sup>8)</sup>, 佐古田三郎<sup>9)</sup>, 山本光利<sup>10)</sup>, 服部信孝<sup>2)</sup>, 村田美穂<sup>11)</sup>

- 1) 神戸大 神経内科/分子脳科学,
- 2) 順天堂大 脳神経内科,
- 3) 筑波大 神経内科,
- 4) 東北大 神経内科,
- 5) 鳥取大 脳神経内科,
- 6) 国立病院機構相模原病院神経内科,
- 7) 北里大 臨床免疫,
- 8) 広島大 放射線分子疫学,
- 9) 国立病院機構刀根山病院,
- 10) 香川県立中央病院神経内科,
- 11) 国立精神・神経センター神経内科

パーキンソン病の、エクソンに存在する Rare ながら強い遺伝子リスクを発見するため、(1) 候補遺伝子のエクソンのサンガーシークエンスによる関連解析をおこなった。さらに、強い Rare Variant リスクは、家系に濃縮されていると思われるので、(2) 多発家系について、次世代シークエンサーによるエクソームシークエンス（全エクソン塩基配列の解読）を行った。(1) では、脂質代謝カスケードの遺伝子、および、パーキンソニズムを部分症として示す疾患の遺伝子、の原因変異についてサンガーシークエンスで検討したが、有意な関連を示す結果を得なかった。(2) では、試験的に、同胞例 2 検体について、次世代シークエンサーによる全エクソン解読を行った。参照配列へのマッピングと多型・変異の検出などのパーソナルゲノム情報解析を行い、検出した多型・変異から既知の多型・変異を引き算したところ、同胞に共通する新規の多型・変異を、321 個検出した。多発家系の次世代シークエンサー解析により候補遺伝子が絞り込まれたが、1つの小家系のみからでは、まだ候補が多すぎるので、今後、より多くの家系・検体を重ねていく必要がある。また、絞られた候補を孤発例で検証する（サンガー・次世代シークエンサー）ことにより孤発例への広がりをしらべ、さらに、自験のゲノムワイド関連解析データをつかうことにより、家族例・孤発例を統合したゲノム解析をおこなって、パーキンソン病遺伝子同定を目指す。

### 1. 候補遺伝子リシークエンスによるパーキンソン病の Rare Variant リスク探索

#### A. 研究目的

パーキンソン病 (PD) 患者の 90%以上は孤発性発症であるが、10%は家族性に発症する。家族性 PD 遺伝子としては、少なくとも 6 つの遺伝子が見つかった。孤発性 PD のリスク遺伝子（感受性遺伝子）は、*α-synuclein*, *LRRK2*, *PARK16*, *BST1*, *Tau*, *GBA* など確立されているが、これだけでは本症の遺伝背景は説明できず、まだ未知の PD 遺伝子が存在する。

脂質代謝異常症の 1 つである Gaucher 病（常染色体劣性遺伝性）家系内に PD 患者が多いことから、ユダヤ人の PD 患者で、Gaucher 病遺伝子 *GBA* の変異

のヘテロ保因者が有意に多く、*GBA* が PD のリスク遺伝子となることが報告された<sup>1)</sup>。また、Gaucher 病患者での PD 症状（パーキンソニズム）が確認されている<sup>2)</sup>。そこで、本研究において、他の脂質代謝異常症やパーキンソニズムを部分症状としてきたす疾患の原因遺伝子が、PD のリスク遺伝子となるかを検討した。

#### B. 研究方法

メンデル遺伝病である、脂質代謝異常症（GM1-gangliosidosis, Tay Sacks 病, Sandhoff 病,

表1.PD発症の疾患リスクとなるか検討した遺伝子およびエクソン

疾患	遺伝子名	検索したエクソン	病原アレルのカバー率*
<b>脂質代謝異常症</b>			
GMI-gangliosidosis	GLB1	2 (10)	48
Tay-Sacks	HEXA	6 (10)	85
Sandhoff	HEXB	7 (2), 11 (6), 13 (5)	29**
Fabry	GLA	1 (40), 2 (37), 3 (49), 4 (13), 5 (50), 6 (58), 7 (46)	82
Metachromatic leukodystrophy	ARSA	2 (5), 4 (12), 8 (15)	61
Krabbe	GALC	2 (5), 7 (7), 8 (7), 16 (2), 17 (5)	69
Niemann-Pick	NPC1	9 (11)	40
Adrenoleukodystrophy	ABCD1	1 (118), 5 (4)	39
<b>パーキンソニズムを部分症状としてもつ疾患</b>			
Wilson	ATP7B	8 (36), 13 (29)	60
Creutzfeldt-Jacob	PRNP	2 (58)	100
FTDP-17	MAPT	1 (5), 9 (11), 10 (19), 11 (4), 12 (9), 13 (5)	100**
Hallervorden-Spatz	PANK2	2 (25), 3 (17), 6 (5)	91**
Choreacanthocytosis	CHAC	34 (2), 37 (4)	31

カッコ内は、HGMDおよびdbSNPに記載されている変異および多型の数をしめす

\* 各疾患患者において、検索したエクソンの変異に含まれる病原変異の割合をしめす

\*\* 非日本人の病原変異の頻度データを参照

表2.リシークエンスによって検出された病原変異および多型

疾患	遺伝子	エクソン	dbSNP・HGMD No	種類	パーキンソン病群			対照群			P値
					変異・多型のアレルカウント	全アレルカウント	変異・多型のアレル頻度	変異・多型のアレルカウント	全アレルカウント	変異・多型のアレル頻度	
Sandhoff	HEXB	11	rs28942073/CM952224	Pro417Leu	7	928	0.00754	7	888	0.00788	0.934
Fabry	GLA	2	CM920310	Glu66Gln	6	789	0.00760	6	686	0.00875	0.808
			CM940850	Arg112His	1	790	0.00127	0	663	0.00000	0.359
Metachromatic leukodystrophy	ARSA	8	CM940112	Thr409Ile	1	996	0.00100	-	-	-	-
Krabbe	GALC	16	CM970569	Leu618Ser	5	938	0.00533	12	958	0.01255	0.097
Wilson	ATP7B	13	rs7325983	junction	21	954	0.02201	-	-	-	0.990*
Creutzfeldt-Jacob	PRNP	2	rs1799990/CM890104	Met129Val	27	886	0.02935	10	646	0.01548	0.059
			CM930600	Val180Ile	1	872	0.00115	2	784	0.00255	0.502
			rs1800014/CM984155	Glu219Lys	43	850	0.05059	29	800	0.03625	0.154
FTDP-17	MAPT	9	rs11568305	synonymous	16	1034	0.01547	-	-	-	-
			rs63751395	synonymous	4	984	0.00407	-	-	-	-

\* 対照群は、dbSNPに公表されている一般日本人集団のデータを参照し検定した

Fabry 病, Metachromatic leukodystrophy, Krabbe 病, Niemann-Pick 病, Adrenoleukodystrophy) と, パーキンソニズムを示す疾患 (Wilson 病, Creutzfeldt-Jacob 病, FTDP-17, Hallervorden-Spatz 病, Choreacanthocytosis) の原因遺伝子について, 文献, HGMD データベース<sup>3)</sup>, および dbSNP データベース<sup>4)</sup>を参考に, 各疾患の患者における頻度の高い変異を含む 34 個のエクソンと, これらに含まれる 714 個の既知の病原変異および多型を抽出した (表 1) .

これらのエクソンおよび変異・多型に関して, PD 患者 541 例 (孤発性発症 500 例, 家族性発症 41 家系 41 例) の遺伝子をリシークエンスした. シークエンスには, 3730xL (ABI 社) を用い, 標準的なゲノムシークエンスを行った. シークエンスデータから

の変異・多型情報の抽出には, Variant Reporter ソフトウェア version1.1 (ABI 社) を用いた. さらに, PD 群で検出された変異や多型に関して, dbSNP のアレル頻度情報やアミノ酸変化等を考慮し, 対照群での検討が必要と判断された変異・多型に関しては, 対照群 500 検体でのリシークエンスを行い, PD 群と対照群間について  $\chi^2$  検定を行った.

なお, ヒト遺伝子解析については, 倫理委員会の承認を得ており, プライバシーの保護, 人権擁護上等の問題について十分に配慮し, 個人情報の保管体制を整え, 文書でインフォームドコンセントの得られた試料を用い, 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」等関係法令を遵守した.

### C. 研究結果

PD 群でのリシーケンスの成功率は、平均 94% (80-98) であった。PD 患者 541 検体のリシーケンスで、下記の 7 つの遺伝子 (表 2), *HEXB* (rs28942073/CM952224, アレル頻度 0.00754), *GLA* (CM920310, 0.00760; CM940850, 0.00127), *ARSA* (CM940112, 0.00100), *GALC* (CM970569, 0.00533), *ATP7B* (rs7325983, 0.02201), *PRNP* (rs1799990/CM890104, 0.02935; CM930660, 0.00115; rs1800014/CM984155, 0.05059), *MAPT* (rs11568305, 0.01547; rs63751395, 0.00407) において、PD 群で既知の変異および多型が検出された。一方、残りの 6 つの遺伝子, *GLB1*, *HEXA*, *NPCI*, *ABCD1*, *PANK2*, *CHAC* では、検出されなかった。

CM940112 は、検出された既知の変異および多型がわずか 1 つであったので、これ以上検討しなかった。rs7325983 は、PD 群のアレル頻度と dbSNP に公表されている一般日本人のアレル頻度 (0.022) の間に、有意差が認められなかった ( $P = 0.990$ )。rs11568305 および rs63751395 は、同義置換であったので、病原性は低いと考えた。

そこで、これら以外の rs28942073/CM952224, CM920310, CM940850, CM970569, rs1799990/CM890104, CM930660,

rs1800014/CM984155 について、対照群 500 検体をリシーケンスしたところ、対照群でのアレル頻度は、それぞれ 0.00788, 0.00875, 0.00000, 0.01255, 0.01548, 0.00255, 0.03625 であった。アレル頻度について、患者対照群間で統計学的検討を行ったところ、有意水準は、それぞれ、 $P = 0.934$ , 0.808, 0.359, 0.097, 0.059, 0.502, 0.154 であった。

### D. 結論

本研究で検討した 714 個の変異および多型においては、アレル頻度に患者対照間で有意差を認めず、PD リスクは検出されなかった。このことは、本研究の 13 遺伝子が、PD リスクではないことを示唆しているのかもしれない。しかし一方で、本研究においては、既知の変異および多型のみしか検討できておらず、これら遺伝子における全く新規の変異が PD リスクとなっている可能性は否定できない。脂質代謝異常症のカスケードに関わる遺伝子群にリスクが検出されなかったことは、*GBA* の PD リスクが、脂質代謝カスケードの異常に起因するのではなく、*GBA* の変異による活性低下がもたらすグルコシルセラミドの蓄積こそが、PD リスクの原因であるとする最近の報告 (Mazzulli JR, *Cell* 146, 2011) と整合しているといえる。

## 次世代シーケンサーによる PD 多発家系のエクソームシーケンス(全エクソン塩基配列の解読)による PD 遺伝子同定へのアプローチ

### A. 研究目的

著しい進歩をとげている次世代シーケンサーのゲノム解読能を本症に応用。多発家系や血族婚例について、全エクソン 5000 万塩基の配列を読み解く。また、孤発性 PD について、数百検体のエクソーム解読による、大規模エクソーム関連解析を行うことにより、家族性 PD 遺伝子や強い PD リスク遺伝子 (Rare variant 等) を同定、パーキンソン病の遺伝背景を解明することを目指す。

本年度は、試験的に、多発家系の同胞発症例 2 検体 (図 1) について、次世代シーケンサーによる

全エクソン解読を行い、疾患原因となる変異がどの程度 1 家系で絞り込まれかを検討した。

### B. 研究方法

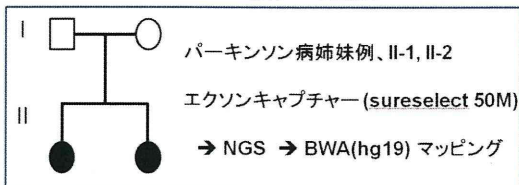
姉妹発症例の患者 2 症例 (II-1, II-2) のゲノム DNA を標準的な方法で抽出した。これらゲノム DNA から、SureSelect Human All Exon 50Mb (Agilent) を用いて、全エクソン (エクソーム) を抽出、次世代シーケンサー (Illumina 社、HiSeq2000) により全エクソームシーケンスを行った。シーケンスデータについて、reference ゲノム配列 (hg19)



に対して BWA ソフトウェアでマッピングを行い、GATK ソフトウェアで、参照配列との相違

(Alternative allele, ALT) を検出した。その後、dbSNP データベースに登録されている既知の SNP を取り除くことにより、新規の ALT を抽出した。

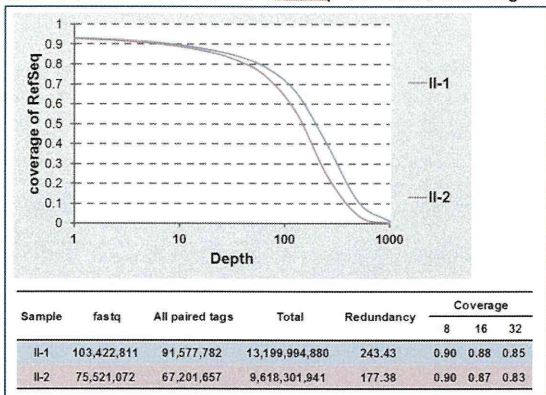
図1. エクソームシーケンスを行った同胞例



### C. 研究結果

2 検体のエクソーム解読データは、平均 depth がそれぞれ 243, 177 であった。また、RefSeq のエクソンの 87%以上の領域を coverage16 以上で被覆しており、十分な deep sequencing を達成、可及的に高精度のシーケンスデータを得ることができていると判断した(図 2)。

図2. エクソームシーケンスデータのRefseqエクソンに対するcoverage



新規の ALT は、II-1 で 690 個、II-2 で 694 個抽出した。本家系の原因変異は、患者で共通していると考えられるので、これら 2 検体の患者での共通 ALT の数を検討したところ、優性モデルで 295 個、劣性モデルで 20 個であった(図 3)。

図3. 同胞でみられた参照配列(Ref)との相違配列(ALT)と、同胞間で一致するALTの数の検討

	II-1	II-2	II-1	II-2	No of SNV
Ref/SNV	648	660	Ref/SNV	Ref/SNV	295
SNV/SNV	42	34	Ref/SNV	SNV/SNV	2
			SNV/SNV	Ref/SNV	4
			SNV/SNV	SNV/SNV	20
total	690	694	total		321

dbSNPにないSNVは、1検体あたり650個程度、抽出される

姉妹例であるので、SNVは約半分共有されている

### D. 結論

これらの中に、本家系の疾患原因変異が存在すると期待される。1つの小家系のみ、絞り込みがたらず疾患遺伝子に達せないが、こういった家系を多数重ね合わせるにより、家族性遺伝子や強い疾患リスクとなる Rare Variant を同定できると考えている。また、全エクソン塩基配列解読を孤発性 PD に応用することで、これまで技術的にアプローチの困難であった、Rare ではあるが強い PD リスクを同定できると推定された。

### F. 健康危険情報 なし

### G. 研究発表 1 論文発表

・ Taniguchi-Ikeda M et al, Pathogenic exon-trapping by SVA retrotransposon and rescue in Fukuyama muscular dystrophy. Nature 478:127-31, 2011

・ Sharma M et al, Role of sepiapterin reductase gene at the PARK3 locus in Parkinson's disease. Neurobiol Aging 32:2108.e1-5, 2011

・ Kuga A et al, Endoplasmic reticulum stress response in P104L mutant caveolin-3 transgenic mice. Hum Mol Genet 20:2975-83, 2011

・ Chihara N et al, Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. Proc Natl Acad Sci 108:3701-6.

・ Sun H et al, Genetic and clinical analysis in a Chinese parkinsonism-predominant spinocerebellar ataxia type 2 family. J Hum Genet 56:330-4, 2011

・ Kruger R et al, A large-scale genetic association study to evaluate the contribution of Omi/HtrA2 (PARK13) to Parkinson's disease. Neurobiol Aging 32:548.e9-548.e18, 2011

2. 学会発表 アメリカ人類遺伝学会、日本人類遺伝学会、日本分子生物学会

### H. 知的所有権の取得状況 なし

## ハンチントン病—新たな治療の開始

研究分担者 長谷川一子<sup>1)</sup>

研究協力者 横山照夫<sup>1)</sup>，堀内恵美子<sup>1)</sup>，公文綾<sup>1)</sup>，砂川恵理子<sup>1)</sup>

1) 国立病院機構相模原病院神経内科

### 研究要旨

欧米ではハンチントン病の症状コントロールにテトラベナジン TBZ が使用されている。この度、我が国でも本薬物の臨床試験が開始された。自験例につき良好な経過が得られているので、試験経過について報告する。自験3症例についてプロトコルに従い TBZ の投与を行った。症例は舞踏運動などの不随意運動と精神症状を認める3例で、1例で精神症状（人格変化）が目立った。TBZ は2症例で完了し、薬物投与量は100mg、75mgであった。運動症状の軽快が得られ、一例でアカシジアが発現したが、他に有害事象は無かった。薬物効果の発現は50mgを超えた頃から認められ、一例はこれに到達する以前に精神症状のために脱落した。直接比較は無いものの、従来の抗精神病薬よりも運動症状の抑制効果がより明らかであったが、精神症状のコントロールには若干作用が弱い可能性が示唆された。現在、長期薬物効果を検討するために継続投与中である。

### A. 研究目的

欧米ではハンチントン病 Huntington's disease: HD の治療にテトラベナジン tetrabenazine: TBZ が第一選択薬として用いられている。この度、わが国でも薬物の臨床試験が開始された。自験例につき TBZ 投与により、良好な経過が得られているので、試験経過について報告する。

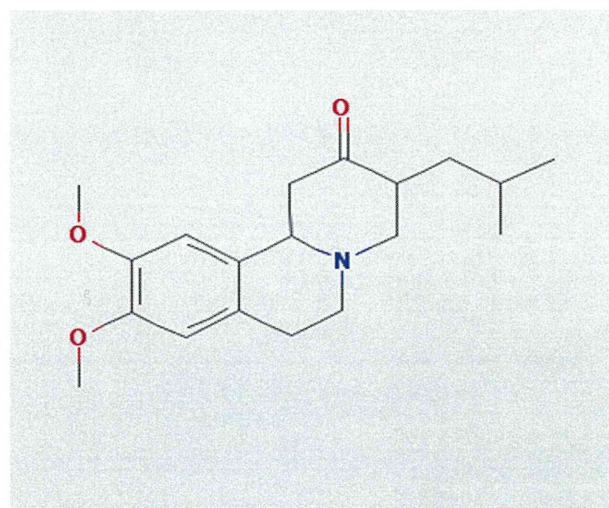
### B. 研究方法

当院通院中で、非定型もしくは定型抗精神病薬の中止が可能な HD 症例で、本臨床試験に参加することに同意をした3症例を対象とした。3症例は男性2例、女性1例で、3症例ともに舞踏運動を主体とする不随意運動と軽度の知的能力低下を認めた。うち、男性1例は精神症状（人格変化）が目立った。

TBZ は中枢神経内でモノアミン小胞トランス

ポーター-VMAT2 を特異的に阻害し、前シナプス小胞へのドパミン、ノルアドレナリン、セロトニンの取り込みを可逆的に抑制する。最近の海外学会での臨床試験結果からは、薬物中止により速やかに投与前の状態に復することが示されている。

図1. テトラベナジンの構造式



薬物動態では尾状核，被殻，側坐核に高い選択性を認める．タンパク結合率は高くなく，CYP 1A2，代謝物の $\alpha$ -ヒドロキシテトラベナジンはCYP 2D6，CYP3A4， $\beta$ -ヒドロキシテトラベナジンはCYP2D6で代謝される．T1/2は5~6時間で蓄積性は内とされる．海外ではハンチントン病，ジストニアなどでしようが認可されている．

TBZは海外のプロトコルを踏襲し，12.5mg→25mg→37.5mgと12.5mgずつ一週間毎に臨床症状の改善，もしくは最高投与量である100mgに達した場合をエンドポイントとした．評価項目はunified Huntington's disease rating scale:

UHDRS，Hamilton depression scale: HAM-D. アカシジア評価尺度，Japan Epstein sleepiness scale: J-ESS, コロンビア自殺評価スケール，有害事象，血圧，心電図，臨床検査である．

(倫理面への配慮)

臨床試験を開始する前に試験のプロトコルなどについてIRBによる審査をうけ，臨床検査施行の承認を受けた．それぞれの症例については本臨床試験の趣旨などを説明し，臨床試験に参加することに同意が得られた症例について，本臨床試験を行った．

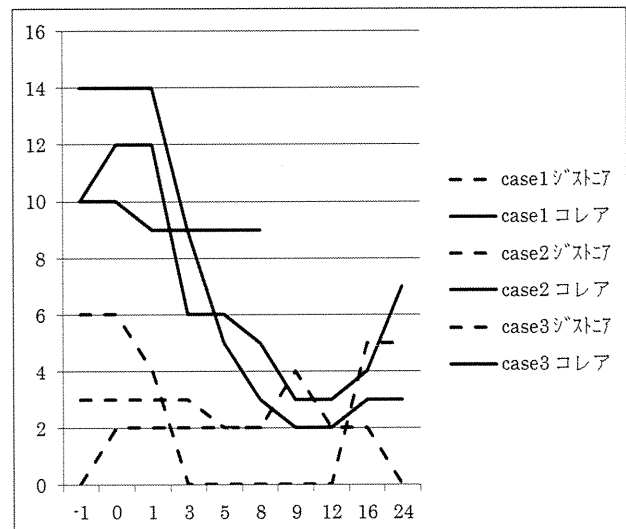
### C. 結果

TBZの投与を開始した当初は何らの変化もみられず，むしろ定型もしくは非定型抗精神病薬の中止に伴う精神症状の増悪が見られた．しかし，一日投与量が50mgに達した頃から不随意運動の軽快，精神症状の軽減が見られた．一例は50mgに達した時点で精神症状の増悪がみられ，臨床試験を本人の申し出により中止した．また，一症例でTBZ投与開始直後からアカシジアの訴えがあり，抗コリン薬の併用投与により症状は軽快した．

運動症状の経過については図2に示す．

図2に示す様に舞踏運動，ジストニアはTBZ投与により改善を認めた．しかし，HDの特性によるものと思われるが，検査施行日の環境要因など

図2. 3症例の臨床経過



実線が舞踏運動，破線がジストニアの経過を症例別に示す．舞踏運動の改善のほうが，ジストニアの改善に勝っている．

により不随意運動の程度は変化し，検査時に不随意運動が強度もしくは検査直後に不随意運動が増悪するなどの事象も観察された．

一方，発語，舌の運動，四肢の固縮，手や腕の随意運動，歩行，姿勢制御障害などの運動機能については増悪は無かった．ルリアについては薬理学的効果による精神症状の鎮静，もしくは抑制により低下する傾向もあり，日常動作の低下により一症例では臨床試験後にTBZを減量する必要があった．

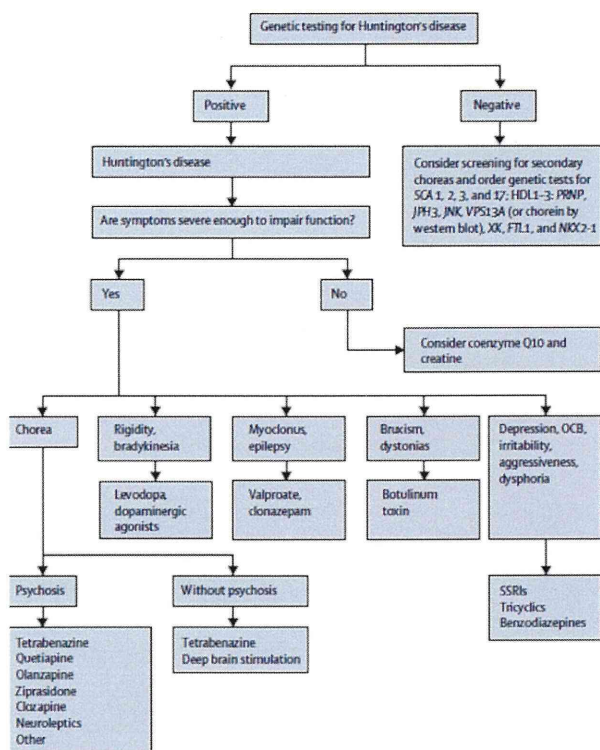
臨床試験を通して何らかの有害事象や臨床検査値，血圧，心電図には特記すべき事象は生じなかった．

### D. 考察

HDの治療としてわが国では定型，あるいは非定型抗精神病薬，抗グルタミン作用を期待してアママンタジン，抗不安および睡眠障害，てんかん発作にたいしてベンゾジアゼピンの投与がなされている．しかし，いずれも舞踏運動や精神症状をコントロールするに当たって効果は不十分であった．また，抗精神病薬投与を行う事により遅発

性ジスキネジアを発現することすら有り、海外でのTBZの有効性に関する報告を見るにつけ、わが国でのTBZの臨床導入が望まれていた。現在、コクランデータベースでもMestreら<sup>1)</sup>によりTBZの有効性に関する結論もあり、また、Jankovic<sup>2)</sup>による図3に示すような治療指針も見られ、さらにはKenneyら<sup>3)</sup>により長期TBZ治療の有効性も示されている。

図3. JankovicによるHD治療フローチャート



TBZ治療開始後、一日投与量が50mgに到達した頃から舞踏運動の改善が見られたが、海外文献をみてもほぼ同様の傾向と思われた<sup>4)</sup>。早期の漸増方法を速やかにする方策については、うつ病の発現、自殺企図の頻度の増加の可能性がある事により、勧められない。現に臨床試験終了後1週目に於いて、一症例で過鎮静状態となったため、TBZの減量を行っており、薬物の定常状態を見ていく上では一週間毎12.5mgの増量が望ましいといえる。

今回の臨床試験では特記すべき自験例では有害事象もなく終了した。全国で22症例の登録が

行われ、自験例とほぼ同様の状況との情報を得ている。早期にTBZがわが国でも臨床導入されることが望まれる。

### E. 結論

HDについてオーファンドラッグとしてのTBZの臨床応用にむけて臨床試験が開始された。自験3例を中心に報告した。TBZは舞踏運動の抑制に有用であった。

### 参考文献

1. Mestre t et al :Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington's disease. Cochrane database syst Rev 2009 Jul8: CD006456.
2. Jankovic J : Treatment of hyperkinetic movement disorders. Lancet Neurol 8:844-56,2009.
3. Kenney C, et al: Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. Mov Disord 22:193-97,2007.
4. Frank S : Tetrabenazine as anti-chorea therapy in Huntington disease: an open-label continuation study. Huntington study group/TETRA-HD investigators. Bio Med Central Neurology 9:62 2009.

### F.健康危険情報

なし

### G.研究発表

#### 1. 論文発表

1. 長谷川一子：ハンチントン病：update MDSJ letters 4：4-9, 2011.
2. Koshiba S, Tokuoka H, Yokoyama T, Horiuchi E, Ichinose H, Hasegawa K: Biopterin levels in the cerebrospinal fluid of patients with PARK8 (I2020T). J Neural

Transm 2011

3. Iida A, Takahasi T, Kubo M, Saito S, Hosono N, Ohnishi Y, Kiyotani K, Mushiroda T, Nakajima M, Ozaki K, Tanaka T, Tsunoda T, Oshima S, Sano M, Kamei T, Tokuda T, Aoki M, Hasegawa K, Mizoguchi K, Morita M, Takahashi Y, Katsuno M, Atsuta N, Watanabe H, Tanaka F, Kaji R, NakanoIm Kamatani N, Tsuji S, Sobue G, Nakamura Y, Ikegawa S: A functional variant in ZNF512B is associated with susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis in Japan. HMG 20:3684-3692. 2011.
4. 日本神経学会監修 「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会(長谷川一子): パーキンソン病治療ガイドライン 2011.医学書院 2011
5. 水野美邦, 近藤智善編集: よくわかるパーキンソン病のすべて 改訂第2版. 長谷川一子「早期パーキンソン病の治療。」 pp35-58,2011.永井書店

## 2.学会発表

1. Hasegawa K et al.: Autopsy proven Alzheimer disease case whose clinical diagnosis was CJD. Alzheimer's and Parkinson's diseases 211 Barcelona Spain March9-13, 2011.
2. Koshiha S, Hasegawa K: Marked differences in bipterin metabolism between park8 and sporadic Parkinson's disease. Alzheimer's and Parkinson's diseases 211 Barcelona Spain March9-13, 2011.
3. Hasegawa K, Horiuchi E, Yokoyama T: Regional cerebral blood flow in Parkinson's disease. 2<sup>nd</sup> world Parkinson Congress Sept28-Oct ,2010 Glasglw, Scotland.

4. 長谷川一子: よくわかる不随意運動の見方 第52回日本神経学会学術大会 病態から治療へー次の50年の進歩をめざしてー 2011.5. 18-20. 名古屋
5. 長谷川一子, 公文綾, 兼子絵理, 加川絵美, 横山照夫, 堀内恵美子, 北川長生, 川嶋乃里子: 自験パーキンソン病(PD)患者における非運動症状の実態調査ー精神症状を中心にー第52回日本神経学会学術大会
6. 長谷川一子: ジストニア総論. 第5回パーキンソン病・運動障害疾患コングレス
7. 長谷川一子: ハンチントン病. 第38回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー「難病創薬のビジネスモデルと可能性ー神経変性疾患を中心にー」

## 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 |

## 有棘赤血球舞踏病における神経変性の分子機構

研究分担者 佐野 輝<sup>2)</sup>

研究協力者 中村雅之<sup>1)</sup>，出口晃子<sup>2)</sup>

1) 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院メンタルケアセンター神経科精神科

2) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 精神機能病学分野

### 研究要旨

有棘赤血球舞踏病 (chorea-acanthocytosis; ChAc) は有棘赤血球症と Huntington 病類似の神経精神症状を呈する神経変性疾患であり、常染色体劣性遺伝形式を呈する。病因は VPS13A 遺伝子変異であり遺伝子産物 chorein の欠損が生じることによる。chorein の機能についてはいまだ明らかでなく、ChAc の分子病態も不明である。今回、脱共役剤 (CCCP) 添加によりミトコンドリア膜電位を消失させたところ、chorein 強制発現細胞では細胞死が抑制された。免疫沈降法や免疫染色により、CCCP 添加によるミトコンドリア障害を加えると、chorein は myosin や  $\beta$ -actin と結合が強まり、ミトコンドリアに集積することが示唆された。これらの結果から、chorein はミトコンドリアの品質管理に関わっている可能性があり、その機構が破綻することが ChAc の分子病態のひとつであることが示唆された。

### A. 研究目的

有棘赤血球舞踏病 (chorea-acanthocytosis; ChAc) は有棘赤血球症と Huntington 病類似の症状を呈する神経変性疾患であり、VPS13A 遺伝子変異を有し、常染色体劣性遺伝形式を呈する。VPS13A は約 250kb の遺伝子で 73 エクソンからなり、mRNA でも約 10kb あるためその解析には労を要す。これまでに我々が行ってきた遺伝子解析を含めて、変異は VPS13A 遺伝子上に点変異や CNV など多岐にわたり広範囲に存在することが示されている。遺伝子産物 chorein の推定分子量は約 360kDa であり大きなタンパク質であるが、赤血球膜などのウエスタンブロット行うことができた ChAc 患者全例で truncated protein を含めて chorein のバンドは認めておらず、ChAc では chorein が欠損していることが示されている。chorein は脳などの臓器に豊富に発現しているが、その詳細な機能についてはいまだ明らかでなく、ChAc の分子病態も不明である。近年、多くの神経変性疾患とミトコンドリア障害との関連が示唆されてきており、最近では常染色体劣性遺伝性若年パーキンソンニ

ズムの責任タンパク質である parkin とミトコンドリア障害との関連が注目されている。ミトコンドリア脱共役剤である carbonyl cyanide 3-chlorophenylhydrazone (CCCP) は培養細胞などに添加すると、ミトコンドリア膜電位を消失させ、細胞に対しミトコンドリア障害を与える。今回、我々は chorein を強制発現させた培養細胞が、CCCP によるミトコンドリア障害による細胞死を抑制することを見出し、chorein とミトコンドリア障害の関連を検討した。

### B. 研究方法

完全長 VPS13A cDNA をライゲーションした発現ベクターを培養細胞にトランスフェクションし、chorein-myc-Flag 安定発現細胞株を作成した上で以下の研究を行った。

1) Cell viability の解析

同細胞と Mock 細胞の培地に終濃度 5  $\mu$ M、10  $\mu$ M、20  $\mu$ M の CCCP を添加し、それぞれ添加後 1 時間、4 時間に cell viability を MTS アッセイにより解

析した。

## 2) 免疫沈降と質量分析

CCCP 添加前の細胞と添加後 1 時間経過した chorein-myc-Flag 安定発現細胞を用いて Tag タンパクの myc と FLAG の両抗体を用いて chorein の免疫沈降を行った。免疫沈降後、SDS-PAGE 展開し、クマシー染色を行い、CCCP 処理前後で染色性の異なるバンドを切り出し、質量分析によりそのバンドを構成するタンパク質を同定した。

## 3) 免疫蛍光染色

質量分析で同定されたタンパク質について、CCCP 添加前後で chorein-myc-Flag 安定発現細胞を用いて免疫蛍光染色を行い chorein の局在との関連の有無を観察した。また、同細胞についてミトコンドリア外膜に存在する Tom20 に対する抗体を用いて免疫染色を行い、CCCP 添加前後で chorein の局在との関連の有無を観察した。

## C. 研究結果

### 1) Cell viability

chorein 安定発現細胞は、5  $\mu$ M, 10  $\mu$ M および 20  $\mu$ M の CCCP を添加 1 時間後、4 時間後いずれにおいても mock 細胞と比較して cell viability が有意に高かった。

### 2) 免疫沈降と質量分析

CCCP 添加後前と添加後 1 時間に経過した chorein-myc-Flag 安定発現細胞について、抗 myc 抗体および抗 Flag 抗体を用いて chorein 免疫沈降を行った。沈降したタンパク質を SDS-PAGE 展開しクマシー染色を行ったところ、両抗体を用いた免疫沈降に共通して CCCP 添加後 1 時間の細胞に強く染まるバンドが 200kDa を超えるところと 40kDa と 50kDa の間に存在した。それぞれのバンドについて質量分析を行ったところ、200kDa を超えるバンドは non-muscle myosin heavy chain で

あり、40kDa と 50kDa の間のバンドが  $\beta$ -actin であることが同定された。

### 3) 免疫蛍光染色

non-muscle myosin heavy chain、 $\beta$ -actin および Tom20 と chorein の共在について免疫蛍光法によって確認したところ、non-muscle myosin heavy chain と chorein との共在が CCCP 添加後は添加前に比べて明らかに増加していた。また、CCCP 添加後は Tom20 と chorein の共在も増加していた。

## D. 考察

最近では、細胞に CCCP を加えると Parkin が細胞質からミトコンドリアに集積しマイトファジーを誘導することが証明されており、その機構が破綻することが神経変性の一つの原因であることが示唆されている。本研究において、chorein 安定発現細胞は CCCP を加えてミトコンドリア膜電位消失させ障害を加えても、cell viability が維持されており、CCCP によるミトコンドリア障害が誘導する細胞死が抑制されたことが示唆された。CCCP 添加前後で免疫沈降をおこなったところ、chorein 安定発現細胞において CCCP 添加後では non-muscle myosin と  $\beta$ -actin のバンドが強く染まり、それらとの免疫染色では chorein との共在が増えており、ミトコンドリア障害が生じたときに myosin や  $\beta$ -actin との結合が強まることが示唆された。また、ミトコンドリア外膜に存在する Tom20 と chorein の共在も増加しており、ミトコンドリア障害により、chorein の一部はミトコンドリアに集積することが示唆された。これらの結果から、chorein はミトコンドリアの品質管理に関わっている可能性があり、その機構が破綻することが ChAc の分子病態のひとつである可能性が示唆された。

## E. 結論

CCCP を添加することによりミトコンドリア膜電

位を消失させる障害を加えると、chorein は myosin や actin などとの結合を深め、ミトコンドリアに集積し、ミトコンドリア膜電位消失による細胞死を抑制することが示唆された。本研究の結果から、chorein も parkin のようにミトコンドリアの品質管理に関わり、ChAc の神経変性の分子機構にミトコンドリアの品質管理異常が関連する存在が示唆された。

2.実用新案登録  
なし

3.その他  
なし

## F.健康危険情報

なし

## G.研究発表

### 1. 論文発表

Tomiyasu A et al. Novel pathogenic mutations and copy number variations in the VPS13A Gene in patients with chorea-acanthocytosis., Am J of Med Genet. Part B, Neuropsychiatric genetics 156, 620-631 (2011).

Shimo H et al. Comprehensive analysis of the genes responsible for neuroacanthocytosis in mood disorder and schizophrenia., Neuroscience Res 69, 196-202 (2011).

### 総説

富安昭之、中村雅之、佐野 輝、有棘赤血球舞踏病におけるVPS13A遺伝子のコピー数変異、生体の科学 62巻6号, 560-564 (2011)

### 2.学会発表

佐野輝:「舞踏病原因遺伝子 VPS13A 変異による精神障害発症機構」第 54 回日本神経化学会年会 シンポジウム「精神障害の新規分子についてー最近の知見からー」、石川、2011 年 9 月

## H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

### 1.特許取得

なし



## 鳥取県における前頭側頭葉変性症の患者数調査

研究分担者 中島健二<sup>1)</sup>

研究協力者 和田健二<sup>1)</sup>，中下聡子<sup>1)</sup>，伊藤 悟<sup>1)</sup>，山脇美香<sup>1)</sup>，渡辺保裕<sup>1)</sup>  
渡辺 憲<sup>2)</sup>，日笠親積<sup>3)</sup>，楠見公義<sup>4)</sup>，高田 照男<sup>5)</sup>，廣江ゆう<sup>6)</sup>

1) 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，2) 渡辺病院  
3) ウェルフェア北園渡辺病院，4) 山陰労災病院，5) 西伯病院，6) 養和病院

鳥取県におけるFTLD患者数を把握するため神経内科および精神科を標榜する医療機関に対して調査を行った。66例がFTLDと診断され、サブタイプは前頭側頭型認知症（FTD）が62例，進行性非流暢性失語症（PNFA）3例および意味性認知症（SD）1例であった。FTDのうち，運動ニューロン疾患を伴うFTDが5例でFTDP-17が1例であった。2011年10月の鳥取県人口を基に10万人あたりの粗有病率は，全人口では11.2/10万人（95%信頼区間=8.8~13.6）であった。我が国の人口を基準とした訂正有病率は9.5/10万人であり，我が国のFTLD患者数は1万2000人と推計された。

### A. 研究目的

前頭側頭葉変性症（FTLD）は，大脳前方部（前頭葉と側頭葉前方部）に限局した脳萎縮を特徴とし，臨床的には，人格変化，無関心，脱抑制，行動異常や失語症を主徴とする神経変性疾患を包括する疾患概念であるが，我が国におけるFTLDに関する地域疫学的検討は少なく，鳥取県においてFTLDの患者数を調査した。

### B. 研究方法

2010年8月に鳥取県全域および島根県東部地域の医療機関47施設（精神科・神経内科）に対して，FTLD患者の診療歴の有無についての一次調査アンケートを実施した。その後，診療歴のある医療機関に対して臨床症状，画像検査を含む検査所見および臨床経過についての二次調査を行った。同意が得られた医療機関については神経内科専門医が直接患者を診察し診断した。

（倫理面への配慮）

鳥取大学医学部倫理委員会の承認を得た後，「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して本研究を実施した。本研究への参加者および調査機関に対して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

### C. 研究結果

#### 1) FTLD 患者数

2011年10月時点でFTLDと診断された患者は66例であり，その内訳は前頭側頭型認知症（FTD）が62例（男性23例/女性29例，平均年齢76.5±11.0歳），進行性非流暢性失語症（PNFA）3例（男性1例/女性2例，71.7±8.1歳），意味性認知症（SD）1例（男性1例，72歳）であった。FTDのうち，運動ニューロン疾患を伴うFTDが5例（男性1例/女性4例，65.8±14.3歳）で，FTDP-17が1例（女性1例，50歳）であった。

65歳未満の初老期においては加齢による患者数の増加傾向はなかった。65歳以上の高齢期においては，FTLD患者数は年齢と共に増加傾向で75~79歳がピークとなり，80歳~84歳で有病率は減少するものの85歳以上では再び有病率が増加していた。性差については，初老期では男性1例，女性7例と女性が多い傾向にあったが，老年期では男性25例，女性33例であり，初老期ほど性差は目立たなかった（図1）。

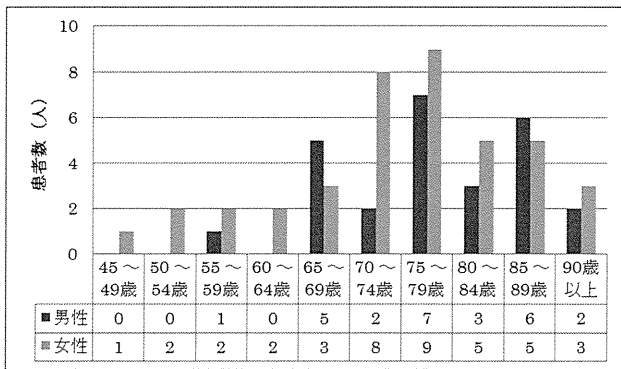


図 1. 年代・性別のFTLD患者数

## 2) 有病率の検討

2011年10月の鳥取県人口を基にした10万人あたりの粗有病率は、全人口では11.2/10万人(95%信頼区間=8.8~13.6)で、45歳人口では20.7/10万人(95%信頼区間=15.7~25.8)であった。45~65歳未満の初老期の有病率は5~10/10万人であり、65歳~85歳未満では15~50/10万人、85歳以上では40/10万人以上となり、特に男性の有病率は100/10万人を超えていた(図2)。

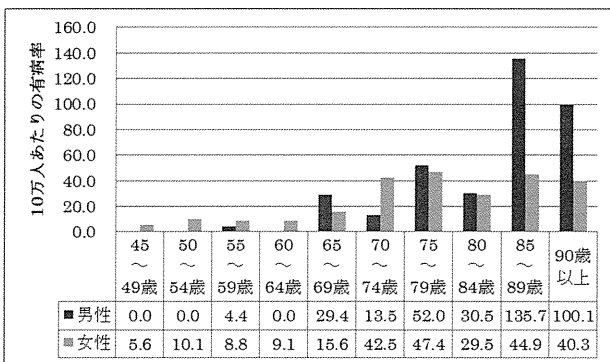


図 2. 10万人あたりのFTLD有病率

## 3) 全国患者数推計

我が国の人口を基準とした訂正有病率は、全人口では9.5/10万人、45歳以上人口では19.4/10万人であった。この結果を基にした我が国のFTLD患者数はおよそ1万2000人と推計された。

## D. 考察

鳥取県の医療機関に対して行ったFTLD患者数調査を行い66例の患者数がFTLDと診断されており、粗有病率は全人口10万人あたり11.2人

(95%信頼区間=8.8~13.6)であった。これは、英国やオランダにおけるFTLD有病率調査とほぼ同等であり、我が国のFTLD患者は欧州と同定の存在するものと思われる。家族歴を有する症例は3例(4.5%)であった。英国やオランダでは30%~40%が家族歴を有しているのと比較すると、我が国では家族歴は少なく、遺伝的背景因子は海外と異なる可能性が示唆された。

FTLD 亜型については、FTD患者が大多数を占め、言語症状を主徴とするPNFA患者とSD患者は合わせて4例であった。我が国の医療機関の外来患者を対象とした調査ではPNFA患者とSD患者を合わせた患者数はFTD患者数とほぼ同等とする報告がある。既報に比べ本調査でのPNFA患者とSD患者数は少なく、見逃し症例の存在が示唆される。

本調査の運動ニューロン疾患を伴うFTDは5例であった。これらの症例は運動症状と認知症状がほぼ同時期に発症した症例である。実臨床において発症当初は明らかな認知機能障害は認めないが、進行期において経過とともに疎通性が低下し認知機能低下が疑われる筋萎縮性側索硬化症例を経験する。運動機能の低下が著しく、人工呼吸器を装着した症例の認知機能の評価が困難であり、今後、このような症例の臨床評価法や評価基準の開発が望まれる。

FTLD患者は運動症状が前景の場合には神経内科に、精神症状や行動症状が前景の場合には精神科を主に受診する傾向にある。精度の高い調査には、神経内科と精神科の連携が重要であり、共通のコンセンサスを基に診断をする必要があるが、我が国独自のFTLD臨床診断基準はなく、整備が必要と思われる。また、病理学的確定診断を基にした調査も課題である。

## E. 結論

我が国のFTLD患者数は1万2000人と推計された。今後においては、我が国独自の診断基準を整備し、診断精度の高い上質の疫学調査が望まれる。

## F.健康危険情報

なし.

## G.研究発表

### 1.論文発表

- 1) Uemura Y, Wada-Isoe K, Nakashita S, Nakashima K. Mild parkinsonian signs in a community-dwelling elderly population sample in Japan. J Neurol Sci. 2011;304(1-2):61-6.
- 2) Nomura T, Inoue Y, Kagimura T, Uemura Y, Nakashima K. Utility of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ) in Parkinson's disease patients. Sleep Med. 2011;12(7):711-3.

### 2.学会発表

- 1) 中下聡子, 和田健二, 植村佑介, 山脇美香, 中島健二. 地域住民におけるパーキンソニズムの原因疾患についての検討. 第52回日本神経学会学術大会, 名古屋, 平成23年5月18日~20日
- 2) 和田健二, 植村佑介, 中下聡子, 山脇美香, 田中健一郎, 中島健二. 地域住民における主観的もの忘れの検討. 第52回日本神経学会学術大会, 名古屋, 平成23年5月18日~20日
- 3) 中下聡子, 和田健二, 田中健一郎, 植村佑介, 山脇美香, 中島健二. 地域住民における認知症と運動機能の関連性の検討. 第30回日本認知症学会学術集会. 東京, 平成23年11月11日~13日
- 4) 和田健二, 中下聡子, 山脇美香, 植村佑介, 田中健一郎, 中島健二. 地域住民における健忘型軽度認知障害の検討. 第30回日本認知症学会学術集会. 東京, 平成23年11月11日~13日

## H.知的所有権の取得状況 (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.

## 脳幹および脊髄において Optineurin 陽性封入体を伴う

### 運動神経変性を認めた HMSN-P の 1 例

研究分担者 梶 龍児<sup>1)</sup>

研究協力者 藤田浩司<sup>1)</sup>，佐光 亘<sup>1)</sup>，前田耕司<sup>1)</sup>，後藤 恵<sup>1)</sup>，和泉唯信<sup>1)</sup>，  
吉田眞理<sup>2)</sup>，橋詰良夫<sup>3)</sup>，祖父江 元<sup>4)</sup>

1) 徳島大学大学院 臨床神経科学，2) 愛知医科大学 加齢医科学研究所  
3) 福祉村病院 長寿医学研究所，4) 名古屋大学大学院 神経内科学

#### 研究要旨

Proximal-dominant hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN-P) は近位筋優位の筋萎縮、筋力低下、線維束性収縮、感覚障害を呈する常染色体優性遺伝性疾患であるが、HMSN 2 型や家族性 ALS との異同が議論されてきた。今回、滋賀型 HMSN-P の 1 剖検例で神経変性の分布を解析し、脳幹・脊髄の運動および感覚神経において Optineurin、TDP-43 陽性封入体を伴う変性を認めた。従って HMSN-P は sensory neuronopathy を伴う家族性運動ニューロン病と捉えることができる。

#### A. 研究目的

Proximal-dominant hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN-P) は近位筋優位の筋萎縮、筋力低下、線維束性収縮、感覚障害を呈する常染色体優性遺伝性疾患であり、沖縄と関西（滋賀）の家系が報告されている。本疾患は新規の HMSN として報告されたが、HMSN2 型や家族性 ALS との異同が議論されてきた。HMSN-P の 1 剖検例において、脳幹を含めた神経変性の分布を解析し、ALS に共通する病理所見を得たため報告する。

#### B. 研究方法

症例：患者は関西型 HMSN-P 家系の発端者男性（家系 1 IV:25）。51 歳歩行障害で発症し、約 10 年の経過で臥床状態となり、64 歳で入院した。入院後、嚥下障害のため経管栄養開始。神経学的所見では顔面・軟口蓋・胸鎖乳突筋の筋力低下、舌萎縮、近位優位の四肢筋力低下・著明な線維束性収縮、深部反射消失、両側 Babinski 徴候陽性、振動覚・位置覚の著明低下を認めた。

血液・生化学検査では CK 値約 500～1,000 IU/l と軽度上昇以外に特記所見なし。神経伝導検査では運動神経伝導速度正常、複合筋活動電位低下、腓腹神経で感覚神経活動電位は誘発されなかった。針筋電図では罹患筋で late recruitment, long duration の電位を認めた。中枢運動伝導時間は正常範囲。既知の HMSN、ALS 関連遺伝子 (SOD1, TDP-43, FUS, Optineurin [OPTN] を含む) に変異を認めなかった。67 歳で肺炎のため死亡し剖検を行った。

#### (倫理面への配慮)

本研究は徳島大学病院倫理委員会の承認を得て行われた。研究に関する同意を患者の家族から書面で得た。患者の特定につながるような個人情報は秘匿した上で研究成果を発表した。

#### C. 研究結果

神経病理学的所見：(肉眼所見) 脳重 1300 g、大脳は外表からは粗大病変を認めず。脳幹では黒質・青斑核の色調は比較的保たれ、橋底部に小梗塞を認