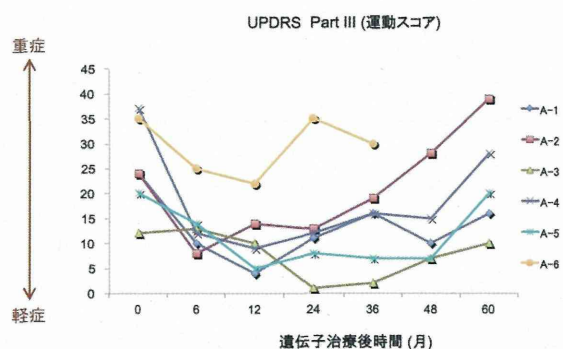


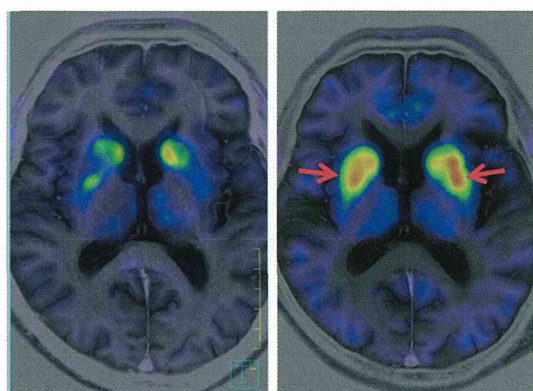
図 1 : UPDRS 運動スコアの経時変化



5年後に PET 検査を実施した 3 人 (A-1, A-2, A-4) では両側被殻で FMT 集積の増加が持続していた(図 2).

図 2 : A-2 の FMT-PET 画像

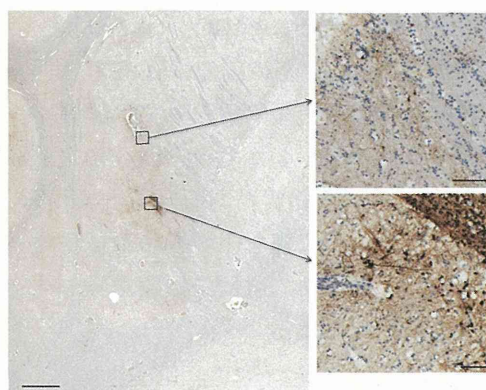
治療前 5 年度



A-3 では、遺伝子治療後も残存した L-dopa 誘発性ジスキネジアに対して脳深部刺激を行った。A-6 では遺伝子治療前より存在したドパミン調節障害が増悪したため Quetiapin を開始した。それに伴い一時的に運動症状が増悪したが、L-dopa 剤の再調整により改善した。41 か月後に急性心不全で亡くなり剖検が得られた。被殻のベクター注入部位を中心に AADC 抗体陽性の細胞が多数認められた(図 3)。これらの陽性細胞はベクター配列をプローブとした ISH でも陽性となった。明らかな炎症反応や組織障害は認められなかった。

図 3 : 被殻の AADC 染色

左 : Bar = 2 mm, 右 : Bar = 100 μ m



2. AADC 欠損症の遺伝子治療

治療前には定額せず寝たきりの状態であったが、遺伝子治療後、体重が増加し発達スコアも徐々に改善した(図 1)。遺伝子導入 3~6 か月後より発達の改善が明らかになり、1 例目では 13 か月後に自分で座れるようになった。Oculogyric crisis は頻度が減少し程度も軽減した。FDOPA-PET では、術後に集積が増加し導入した AADC 遺伝子の発現によるものと考えられた。髄液では HVA と HIAA の増加が認められた。術後数か月の間、orofacial dyskinesia が認められた。

D. 考察

- PD に対する遺伝子治療として、AAV ベクターを使用して被殻の神経細胞に AADC 遺伝子を導入する臨床研究を実施した。運動障害に対する改善効果は、遺伝子導入後 5 年間持続しており、FMT-PET と剖検組織でも AADC 遺伝子の長期発現が確認できた。線条体ドパミン機能の回復が継続していると考えられる。認知機能の低下が認められた A-2 ではレビー小体病変の大脳皮質への進展や Alzheimer 病と同様の Aβ 病変の合併が推察される。
- 台湾における AADC 欠損症 20 人の自然経過の調査では、全員が定額することなく低体重となっており、Oculogyric crisis, ジストニア, 舞踏様運動などの運動障害が認められる。今回、被殻への AADC 遺伝子導入により、体重増加, 運動発達, 不随意運動の軽減が得られた。使用した AAV ベクターと定位脳手術の手技は、これまでにパーキンソン病の遺伝子治療で臨床応用されているものと同様であり、被殻

内では主に medium spiny neuron に遺伝子導入されていると推察される。経過中認められた口舌ジスキネジアは、一時的にドパミン受容体の過剰刺激が生じた可能性が示唆される。AADC 欠損症では、パーキンソン病と異なり、黒質からの神経終末は保たれているので、より生理的な治療としては黒質への遺伝子導入が考えられる。しかし、中脳への定位脳手術のリスクを考慮する必要がある。また、今後の検討課題として、さらに広範な領域への遺伝子導入が必要かどうか、より早期に遺伝子治療を実施すべきかどうかなどが挙げられる。

E. 結論

PD に対する AADC 遺伝子治療は運動症状の改善が期待できる。今後、さらに認知機能障害を含む非運動症状に対する対策が望まれる。

AADC 欠損症に対して、両側の被殻内に AADC 遺伝子を導入する遺伝子治療を実施した。重篤な副作用はなく、運動発達の改善が認められた。

現在、PD および AADC 欠損症に対して国産ベクターを使用した臨床研究を計画しており、学内倫理委員会の承認を得ている。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

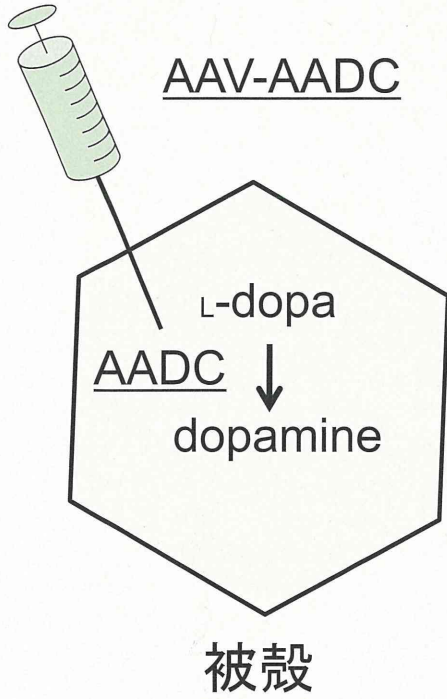
- Asari S, Fujimoto K, Miyauchi A, Sato T, Nakano I and Muramatsu S: Subregional 6-[¹⁸F]fluoro-L-m-tyrosine uptake in the striatum in Parkinson's disease. *BMC Neurol*, 11-35, 2011.
- Tokuoka H, Muramatsu S, Ichinose C, Sakane H, Kojima M, Aso Y, Nomura T, Metzger D and Ichinose H: Compensatory regulation of dopamine after ablation of the tyrosine hydroxylase gene in the nigrostriatal projection. *J Biol Chem*, 286(50):43549-43558, 2011.
- 村松慎一: 細胞移植は症状改善に有用か、パーキンソン病治療ガイドライン 2011, 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 編, 医学書院, 東京, 2011, pp195-196.
- 村松慎一: 遺伝子治療は症状改善に有用か、パーキンソン病治療ガイドライン 2011, 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 編, 医学書院, 東京, 2011, pp197-198.
- 村松慎一: その他の治療法, ガイドラインサポートハンドブック パーキンソン病, 武田 篤 編, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2011, pp196-206.
- Miyamoto M, Miyamoto T, Iwanami M, Muramatsu S, Asari S, Nakano I and Hirata K: Preclinical substantia nigra dysfunction in rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Sleep Med*, 13(1):102-106, 2012.
- Miyazaki M, Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Jiang YM, Huang Z, Doi H, Matsumoto S, Kondo N, Iida M, Tohnai G, Tanaka F, Muramatsu S and Sobue G: Viral delivery of miR-196a ameliorates the SBMA phenotype via the silencing of CELF2. *Nat Med*, 18(7):1136-1141, 2012.
- Hwu WL, Muramatsu S, Tseng SH, Tzen KY, Lee NC, Chien YH, Snyder RO, Brune BJ, Tai CH and Wu RM: Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Sci Transl Med*, 4(134):134-161, 2012.
- Jin D, Muramatsu S, Shimizu N, Yokoyama S, Hirai H, Yamada K, Liu HX, Higashida C, Hashii M, Higashida A, Asano M, Ohkuma S and Higashida H: Dopamine release via the vacuolar ATPase V0 sector c-subunit, confirmed in N18 neuroblastoma cells, results in behavioral recovery in hemiparkinsonian mice. *Neurochem Int*, 61(6): 907-912, 2012.
- Nakamura K, Ota M, Kawatani A, Isozaki E, Muramatsu S and Matsubara S: Careful clinical observation is essential for diagnosis of Huntington disease. *Arq Neuropsychiatr*, 70(8):646, 2012.
- Nagai Y, Popiel H A, Takeuchi T, Fujita H, Yamamoto K, Ito C, Yamane H, Muramatsu S, Toda T and Wada K: Hsp40 gene therapy exerts therapeutic effects on polyglutamine disease mice via a non-cell autonomous mechanism. *PLoS ONE*, 7(11):e51069, 2012.
- Muramatsu S: Gene therapy for continuous dopamine production in Parkinson's disease. *Dopamine: Functions, Regulation and Health Effects* (editors: Endo Kudo and Yuriko Fujii), Nova Publishers, 283-286, 2012.
- Muramatsu S, Asari S: Assessment of dopaminergic function in Parkinson's disease by SPECT/PET. *Horizons in Neuroscience Research Volume 7* (editors: Andres Costa and Eugenio Villalba), Nova Publishers, 219-224, 2012.
- 村松慎一: 神経難病の治療のトピックス 遺伝子治療・細胞治療, 神経難病のリハビリテーション-症例を通して学ぶ, 江藤文夫, 中馬孝容, 葛原茂樹 監修, pp15-20, 医歯薬出版株式会社, 東京, 2012.
- 村松慎一: パーキンソン病の AADC 遺伝子治療, *Parkinson's Disease 2012*, 山本光利 編, pp115-120, アルタ出版, 東京, 2012.
- Yan Y, Miyamoto Y, Nitta A, Muramatsu S, Ozawa K, Yamada K and Nabeshima T: Intrastriatal gene delivery of GDNF persistently attenuates methamphetamine self-administration and relapse in mice. *Int JNP*, 16:1559-1567, 2013.
- Kondo Y, Okuno T, Asari S and Muramatsu S: Cell

- therapy for Parkinson's disease. Clinical implications of fetal transplantation in Medicine (editors: Stubblefield P and Bhattacharya N), Springer-Verlag, London, 193-203, 2013.
18. Lee N-C, Shieh Y-D, Chien Y-H, Tzen K-Y, Yu I-S, Chen P-W, Hu M-H, Hu M-k, Muramatsu S, Ichinose H and Hwu W-L: Regulation of the dopaminergic system in a murine model of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neurobiol Dis*, 52:177-190, 2013.
 19. Iwata N, Sekiguchi M, Hattori Y, Takahashi A, Asai M, Ji B, Higuchi M, Staufenbiel M, Muramatsu S and Saido TC: Global brain delivery of neprilysin gene by intravascular administration of AAV vector in mice. *Sci Rep*, 3:1472, 2013.
 20. Iida A, Takino N, Miyauchi H, Shimazaki K and Muramatsu S: Systemic delivery of tyrosine-mutant AAV vectors results in robust transduction of neurons in adult mice. *Bio Med Res Int*, 2013;974819, 2013.
 21. Yamashita T, Chai HL, Teramoto S, Tsuji S, Shimazaki K, Muramatsu S and Kwak S: Rescue of amyotrophic lateral sclerosis phenotype in a mouse model by intravenous AAV9-*ADAR2* delivery to motor neurons. *EMBO Mol Med*, 5:1-10, 2013.
 22. Hwu WL, Lee NC, Chien YH, Muramatsu S and Ichinose H: AADC deficiency: occurring in humans, modeled in rodents. *Adv Pharmacol*, 68:273-84, 2013.
 23. 村松慎一: パーキンソン病の遺伝子治療・細胞移植, アクチュアル 脳・神経疾患の臨床 パーキンソン病と運動異常, 辻省次 壮編集, 高橋良輔 専門編集, 中山書店, 東京, 2013, pp384-391.
- ## 2. 学会発表
1. ポピエルヘレナ明子, 藤田寛美, 山本和弘, 武内敏秀, 村松慎一, 戸田達史, 和田圭司, 永井義隆: 凝集阻害分子の遺伝子治療によるポリグルタミン病モデルマウスに対する治療効果. 第 52 回日本神経学会学術大会, 2011 年 5 月 18 日, 名古屋. (プログラム p256)
 2. 村松慎一, 奈良優子, 浅利さやか, 宮内ひとみ, 綾部啓子, 滝野直美, 中野今治, 嶋崎久仁子: 血管内投与型 AAV ベクターによる乏突起膠細胞への遺伝子導入. 第 52 回日本神経学会学術大会, 2011 年 5 月 18 日, 名古屋. (プログラム p285)
 3. 浅利さやか, 村松慎一, 藤本健一, 齋藤順一, 佐藤俊彦, 中野今治: パーキンソン病 (PD) の遺伝子治療における AADC 遺伝子の長期発現. 第 52 回日本神経学会学術大会, 2011 年 5 月 19 日, 名古屋. (プログラム p391)
 4. Asari S, Fujimoto K, Kato S, Mizukami H, Ikeguchi K, Kawakami T, Urabe M, Watanabe E, Sato T, Ozawa K, Nakano I and Muramatsu S: PET assessment of the aromatic L-amino acid decarboxylase gene expression in a phase I gene therapy study for Parkinson's disease. 15th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Jun 9, 2011, Toronto. (Program p83)
 5. Muramatsu S: Gene therapy for Parkinson's disease: Strategies for the local production of dopamine. The Federation of European Biochemical Societies 36th FEBS Congress, Jun 30, 2011, Torino. (FEBS Journal 278 (Suppl. 1) 68-69, 2011)
 6. Muramatsu S: A phase I study of aromatic L-amino acid decarboxylase gene therapy for Parkinson's disease. The 17th Annual Meeting of the Japan Society of Gene Therapy, 2nd Takara Bio Award Lecture, Jul 15, 2011, Fukuoka. (abstract p102)
 7. Muramatsu S, Fujimoto K, Kato S, Asari S, Mizukami H, Ikeguchi K, Kawakami T, Urabe M, Kume A, Sato T, Watanabe E, Ozawa K and Nakano I: AADC gene therapy for Parkinson's disease: Four years of follow-up. The 17th Annual Meeting of the Japan Society of Gene Therapy, Best Presentation, Jul 15, 2011, Fukuoka. (abstract p107)
 8. Muramatsu S: In vivo imaging in cell and gene therapy for Parkinson's disease. The 17th Annual Meeting of the Japan Society of Gene Therapy, Jul 17, 2011, Fukuoka. (abstract p91)
 9. 村松慎一, 浅利さやか, 川上忠孝, 池口邦彦, 中野今治, 水上浩明, 卜部匡司, 久米晃啓, 小澤敬也, 加藤正哉, 渡辺英寿, 佐藤俊彦: パーキンソン病の遺伝子治療. 平成 23 年度 第 10 回自治医科大学シンポジウム, 2011 年 9 月 2 日, 自治医科大学 地域医療情報研修センター. (プログラム p14)
 10. Muramatsu S, Fujimoto K, Kato S, Asari S, Mizukami H, Ikeguchi K, Kawakami T, Urabe M, Kume A, Sato T, Watanabe E, Ozawa K and Nakano I: AADC gene therapy for Parkinson's disease: four years of follow-up. The 34th Annual Meeting of Japan Neuroscience Society, Sep 17, 2011, Yokohama.
 11. Muramatsu S: Gene therapy for Parkinson's disease: Four years follow-up. The 8th Nikko International Symposium 2011, Oct 21, 2011, Tochigi. (abstract p20-21)
 12. Muramatsu S: Gene therapy: the state of the art. 6th International Expert Meeting on the Treatment of Parkinson's disease, Oct 30, 2011, Tokyo.
 13. Muramatsu S: AADC Gene therapy for Parkinson's disease: results of 3-5 years of follow up. The 15th Annual Meeting of the American Society of Gene & Cell Therapy, May 16, 2012, Philadelphia. (program p32)
 14. 村松慎一: Gene therapy for Parkinson's disease. 第 53 回日本神経学会総会シンポジウム, 2012 年 5 月 24 日, 東京.
 15. 浅利さやか, 村松慎一, 藤本健一, 齋藤順一, 佐藤俊彦, 中野今治: パーキンソン病のすくみ足と青斑核の FMT-PET 解析. 第 53 回日本神経学会学術大会, 2012 年 5 月 25 日, 東京. (プログラム p134)
 16. 村松慎一: Parkinson 病の遺伝子治療. 第 11 回日本再生医療学会総会 パネルディスカッション, 2012 年 6 月 12 日, 横浜. (再生医療 Vol.11 Suppl,

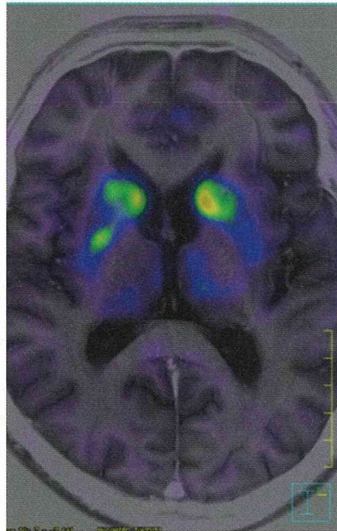
- p137, 2012)
17. Sumi K, Miyamoto Y, Ishikawa Y, Iegaki N, Muramatsu S, Hibi Y, Nabeshima T, Uno K and Nitta A: The differences of the action of shati between the nucleus accumbens and dorsal striatum on the methamphetamine-induced addictive behaviors in mice. The 11th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry/55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, Oct 2, 2012, Kobe. (Journal of Neurochemistry, Vol .123 (supp 1) p79, 2012)
 18. Muramatsu S: Gene therapy for Parkinson's disease: Progress and current challenges. 2012 Annual meeting of Genetic Epidemiology of Parkinson's Disease, Oct 9, 2012, Seoul. (program p18)
 19. 浅利さやか, 中村優子, 川上忠孝, 池口邦彦, 佐藤俊彦, 村松慎一, 福嶋敬宣, 藤本健一, 中野今治: パーキンソン病の遺伝子治療における AADC 遺伝子長期発現. Movement Disorder Society Japan 第 6 回学術集会, 2012 年 10 月 13 日, 京都. (抄録集 p84)
 20. 村松慎一: AADC 欠損症の遺伝子治療. 日本人類遺伝学会 第 57 回大会, 2012 年 10 月 26 日, 東京. (プログラム・抄録集 p84)
 21. 村松慎一: AAV ベクターによる神経疾患の遺伝子治療. 日本薬学界北陸支部 特別講演会, 2012 年 11 月 12 日, 富山.
 22. 村松慎一: Parkinson 病遺伝子治療の長期効果. Long-term outcomes of gene therapy for Parkinson disease. 第 52 回日本定位・機能神経外科学会, 2013 年 1 月 19 日, 岡山. (プログラム p42)
 23. Muramatsu S: New frontiers in gene therapy of Parkinson Disease. Nuove frontiere nella terapia del Parkinson, Feb 22, 2013, Italy.
 24. Muramatsu S: Gene therapy clinical trial update for AADC. Cell and Gene Therapies for Inherited Metabolic Disease, April 17, 2013, London.
 25. 村松慎一: パーキンソン病の AADC 遺伝子治療: 長期効果遺伝子発現の検証. 第 54 回日本神経学会学術大会, 2013 年 5 月 31 日, 東京. (プログラム p137)
 26. Muramatsu S: Gene therapy for Parkinson's disease: Advances and challenges. The 36th Annual Meeting of Japan Neuroscience Society, June 21, 2013, Kyoto.
 27. Miyamoto Y, Iegaki N, Sumi K, Ishikawa Y, Furuta T, Hibi Y, Muramatsu S, Nabeshima T, Uno K and Nitta A: Overexpression of shati/nat8l in the dorsal striatum affects emotional behaviors via dysfunction of serotonergic neuronal system in mice. The 36th Annual Meeting of Japan Neuroscience Society, June 21, 2013, Kyoto.
 28. Iida A, Takino N, Miyauchi H, Shibata H, Ono F and Muramatsu S: Widespread transduction of neurons in the primate brain using intrathecal injection of AAV vectors. The 36th Annual Meeting of Japan Neuroscience Society, June 22, 2013, Kyoto.
 29. Iwashita Y, Tokuoka H, Munezane H, Muramatsu S and Ichinose H: Distinct regulation mechanism of the dopamine content in the striatum from that in the midbrain. The 36th Annual Meeting of Japan Neuroscience Society, June 22, 2013, Kyoto.
 30. Nitta A, Ishikawa Y, Iegaki Y, Sumi K, Hurukawa-Hibi Y, Muramatsu S, Nabeshima T, Uno K and Miyamoto Y: Different effects of shati/nat8l-overexpression on the responses to methamphetamine between in mice nucleus accumbens and dorsal striatum. The 36th Annual Meeting of Japan Neuroscience Society, June 22, 2013, Kyoto.
 31. Iida A, Takino N, Miyauchi H, Shibata H, Ono F and Muramatsu S: Widespread neuronal transduction in the primate brain via intrathecal administration of adeno-associated virus vectors. The 19th Annual Meeting of the Japan Society of Gene Therapy, Jul 4, 2013, Okayama. (abstract p125)
 32. Iwata N, Sekiguchi M, Hattori Y, Takahashi A, Asai M, Ji B, Higuchi M, Muramatsu S and Saido TC: Global and effective gene delivery of neprilysin to the brain via intravascular administration of AAV vector in alzheimer's disease mice. The 19th Annual Meeting of the Japan Society of Gene Therapy, Jul 5, 2013, Okayama. (abstract p179)
 33. 小野さやか, 藤本健一, 池口邦彦, 村松慎一, 中野今治: 多系統萎縮症(NSA-P)の FMT-PET 解析. Movement Disorder Society Japan 第 7 回学術集会, 2013 年 10 月 11 日, 東京. (抄録集 p59)
- H. 知的所有権の取得状況
該当なし

Parkinson病に対する遺伝子治療

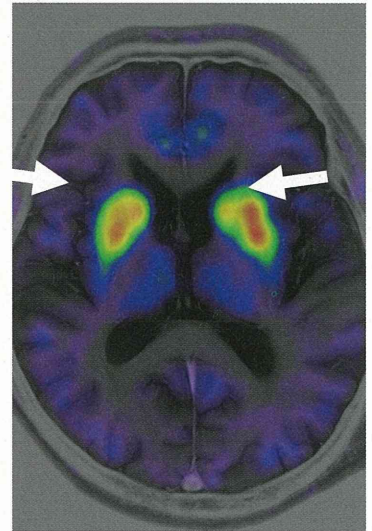
難治性疾患克服研究事業 神経変性疾患に関する調査研究班 研究分担者: 村松 慎一 所属機関名: 自治医科大学内科学神経内科学



遺伝子治療前



治療5年後



Ⅱ. 各年度の総括研究報告と
研究成果に関する一覧表

総括研究報告と研究成果に関する一覧表

1. 平成 23 年度 (2011 年度)	
総括研究報告書-----	215
業績一覧-----	224
2. 平成 24 年度 (2012 年度)	
総括研究報告書-----	239
業績一覧-----	248
3. 平成 25 年度 (2013 年度)	
総括研究報告書-----	273
業績一覧-----	281

Ⅱ．総括研究報告と研究成果に関する一覧表

1．平成23年度（2011年度）

総括研究報告

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

研究分担者：36 名 研究協力者：8 名 班友：1 名

I. はじめに

「神経変性疾患に関する調査研究班」（変性班）は、難治性疾患克服研究事業（厚生労働省）の中で調査・研究活動を行っている。変性班は、運動ニューロン疾患の 4 疾患（筋萎縮性側索硬化症 ALS、球脊髄性筋萎縮症 SBMA、脊髄性筋萎縮症 SMA、原発性側索硬化症 PLS）、パーキンソニズムを呈する 3 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）、舞踏運動を示す 2 疾患（ハンチントン病 HD、有棘赤血球舞踏病 ChA）および脊髄空洞症 SM の 10 疾患を研究対象としている。この中で、医療費が補助される特定疾患治療研究事業対象疾患（公費対象疾患）は、ALS、SBMA、SMA、PD、PSP、CBD、HD の 7 疾患である。

本年度は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療研究に特化した「病態に根ざした ALS の新規治療法開発」分科班（ALS 分科班：祖父江 元分科班研究代表者）を設け、連携して研究を行った。

II. 研究目標

- 【1】 治療法の開発：変性班活動の最終目標は当班が取り扱う神経変性疾患の根治療法を開発することである。そのためには、迂遠に見えても諸難病の病態解明に取り組み、病態に基づいて治療法開発を目指すことが正攻法と考えられる。しかし、現実には厳しく、原因遺伝子が見だされた疾患に於いてさえ、発病のメカニズムは不明であり、ゴールは遙か彼方である。このような環境下に於いては、地道であっても疾患を視界に捉えた基礎研究を積み上げて行くのが一つの大道である。その一方で、現実に難病で苦しむ患者に対しては、その苦痛を少しでも緩和できるような対症療法の改善・開発もまた重要である。複数の有効薬物が開発され、外科治療も保険適応になっている PD に於いても、進行自体は阻止できず、進行期には ADL が大きく損なわれる。PSP と CBD では奏効する薬物は唯一のもも開発されていない。このような患者・介護者には ADL/QOL の視点からの支援が欠かせない。HD では、当班班員による評価基準日本語版のバリデーションが終了し、舞踏運動軽減を目指してテトラベナジンのオーファンドラッグとしての治験が行われている。現在、治療薬が限られている ALS に対しても治験が実施中、あるいは計画されている。
- 【2】 調査研究：疫学調査によって得られる種々のデータ（発症年齢、発症様式、進行状況、重症度、経過、予後規定因子）は、疾患の原因・病態の解明に有益であると共に、患者の実態把握、さらには治験薬の効果判定に必須であり、疫学研究は変性班研究の大きな柱である。これにより得られるデータは医療施策を支え、ひいては患者の福祉向上に役立つ資料を提供する。その点に於いて当班班員を主要構成員とする Japanese Consortium of Amyotrophic Lateral Sclerosis (JaCALS)（事務局 名古屋大学医学部神経内科）により行われている、ALS の前向きかつ経時的臨床情報収集と遺伝子試料は、全ての研究者に開かれたデータバンクであり、ユニークな研究試料である。加えて独立行政法人 医薬基盤研究所と連携して、パーキンソニズム、中でも PSP と CBD に主眼を置いて、鳥取大学神経内科を中心にして生体試料収集の準備（両施設の倫理委員会承認）を終えた。今後、徐々に参加施設を増やしてゆく予定である。また、ALS と関連の深い前頭側頭葉変性症 (FTLD) の実態把握を行うべく、準備段

階として鳥取県で疫学調査を実施した。

- 【3】 診断・認定基準、機能評価方法の改善：積年の基礎研究のアウトカムとして変性班の各疾患では複数の病態仮説が提案され、それに基づいて治験が実施されてきた。治療法としてまず目指すところは病態抑止療法であり、その効果判定にはバイオマーカーの改善のみでは不十分で、運動機能を基盤とした病態抑止の証明が必要である。そのためには、精緻な機能評価法の確立が求められる。日常生活動作において欧米と大きな差がある日本人に対しては、欧米の機能評価方法をそのまま持ち込むことはできず、我が国の生活習慣に適した評価法を確定することが望ましい。正確な効果判定の為に、可能な限り均一な対象症例の選択が必要で、特に進行の速い ALS では正確な早期診断法の開発が不可欠である。また、運動機能評価の他に客観的な判定に使えるサロゲートマーカーの発見も重要である。当班ではこの方面にも力を入れた。

III. 今年度の研究成果

【1】 パーキンソン病(PD)と関連疾患

本年度の特筆すべき成果としては、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 欠損症の遺伝子治療臨床研究が挙げられる。これは、当班の村松 慎一研究協力者が国立台湾大学医師との国際共同研究として行った遺伝子治療で、台湾の AADC 欠損症患者 4 人に対して AADC 遺伝子を発現するアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを両側の被殻に注入した。治療後、患児は体重が増加し発達スコアが明らかに改善した。PET では被殻の FDOPA 集積が増加し、髄液中のドパミン代謝産物が増加した。本邦では、PD 患者に対してこの手法が実施可能であるが、経費の関係で上記ベクターが入手できず、臨床研究が頓挫している。再開の目処を付けたいところである。

1. 基礎

1) ミトコンドリア

(1) PINK1 と Parkin はミトコンドリア内膜外と基質間の膜電位の低下した損傷ミトコンドリアを選択的に mitophagy に導くことが示されており、本年度は PINK1 がミトコンドリア機能にどのように関わるか報告された。PINK1 ノックアウト細胞ではミトコンドリア基質酸化能が低下しており、PINK1 は mitophagy のみならず、ミトコンドリア呼吸能維持に重要であることが示された。

(2) ミトコンドリアにパーキンが強く結合した細胞ではミトコンドリアの膜電位は著明に増大し、この現象は CCCP 処理を行った場合にも認められることが示された。Klokin 1 を導入するとミトコンドリアにパーキンが強く結合した細胞が有意に増加し、逆に siRNA で Klokin 1 発現を抑制するとパーキン結合は減弱した。ミトコンドリア内のパーキンはその膜電位を維持し、Klokin 1 はパーキンのミトコンドリアへの移送を促進することが示唆された。

2) DJ-1：常染色体劣性遺伝性パーキンソン病の原因蛋白の一つである DJ-1 は Rab3A および synaptophysin と同一のシナプス小胞に局在して膜輸送の機能を持ち、その破綻が発病と関連する可能性が報告された。DJ-1 の L166P 変異型は野生型と比較して膜への結合能が低い可能性が示された。

2. 臨床

1) 遺伝：exon に存在する PD の rare variants を発見するため、(1) 候補遺伝子 exon の関連解析、(2) 多発家系について次世代 sequencer による exon sequencing がなされた。(1) では、脂質代謝カスケードの遺伝子、パーキンソニズムを部分症として示す疾患の遺伝子の有意な原因変異は見だされなかった。(2) では同胞例 2 検体について、同胞に共通する新規の多型・変異 321 個が検出された。

2) バイオマーカー：

(1) ビオプテリン(BP)：CSF 中の BP は黒質線条体系の残存ニューロンの指標と考えられるため、PARK8 患者および PD 患者において症状や発症年齢との関連を検討した結果、PARK8 患者では PD 症状と CSF 中 BP 量の間に負の相関関係が認められたが、PD 患者では明瞭な相関関係は見だされなかった。

(2) 酸化ストレス：PD と酸化ストレスの関連を血中で最大の抗酸化物質である尿酸を指標にして調べたところ、血清尿酸値のみがパーキンソン病のオッズと負の相関を認めた。PD では血清の尿酸値が最低の群と最高の群ではオッズ比は 0.23 と有意に低値であり、尿酸はパーキンソンに対して保護的に働いている可能性が示された。

3) 臨床像

(1) 胃電図：未治療 PD 患者と多系統萎縮症 (MSA) 患者多数例で胃電図を行い、2 疾患の鑑別におけるその有用性を評価した結果、胃蠕動運動の主要周波数 (slow wave の周波数) は MSA と対照では保たれていたが、PD では不整であり、胃電図は PD と MSA の鑑別に使用できる可能性が示された。胃電図の指標と MIBG 所見あるいは嗅覚との相関はいずれも認められなかった。

(2) PD の姿勢異常：PD 患者の姿勢異常を多数例で検索した結果、前屈、側屈、首下がりとも PD 患者で有意に高頻度であり、運動障害の重症化とともに発現頻度、程度が増すことが示された。その他の姿勢異常関連因子として加齢、罹病期間、抗 PD 薬投与量、認知機能低下、女性が抽出された。

(3) 転倒助長因子：排尿障害が PD 患者転倒のリスクとなることから、過活動膀胱症状質問票を用いて、排尿障害の各要素と転倒の関連性について検討した結果、転倒は 45.3% (47 名) で認められ、尿意切迫感及び尿失禁で週に 1 回未満及び週 1 回程度の群で転倒者が多い傾向が認められた。日中尿回数あるいは夜間回数とは関連しなかった。

(4) 非運動症状

① PD の非運動症状である睡眠障害や自律神経障害は、サーカディアンリズム障害と関連する可能性が考えられることから、身体活動量と心拍変動のパターンやリズムを比較した結果、睡眠覚醒や自律神経系のサーカディアンリズムが PD の進行に連れて障害されることが明らかにされた。

② 四肢冷感症状のある PD 患者と MSA 患者の下肢の皮膚交感神経活動 (SSNA) と皮膚血流量を計測した結果、皮膚血流が基礎血流まで回復する時間が PD 患者で有意に延長する傾向が認められた ($p < 0.05$)。四肢末梢の冷感、PD では末梢性の、MSA では中枢性の自律神経障害によるものであると考えられた。

③ 自己意識：PD 患者の疾病に対する自己意識性の評価を種々の手法で行った結果、患者と介護者間で Patient Competency Rating Scale (PCRS) 総点に解離が認められた。次に患者を左側優位群 (LPD) と右側優位群 (RPD) で比較したところ、LPD は疾病に対する障害を重く、RPD では軽く認識する傾向が示された。PD 患者の疾病意識性は優位に障害される脳半球と関連している可能性が示唆された。

(5) Perry 症候群：Perry 症候群は *DCTN1* を原因遺伝子とし、パーキンソニズム、うつ、体重減少、低換気をきたす稀な遺伝性疾患である。複数の既知変異が報告されている *DCTN1* exon 2 について、日本人パーキンソニズム 924 例で直接塩基配列決定法により解析を行い、臨床的検討を行った結果、Perry 症候群家系を 3 家系でヘテロのミスセンス変異が、1 家系で新規変異が同定された。

(6) PSP、CBD と脳画像：いずれも剖検診断した PSP12 例と CBD6 例の生前の MRI と IMP-SPECT 所見の特異度と感度を算出した。PSP では、MRI における脳幹・小脳の萎縮、CBD では側脳室拡大の左右差、頭頂葉萎縮、中心溝拡大および SPECT における頭頂葉を含む大脳広範の高度集積低下が各々の疾患に特異度の高い所見であり、両者の鑑別に寄与する所見と考えられたが、感度は高くなかった。

4) 病理

(1) PD の梨状葉皮質：連続剖検例において梨状葉皮質、脳の他部位および末梢神経系をリン酸化 α -synuclein 抗体免疫染色で検討した結果、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にされた。

(2) MSA の交感神経節：病理診断された MSA65 例の交感神経節を組織検索した結果、40 例 (61.5%) で synuclein 陽性構造物が認められた。うち中枢に Lewy 小体を認めたのは 2 例 (5%)、PD+MSA 合併 1 例

を除く)のみであり、MSAの末梢神経組織の synuclein 病理はPDと一部共通することが示された。

5) 治療研究

- (1) AADC欠損症の遺伝子治療: 芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC)の先天的欠損症の4人を対象として、AADC遺伝子を発現するアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを両側の被殻に注入する遺伝子治療を国立台湾大学で共同研究として実施した。治療後、体重が増加し発達スコアが改善した。PETでは被殻のFDOPA集積が増加し、髄液中のドーパミン代謝産物が増加した。術後数か月の間、orofacial dyskinesiaが認められた。
- (2) 体幹屈曲に対するリドカイン治療: PDに合併する腰曲がり〔前屈〕を変曲点の違いから上腹部型と腰部型に分類し、上腹部型例の外腹斜筋にリドカイン連続投与を行い、多くの患者で3か月以上効果が持続することが示され、上腹部腰曲がりの治療として有用であることが判明した。
- (3) STN-DBS
 - ① 言語障害: STN-DBSを受けたPD70例の言語機能を評価した結果、発話・音声機能障害は、STN-DBS群は非DBS群に比べて有意に不良で、両側STN-DBS刺激群で最も高頻度かつ高度で、左側刺激群がこれに続くことが示された。言語障害のタイプとして運動低下性構音障害、失調性構音障害、痙性構音障害がみられた。
 - ② 説明会: PDの患者・介護者に対して神経内科医と脳外科医が共同で、毎月1回のペースで10年間に渡り、計92回のSTN-DBSの説明会を行い、その効果が調査された。説明内容の理解度は比較的高く、説明内容は妥当と考えられた。手術治療説明会は、手術治療を理解し、選択を決断する上で有効な手段であることが確認された。

【2】筋萎縮性側索硬化症と関連疾患

注目すべき成果は、ALS病変はスキップして進展拡大することを明解な手法で示した臨床研究である(水澤英洋班員)。ほぼ全ての神経変性疾患では異常タンパク質が細胞内に蓄積することが分かってきた。近年、この蛋白が細胞間を伝播することで病変が順々に拡大するとの説(prionoid説)が、根拠の曖昧なまま提唱されている。当該研究では、頸髄以上に症候を有するALS患者で、運動ニューロンの脆弱性に影響する軸索長や筋線維タイプの組成がほぼ同一で、支配髄節のみ異なる一側2筋(内側広筋と大腿二頭筋、T10とL5傍脊柱筋)をペアとし、これらペア内の2筋間で安静時自発電位(線維自発電位、陽性鋭波、および線維束電位)の有無を比較した結果、相当例でペア内のより尾側の髄節支配筋にのみ安静時自発電位を認められた。発症早期のALS症例において非連続的に下位運動ニューロン病変が広がることを示している。

1) 基礎

(1) モデル動物

- ① *FUS*変異のDrosophilaモデル: *Caz*は*FUS*のDrosophila homologueである。神経特異的に*Caz*をKDしたDrosophilaでは、3齢幼虫の中枢神経系で*Caz*の発現が減少し、climbing assayでは運動機能が低下しており、運動ニューロンのsynaptic branchの短縮が認められた。
- ② Autophagy: autophagy markerであるLC3遺伝子を用いたGFP-LC3 TgマウスとALSモデルであるG93ASOD1 Tgマウスを掛け合わせたdouble Tgマウスを作製し、autophagyを*in vivo*で観察した。*In vivo*イメージングでのGFP発光シグナルの発現傾向と組織学的変化の結果は一致しており、ALSモデルマウス脊髄でのautophagyを*in vivo*で観察できたと考えられた。
- ③ UPSノックアウトマウス: 運動ニューロン特異的UPS機能障害マウスを作製したところ、振戦様症状と共に運動機能及び握力の低下が認められた。また、神経病理学には運動ニューロンにALS関連分子の蓄積等の異常が認められたことから、今後ALSマウスモデルとしての病態解明への応用が期待される。

(2) 病態

- ① microglia : mSOD1-Tg マウスと野生マウスにおいて成熟に伴う microglia と T 細胞の急性神経傷害への反応性の変化を調べたところ、野生マウスでは成熟に伴いミクログリアと T 細胞の神経保護機能が増加していたが、mSOD1-Tg マウスでは神経細胞脆弱性に一致して microglia と T 細胞の数が減少しており、mSOD1 は microglia と T 細胞の神経細胞保護機能を低下させることが示唆された。
- ② 孤発性 ALS では adenosine deaminase acting on RNA 2 (ADAR2) の発現低下が運動ニューロン死を惹起すると推測されている。加齢は ALS の危険因子であるが、ADAR2 発現の加齢による変化は知られていない。野生型マウス脊髄の経時的検討から ADAR2 発現が、脊髄運動ニューロン特に前角外側に位置する fast fatigable motor neuron に属する大径運動ニューロンで加齢とともに低下することが示された。このことは、孤発性 ALS の加齢による発症頻度増加、発症後の進行速度の加速化に関与している可能性がある。

2) 臨床

(1) 遺伝子変異

- ① *Optineurin (OPTN)* : *Optineurin (OPTN)* 変異を伴う筋萎縮性側索硬化症 (OPTN-ALS) の臨床病理像が報告された。中年発症、進行性の上位・下位運動ニューロン症候に加えて手指変形が認められ、病理では運動神経細胞脱落の他に劣性変異例では黒質・被殻・淡蒼球の変性が見られた。残存運動神経細胞の Golgi 装置は断片化し、神経細胞およびグリア細胞の細胞質内に TDP-43 陽性封入体が観察された。OPTN-ALS は孤発性 ALS と共通の機序で発症している可能性が示唆された。
- ② *C9ORF72* : 本邦家族性 ALS の発端者 58 例中 2 例 (3.4%) で *C9ORF72* 遺伝子イントロン 1 内の GGGGCC リpeat に異常伸長が認められた。2 例とも欧米人の c9FTD/ALS に関連するリスクアレルを 43 kb にわたり共有していたことから、非欧米人種においても欧米人と同様のリスクハプロタイプを有し、そこから新規に異常伸長が生じる可能性が考えられた。神経病理は典型的な孤発性 ALS と類似するが、海馬と小脳に p62 陽性、TDP-43 陰性の細胞質内封入体を認め、欧米人の c9FTD/ALS と同様の特徴を有することが明らかにされた。

(2) 電気生理、病態

- ① ALS における正中運動神経軸索の持続性 Na 電流増大と予後の関連について検討した結果、持続性 Na 電流増大は生存期間と有意に逆相関しており、年齢、発症部位など既知の因子とは独立した強力な予後不良因子であることが示された。持続性 Na 電流増大に由来する軸索の過剰興奮性は、軸索内への過剰な Na 電流の流入を介して、運動ニューロン死を加速させることが示唆され、持続性 Na チャネル阻害薬は新規治療法になる可能性が示された。
- ② Awaji アルゴリズム (Awaji-Ar) と改訂版 El Escorial 基準 (R-EEC) の診断感度について多数の ALS 例で比較・検討した結果、Confirmed ALS の割合は R-EEC で 43%、Awaji-Ar で 37% と報告された。その差異は、上位運動ニューロン徴候が 1 領域のみの例は R-EEC では probable laboratory supported であるが、Awaji-Ar では possible ALS に分類されることによると考えられた。今後の診断感度向上に寄与する所見である。
- ③ ALS 患者の fasciculation potential (FP) を検出し、その出現頻度と生命予後との相関を検討した結果、4 相以上を示す complex FP (CFP) は、下肢筋よりも上肢筋で高率に出現することが報告された。また、CFP (+) 群は有意に予後不良であり、CFP は ALS の予後規定因子の一つであることが示唆された。
- ④ 神経変性疾患で蓄積するタンパク質は細胞間伝播能を有するとされ、一まとめにして prionoid と呼ばれ、ALS でも同様の機序が作用すると推測されている。その検証のために、頸髄以上で初発した ALS 例で、離れた髄節で支配される下部胸腰髄の 2 筋ペアで針筋電図を行ったところ、ペア筋

のより尾側の髄節支配筋にのみ安静時自発電位を認めたことが報告された。このことは病変が跳躍して拡大することを示しており、prionoid 仮説とは相容れない所見である。

- ⑤ ALS 患者の横隔膜の厚みをエコーにて測定し呼吸機能との関連性を調べた結果、横隔膜厚変化率 (TR) は呼吸機能と相関を認め、pCO₂ の上昇が認められる前に呼吸機能の悪化を捕捉できる可能性が示された。
- ⑥ 注意能力は PSP において障害が顕著であったが、ALS では保持されていることが示された。また、PSP 患者の書字では脱字や文字ミスは軽度であり、ALS の書字障害は注意機能障害に起因している可能性は低いと考えられた。
- ⑦ TPPV を導入後、剖検にて ALS と診断された 29 例について、後方視的に意思伝達能力を調査し、その程度を stage I~V に分類、各 stage の臨床特徴を調べたところ、TPPV 装着を早期に要した例は、意思伝達能力も早期に失われる傾向が示された。

(3) 疫学

- ① JaCALS : JaCALS 登録例での NPPV、TPPV の導入率、導入患者の臨床的背景、導入後の転帰と ADL が報告された。死亡または TPPV 導入を endpoint とし、TPPV 導入後も 1 年間の予後と ADL が調査された。NPPV 導入率は 27.8%、TPPV 導入率は 21.2% であり、NPPV は若年発症と下肢型で、TPPV は若年発症と NPPV を経ている患者で導入率が高かった。TPPV 導入後の 1 年生存率は 83.3% であった。TPPV 導入 1 年後でも経口摂取機能は 18% で、上肢機能は 23% の患者で残存していた。我が国の ALS に対する換気補助療法の現状、NPPV および TPPV 導入後の生存、ADL などの予後を明らかにされ、ALS 患者呼吸管理方針決定の際に患者や介護者へ提示できる情報として重要と考えられる。
- ② 紀伊 ALS/PDC : 臨床病理学的検索と過去の登録症例 105 例の疫学的検討がなされた結果、古典的 ALS (cALS) 群と dementia plus ALS/parkinsonism 症候群に区別され、cALS 群が激減して 1980 年代から dementia plus 症候群が増加したこと、ALS/PDC は 1957 年以降の出生者には発生していないことが明らかになった。紀伊 ALS/PDC は、ALS 病理と tauopathy の両面を有し、遺伝・環境要因が発症に絡んでいることが示唆された。

(4) 病理

- ① Cajal 小体 : 核内蛋白である TAR DNA binding protein of 43 kDa (TDP-43) と核内小体の一つである Cajal 小体の関連に着目し、ALS 脊髄と培養細胞で検索した結果、培養細胞中の内在性 TDP-43 の発現抑制による Cajal 小体の減少が示された。また弧発性 ALS の脊髄前角細胞中の Cajal 小体数が減少していることも明らかにされた。
- ② 動眼神経核の TDP-43 : リン酸化 TDP-43 (pTDP-43) 抗体を用いて、ALS と対照例の動眼神経核細胞での陽性構造を検索した結果、対照 112 例中高齢者優位の 18 例で糸状の pTDP-43 陽性構造物を細胞質内に認めたことが報告され、加齢との関係が示唆された。一方、27 例の ALS 群のうち 13 例 (48.1%) に、動眼神経核内の神経細胞胞体内に pTDP-43 陽性構造物が観察された。
- ③ ataxin 2 (ATX2) : ATX2 の polyQ 鎖軽度伸長は ALS の危険因子であるとの知見に基づき、SCA2 患者の中樞神経系を検索した結果、pTDP-43 陽性構造物が広く出現していることが報告された。その分布は、ALS の type1 (Nishihira ら) 型であったが、2 次運動ニューロンには認められなかった。pTDP-43 陽性封入体が polyQ 抗体で認識されないことから、protein-protein interaction の可能性は低いと考えられた。
- ④ ALS と AGD の共存 : ALS 37 連続剖検例で AGD 共存の有無を検討した結果、14 例 (38%) で大脳辺縁系を中心に AGD 病変が認められたことが報告された。この出現頻度は、対照例より高く、ALS では AGD を合併し易い可能性が示された。
- ⑤ 滋賀型 HMSN-P : proximal-dominant hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN-P) の 1 剖検例を神経病理学的に検索した結果、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ことから、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た。

3) 治療に向けての基礎研究

(1) 免疫療法：SOD1 変異 ALS モデルマウスにおいて SOD1 蛋白を抗原とする免疫療法の有効性が報告されているが、SOD1 蛋白凝集のコアとなるプロテアーゼ耐性ペプチド領域 3 ヶ所 {12-23AA (SOD1^{G12-K23})、93-115AA (SOD1^{G93-R115})、137-153AA (SOD1^{T137-Q153})} に対する抗体で免疫治療実験では治療効果を示せなかった。

4) 脊髄性筋萎縮症 SMA

(1) SMN 正常例の遺伝子探索：SMN 変異を欠く SMA IV 型症例に対し、次世代 sequencer による全 exome 解析を行った結果、共通するアミノ酸置換を伴うヘテロ新規遺伝子変異 54 個の同定が報告された。この中には SMN タンパク質と関連するタンパク質の遺伝子や脊髄で発現する新規 SNP が含まれていた。ALS の原因遺伝子である SETX の新規 SNP も同定された。

(2) 成人発症 SMA の臨床・遺伝：発症後 5 年以上、ごく緩徐な進行で下位運動ニューロン症候のみで推移した成人症例を成人型脊髄性筋萎縮症 (SMA) と定義すると、運動ニューロン疾患 302 例中 11 例が該当した。平均年齢は 52.9 歳 (M4、F7) で、2 家系 2 例で家族歴があり、大多数の初発症状は一側上肢または一側下肢の遠位筋優位の筋力低下であった。SMN 及び NAIP 変異の変異は見られなかった。SMN 変異 (+) SMA 成人発症報告例は下肢近位筋対称性の発症であり、自験例症候群は遺伝学的にも、症候学的にも heterogenous である可能性が考えられた。

5) 前頭側頭葉変性症 (FTLD)：FTLD の多くは分子遺伝学的・蛋白化学的に ALS と密接な関係を有する。そこで、本邦の FTLD の実態を把握すべく、手始めとして鳥取県からその調査を開始した。同県内の FTLD 患者数を把握するため神経内科および精神科に対してアンケート調査を行った結果、66 例が FTLD と診断された。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。今後、診断基準の策定、バイオマーカーの探索等を進め、診断の精度を高めたい。

【3】 舞踏運動関連疾患

1) テトラベナジン治療：我が国でも HD に対してテトラベナジン TBZ の臨床試験が開始された。3 症例についてプロトコールに従い TBZ の投与を行った結果、運動症状の軽快が得られたことが報告された。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。現在、長期薬物効果を検討するために継続投与中である。

2) chorea-acanthocytosis (ChAc)：本症の分子病態は不明であり、原因遺伝子 VPS13A 遺伝子の産物 chorein の機能も未解明である。脱共役剤 (CCCP) 添加でミトコンドリアを傷害すると chorein はミトコンドリアに集積し、chorein 強制発現細胞では細胞死が抑制されることが報告された。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。

IV. ALS 分科班：変性班本体とは別個にワークショップと班会議を実施した。班会議では多数の優れた業績が発表された。詳細は分科班の実績報告書を参照されたい。

平成 23 年度班会議発表演題

<個別研究課題>

内容は本報告書の「研究発表」の項目に掲載

1. 服部 信孝：DJ-1 の細胞内局在に関する検討
2. 服部 信孝：若年発症パーキンソン病とミトコンドリア機能異常
3. 梶 龍児：パーキンのミトコンドリア膜電位に対する影響
4. 村松 慎一：AADC 欠損症の遺伝子治療
5. 長谷川一子：パーキンソン病患者脳脊髄液におけるビオプテリン量と発症年齢、症状との関連について
6. 野元 正弘：血清尿酸値とパーキンソン病
7. 桑原 聡：パーキンソン病の初期進展様式：未治療患者における胃電図、嗅覚検査、MIBG 心筋シンチグラフィ
8. 柏原 健一：パーキンソン病患者における姿勢異常発現危険因子の検討
9. 村田 美穂：パーキンソン病の上腹部型腰曲がりに対するリドカイン療法の治療効果
10. 望月 秀樹：パーキンソン病患者を対象とした骨折に関する疫学研究
11. 佐々木秀直：パーキンソン病における排尿障害と転倒の関連について
12. 徳田 隆彦：パーキンソン病におけるサーカディアンリズム障害
13. 三輪 英人：パーキンソン病における疾病に対する自己意識性についての検討
14. 祖父江 元：パーキンソン病における視床下核脳深部刺激術後に生じた言語障害の特徴
15. 藤本 健一：パーキンソン病手術治療説明会 ～10 年の歩み～
16. 瀧山 嘉久：パーキンソン病患者における四肢冷感の原因病態 - 多系統萎縮症との比較
17. 吉田 眞理：多系統萎縮症 (MSA) における交感神経節病変の検討
18. 饗場 郁子：進行性核上性麻痺および大脳皮質基底核変性症剖検例における MRI・SPECT 所見の検討
19. 服部 信孝：Perry 症候群の診断基準案作成と疫学調査について
20. 村山 繁雄：梨状葉皮質のレビー小体病理
21. 戸田 達史：孤発性・家族性パーキンソン病のゲノム解析
22. 長谷川一子：ハンチントン病 - 新たな治療の開始
23. 佐野 輝：有棘赤血球舞踏病における神経変性の分子機構
24. 中島 健二：鳥取県における前頭側頭葉変性症の患者数調査
25. 梶 龍児：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
26. 野元 正弘：SCA2 と Motor Neuronopathy
27. 中野 今治：成人型脊髄性筋萎縮症と考えられる当科症例の臨床像と遺伝学的背景の検討

28. 斎籐加代子：脊髄性筋萎縮症の分子遺伝学的検討
29. 郭 伸：加齢が孤発性 ALS の危険因子である分子病態の考察
30. 阿部 康二：流れる ALS ～MRI を用いた ALS 患者髄液流の検討～
31. 阿部 康二：光る ALS ～ALS モデルマウスにおける autophagy in vivo イメージング～
32. 徳田 隆彦：ALS-FUS モデルショウジョウバエの解析
33. 高橋 良輔：脊髄運動神経特異的 26S プロテアソームサブユニット欠損マウスは ALS 的病理所見を伴う運動神経細胞死を呈する
34. 吉良 潤一：変異 SOD1-Tg マウスの急性神経傷害時のミクログリアと T 細胞の反応性低下は神経細胞脆弱性と相関する
35. 中島 健二：SOD1G93A ALS マウスに対する免疫治療ープロテアーゼ耐性領域を抗原とした検討
36. 桑原 聡：ALS の予後規定因子：軸索持続性 Na 電流は生存期間と関連する
37. 園生 雅弘：筋萎縮性側索硬化症における fasciculation potentials と Awaji 基準の有用性
38. 清水 俊夫：筋萎縮性側索硬化症における fasciculation potential と生命予後との関連
39. 三輪 英人：筋萎縮側索硬化症における横隔膜超音波検査の臨床的有用性
40. 佐々木秀直：筋萎縮性側索硬化症および進行性核上性麻痺における注意機能についての検討
41. 葛原 茂樹：紀伊半島の ALS-parkinsonism-dementia complex の概念についての考察
42. 小久保康昌：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検討 - 脳脊髄液中タウ、リン酸化タウ、A β の解析 -
43. 青木 正志：東北大学における家族性 ALS 遺伝子解析および FUS/TLS 遺伝子変異を伴う家系の検討
44. 吉良 潤一：新規 senataxin 遺伝子変異 (R2136C) による ALS4 の臨床像の解析
45. 小野寺 理：C9ORF72 遺伝子の GGGGCC リピートの異常伸長を認めた FALS
46. 高橋 良輔：Optineurin 遺伝子変異 (E478G 優性、Q398X 劣性) 例の臨床病理学的検討
47. 水澤 英洋：筋萎縮性側索硬化症の進展の初発髄からの連続性の検討
48. 祖父江 元：我が国の ALS 患者に対する換気補助療法の現状と予後：JaCALS の解析から
49. 清水 俊夫：筋萎縮性側索硬化症における意思伝達能力障害一病初期の進行速度との関連一
50. 小野寺 理：TDP-43 関連 ALS の脊髄前角細胞での Cajal 小体数の減少
51. 岡本 幸市：ALS 及び非 ALS 患者の動眼神経核における pTDP-43 の発現に関する検討
52. 高橋 均：ALS 類似の TDP-43 陽性封入体を広範に認めた SCA2 の 1 例
53. 高橋 均：ALS における嗜銀顆粒性認知症の共存について

英文単行本

著者名	論文題名	書名	(編集者名)	発行社名	(発行地名)	出版西暦年	頁
Pan W, Yamamoto Y, Kwak S	Objective evaluation of the severity of parkinsonism using power-law temporal autocorrelation of activity.	Diagnostics and Rehabilitation of Parkinson's Disease	Ed Dushanova J	InTech	Croatia	2011	225-238
Pan W, Yamamoto Y, Kwak S	Objective evaluation of the severity of parkinsonism using power-law temporal autocorrelation of activity.	Diagnostics and Rehabilitation of Parkinson's Disease	Ed Dushanova J	InTech	Croatia	2011	225-238
Takahashi H, Yamada M, Tsuji S	Dentatorubral-pallidoluysian atrophy.	Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders, 2nd edn.	Dickson DW, Weller RO	Blackwell Publishing Ltd.	Oxford	2011	299-306
Mochizuki H	Adult Neurogenesis in Parkinson's Disease	Neurogenesis in the Adult Brain II	Seki T, Sawamoto K, Parent J	Springer		2011	23-36
Muramatsu S, Asari S	Assessment of dopaminergic function in Parkinson's disease by SPECT/PET.	Horizons in Neuroscience Research Volume 7	-	Nova Publishers	米国	in press	in press
Muramatsu S	Gene therapy for continuous dopamine production in Parkinson's disease.	Gene therapy for continuous dopamine production in Parkinson's disease. Dopamine: Functions, Regulation and Health Effects	-	Nova Publishers	米国	in press	in press
Kondo Y, Okuno T, Asari S and Muramatsu S	Cell therapy for Parkinson's disease.	Clinical implications of fetal transplantation in Medicine	Stubblefield P and Bhattacharya N	Springer-Verlag	米国	in press	in press

英文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年	GRANTへの 謝辞の有無
Doi, Y, Yokoyama T, Nakamura Y, Nagai M, Fujimoto K, Nakano I	How can the national burden of Parkinson's disease comorbidity and mortality be estimated for the Japanese population?	J Epidemiol	21	211-216	2011	有
Asari S, Fujimoto K, Miyauchi A, Sato T, Nakano I , Muramatsu S	Subregional 6-[18F]fluoro-L-m-tyrosine uptake in the striatum in Parkinson's disease.	BMC Neurology	11	35	2011	有
Akimoto C, Morita M, Atsuta N, Sobue G, Nakano I	High-Resolution Melting(HRM) analysis of the Cu/Zn superoxide dismutase(SOD1) gene in Japanese sporadic amyotrophic lateral sclerosis(SALS) patients.	Neurology Research International	in press	in press	2011	有
Sakushima K, Tsuboi S, Yabe I, Hida K, Terae S, Uehara R, Nakano I , Sasaki H	Nationwide survey on the epidemiology of syringomyelia in Japan.	J Neurol sci	in press	in press	2011	有
Iida A, Takahashi A, Kubo M, Saito S, Hosono N, Ohnishi Y, Kiyotani K, Mushirola T, Nakajima M, Ozaki K, Tanaka T, Tsunoda T, Oshima S, Sano M, Kamei T, Tokubo T, Aoki M, Hasegawa K, Mizoguchi K, Morita M, Takahashi Y, Katsuno M, Atsuta N, Watanabe H, Tanaka F, Kaji R, Nakano I , Kamatani N, Tsuji S, Sobue G, Nakamura Y, Ikegawa S	A functional variant in ZNF512B is associated with susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis in Japanese.	Human Mol Genet	20	3684-3692	2011	無
Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Adachi H, Tanaka F, Sobue G	Molecular Pathophysiology and Disease-Modifying Therapies for Spinal and Bulbar Muscular Atrophy.	Arch Neurol	in press	in press	2012	無
Sone J, Tanaka F, Koike H, Inukai A, Katsuno M, Yoshida M, Watanabe H, Sobue G	Skin biopsy is useful for the antemortem diagnosis of neuronal intranuclear inclusion disease.	Neurology	76	1372-1376	2011	無
Banno H, Katsuno M, Suzuki K, Sobue G	Dutasteride for spinal and bulbar muscular atrophy.	Lancet Neurol	10	113-115	2011	無
Katsuno M, Adachi H, Banno H, Suzuki K, Tanaka F, Sobue G	Transforming growth factor- β signaling in motor neuron diseases	Curr Mol Med	11	48-56	2011	無
Taniguchi-Ikeda M, Kobayashi K, Kanagawa M, Yu CC, Mori K, Oda T, Kuga A, Kurahashi H, Akman HO, DiMauro S, Kaji R, Yokota T, Takeda S, Toda T	Pathogenic exon-trapping by SVA retrotransposon and rescue in Fukuyama muscular dystrophy.	Nature	478	127-131	2011	無
Kuga A, Ohsawa Y, Okada T, Kanda F, Kanagawa M, Toda T , Sunada Y.	Endoplasmic reticulum stress response in P104L mutant caveolin-3 transgenic mice.	Hum Mol Genet	20	2975-2983	2011	無
Sun H, Satake W, Zhang C, Nagai Y, Tian Y, Fu S, Yu J, Qian Y, Qian Y, Chu J, Toda T	Genetic and clinical analysis in a Chinese parkinsonism-predominant spinocerebellar ataxia type 2 family.	J Hum Genet	56	330-334	2011	有
Uemura Y, Wada-Isoe K, Nakasita S, Nakashima K	Mild Parkinsonian signs in a community-dwelling elderly population sample in Japan	Journal of the Neurological Sciences	304	61-66	2011	有
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 Medicine	12	711-713	2011	無
Koshiha S, Tokuoka H, Yokoyama T, Horiuchi E, Ichinose H, Hasegawa K		J Neural Transm	118	899-903	2011	無
Iida A, Takahashi T, Kubo M, Saito S, Hosono N, Ohnishi Y, Kiyotani K, Mushirola 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, Nakano I, 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	3684-92	2011	無
Kuwahara H, Nishina K, Yoshida K, Nishina T, Yamamoto M, Saito Y, Piao W, Yoshida M, Mizusawa H , Yokota T	Efficient in vivo delivery of siRNA into brain capillary endothelial cells along with endogenous lipoprotein	Mol Ther	19	2213-2221	2011	無
Kubodera T, Yamada H, Anzai M, Ohira S, Yokota S, Hirai Y, Mochizuki H, Shimada T, Mitani T, Mizusawa H , Yokota T.	In vivo application of an RNAi strategy for the selective suppression of a mutant allele	Hum Gene Ther	22	27-34	2011	無
Ritamura K, Fujiyoshi K, Yamane J, Toyota F, Hikishima K, Nomura T, Funakoshi H, Nakamura T, Aoki M , Toyama Y, Okano H, Nakamura M.	Human hepatocyte growth factor promotes functional recovery in primates after spinal cord injury.	PLoS One	Volume 6	e27706	2011	無
Tian F, Morimoto N, Liu W, Ohta Y, Deguchi K, Abe K .	In vivo optical imaging of motor neuron autophagy in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis.	Autophagy	7	985-92	2011	有

英文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年	GRANTへの謝辞の有無
Morimoto N, Deguchi K, Sato K, Yunoki T, Deguchi S, Ohta Y, Kurata T, Takao Y, Ikeda Y, Matsuura T, Abe K.	Correlation of cerebral spinal fluid pH and HCO ₃ (-) with disease progression in ALS.	J Neuro Sci.	307	74-8	2011	有
Miyazaki K, Masamoto K, Morimoto N, Kurata T, Mimoto T, Obata T, Ranno I, Abe K.	Early and progressive impairment of spinal blood flow-glucose metabolism coupling in motor neuron degeneration of ALS model mice.	J Cereb Blood Flow Metab.	[Epub ahead of print]	[Epub ahead of print]	2011	有
Miyazaki K, Ohta Y, Nagai M, Morimoto N, Kurata T, Takehisa Y, Ikeda Y, Matsuura T, Abe K.	Disruption of neurovascular unit prior to motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis.	J Neurosci Res.	89	718-28	2011	有
Kurata T, Miyazaki K, Kozuki M, Morimoto N, Ohta Y, Ikeda Y, Abe K.	Progressive neurovascular disturbances in the cerebral cortex of Alzheimer's disease-model mice: protection by atorvastatin and pitavastatin.	Neuroscience.	197	358-68	2011	有
Kurata T, Miyazaki K, Kozuki M, Panin VL, Morimoto N, Ohta Y, Nagai M, Ikeda Y, Matsuura T, Abe K.	Atorvastatin and pitavastatin improve cognitive function and reduce senile plaque and phosphorylated tau in aged APP mice.	Brain Res.	1371	161-70	2011	有
Kozuki M, Kurata T, Miyazaki K, Morimoto N, Ohta Y, Ikeda Y, Abe K.	Atorvastatin and pitavastatin protect cerebellar Purkinje cells in AD model mice and preserve the cytokines MCP-1 and TNF- α .	Brain Res.	1388	32-8	2011	有
Fujita Y, Ikeda M, Yanagisawa T, Senoo Y, Okamoto K	Different clinical and neuropathologic phenotypes of familial ALS with A315E TARDBP mutation	Neurology	77	1427-1431	2011	有
Fujita Y, Watabe K, Ikeda K, Mizuno Y, Okamoto K	Morphological changes of Golgi apparatus in adult rats after facial nerve injuries	Neuropathology	31	42-47	2011	有
Fujita Y, Fujita S, Takatama M, Ikeda M, Okamoto K	Numerous FUS-positive inclusions in an elderly woman with motor neuron disease	Neuropathology	31	170-176	2011	有
Mizuno Y, Fujita Y, Takatama M, Okamoto K	Peripherin partially localizes in Bunina bodies in amyotrophic lateral sclerosis	J Neuro Sci	302	14-18	2011	有
Osawa T, Mizuno Y, Fujita Y, Takatama M, Nakazato Y, Okamoto K	Optineurin in neurodegenerative diseases	Neuropathology	31	569-574	2011	有
Yamaguchi H, Takahashi S, Kosaka K, Okamoto K , Yamazaki T, Ikeda M, Osawa M, Amari M, Harigaya Y, Awata S, MD, Maki Y	Yamaguchi fox-pigeon imitation test (YFPIT) for dementia in clinical practice	Psychogeriatrics	11	221-226	2011	無
Kosaka T, Fu YJ, Shiga A, Ishidaira H, Tan CF, Tani T, Koike R, Onodera O, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H.	Primary lateral sclerosis: Upper-motor-predominant amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal lobar degeneration - immunohistochemical and biochemical analyses of TDP-43.	Neuropathology	in press	in press	2011	有
Soma K, Fu YJ, Wakabayashi K, Onodera O, Kakita A, Takahashi H.	Co-occurrence of argyrophilic grain disease in sporadic amyotrophic lateral sclerosis.	Neuropathol Appl Neurobiol.	in press	in press	2011	有
Pan W, Kwak S. Lu Y, Fang Z, Zhu X, Yamamoto Y	Traditional Chinese medicine improves nocturnal activity with nighttime in Parkinson's disease	Sleep Med	12	307-308	2011	有
Pan W, Kwak S. Fang Z, Zhi H, Gu G, Lu Y, Yamamoto Y	Traditional Chinese medicine improves motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease.	Parkinson's Disease	2011	789506	2011	有
Hideyama T, Kwak S	When does ALS start? ADAR2-GluA2 hypothesis for the etiology of sporadic ALS.	Front Mol Neurosci	4	1-11	2011	有
Hideyama T, Yamashita Y, H Aizawa, Tsuji S, Kakita A, Takahashi H, Kwak S	Profound downregulation of the RNA editing enzyme ADAR2 in ALS motor neurons.	Neurobiol Dis	in press	in press	2011	有
Okita T, Nodera H, Shibuta Y, Nodera A, Asanuma K, Shimatani Y, Sato K, Izumi Y, Kaji R	Can Awaji ALS criteria provide earlier diagnosis than the revised El Escorial criteria?	J Neuro Sci	302	29-32	2011	無
Snapinn KW, Larson EB, Kawakami H, Ujike H, Borenstein AR, Izumi Y, Kaji R. Maruyama H, Mata IF, Morino H, Oda M, Tsuang DW, Yearout D, Edwards KL, Zabetian CP	The UCHL1 S18Y polymorphism and Parkinson's disease in a Japanese population.	Parkinsonism Relat Disord 17: 473-475, 2011.	17	473-475	2011	無
Fujita K, Yoshida M, Sako W, Maeda K, Hashizume Y, Goto S, Sobue G, Izumi Y, Kaji R	Brainstem and spinal cord motor neuron involvement with optineurin inclusions in proximal-dominant hereditary motor and sensory neuropathy	J Neurol Neurosurg Psychiatry	82	1402-1403	2011	有
Kuroda Y, Sako W, Goto S, Sawada T, Uchida D, Izumi Y, Takahashi T, Kagawa N, Matsumoto M, Matsumoto M, Takahashi R, Kaji R. Mitsui T	Parkin interacts with Klokin1 for mitochondrial import and maintenance of membrane potential	Hum Mol Genet 2011	in press	in press	2011	無