

Murayama, Garth A. Nicholson, Hidefumi Ito, Gen Sobue, Masanori Nakagawa, Ryuji Kaji and Shoji Tsuji. The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P). *Am J Hum Genet*. 2012; 91(2) 320-329

3. Sako W, Ito H, Yoshida M, et al. Nuclear factor kappa B expression in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis and hereditary amyotrophic lateral sclerosis with optineurin mutations. *Clin Neuropathol*. Nov-Dec 2012;31(6):418-423.

4. Okita S, Morigaki R, Koizumi H, Kaji R, Nagahiro S, Goto S. Cell type-specific localization of optineurin in the striatal neurons of mice: implications for neuronal vulnerability in Huntington's disease. *Neuroscience*. Jan 27 2012;202:363-370.

5. Ito H, Nakamura M, Komure O, et al. Clinicopathologic study on an ALS family with a heterozygous E478G optineurin mutation. *Acta Neuropathol*. Aug 2011;122(2):223-229.

6. Fujita K, Yoshida M, Sako W, et al. Brainstem and spinal cord motor neuron involvement with optineurin inclusions in proximal-dominant hereditary motor and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Dec 2011;82(12):1402-1403.

7. Maruyama H, Morino H, Ito H, et al. Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*. May 13 2010;465(7295):223-226.

2.学会発表

WFN Research Group on Motor Neuron Diseases and Amyotrophic Lateral Sclerosis Workshop, Chicago April 12.2012, Sheraton Chicago Hotel & Towers

梶 龍兒、森田光哉、瓦井俊孝、森垣龍馬、藤田浩司、野寺裕之。和泉唯信、後藤 惠、中野今治 TFG 変異による運動ニューロン死のメ

カニズム 第 54 回日本神経学会学術大会
2013

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

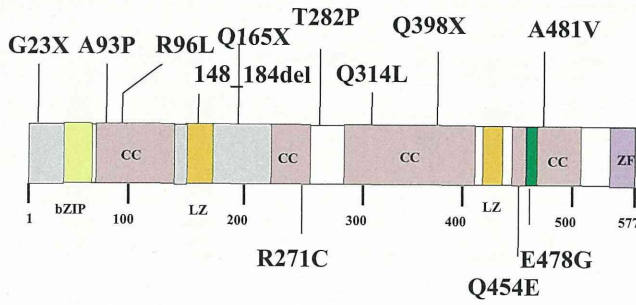
1.特許取得 無

2.実用新案登録 無

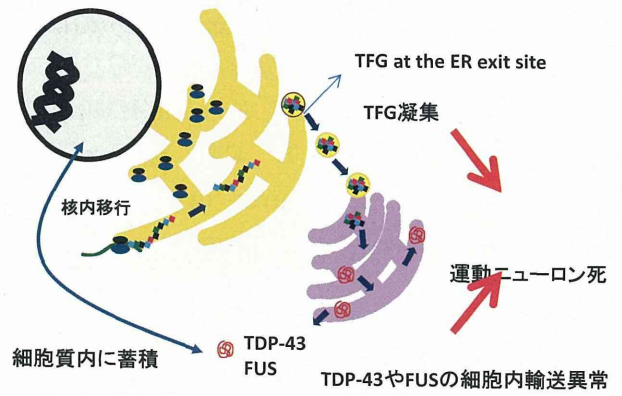
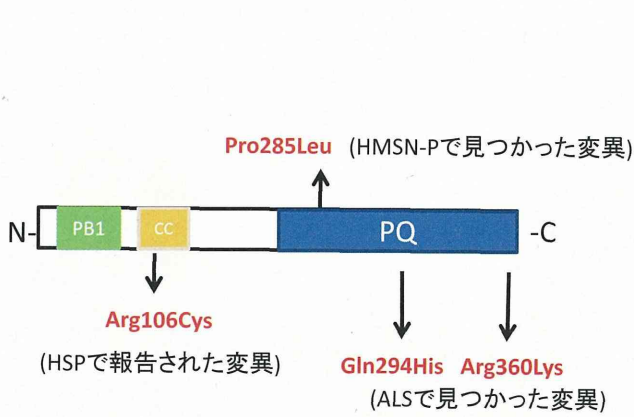
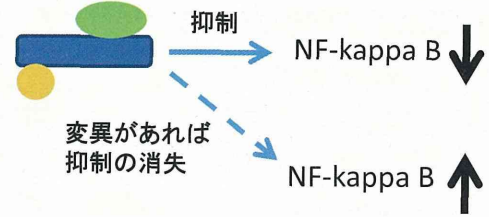
3.その他 無

新規運動ニューロン病の原因遺伝子OPTNとTFGの発見

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班
 研究分担者: 梶 龍児
 所属機関名: 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



OPTN-Rab8-htt 複合体



神経変性疾患に関する調査研究
研究代表者 中野 今治 東京都立神経病院

研究要旨

パーキンソン病（PD）患者の問題症状のうち、①姿勢異常、②幻覚、妄想への対処法構築に向けた臨床研究を行った。①については発現機序解明の一端として危険因子を検討した。②についてはより良き治療検討の一助としてアリピプラゾールの治療効果を多施設共同で検討した。①の方法であるが、40歳から80歳、Hoehn and Yahr 重症度 1-4 の患者 356 例を対象に前屈姿勢、側屈姿勢、首下がりの程度と頻度を評価した。②は幻覚、妄想を有する PD 患者 24 例にアリピプラゾール 1 日 3mg を連日眠前投与し、投与前、投与開始後 2, 4, 12 週後の認知機能、運動障害、精神症状の変化を評価した。①の結果であるが、PD 患者ではその重症度と比例して各姿勢異常の頻度、程度が増した。危険因子には高齢、PD 重症度、認知機能障害などが挙げられた。②の結果、24 例中 9 例が 12 週以内にアリピプラゾールを中断した。8 例は PD 症状、1 例は精神症状悪化が原因であった。継続 15 例では、精神症状が有意に改善し、運動症状には変化なかった。アリピプラゾールは PD 精神病治療を計画する際に使用を考慮されるべき薬物の一つと考えられた。

研究分担者：柏原 健一

所属機関名：財団法人操風会 岡山旭東病院
神経内科

A. 研究目的

パーキンソン病（PD）患者は振戦、無動、固縮、姿勢反射障害などの中核症状以外にも、多数の運動、非運動症状を呈す。姿勢異常、幻覚、妄想は高頻度に出現する問題症状であるが、満足のできる治療法は知られていない。本研究では①姿勢異常、②幻覚、妄想に焦点を当て、①の発現危険因子を検討した。②に対する第1の対処法は投与中の抗PD薬の減量や変更、第2はコリンエステラーゼ阻害薬など抗認知症薬の併用である。これらが奏功しない場合や抗PD薬減量によりパーキンソン症状が悪化する場合には抗精神病薬の使用が必要となる。この際用いる抗精神病薬として一般には運動障害を悪化させにくいクロザピンが推奨されている。しかし、顆粒球減少症を生じるために厳密な血液検査によるフォローが要求され、臨床的には使いにくい。第2選択薬として日本神経学会によるPD治療ガイドライン2011では、2重盲検試験による検討の多いクエチアピンが推奨されているが、有効との報告には乏しい。そこで、比較的パーキンソン症状を悪化させにくいと考えられるアリピプラゾールの抗幻覚、妄想作用を検討した。

B. 研究方法

研究①：2010年1月から3月までの3ヶ月間に岡山旭東病院を受診した特発性PD患者のうち、40歳

から79歳、Hoehn and Yahr 重症度 1-4、定位脳手術の既往なく、過去に姿勢に異常を生じるような他の疾患や脊椎手術の既往がない者を対象とした。これら患者の姿勢異常のうち前屈姿勢、側屈姿勢、首下がりを評価基準はMDS-UPDRS Part3の尺度に準じ0-4段階に評価した。安静臥位で姿勢異常が補正されない患者は検討から除外した

研究②：対象は共同研究者の施設を含む4施設に通院するPD患者のうち、幻覚、妄想を呈し、抗PD薬の調整で改善しないか、調整が待てない患者である。これら24症例に同意を得た後、アリピプラゾール1日3mgを眠前投与した。症状や副作用の経過により増減した。投与前、2, 4, 12週後の精神症状、運動症状をそれぞれClinical Global Impression (CGI)-severity rating scale、Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)で評価した。

①、②の研究開始に先立ち、倫理委員会の承認を得た。

C. 研究成果

研究①において、PD患者はその重症化と比例して姿勢異常の頻度、程度が増した(図1)。危険因子(表1)には女性、高齢、PD重症度、認知機能低下、投薬量などが挙げられた。

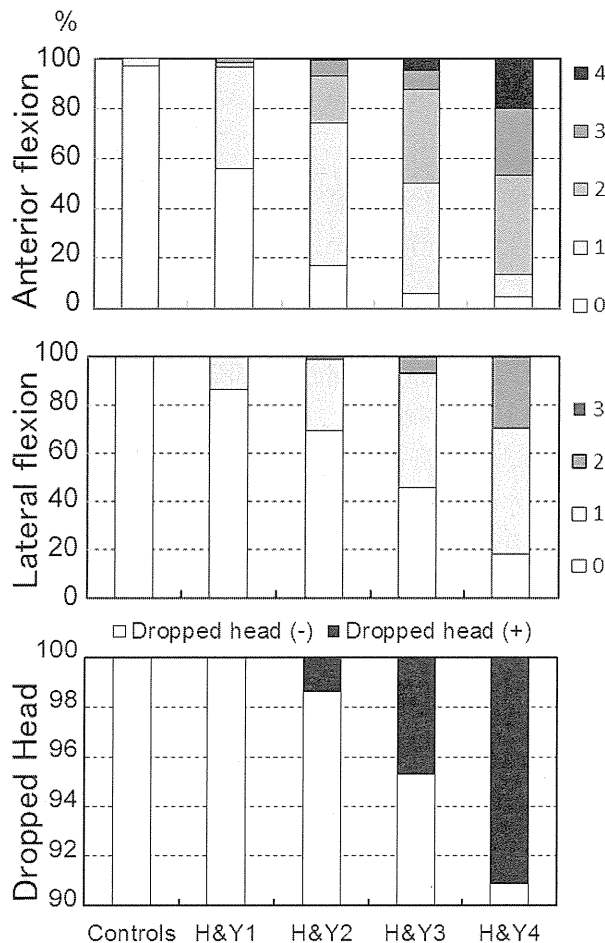


図1 パーキンソン病重症度と各種姿勢異常の重症度別頻度

研究②では24例が登録された。内訳は男13、女11、平均年齢72.4歳、平均罹病期間9.4年、ヤール重症度2~5、MMSE15~30点、FAB4~15点であった。この24例中9例は投与3か月以内に運動症状(8例)ないし精神症状(1例)の悪化を生じ、試験を中断した。中断群と継続群間で年齢や重症度に関わる臨床特性を表1に示した。継続群で年齢が高く、罹病期間が長く、ADLスコアが低い傾向がみられたが、それ以外には2群間に差異はなかった。

表1. 各姿勢異常と、臨床データとの相関

	前屈	側屈	首下がり
性差 (男<女)	$\chi^2 = 13.927^{**}$	$\chi^2 = 2.012$	$\chi^2 = 1.124$
年齢(歳)	$\rho = 0.268^{**}$	$\rho = 0.272^{**}$	$\rho = -0.074$
発病年齢 (歳)	$\rho = 0.79$	$\rho = 0.092$	$\rho = 0.003$
罹病機関 (年)	$\rho = 0.406^{**}$	$\rho = 0.3236^{**}$	$\rho = 0.089$
ヤール 重症度	$\rho = 0.551^{**}$	$\rho = 0.441^{**}$	$\rho = 0.164^{**}$
MMSE	$\rho = -0.277^{**}$	$\rho = -0.227^{**}$	$\rho = -0.052$
腰痛	$\rho = 0.298^{**}$	$\rho = 0.268^{**}$	$\rho = 0.065$
レボドパ換 算投与量	$\rho = 0.478^{**}$	$\rho = 0.402^{**}$	$\rho = 0.181^{**}$

χ^2 : by Mantel-Haenszel test with adjustment for inter-group disease severity

ρ : Spearman's rank correlation coefficient

*: $p < 0.05$

** : $p < 0.01$

精神症状への有効性であるが、BPRSスコアの変化を図2に示した。継続群ではいずれも4週までに有意な精神症状の改善が認められた。幻覚、妄想消失以外の改善点として、3例で意欲改善が認められた。運動症状の変化は図3に示した。継続群においては運動症状の悪化は見られなかった。図4には Schwab & England ADLスコアの変化を示したが、有意な変動は見られなかった。有害事象として運動障害の悪化が9例(8例はこのため投薬中断)、精神症状の悪化が1例(このため投薬中断)、不眠が3例、日中過眠1例、流涎増加3例、体重増加2例、過食1例、結膜乾燥1例、肺炎+S-状結腸捻転が1例に認められた。

表 2. 中断群、完遂群間における臨床徴候の差異

	継続群 (n=15)	中断群 (n=9)	有意差
年齢(歳)	71.4±5.7	74.0±8.5	ns*
男性%	53.3%	55.6%	ns**
罹病月数	102±55	129±61	ns*
MMSE	24.5±2.4	22.0±4.4	ns***
FAB	8.8±3.8	9.3±4.3	ns***
UPDRS II+III	42.8±21.8	48.3±21.1	ns***
H&Y 重症度	2.6 (2-4)	3.2 (2-5)	ns***
ADL ¹	78.7±19.6	64.4±20.1	ns***
BPRS	38.7±8.5	41.1±13.1	ns***
CGI-S	5.3±1.2	4.2±1.3	ns***

¹ Schwab & England ADL score

*:分散分析, **; χ^2 テスト, ***; Mann-Whitney U-test

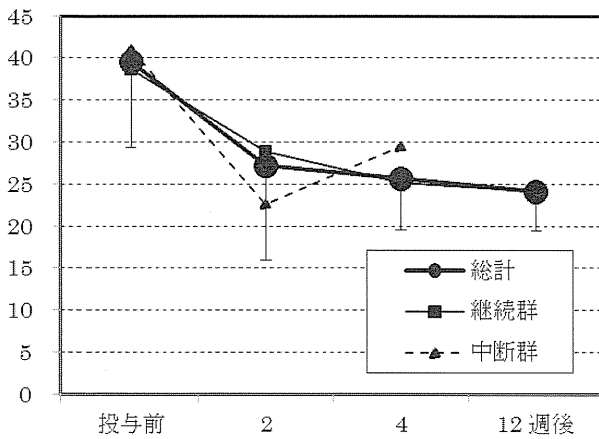


図 2. BPRS スコアの変化

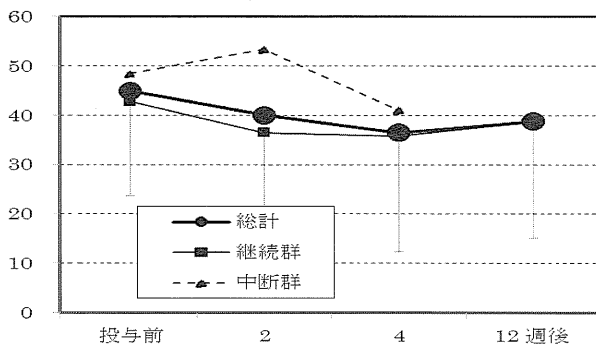


図 3. UPDRS II+III スコアの変化

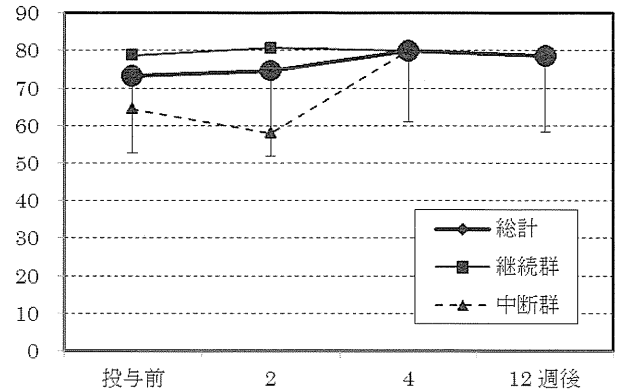


図 4. Schwab & England ADL スコアの変化

D. 考察

研究①: 姿勢異常は前屈、側屈の頻度が高く、首下がりは少数であった。姿勢異常の背景として高齢、PD 重症化が挙げられた。重症化に伴う筋緊張の亢進が姿勢異常を生じる可能性が考察された。

研究②: アリピプラゾールは約 2/3 の症例で PD 症状を悪化させることなく、幻覚、妄想を改善した。PD 症状を悪化させ易い臨床徴候は明らかでなく、予測は困難であったが、高齢、PD 重症度などが危険因子と考えられた。一方で、幻覚、妄想の改善効果は高いと考えられた。従って、先ず使用し、運動症状の悪化があればすぐ中止するような対処が実用的と考えられた。一方、投与を継続できる患者では精神症状改善が期待できると考えられた。

E. 結論

研究①: 筋緊張緩和で姿勢異常が改善できる可能性がある。

研究②: アリピプラゾールは約 1/3 の PD 患者で運動症状、精神症状の悪化を生じ、投薬継続が困難となる。投与継続可能症例では、幻覚、妄想の改善が期待できる。

F. 臨床現場等への研究成果の活用

研究①: 姿勢異常改善に筋緊張緩和が有用な可能性が示唆される。

研究②: 幻覚、妄想に悩まされる PD 患者のうち、抗 PD 薬や抗認知症薬の調整で改善しない症例に対し、クエチアピンに次ぐ有用性が期待できる抗精神病薬となる可能性がある。クエチアピンと比べ、欠点はパーキンソン症状の悪化例があること、利点は

糖尿病合併患者でも使用できること、過眠発現作用が軽いことである。有効性の優劣は今回の結果からはつけられないが、クエチアピンよりも改善率が良い可能性がある。

G. 健康危険情報

アリピプラゾールは1/3の症例でPD運動症状ないし精神症状を悪化させた。

H. 研究発表

1. 論文発表

Kashihara K. Postural disorders in Parkinson's disease: clinical characteristics, frequency, pathophysiology and management. Neurodegenerative Disease management 2012; 2:577-588.

Kashihara K, Imamura T. Clinical correlates of anterior and lateral flexion of the thoracolumbar spine and dropped head in patients with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2012;18:290-293.

Kashihara K, Imamura T. Frequency and clinical correlates of retrocollis in Parkinson's disease. J Neurol Sci 2013;324:106-108.

2. 著書

みんなで学ぶパーキンソン病. 南江堂, 東京, 2013.

3. 学会発表

柏原健一ほか. 進行期パーキンソン病患者における頸部後屈の頻度と背景. .第5回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス. 東京, 2011.

Kashihara K, Imamura T. Retrocollis develops in the end stage Parkinson's disease. 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Dublin, Ireland, 2012.

Kashihara K. Surface electromyogram of neck extensor and flexor muscles in Parkinson patients with antecollis and retrocollis. 16th Congress of the European Federation of Neurological Societies. Stockholm, Sweden, 2012.

柏原健一ほか. 初診時うつを呈するパーキンソン病

患者への L-dopa の効果. 第6回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス. 京都, 2012.

Kashihara K, et al. Chronic abdominal pain in Parkinson's disease. 9th international congress on mental dysfunction and other non-motor dysfunctions in Parkinson's disease and related disorders. Seoul, Korea, 2013.

Kashihara K, et al. Effect of levodopa on depression in de novo patients with Parkinson's disease. 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Sydney, Australia, 2013.

Kashihara K. Dropped head syndrome in Parkinson's disease. 3rd World Parkinson Congress. Montreal, Canada, 2013.

Kashihara K, et al. Effect of aripiprazole on hallucinations and delusions in patients with Parkinson's disease - results of an open-labeled multicenter study. XX World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders. Geneva, Swiss, 2013.

柏原健一. パーキンソン病の幻覚、妄想に対するアリピプラゾールの効果—多施設共同試験. .第7回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス. 東京, 2013.

神経変性疾患に関する調査研究

研究代表者 中野 今治 東京都立神経病院

研究要旨

我々は、1) 変異型 SOD1 (mSOD1) トランスジェニック (Tg) マウスモデルを用いた解析により、①脊髄運動ニューロンでは heat inducible factor-1 α の細胞質核移行障害が核膜孔で生じることが臨床症状発現に先行する早期の変性所見であること、②病期進行とともに connexin gap junction を介するグリア細胞間情報伝達の破綻が生じること、③舌下神経切断を行った結果から、ミクログリアと T 細胞による神経保護機能が低下していることを明らかにした。さらに 2) 本邦初となる senataxin 遺伝子新規ヘテロ変異 (R2136C) を有する ALS4 家系の臨床的特徴と免疫療法への反応性、3) 世界で 3 例目の剖検例を含む facial onset sensory and motor neuronopathy 症候群 3 症例の臨床病理学的特徴、特に TDP-43 pathology の病態への関与と免疫療法への反応性について報告した。

研究分担者：吉良 潤一

所属機関名：九州大学大学院医学研究院 神経内科学

A. 研究目的

我々は先行研究で筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の脳脊髄液では、1) グリア性炎症マーカーが上昇しており臨床的重症度 (ALSFRS-R) と正相関すること、2) 神経保護因子である vascular endothelial growth factor (VEGF) 濃度の低下が臨床的重症度と逆相関すること明らかにした。

本研究の目的は、ALS 病態におけるグリア系細胞異常の関与と患者脳脊髄液中の VEGF 濃度低下の機序を明らかにし、それにもとづいた新規治療法を開発することである。このために家族性 ALS 動物モデルを用いて、1) VEGF とその転写因子である heat-inducible factor-1 α (HIF-1 α) と運動ニューロン変性との関連、2) ニューロンとグリア系細胞間の情報伝達に重要な役割を果たす connexin (Cx) の発現変化と病期進行との関連、3) ミクログリアの二面性 (神経保護作用と神経毒性作用) と運動ニューロン変性との関連を明らかにする。さらに本邦初の senataxin (SETX) 遺伝子の新規ヘテロ変異 (R2136C) を有した ALS4 患者の臨床所見や免疫療法への反応性について、また世界で 3 例目となる剖検例を含む facial onset sensory and motor neuronopathy (FOSMN) 症候群 3 症例の臨床病理学的特徴を解析し明らかにする。

B. 研究方法

1) モデル動物における運動ニューロン変性と VEGF 異常

との関連について：

VEGF 及びその転写因子である HIF-1 α の ALS、患者、mSOD1 (G93A)-Tg マウス (発症前、発症初期、発症後期) の脊髄前角細胞における発現変化を免疫組織化学的に検討した。HIF-1 α の核細胞質輸送担体である karyopherin β (KAB)、核膜孔構成蛋白 nuclear protein (Nup62) の経時的な発現変化も検討した。

2) グリア系細胞における Cx の発現変化と病期進行との関連：

mSOD1-Tg (G93A) と non-Tg マウスの発症前 (12 週)、進行期 (18 週)、末期 (20 週) の腰髄標本を用い、オリゴデンドロサイト/ミエリン蛋白である Cx32、Cx47、MOG、Nogo-A、アストロサイト蛋白である Cx30、Cx43、AQP4、GFAP、EAAT2、ニューロン、軸索マーカーである NeuN、Neurofilament、ミクログリアマーカー Iba-1、および SOD1 の組織免疫染色、定量 western blot と定量 PCR を施行した。

3) ミクログリアの二面性 (神経保護、神経毒性) に着目した運動ニューロン変性との関連：

① 8 週齢、17 週齢の正常 (N-Tg) マウスの左舌下神経切断モデルにて、切断 3 日後のミクログリア数 (抗 Iba1 抗体陽性)、7 日後の T 細胞数 (抗 CD3 抗体陽性)、21 日後の舌下神経細胞残存率 (切断側/非切断側) (Nissl 染色) を比較し、正常成熟による変化を検討した。② 疾患進行に伴う変化を検討するために、発症前 (8 週齢) と進行期 (17 週齢) の mSOD1-Tg (G93A) マウスにおける舌下神経切断後の神経細胞残存率、ミクログリア数、T 細胞数を同週齢

の N-Tg マウスと比較した。③ミクログリアにおける神経保護マーカー (GDNF、IGF-1、Arginase1)、神経毒性マーカー (iNOS)、抗原提示細胞マーカー (MHC classII) の発現をミクログリアマーカーの抗 Iba1 抗体との二重免疫組織化学染色により検討した。

4) 本邦初の家族性 ALS4 の臨床病理学的特徴の解析:

SETX 遺伝子の新規ヘテロ変異 (R2136C) を認めた ALS4 患者における、臨床的、電気生理学的

および腓腹神経生検による病理学的検討を行った。

5) FOSMN 症候群 3 症例の臨床病理学的特徴の解析:

自験 3 例の臨床所見と、うち剖検を施行した 1 例の神経病理所見を検討した。

(倫理面への配慮)

- 1) 動物実験に関しては九州大学医学研究院動物実験委員会の承認を得て、適切な方法で操作・解剖を行った。
- 2) 家族調査、遺伝子解析に際しては十分な説明を行い、同意に基づいて行った。
- 3) 剖検材料を使用する研究は、死後の検討であるため患者本人への苦痛、負担はない。九州大学での倫理委員会の承認後に行われ、遺族からの承諾を書面で得ている。

C. 研究結果

1) 脊髄運動ニューロン変性と VEGF 異常との関連:

Tg マウスの脊髄前角細胞では発症後のみでなく、発症前においても細胞質内 HIF-1 α の発現亢進と、核内 VEGF の発現低下を認め (図 1)、更に核内 KAP の発現低下を認めた。細胞質核輸送障害を反映する Nup62 の核膜上での不連続性は、病期の進行とともに増加した。ALS 患者剖検例の脊髄前角細胞でも、細胞質内 HIF-1 α の発現亢進と核内 VEGF の発現低下を認めた。

2) グリア系細胞における Cx の発現変化と病期進行との関連について:

mSOD1-Tg mouse、non-transgenic mouse AHCsにおける HIF-1 α /VEGFの染色性

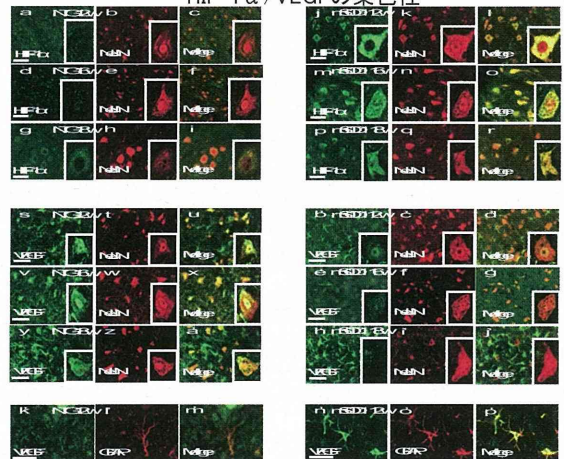
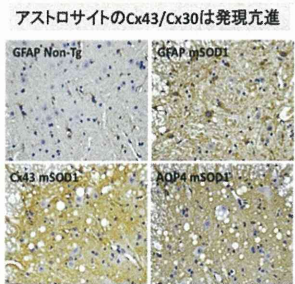


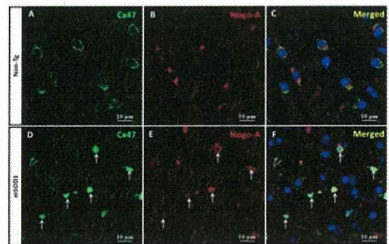
図 1. mSOD1-Tg マウスでは細胞質内 HIF-1 α の染色性が発症前より亢進

mSOD1-Tg マウスでは、病期の進行とともに運動ニューロンの脱落や軸索数の減少とミクログリアの活性化が認められた。発症前では Cx の発現に明らかな変化を認めなかったが、進行期および末期では、脊髄前角で肥大化した GFAP 陽性



反応性アストロサイトが増加するとともに Cx43、Cx30、AQP4 の染色性も増加していた (図 2a)。一方、EAAT2 の染色性は脊髄前角で低下していた。進行期および末期の mSOD1-Tg マウスの脊髄前角では、Nogo-A 陽性オリゴデンドロサイトの細胞膜上で Cx47 と Cx32 の発現は著明に低下しており、Cx47 は細胞質への内在化も認められた。残存するオリゴデンドロサイトには細胞体の形態的異常も認められた (図 2b)。SOD1 と Cx47 および Cx32 の蛍光二重染色では、とくに SOD1

オリゴデンドロサイトのCx47/Cx32は発現低下

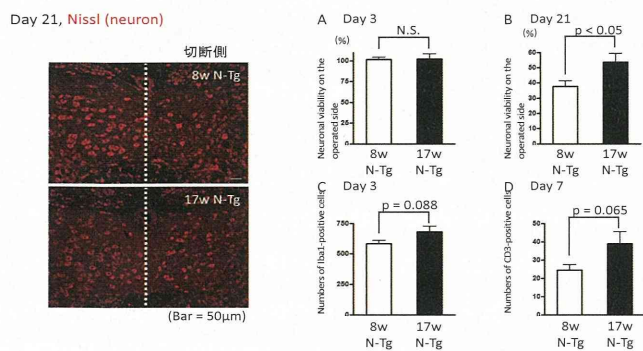


蛋白が蓄積したオリゴデンドロサイトで Cx47 と Cx32 の発現低下が認められた。定量 Western blot では、Cx47 と Cx32 の発現量は進行期や末期 mSOD1-Tg マウスで有意に低下していた。定量 PCR では、進行期で Cx47 の mRNA 発現低下、末期で Cx32 と Cx47 の mRNA 発現低下が認められた。Cx43 の mRNA は発症前と末期で増加していた。Cx30 の mRNA は何れの病期でも Non-Tg と mSOD1-Tg マウス

で有意差は得られなかった。

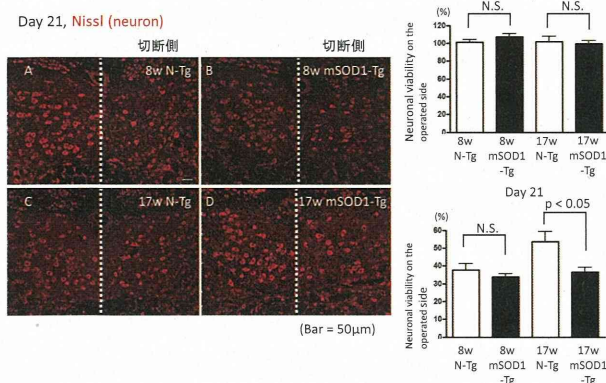
3) ミクログリアの二面性 (神経保護、神経毒性)に着目した運動ニューロン変性との関連:

①Non (N)-Tg マウスでは切断 21 日後の舌下神経細胞残存率は 8 週齢より 17 週齢で有意に増加し、ミクログリアと CD3 陽性 T 細胞は 8 週齢より 17 週齢で増加傾向にあった (図 3a)。



②舌下神経細胞残存率のN-TgマウスとmSOD1-Tgマウスの比較では、切断21日後で8週齢では有意差はなかったが、17週齢では (N-Tg: 53.6 ± 5.6, mSOD1-Tg: 36.5 ± 2.6, p < 0.05) と mSOD1-Tg マウスで低下を認めた (図 3b)。切断 3 日後では神経細胞の脱落は認めなかった。

図 3b



4) 家族性 ALS4 の臨床病理学的特徴の解析:

症例は 41 歳男性。周産期には特に異常はみられなかった。一人立ちが生後 18 ヶ月 (通過年齢 生後 14 ヶ月)、一人歩きは生後 18 ヶ月以降 (通過年齢 生後 15 ヶ月) と生育に遅れがみられていた。幼少時より凹足で、走るの遅く、易転倒性がみられていた。35 歳より両下肢脱力、36 歳より両手脱力、排尿障害が出現した。その後、四肢脱力の増悪、感覚障害が出現した。37 歳時に精査目的で当科に入院した。神経伝導検査にて非対称性に脱髄パターンを呈していたため、慢性炎症性脱髄性根多発神経炎を疑い、免疫グロブリン大量療法をおこない、症状は軽快した。

以降、症状の増悪に対してはステロイドパルス療法を行い、症状は軽減していたが、四肢脱力は徐々に進行した。38 歳時に自己導尿となった。41 歳時に四肢脱力の悪化により当科に再入院した。

入院時、右上肢に垂れ手を、両下肢に凹足を認めた。神経学的には四肢・体幹の線維束性収縮、遠位優位の筋萎縮と筋力低下、四肢腱反射亢進、下肢病的反射を認めた。排尿障害のため自己導尿をしていた。嚥下・構音障害、呼吸筋障害はなかった。右上肢と Th9 以下の感覚鈍麻と異常感覚を認めた。神経伝導検査では運動・感覚伝導速度低下および複合筋活動電位の振幅低下を呈した。針筋電図では線維性収縮、巨大運動単位活動電位、多相性神経筋活動電位を認めた。頭部 MRI では軽度のびまん性小脳萎縮を認めた。脊椎 MRI では頸髄と腰髄神経根の顕著な肥厚を認めた (図 4a)。運動誘発電位では中枢および末梢の伝導時間の延長を、感覚誘発電位では末梢伝導遅延を呈していた。腓腹神経生検で軽度の有髄線維脱落、髄鞘の菲薄化と神経内膜へのリンパ球浸潤を認めた。

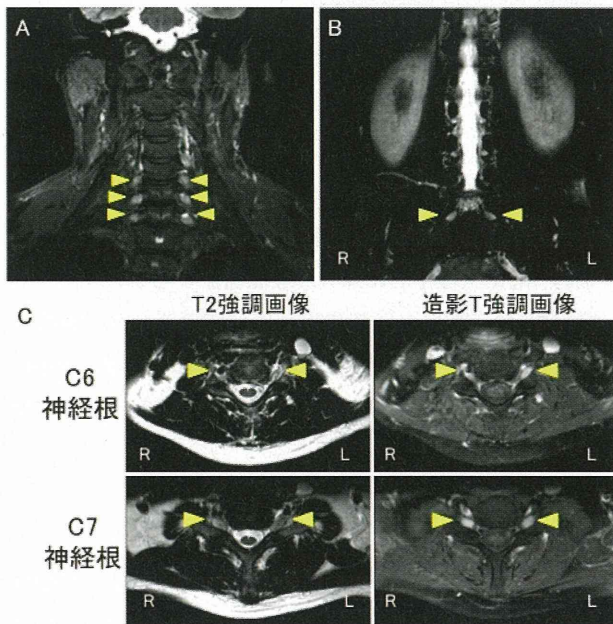


図 4a. 脊椎 MRI (A.頰椎冠状断、B.腰椎冠状断、C.頰椎軸位断)

DNA チップを用いた遺伝子解析にて SETX 遺伝子の exon 17 に新規ヘテロ変異である R2136C 変異を認めたが (図 4b)、その他の 26 種類の harcot-Marie-

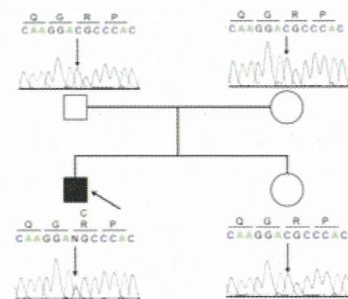


図 4b. Senataxin 遺伝子検査

Tooth 病関連遺伝子は変異を認めなかった。両親と妹には同様の変異は認めなかったことから、de novo 変異と考えられた。また、コントロール 100 名と遺伝性ニューロパチー患者 850 名では同様の遺伝子変異を認めなかった。

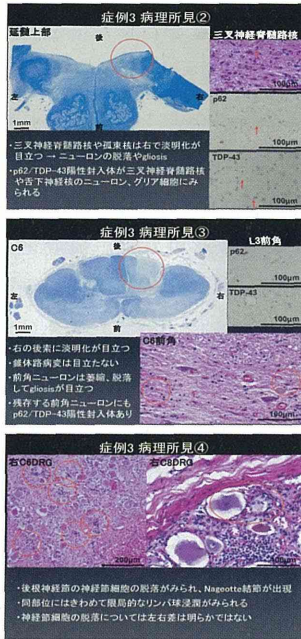


図 5. FOSMN 剖検所見

ことから、全例に免疫療法（免疫グロブリン大量療法、単純血漿交換、ステロイド療法）を施行した。この結果、臨床的、電気生理学的に部分的な改善がみられた。剖検例の検討では（図 5）、既報告例と比べて顕著な左右差はみられたものの、ニューロンの脱落がみられた領域、分布は同様であった。また後根神経節において、軽度のリンパ球浸潤が認められた。

D. 考察

1) Tg マウスでは HIF-1 α の細胞質核輸送障害は脊髄前角細胞の核膜で生じており、これにより核内で VEGF の産生が低下することが、ALS の臨床症状発現に先行する病態として考えられた。治療の標的を更に絞り込むためには、転写因子の細胞質核輸送障害を惹起する因子について解析が必要である。

2) 変異 SOD1 変異マウスではオリゴデンドロサイトにも異常 SOD1 蛋白が細胞内に蓄積することが報告されており、オリゴデンドロサイトの障害が示唆されてきた。一方、オリゴデンドロサイトの Cx47/Cx32 を double knockout したマウスでは、ミエリンの菲薄化やオリゴデンドロサイトの細胞死、さらに軸索の脱落が生じることが報告されて

いる。従って、SOD1 蛋白蓄積によりオリゴデンドロサイトの Cx 発現異常が生じ、その結果、アストロサイトからオリゴデンドロサイトに Cx gap junction を介して供給される乳酸などの栄養が遮断され、最終的に軸索への栄養供給が障害される可能性が推測された。

他方、gap junction 破綻から生じうる神経障害の可能性として、ヘミチャネルとなったアストロサイトの Cx から細胞外へ放出される毒性物質によるものが考えられる。アストロサイトから細胞外に放出される ATP やグルタミン酸が運動ニューロンや神経細胞に毒性をもつことは in vitro の実験で報告されている。さらに、Cx ヘミチャネル阻害薬を SOD1 変異マウスに投与することで、生存期間延長などの治療的効果が報告されており、Cx ヘミチャネルが神経障害性に作用している可能性も推測された。

3) 新生動物における末梢神経切断では、50%以上の脊髄運動ニューロン死がおきるが、成熟に伴い生後 4 週以降では 90%以上の神経細胞が生存する (Pollin et al., 1991)。この年齢依存性変化は神経細胞の成長因子依存性の変化との関連が示唆されている (Lowrie and Vrbova, 1992)。本研究では、成熟に伴う神経細胞生存率の上昇および神経栄養因子を発現するミクログリア数、T 細胞数の増加傾向を認めたが、mSOD1-Tg マウスでは疾患進行に伴い、逆に神経細胞生存率の減少およびミクログリア数、T 細胞数の減少を認め、変異 SOD1 による正常成熟に関連した免疫反応の破綻が示唆された。また、CD4 陽性 T 細胞による MHC classII 発現ミクログリアを介した、顔面神経切断後の運動ニューロン生存への保護的な関与が報告されているが (Serpe et al., 2003)、本研究では神経栄養因子や MHC classII を発現するミクログリア、CD4 陽性 T 細胞の増加が神経生存率と一致してみられたことから、免疫細胞による神経細胞保護効果が示唆された。ALS においてミクログリアは炎症性サイトカインや活性酸素により運動ニューロン変性を加速すると考えられてきたが (Boillee et al., 2006)、私たちの以前の研究にて G-CSF 投与のミクログリアの機能回復により ALS モデルマウスの末梢神経切断後の神経細胞生存率上昇が明らかになった (Yamasaki et al., 2010)。そして、本研究ではミクログリアのフェノタイプ（神経障害性の M1 ミクログリア、神経保護性の M2 ミクログリア (Henkel et al., 2009)）の違いは明らかではなく今後他の方法での検討が必要である。mSOD1-Tg マウスでは成熟に伴い神経細胞脆弱性に一致してミクログリアと T 細胞の数が減少することから、ALS モデルマウス

では成熟に伴い神経保護的なミクログリア、T細胞の機能低下がおこることが示唆された。したがって、ALSではミクログリア抑制ではなく神経保護的なミクログリア、T細胞の機能回復が新規治療標的と考えられた。

4) 我々が今回解析した本邦初のALS4ではde novo変異によって生じたSETX遺伝子R2136C変異を認めた。この変異は正常コントロール症例では見られず、ALS4の原因遺伝子として既に報告されているR2136H変異とアミノ酸置換は異なるが、同部位の変異であるため、本症例の原因遺伝子と考えた。ALS4は一般的には緩徐進行性の経過を示す一方、本症例では四肢脱力は階段状に再発しており、臨床症状は炎症性ニューロパチーを示唆するような非対称性で多巣性の運動神経障害パターンであった。また、腓腹神経生検では髄鞘の菲薄化と軽度のリンパ球浸潤を認め、MRIでは神経根の肥厚を呈し、免疫療法により脱力は改善している。運動誘発電位では中枢、末梢ともに伝導時間が延長している一方、感覚誘発電位では末梢神経障害パターンを呈した。これまでのALS4報告では感覚障害を呈した報告は見られないが、L389S変異の一部で剖検例では後根神経節の脱落、後索の変性など潜在的な感覚障害が報告されており、本症例も同様の範疇によるものと考えた。しかし、本症例でみられたような炎症性の病態は過去には報告例がない。SETXはRNAスプライシングの調整に関わるといわれている。SETXの機能障害に伴い、免疫系の遺伝子で他のスプライシングが亢進することにより、ミエリンの構成要素に対する自己免疫反応が生じる可能性がある。

5) FOSMN症候群の既報告例と自験3症例の臨床像を比較すると、経過が早く、錐体路徴候や症状の左右差を伴ったという点で症例3と共通の特徴をもつ例がFOSMN症候群のatypical caseとして報告されている(Fluchere et al. Muscle Nerve 2011)。他にも症状の程度や出現の早さに左右差がみられる症例は報告されており臨床的にFOSMNとして矛盾はないと考えられた。抗糖脂質抗体は、症例3で血清IgG型抗SGPG抗体が陽性であったが、過去に血清IgG型抗sulfatide抗体陽性であったが2例報告されている(Vucic et al. Brain 2006)。自験の全症例に対して免疫療法を施行した結果、臨床的にも電気生理学的検査にも部分的だが反応が認められた点は注目に値する。剖検を行った症例3では、神経症状に一致する左右差が病理学的にもみられた。残存するニューロンやグリア細胞の胞体内にはTDP-43陽性封入体のみられALSに共通する変性機序が示唆されたが、後根神経節にわずかながら炎症細胞の浸

潤もみられ、免疫療法への反応性も含め、自己免疫学的な機序も、病態の一つに考えられた。

E. 結論

- 1) HIF-1 α の細胞質核輸送障害による核内VEGF産生抑制は、ALSの臨床症状発現に先行する早期の病態である可能性が新たに示唆された。
- 2) SOD1変異マウスでは、Cx gap junctionを介するグリア細胞間情報伝達の破綻がALSの病態に寄与している可能性が示唆された。
- 3) 急性神経障害において進行期のmSOD1-Tgマウスでは神経細胞の脆弱性に一致してミクログリアとT細胞の数が減少しており、変異SOD1はミクログリアとT細胞の成熟に伴う保護機能を低下させることが示唆された。
- 4) 我々が経験したALS4症例は既報告に比較して、感覚障害や神経因性膀胱など多彩な臨床症状を呈した。また、ALS4の病態について腓腹神経生検所見やステロイド剤に反応性であることから、その病態へ免疫学的機序の関与が示唆された。
- 5) FOSMN症候群ではTDP-43陽性封入体が出現することがあり、ALSとの関連性が示唆される。

F. 健康危険情報：

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nagara Y, Tateishi T, Yamasaki R, Hayashi S, Kawamura M, Kikuchi H, Iinuma KM, Tanaka M, Iwaki T, Matsushita T, Ohyagi Y, Kira J. Impaired cytoplasmic-nuclear transport of hypoxia-inducible factor-1 α in amyotrophic lateral sclerosis. Brain Pathol 23:534-46, 2013.
- 2) Sonoda K, Sasaki K, Tateishi T, Yamasaki R, Hayashi S, Sakae N, Ohyagi Y, Iwaki T, Kira J. TAR DNA-binding protein 43 pathology in a case clinically diagnosed with facial-onset sensory and motor neuronopathy syndrome: an autopsied case report and a review of the literature. J Neurol Sci 2013, 322: 148-153.
- 3) Kawamura MF, Yamasaki R, Kawamura N, Tateishi T, Nagara Y, Matsushita T, Ohyagi Y, Kira J. Impaired

recruitment of neuroprotective microglia and T cells during acute neuronal injury coincides with increased neuronal vulnerability in an amyotrophic lateral sclerosis model. *Exp Neurol* 2012, 234: 437-445.

- 4) Saiga T, Tateishi T, Torii T, Kawamura N, Nagara Y, Shigeto H, Hashiguchi A, Takashima H, Honda H, Ohyagi Y, Kira J. Inflammatory radiculoneuropathy in an ALS4 patient with a novel *SETX* mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012, 83: 763-764.

2. 学会発表

- 1) 福永真実、吉良潤一ら：進行期 mSOD1-Tg マウスにおける急性神経細胞障害に対するミクログリアの反応性低下. 第 52 回日本神経学会総会. 2011
- 2) Mami Kawamura et al., Impaired neuroprotective response of microglia to acute neuron injury in the disease progression stage but not in the presymptomatic stage in an ALS model. the 22nd International Symposium on ALS/MND. 2011
- 3) 立石貴久、吉良潤一ら. Senataxin 遺伝子の新規遺伝子変異 (R2136C) を伴った ALS4 の臨床、病理学的検討, 第 52 回日本神経学会学術大会 2011. 5. 18~20 名古屋.
- 4) Tateishi T, Kira J-I, et al. A case of ALS4 with a novel senataxin gene R2136C mutation with partially improved weakness and sensory disturbance of limbs by immunotherapy, 22nd International Symposium on ALS/MND 2011. 11. 30~12. 2 Sydney.
- 5) 長柄祐子ら：ALS および mSOD1 (G93A)-Tg マウスの前角細胞における hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α の細胞質核輸送障害. 第 53 回日本神経学会学術大会, 2013. 東京.
- 6) 園田啓太ら：FOSMN は TDP43 陽性封入体が出現するが免疫療法が有効：自験 3 症例の臨床病理学的検討. 第 23 回日本末梢神経学会学術集会, 2012. 福岡.
- 7) 崔訳文ら：ALS マウスモデルのグリア炎症におけるコネキシン蛋白と病態への関与. 第 54 回日本神経学会学術大会, 2013. 東京.
- 8) Masaki K et al. Connexin gap junction pathology in the SOD1 transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuro2013*. Kyoto.

- 9) 崔訳文ら：ALS マウスモデルのグリア炎症におけるコネキシン蛋白と病態への関与. 第 25 回日本神経免疫学会学術集会. 下関.

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得：該当なし
2. 実用新案登録：該当なし
3. その他：該当なし

神経変性疾患に関する調査研究
研究代表者 中野 今治 東京都立神経病院

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症（ALS）では母指球側の筋が小指球側の筋に較べて高度に萎縮する（split hand）。同じ個体内で病態進行度が異なることは環境・遺伝要因によらない病態因子の存在を意味している。軸索興奮性測定法により萎縮の強い筋の支配軸索では持続性 Na 電流の増大、K 電流の低下を認め、軸索興奮性の高い運動ニューロンほど障害されやすいこと、さらに持続性 Na 電流の増大が有意に生存期間と相関することを見出した。ALS では過剰興奮性を示す神経ほど変性の進行が早いことが示され、軸索の過剰興奮性を抑制する薬剤、特に Na チャネル阻害剤は ALS に対する新規治療オプションになり得ると考えられる。これらの臨床データに基づき、Na チャネル阻害薬（塩酸 mexiletine）による ALS に対するランダム化群間比較臨床試験を開始し、進行中である。

研究分担者：桑原 聡

所属機関名：千葉大学大学院医学研究院 神経内科

A.研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）では、母指球側が小指球側の筋に較べて強く萎縮するという“split hand”を呈する。我々は運動神経の内部環境（特に軸索興奮性）が変性の進行に影響を及ぼすことをこれまでに示してきた。また軸索興奮性、特に持続性 Na 電流が生存期間と強く相関することを見出した。

これらの結果を基に、ALS に対する新規治療として Na チャネル阻害薬（塩酸 mexiletine）の ALS に対する進行抑制を目的としたランダム化群間比較試験を計画した。

B.研究方法

これまで得られた以下の臨床研究データについての再解析を行った。

- ①ALS 患者における軸索興奮性変化
- ②軸索興奮性と運動神経細胞死（筋萎縮）の関係
- ③ALS 患者における軸索興奮性と予後の関係
- ④塩酸 mexiletine の持続性 Na 電流抑制効果

さらに Na チャネル阻害薬（塩酸 mexiletine）の ALS に対する進行抑制効果を検討するため、IRB の承認の基に以下のデザインによるランダム化群間比較臨床試験を 2011 年 12 月より開始した。

- ・対象：孤発性 ALS 患者 60 名

ランダム化：30（リルゾール単独）：30（リルゾール＋メキシレチン）

- ・実施施設：3 施設共同（千葉大学、東京都立神経病院、京都府立医科大学）
- ・主要評価項目：ARS-FRS スコアの変化、軸索 Na 電流変化率
- ・試験期間：6 ヶ月

*倫理面への配慮

本研究は千葉大学倫理委員会の承認を得ている。また個人情報保護に関しても細心の留意を行っている。メキシレチン臨床試験については参加 3 施設において IRB の承認を得た。

C.研究結果

①ALS 運動軸索では持続性 Na 電流の増大や K 電流の低下が生じている(Kanai et al. *Brain* 2004, 2006, Tamura et al. *Clin Neurophysiol* 2007, Shibuya et al., *Exp Neurol* 2011)

ALS 患者 58 名、正常対照 25 名を対象とした研究で、ALS 患者では持続性 Na 電流が増大し K 電流が低下するという、軸索興奮性が増大する方向への変化が認められることが明らかとなった。また、この軸索興奮性変化が fasciculation や運動神経細胞死に結びつ

いているのではないかと考えられた。

②ALS では持続性 Na 電流が生理的に高い運動ニューロンが優位に障害される(Kuwabara et al. *Muscle Nerve* 2000, 2008)

ALS では母指球(APB)・第一背側骨間筋(FDI)が高度に萎縮するのに対し小指球(ADM)が比較的保たれる解離性小指筋萎縮(split hand)が特異的に認められる。また APB・FDI 支配の軸索では ADM 支配軸索よりも持続性 Na 電流が生理的に増大しており、ALS においてこの持続性 Na 電流差がさらに明確化していることを明らかにした。

③持続性 Na 電流のより増大した ALS 患者の生存期間は優位に短い(Kanai, Shibuya et al., *JNNP* 2012)

112 名の ALS 患者の、軸索興奮性検査の諸因子と生命予後の関係を検討した。多変量解析での結果は、持続性 Na 電流の増加は生存期間を規定する強力な因子であった(図)。持続性 Na 電流が亢進している ALS 患者は、低下している患者に比べ生存期間が短いという結果であった。中央生存期間は亢進群 34 カ月、低下群 51 カ月であった。

これらの結果をふまえ、軸索興奮性が運動ニューロン死に関わっており、その中でも特に持続性 Na 電流が深く関わっている可能性を考えた。そこで、持続性 Na 電流の抑制が ALS 進行抑制をもたらす効果を検討するに至った。

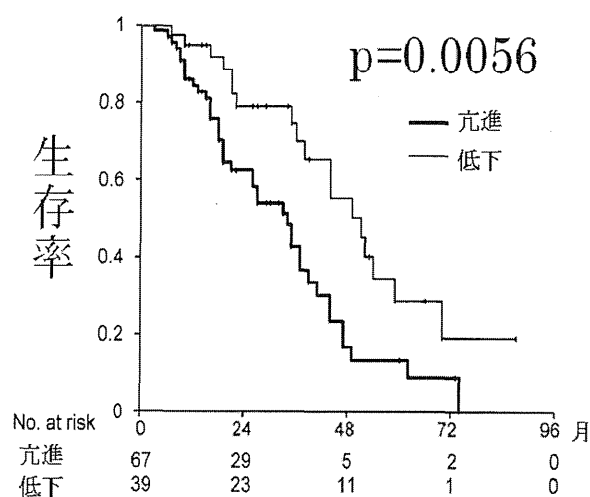
④塩酸 mexiletine はヒト末梢神経 Nav1.6 を抑制する(Kuwabara et al. *Clin Neurophysiol* 2004)

筋痙攣を有する 20 名のニューロパチー患者において塩酸 mexiletine が持続性 Na 電流を抑制することを確認した。

この研究を基に、持続性 Na 電流の抑制薬として塩酸 mexiletine を候補とした。

D. 考察

①ALS 運動軸索では持続性 Na 電流の増大生じていること、②ALS では持続性 Na 電流が生理的に高い運動ニューロンが優位に障害されること、③持続性 Na 電流のより増大した ALS 患者の生存期間は優位に短いこと、④塩酸 mexiletine はヒト末梢神経



Nav1.6 を抑制することが明らかとなった。これらの結果から孤発性 ALS 患者にいて塩酸 mexiletine を用いた介入試験を行うことは許容されると考えた。

2011 年 12 月より、ランダム化群間比較試験が 3 施設共同試験(千葉大学、東京都立神経病院、京都府立医科大学)として開始されている。目標症例数は 60 例(30:30)であり 2014 年 1 月現在 51 例がエントリーされており、2014 年度中に結果が得られるものと思われる。

E. 結論

ALS では運動ニューロン死に軸索興奮性が関わっている可能性があり、その中でも持続性 Na 電流が深く関わっている可能性がある。塩酸 mexiletine は持続性 Na 電流抑制作用を抑制する。これらの知見を基に、塩酸 mexiletine の ALS に対する進行抑制効果を検討する自主臨床試験が進行中であり、2014 年末には結果が得られると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

1. Shibuya K, Misawa S, Nasu S, Sekiguchi Y, Mitsuma S, Beppu M, Ohmori S, Iwai Y, Ito S,

Kanai K, Sato Y, Kuwabara S. Split hand syndrome in amyotrophic lateral sclerosis: different excitability changes in the thenar and hypothenar motor axons. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 Sep;84(9):969-72.

2. Kanai K, Shibuya K, Sato Y, Misawa S, Nasu S, Sekiguchi Y, Mitsuma S, Iose S, Fujimaki Y, Ohmori S, Koga S, Kuwabara S. Motor axonal excitability properties are strong predictors for survival in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012 Jul;83(7):734-8.
3. Eisen A, Kuwabara S. The split hand syndrome in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012 Apr;83(4):399-403.

2.実用新案登録
なし
3.その他
特記事項なし

2.学会発表

渋谷和幹、三澤園子、岩井雄太、他。筋萎縮性側索硬化症における split hand の病態機序：軸索興奮性の観点から。第 53 回日本神経学会学術大会。2012 年、東京。

1. 岩井雄太、渋谷和幹、三澤園子、関口縁、那須彩子、別府美奈子、三津間さつき、金井数明、桑原聡。筋萎縮性側索硬化症の利き手発症における末梢神経軸索興奮性の関与。第 54 回日本神経学会学術大会。2013 年、東京。
2. 渋谷和幹、三澤園子、関口縁、岩井雄太、三津間さつき、別府美奈子、渡辺慶介、桑原聡。筋萎縮性側索硬化症における四肢筋複合筋活動電位振幅の比較。第 43 回日本臨床神経生理学会学術大会。2013 年、高知。
3. 岩井雄太、渋谷和幹、三澤園子、関口縁、別府美奈子、三津間さつき、渡辺慶介、桑原聡。末梢運動神経軸索興奮性検査を用いた筋萎縮性側索硬化症における病態進展の解析。第 43 回日本臨床神経生理学会学術大会。2013 年、高知。

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

- 1.特許取得
なし

神経変性疾患に関する調査研究

研究代表者 中野 今治 東京都立神経病院

研究要旨

1. 紀伊 ALS/PDC のバイオマーカーとして CSF 中における total tau、リン酸化タウ (p-tau) および A β 42 濃度を測定した。紀伊 ALS/PDC (n=12)、アルツハイマー病 (アルツハイマー病; n=9)、パーキンソン病 (PD; n=10)、ALS (n=12)、コントロール (n=5) について、INNOTEST® kit を用いた ELISA 法によって CSF 中の total-tau, p-tau, A β 42 値を測定した。ALS/PDC では、tau, p-tau 値は上昇しないが、A β の低値傾向をみとめ、アルツハイマー病や ALS, PD と鑑別できる可能性のあることがわかった。A β の低下については、ALS/PDC 脳内での A β 代謝の変化を反映している可能性がある。
2. 紀伊 ALS/PDC におけるフリーラジカルスカベンジャーであるエダラボンの臨床効果について検討した。対象は、紀伊 ALS/PDC 5 例 (男性 4 名、女性 1 名、平均年齢 68.4 歳、全例 PDC、平均罹病期間 9.4 年) に対するオープンラベル試験。5 例中病状が軽度の 2 例で意欲や活動性に改善が見られた。特に最も病状の軽かった 1 例では、UPDRS, CAS やる気スコアであきらかな改善がみられた。他の 1 例では著変なく、高度認知症の残り 2 例では易怒性、暴力行為が出現し投与 3 ヶ月で中止した。
3. 紀伊 ALS/PDC の髄液中酸化ストレスについて解析した。対象は、ALS/PDC (n=11)、アルツハイマー病 (AD; n=9)、パーキンソン病 (PD; n=8)、ALS (n=11)。d-ROMs Test, BAP Test (FREE carpe diem, WISMERLL) を用いて、髄液中の酸化度および抗酸化力を測定し解析を行った。紀伊 ALS/PDC の髄液の酸化度は他疾患と比べてむしろ低下していた。還元力は優位差を認めなかった。

研究分担者：小久保 康昌

所属機関名：三重大学大学院医学系研究科 神経病
態内科学講座

A.研究目的

筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合 (ALS/PDC) はグアム島と紀伊半島に多発する、地域特異性のあるまれな神経変性疾患である。ALS/PDC では、中枢神経系に大量の神経原線維変化が出現することから、タウオパチーとして分類されている。紀伊 ALS/PDC では、尿中 OHdG が高値であることを報告しており (Morimoto et al. Mov. Disord. 2008)、病態に酸化ストレスの関与が想定されている。

- ①紀伊 ALS/PDC の新しいバイオマーカーとして CSF 中におけるタウ(tau)、リン酸化タウ (p-tau)、アミロイドベータ(A β)濃度を測定する。
- ②紀伊 ALS/PDC におけるフリーラジカルスカベンジャーであるエダラボンの臨床効果を検討する。
- ③髄液中の酸化ストレスについて解析する。

B.研究方法

- ①対象は、紀伊 ALS/PDC 12 例、アルツハイマー病 9 例、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 11 例、パーキンソン病 9 例、Controls 5 例 で、INNOGENETICS 社の INNOTEST ELISA kit (tau, phospho-tau, A β)を用いて検討した。
- ②対象は、紀伊 ALS/PDC 5 例 (男性 4 名、女性 1 名、平均年齢 68.4 歳、全例 PDC、平均罹病期間 9.4 年) で、エダラボンを用いたオープンラベル試験を行った。開始時と終了時に MMSE、ALSFRS-R、UPDRS、FAB、やる気スコア、CAS を評価し効果を検討した。
- ③対象は、ALS/PDC (n=11)、アルツハイマー病 (AD; n=9)、パーキンソン病 (PD; n=8)、ALS (n=11)。d-ROMs Test, BAP Test (FREE carpe diem, WISMERLL) を用いて、髄液中の酸化度および抗酸化力を測定し解析を行った。

(倫理面への配慮) ①③は、三重大学医学部附属病院倫理委員会、②は、町立南伊勢病院倫理委員会で承認を得ている。

C.研究結果

①アルツハイマー病の total tau, p-tau 平均値は他の疾患群の平均値と比較して有意に高値であったが、紀伊 ALS/PDC を含むその他の疾患群間では有意差がなかった。また、アルツハイマー病と紀伊 ALS/PDC では、Aβ42 平均値は他の疾患群と比較して低下していた。

図 1 CSF-tau

結果1 CSF-tau

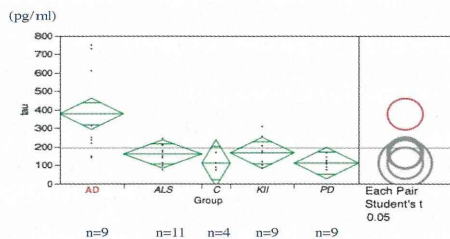


図 2 CSF-p-tau

結果2 CSF-p-tau

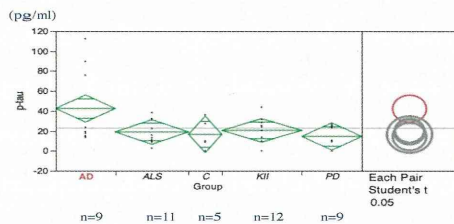
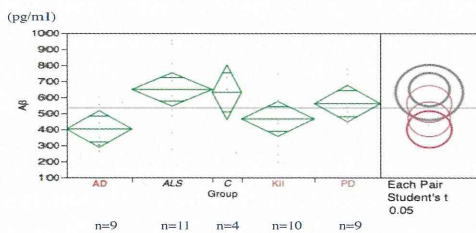


図 3 CSF-Aβ42

結果3 CSF-Aβ42



②5 例中病状が軽度の 2 例で意欲や活動性に改善が

見られた。特に最も病状の軽かった 1 例では、UPDRS, CAS やる気スコアであきらかな改善がみられた。他の 1 例では著変なく、高度認知症の残り 2 例では易怒性、暴力行為が出現し投与 3 ヶ月で中止した。

表 1 やる気スコア：自由時間観察

Yahr		
1	IV	目つきがしっかりした、自分で食事を食べる、立ち上がろうとする、掃除をしようとする、会話が聞きやすい、ほとんどmuteだが、ありがとうという発語あり、昼夜のメリハリ
2	II	犬の散歩が長くなった、家の補修を2時間した、歩くのが速くなった、意欲が出た、動きやすい、走れるような気がする
3	IV	不変
4	V	易怒性、暴力、昼夜逆転
5	V	自分で食事をしなくなった、易怒性、暴力、性的逸脱

③ALS/PDC で酸化ストレスレベルは他の疾患群と比較して有意に低いことが分かったが、どの疾患群においても正常値よりは高い結果となった。(参考正常値：2.8±2.4) BAP TEST では、どの疾患群間においても有意差は認められなかったものの ALS/PDC では低下傾向であった。

図 4 d-ROM test

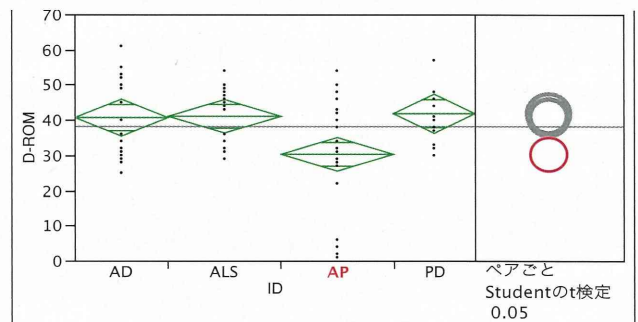
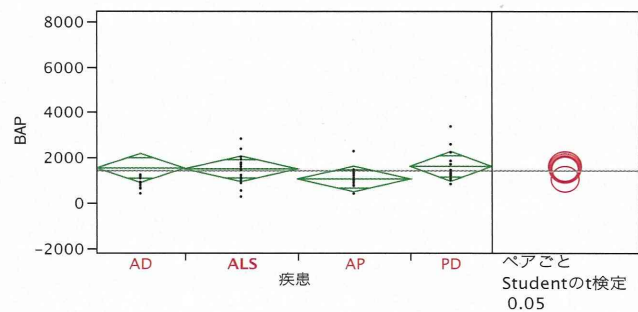


図 5 BAP test



D. 考察

髄液バイオマーカーの検討では、紀伊 ALS/PDC は、進行性核上性麻痺や皮質基底核変性症に類似していることがわかった。最近、我々は紀伊 ALS/PDC の一部の症例では脳内に蓄積するタウ蛋白が 4R>3R であることを認めており、タウ、リン酸化タウが上昇しないことと関連がある可能性がある。また、アミロイドβ低下については脳内でのアミロイドβ蓄積やAアミロイドβの代謝が変化している可能性がある。

エダラボンは、神経疾患に対しては脳梗塞と ALS のほかには投与されたデータはない。今回、紀伊 ALS/PDC の、とくに意欲低下を主体とする認知症症状に対する効果について注目した。症例 2 で歩行や動作、意欲の改善、症例 1 で発語量の増加や受け答えの改善と言った反応が見られた。症例 3 は不変、症例 4, 5 は、易怒性、性的逸脱等があり投与、約 3 ヶ月で中止した。少数例での検討ではあるが、比較的軽症の患者ではある程度の効果が期待できる可能性がある。

髄液中の酸化ストレス強度は紀伊 ALS/PDC では優位に低いものの、正常者と比較すると高値を示した。還元力は他の神経変性疾患に比べ有意差は見られなかった。若干の酸化還元力の低下が環境要因への脆弱性に関与している可能性がある。また、核酸と脂質や蛋白質との間に酸化ストレスレベルの違いがあるのかもしれない。

E. 結論

①紀伊 ALS/PDC のバイオマーカーとして、髄液中のトータルタウ、リン酸化タウおよびアミロイドβを測定した。これらの髄液マーカーの組み合わせは正確な臨床診断に寄与する可能性がある。

②病状が軽度の症例では、エダラボンが有効であった。今後、多数例での長期的な進展予防効果等についての検討が必要である。

③紀伊 ALS/PDC の髄液の酸化度は他疾患と比べてむしろ低下していた。還元力は優位差を認めなかった。検体の採取条件を揃えた多数例でのさらなる検

討が必要である。

F. 健康危険情報

エダラボンについて、進行例で高度の認知症例では、易怒性や性的逸脱といった興奮症状を認めた。

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

1. Kokubo Y, Morimoto S, Shindo A, Hirokawa Y, Shiraishi T, Saito Y, Murayama S, Kuzuhara S. Cardiac ¹²³I-Meta-Iodobenzylguanidine Scintigraphy and Lewy Body Pathology in a Patient with Amyotrophic Lateral Sclerosis and Parkinsonism-Dementia Complex of Kii, Japan. *Mov Disord.* 26:401-403,2011.
2. Kokubo Y, Nomura Y, Morimoto S, Kuzuhara S. Cardiac (123) I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy in patients with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula, Japan. *Parkinsonism Relat Disord.* In press.
3. Kokubo Y, Taniguchi A, Hasegawa M, Hayakawa Y, Morimoto S, Yoneda M, Hirokawa Y, Shiraishi T, Saito Y, Murayama S, Kuzuhara S. α-Synuclein Pathology in Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism Dementia Complex in the Kii Peninsula, Japan. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012;71:625-30.
4. Kokubo Y, Nomura Y, Morimoto S, Kuzuhara S. Cardiac (123)I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy in patients with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula, Japan. *Parkinsonism and Related Disorders* 18 (2012) 306–308
3. Naruse H, Takahashi Y, Kihira T, Yoshida S, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ishiura H, Amagasa M, Murayama S, Tsuji S, Goto J. Mutational analysis of familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis with OPTN mutations in Japanese population. *Amyotroph Lateral Scler.*

13:562-566, 2012

5. Tameko Kihira, S Yoshida, T Kondo, K Iwai, S Wada, S Morinaga, Y Kazimoto, T Kondo, K Okamoto, Y Kokubo, S Kuzuhara. An increase in ALS incidence on the Kii Peninsula, 1960-2009: A possible link to change in drinking water source. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 2012; 13: 347-350
 6. Kuzuhara S, Kokubo Y. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism Dementia Complex in the Kii Peninsula of Japan (Muro disease): a review w on recent research and new concept. Amyotrophic Lateral Sclerosis and the frontotemporal dementias. Oxford University Press, Ed. By Michael J. Strong 2012, pp39-54.
 7. Yui Nakayama, Satoru Morimoto, Misao Yoneda, Shigeki Kuzuhara, and Yasumasa Kokubo. Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Kii Amyotrophic Lateral Sclerosis /Parkinsonism-Dementia Complex. *Journal of Neurodegenerative Diseases*. Article ID 679089, 4 pages 2013.
 8. Kotaro Ogaki , Yuanzhe Li , Masashi Takanashi ,Kei-Ichi Ishikawa , Tomonori Kobayashi, Takashi Nonaka , Masato Hasegawa , Masahiko Kishi , Hiroyo Yoshino , Manabu Funayama , Tetsuro Tsukamoto , Keiichi Shioya , Masayuki Yokochi , Hisamasa Imai , Ryogen Sasaki , Yasumasa Kokubo , Shigeki Kuzuhara , Hiroyuki Tomiyama , , Nobutaka Hattori. Analyses of the MAPT, PGRN, and C9orf72 mutations in Japanese patients with FTLN, PSP, and CBS. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 Jan;19(1):15-20.
 9. Tameko Kihira, Kazushi Okamoto, Sohei Yoshida, Tetuya Kondo, Keiko Iwai, Sachiko Wada, Yoshinori KajimParkinsonism Relat Disord. 2013 Jan;19(1):15-20.oto, Tomoyoshi Kondo, Yasumasa Kokubo, Shigeki Kuzuhara. Environmental Characteristics and oxidative stress of inhabitants and patinets with amyoyrophic lateral sclerosis in a high-incidence area on the Kii peninsula, Japan. *Internal Medicine* 2013;52:1479-1486
 10. Ken-ichiro Kobayashi, Fukumi Nakamura-Uchiyama, Takeshi Nishiguchi, Kenichi Isoda, Yasumasa Kokubo, Katsuhiko Ando, Masaki Katurahara, Yasuhito Sako, Tetsuya Yanagida, Akira Ito, Sentaro Iwabuchi, and Kenji Ohnishi. Rare case of disseminated cysticercosis and taeniasis in a Japanese traveller after returning from India. *Am J Trop Med Hyg*. 2013 Jul;89(1):58-62.
- ## 2.学会発表
1. Y, Kokubo, S. Kuzuhara. A Biological Marker of Sclerosis/Parkinsonism-Dementia Complex of The Kii Peninsula Of Japan.-Analysis of Cerebrospinal Fluid Phosphorylated Tau-. 7th International Conference on Frontotemporal Dementias. Indianapolis,USA, 6-8 October. 2010
 2. Shigeki Kuzuhara、 Yasumasa Kokubo. Changing patterns of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and parkinsonism-dementia complex (PDC) of the Kii peninsula in Japan. 13th Asian Oceanian Congress of Neurology.2012.6.4-8. Melbourne, Australia
 3. Satoru Morimoto,Yasumasa Kokubo, Masato Hasegawa, Shigeki Kuzuhara,Shigeo Murayama. Immunochemical Study Western blotting of tauopathy in ALS/ Parkinson Dementia Complex (PDC), Kii ,Japan. AANP.2012.6.21-24.Chicago, USA
 4. Yasumasa Kokubo, Akira Taniguchi, Masato Hasegawa, Yuma Hayakawa, Satoru Morimoto, Misao Yoneda, Yoshihumi Hirokawa, Taizo Shiraishi, Yuko Saito, Shigeo Murayama, Shigeki Kuzuhara. Alfa-Synuclein pathology of amyotrophic lateral

sclerosis/parkinsonism-dementia complex in the Kii Peninsula, Japan. The 8th International Conference on Frontotemporal dementias, Manchester, UK, 2012.

5. Yasumasa Kokubo. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and parkinsonism-dementia complex (PDC) of the Kii peninsula of Japan (Muro disease). - Recent Advances of Reserch -. 9th international congress on mental disorders & other non-motor features in Parkinson's diseaseand related disorders. MDPD 2013.
6. Satoru Morimoto, Yasumasa Kokubo , Hiroyuki Hatsuta, Shigeki Kuzuhara, Shigeo Murayama. Immunohistochemical study of the cerebellum in amyotrophic lateral screlosis (ALS)/ parkinson-dementia complex (PDC) in Kii peninsula (ALS/PDC- Kii, Muro disease). Alzheimer's Association International Conference, 2013.
7. Tameko Kihira, Iori Sakurai, Sohei Yoshida, Ikuro Wakayama, Koichi Takamiya, Yukihiro Nakano, Ryo Okumura, Iinuma Yuhto, Keiko Iwai, Junko Kohmoto, Yoshinori Kajimoto, Yasuhiro Hiwatani, Kazushi Okamoto, Yasumasa Kokubo, Shigeki Kuzuhara. Transitional metal contents in scalp hair and lifestyle of ALS patients and residents in the Kii Peninsula, Japan -the second report-. 24th International Symposium on ALS/MND.
8. Y. Kokubo, S. Morimoto, T. Nakagawa, K. Miyazaki, S. Kuzuhara. Clinical trial of Edaravone in amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan. 24th International Symposium on ALS/MND.

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