

精神・神経疾患研究委託費 「神経疾患7班合同班会議」

平成16年度会議日程・プログラム・抄録

日 時：平成17年2月5日(土)
9:00-12:10

会 場：山崎企業年金基金会館 3階陽光の間
千葉県市川市市川 1-3-17
電話 047-321-3600

(JR総武線「市川」北口徒歩2分：東京駅から市川駅まで総武快速)

発表者へのお願い

- ・発表時間は、1題につき討論を含め15分
- ・発表はすべてPCで行います。液晶プロジェクター1台を準備します。CD-R(W)あるいはmemory stickで準備して下さい。動画のある方はご自分のPC持参願います。スライドや動画はご遠慮願います。但し、どうしても動画が必要な場合はご自分のPCをご持参願います。

主 催

- | |
|--|
| 14指-4「二分脊椎症の診断、治療及び予防システムに関する研究」(主任研究者 阿部俊昭) |
| 14公-3「神経疾患の分子機構の解明と治療法開発に関する研究」(主任研究者 辻 省次) |
| 15指-2「中枢神経系の潜在的損傷修復能の賦活化に関する開発的研究」(主任研究者 和田圭司) |
| 15指-3「政策医療ネットワークを基盤にした神経疾患の総合的研究」(主任研究者 湯浅龍彦) |
| 15公-2「ジストニアの疫学、診断、治療法に関する総合的研究」(主任研究者 長谷川一子) |
| 16指-3「てんかんに対する内科・外科的治療に関する総合的研究」(主任研究者 藤原建樹) |
| 16公-1「難治性ニューロパチーの病態に基づく新規治療法の開発」(主任研究者 有村公良) |

主 幹：湯 浅 龍 彦

国立精神・神経センター国府台病院神経内科

千葉県市川市国府台 1-7-1

電話/FAX：047-375-6310

班会議プログラム
平成17年2月5日(土)

開会挨拶(9:00-9:10)

(9:10-9:40)

セッションI「難治性ニューロパチーの病態に基づく新規治療法の開発」(有村班)

座長 湯浅龍彦

1)「PCWH-新たな複合型神経提症候群の臨床的および遺伝学的検討」

○井上 健¹⁾、James R Lupski²⁾

1) 国立精神・神経センター神経研究疾病研究第二部, 2) ベイラー医科大学分子人類
遺伝学

2)「難治性ニューロパチーの病態と新規治療法の研究」

○有村公良

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学

(9:40-10:10)

セッションII「政策医療ネットワークを基盤にした神経疾患の総合的研究」(湯浅班)

座長 藤原建樹

3)「神経難病の栄養と栄養管理に関する研究」

○沖野惣一¹⁾、後藤勝政²⁾、野崎園子³⁾、柳瀬大亮¹⁾、倉野正志¹⁾、吉田真理¹⁾、
水島典明¹⁾、島崎里恵²⁾、伊藤知子²⁾、佐藤紀美子²⁾

1) 独立行政法人国立病院機構金沢若松病院 2) 独立行政法人国立病院機構西別府病院
3) 徳島病院神経内科・臨床研究部

4)「pure easy falling syndrome (PEFS)、PSPそしてiNPH: 神経難病医療への新たな視点」

○岩村晃秀、根本英明、信太昭子、西宮 仁、湯浅龍彦

国立精神・神経センター国府台病院神経内科

(10:10-10:25)

セッションIII「てんかんに対する内科・外科的治療に関する総合的研究」(藤原班)

座長 長谷川一子

5)「政策医療ネットワークにおけるてんかん外科治療の標準化に関する研究: 手術法一頭蓋内
電極留置、側頭葉切除、皮質切除の標準化」

○三原忠紘

国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

休憩 10分

(10:35-11:25)

セッション IV「ジストニアの疫学、診断、治療法に関する総合的研究」(長谷川班)

座長 阿部俊昭

6) 「遺伝性ジストニアDYT3の疾患遺伝子と病理」

○梶龍児¹⁾、牧野悟士²⁾、田宮元²⁾、後藤恵³⁾、遠山育夫⁴⁾、M. Dantes⁵⁾、LV.Lee⁵⁾

1) 徳島大学神経内科、2) 産総研、3) 熊本大学脳神経外科、

4) 滋賀医大分子神経病理、5) フィリピン国立小児病院

(11:25-11:40)

セッション V「二分脊椎症の診断、治療及び予防システムに関する研究」(阿部班)

座長 和田圭司

7) 「二分脊椎症の診断・治療及び予防システムに関する研究 3年間の総括」

○阿部俊昭

東京慈恵会医科大学脳神経外科

(11:40-11:55)

セッション VI「中枢神経系の潜在的損傷修復能の賦活化に関する開発的研究」(和田班)

座長 金子清俊

8) 「損傷末梢神経の再生に関わる分子機構」

○赤澤智宏、高坂新一

国立精神・神経センター神経研究所代謝研究部

(11:55-12:10)

セッション VII「神経疾患の分子機構の解明と治療法開発に関する研究」(辻班)

座長 有村公良

9) 「Pick 小体などの異常凝集産物に対する新規 unfolding chaperone による解きほぐし効果」

○金子清俊^{1),2)}、大久保卓哉^{1),3)}、逆瀬川裕二¹⁾、八谷如美^{1),2)}

1) 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第七部、

2) 科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業 (CREST)、

3) 東京医科歯科大学大学院脳神経機能病態学 (神経内科)

12:10 閉会の挨拶

7班合同班主任研究者・第4回一般公開講座打合せ (12:20~1:15)

演題-1 PCWH-新たな複合型神経堤症候群の臨床的および遺伝学的検討

○ 井上 健¹⁾、James R Lupski²⁾

- 1) 国立精神・神経センター神経研究疾病研究第二部,
- 2) ベイラー医科大学 分子人類遺伝学

16 公-1 「難治性ニューロパチーの病態に基づく新規治療法の開発」(主任研究者 有村公良)

【目的】

我々は、Peripheral demyelinating neuropathy, Central dysmyelinating leukodystrophy, Warrdenburg syndrome, Hirschsprung disease を伴う新たな複合型神経堤症候群, PCWH を見出し, その原因遺伝子として SOX10 を同定した。本発表では PCWH の疾患概念と広がり进行を明らかにすることを目的とする。

【方法】

PCWH と その allelic disorder で ある Warrdenburg-Hirschsprung 病 (WS 4) との臨床症状と遺伝子変異について自験例および文献報告例の比較検討を行う。

【結果および考察】

PCWH の 4 疾患単位すべてを満たす症例すべてにおいて SOX10 遺伝子にヘテロに変異を認めた。こ

れらの変異は, 自験例 1 例, 文献報告例 1 例を除き, すべて早期終止コドンとなるものであった。また, これらの変異は最終エクソンであるエクソン 5 に集積し, 逆に WS4 に見出される変異はそれより 5' 側に集積していた。エクソン 5 内の 5' 側の変異は重症型, 逆に 3' 側の変異は軽症型の表現型を呈していた。

【結論】

SOX10 の変異と PCWH の表現型の間には明らかな相関関係が認められた。SOX10 は末梢神経シュワン細胞の発生および髄鞘化の中心的な転写調節因子であり, その下流遺伝子には多くの末梢神経疾患原因遺伝子を含んでいる。その転写調節の解明は, 遺伝性末梢神経障害の病態の解明に大きく寄与する可能性がある。今後さらに, SOX10 変異とその病態の解析を進めていく予定である。

演題-2 難治性ニューロパチーの病態と新規治療法の研究

○有村公良

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学

16公-1「難治性ニューロパチーの病態に基づく新規治療法の開発」(主任研究者 有村公良)

「難治性ニューロパチーの病態に基づく新規治療法の開発」班は難治性ニューロパチーの病因・病態を明らかにし、それに基づく新たな治療法の開発や有効性のエビデンスの創出を目的として、昨年度までの祖父江班を引き継ぎ発展させるべく、本年度よりスタートした。今年度はこれらの難治性ニューロパチーの新規治療法に結びつくような研究成果が報告されたので紹介する。

(1) 遺伝性ニューロパチー

CMT1Aは我が国でも最も頻度の高い遺伝性ニューロパチーであるが、2004年モデルマウスの実験でアスコルビン酸がCMT1Aの臨床症状を改善する可能性が報告された。その背景として、アスコルビン酸はaxon_Schwann細胞の培養系におけるmyelinationに必須であること、またアスコルビン酸欠乏は大腿神経障害を引き起こすことが挙げられている。諸外国でも臨床試験に着手したことも予想される。当班でも中川らを中心に臨床試験を行うこととなった。

家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)は常染色体優性遺伝形式の遺伝性疾患で、現在のところ肝移植がFAPに対して唯一の有効な治療法であるが、様々な問題点が存在する。そのため、より低侵襲でより適応の広い、肝移植に代わる新しい薬物療

法の開発が求められている。池田らはdiflunisalがTTRの4次構造を安定化し、TTR単量体に由来するアミロイド線維形成を抑制することを見だし、そのdiflunisalを用いたFAP患者の治療の実用性について検討した。一方安東らは、異型TTRのcryptic epitopeのみを認識する抗体を惹起させることで、TTRの代謝動態に影響を与えずに、アミロイド沈着を阻止することが可能であることを動物実験で明らかにした。

(2) 免疫性、代謝性ニューロパチー

IgM M蛋白血症を伴うニューロパチーは種々の免疫療法に抵抗性であり、治療が困難である。楠らは抗SGPG抗体の反応性と治療効果が関連のある可能性を報告した。CIDPの中には治療抵抗性の一群が存在することが明らかとなっている。これまでの祖父江らの研究で、治療反応性を規定する個人の遺伝子背景としていくつかの候補遺伝子が明らかになりつつある。また結城らは難治性のCIDPに対してシクロスポリンAが有効である可能性を指摘した。有村らはCrow-Fukase症候群の全国疫学調査から、最近予後が改善されてはいるものの、依然として難治性であり、末梢血幹細胞移植などの新しい治療法の開発が必要なことが明らかになった。

演題-3 神経難病の栄養と栄養管理に関する研究

○沖野惣一¹⁾、後藤勝政²⁾、野崎園子³⁾、柳瀬大亮¹⁾、倉野正志¹⁾、
吉田真理¹⁾、水島典明¹⁾、島崎里恵²⁾、伊藤知子²⁾、佐藤紀美子²⁾

- 1) 独立行政法人国立病院機構金沢若松病院
- 2) 独立行政法人国立病院機構西別府病院
- 3) 徳島病院神経内科・臨床研究部

15指-3「政策医療ネットワークを基盤にした神経疾患の総合的研究」(主任研究者 湯浅龍彦)

緒言

神経難病では、嚥下障害や全身の筋萎縮によって栄養状態が悪化することが少なくない。内視鏡的胃瘻造設術や経管栄養食の進歩によって、長期の経管栄養に関しては改善してきたが、それでも低栄養状態が持続し感染症の合併による更なる増悪につながることも多い。したがって、近年重要視されている栄養サポートの介入をどの時期から行うべきであるかという問題や、現在用いられている経管栄養食が神経難病患者にとって栄養管理上適切であるかという問題は、医療的にも患者のQOL向上においても極めて重要な課題である。

今回は、筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者とその他の神経難病患者についての栄養評価を経管栄養患者に重点をおいて検討した。

対象・方法

ALSについては、湯浅班嚥下グループ施設の患者39例を対象として血液検査、身体計測、聞き取りによる3日間の食事摂取量分析を行った。神経難病全体の栄養評価は、全53例(ALS以外に、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、脊髄小脳変性症、パーキンソン病)を対象とした。身体指標と微量元素や各種ビタミンなども含めた血液指標を検討した。

結果

ALSの栄養については、摂食嚥下の重症度にかかわらず、アルブミンやレチノール結合蛋白、プレアルブミンなどの指標は低く、低栄養であった。経管栄養食を用いている患者では、電解質と亜鉛をはじめとする微量元素に問題がある症例が認められた。

神経難病全体についての検討では、ビタミンA、B6、銅、亜鉛、セレンの低下を認める症例が多かったが、特に経管栄養食患者において亜鉛とセレンの欠乏を認める症例が多くみられた。

なお、一般身体所見においては、ADLが著しく低下した患者では、通常の栄養指標となる上腕周囲長や上腕三頭筋皮下脂肪厚は計測不能例やBMIと全く相関しない例

が少なくなかった。

考察・結論

ALSに関して焦点を絞った検討では、栄養サポート介入の時期は摂食嚥下の状況に関係なく早期の段階から必要であることが明らかとなった。すなわち、嚥下機能が保たれ経口摂取をしているALS患者においても、潜在的低栄養にあることも少なくなく、早期からの評価と介入をするべきであると考えられた。

神経難病全体を対象とした検討においても低栄養の患者が多いことがわかった。また、アルブミンと代謝回転の速いプレアルブミンやレチノール結合蛋白に解離がある患者もあり、病態の変化に応じた評価が重要であると考えられた。

過去に頻繁に報告されていた経管栄養食による銅欠乏はほとんど認められなかった。しかし、亜鉛とセレンの低値が経管栄養群で高頻度に認められた。経管栄養食の組成に起因する問題と考えられ、現在の食品組成の再検討や他種類との比較・変更を考慮する必要がある。

身体測定指標に関しては、神経難病の進行例においては評価指標として使えない場合があることがわかった。病初期については有用であるが、少なくとも全介助レベルになった患者では評価できないと考えられた。

今後の課題としては、以下の項目が挙げられる。1) 経管栄養食の再検討：微量元素を十分含有する栄養食を検討し、使用する。2) 食事内容の再検討：経口摂取患者においても低栄養を認めており、食事内容や補助食品の追加などを検討する。3) NST(栄養サポートチーム)の立ち上げ：栄養士をはじめ多職種によるチームを編制して栄養管理に取り組む。神経難病では病態による差異も多く、人工呼吸器装着などの特殊な状況にある患者もあり、それらの栄養面に対する影響を明らかとし、今後の栄養管理指標を提言できるようにする。

演題-4 pure easy falling syndrome (PEFS)、PSP そして iNPH：神経難病医療への新たな視点

○岩村晃秀、根本英明、信太昭子、西宮 仁、湯浅龍彦
国立精神・神経センター国府台病院神経内科

15 指-3「政策医療ネットワークを基盤にした神経疾患の総合的研究」（主任研究者 湯浅龍彦）

はじめに

くも膜下出血によらない iNPH が関心を呼び、手術の適否を診断する方法の確立の必要性が生まれている。我々はさまざまな神経変性疾患を背景にもつ iNPH を経験したので、症例を提示する。

・症例 1 Huntington 病 77 歳男性。50 歳代のころから手足にふらふらする感じが出現。75 歳時他院にて Huntington 舞踏病の診断を受けた（遺伝子診断済）。77 歳時、長男嫁に対する暴言が出現。易怒的。当院精神科初診。精神療法、薬物療法施行されていた。神経内科を受診し、Huntington 病所見に加え、歩行不安定、尿失禁があったため iNPH の合併を疑って RI cisternography、tap test 等精査した。結果 iNPH 示唆する所見が得られ、現在シャント手術について慎重に検討中である。

・症例 2 Alzheimer 病 74 歳女性。72 歳時より他院でアルツハイマー型痴呆の診断にて、ドネペジル内服加療されていた。症状進行したため当院紹介受診。本年 6 月頃から歩行不安定、尿漏れが出現。車椅子レベルとなったため iNPH の合併を疑った。Tap test にて歩行の回復を認めたため、脳外科にてシャント手術施行。現在手つなぎ歩行レベルにて通院中である。

・症例 3 PSP 61 歳男性。平成 14 年夏、右手の使いにくさを自覚。ここ数ヶ月、右優位の

rigidity、立位時バランス不良、易転倒が出現。他院で CBD 疑われたが、当科では PSP と診断した。しかし立位・歩行不安定の進行、痴呆の出現を認めたため、iNPH の合併を疑って RI cisternography、tap test 施行したところ、iNPH 示唆する所見得られた。シャント手術について検討中である。

・症例 4 PEFS 84 歳男性。76 歳時より駅や階段で何ともないのにうっかりすると後方へ転倒しそうになることを自覚。段差の少ない平地では迅速に歩行できた。PEFS として外来通院 follow されてきたが、本年に入り物忘れを周囲から指摘されるようになり、また尿失禁も出現したとのことで iNPH を疑った。RI cisternography、tap test 施行したところ iNPH 示唆される所見を得た。シャント手術施行を検討中である。

まとめと考察

これらの 4 症例は、重篤な変性疾患であるため根本治療は難しいが、iNPH 病態の併存により出現している症状については治療可能であり、この点で iNPH の診断および加療を行なうことは意義深い。手術適応判定も含めたその診断のためには、患者本人や家族の協力の得られる例では、tap test に加え可能な限り RI cisternography を施行することが重要であると考えられる。

演題-5 政策医療ネットワークにおけるてんかん外科治療の標準化に関する研究：手術法—頭蓋内電極留置、側頭葉切除、皮質切除の標準化

○三原忠紘

国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

16指-3「てんかんに対する内科・外科的治療に関する総合的研究」（主任研究者 藤原建樹）

「目的」

てんかんの外科治療は、本邦でも医療として一般に認識されるようになり、年間約400例の手術が行われている。しかし、手術適応に対する考え方、“てんかん原性領域”の診断手順、手術方法の選択、術後成績の評価、これらのいずれについても施設間でかなりの違いがみられることから、最も妥当な治療指針を早急に提示する必要がある。

本研究テーマは、てんかん外科の中核をなす頭蓋内脳波と切除手術の標準化を図ることであり、極めて外科的な領域に属し、政策医療ネットワークの間でもコンセンサスの得られていない事柄が多い。従って、本年度は当施設の現状を整理し、これを基に検討すべき問題点を浮き彫りにすることにした。

「方法・結果」

対象は、最近の5年間（1999年～2003年）に初回の切除手術と、または頭蓋内脳波を行った292例（側頭葉てんかん196例、側頭葉外てんかん96例）である。Step-Iの検索後、側頭葉てんかんは、内側側頭葉てんかん（MTLE）125例、MRIで限局性病変を認めるもの（T-L）46例、そのいずれでもないもの（T-NL）25例、の3群に分けた。MTLE群の内、24例（19%）は頭蓋内脳波を経由した。他の101例では直接、切除術を行い、その術式は、前部側頭葉切除術の1例を除き、選択的扁桃核海馬切除術であった。T-L群では、6例（13%）が頭蓋内脳波を経由した。他の40例では、直接、切除術を行い、その内の27

例（68%）は前部側頭葉切除術であった。T-NL群は全例が頭蓋内脳波に移行した。頭蓋内脳波に移行した症例はその所見に基づいた術式を選んだが、MTLE群から移行した24例の術式は、前部側頭葉切除術の1例を除き、選択的扁桃核海馬切除術であった。T-NL群の内の4例は切除術を受けなかった。

一方、側頭葉外てんかんは、限局性病変を認めるもの（ET-L）70例、認めないもの（ET-NL）26例の2群に分けた。ET-L群の内、27例（39%）では、直接、切除術を行い、前頭葉前部か後頭葉を中心とした領域の切除、catastrophic epilepsyに対する多脳葉切除、機能的半球切除術などであった。頭蓋内脳波へはET-NL群の全例とET-L群の43例が移行したが、ET-NL群の8例（29%）とET-L群の3例は切除術を受けなかった。

術後2年以上の追跡がなされた209例の発作予後 EngelのClass-I（発作消失）についてみると、MTLE群（91例）は81%、T-L群（36例）は97%、T-NL群（15例）は67%、ET-L群（56例）は64%、ET-NL群（11例）は45%であった。

「考察・結論」

標準化を目指す上で解決すべき当面の課題は、MTLEで頭蓋内脳波を省略し得る最低条件、限局性病変を認めない症例の手術適応、限局性病変を有する症例の基本的な外科戦略、などである。

演題-6 遺伝性ジストニアDYT 3の疾患遺伝子と病理

○梶龍児¹⁾、牧野悟士²⁾、田宮元²⁾、後藤恵³⁾、遠山育夫⁴⁾、
M. Dantes⁵⁾、LV.Lee⁵⁾

1) 徳島大学神経内科、2) 産総研、3) 熊本大学脳神経外科、
4) 滋賀医大分子神経病理、5) フィリピン国立小児病院

15公-2「ジストニアの疫学、診断、治療法に関する総合的研究」(主任研究者 長谷川一子)

ジストニアとは捻転性反復性の異常な筋収縮により特定の姿勢や運動が障害される病態であり、その病理所見はいまだ明らかではない。このたびわれわれはフィリピンにおける伴性劣性ジストニア・パーキンソニズム(XDP: DYT3)の疾患遺伝子を明らかにした。本症は男性のみに発症し30代発症のジストニアを呈する若年発症群と50代発症のパーキンソニズムを呈する群とに大別され、病理学的所見として前者は線条体matrixの散在性病変を示し後者は線条体特に被殻(putamen)のびまん性の神経細胞の消失を示す。組織学的にはmedium spiny neuron (MSN)が早期から消失する。疾患遺伝子はgeneral transcription factor (GTF)の1つであるTAF1遺伝子であることが判明した。これはハンチントン病発症機序の1つとして核内に蓄積するポリグルタミンによりtranscriptionの障害をきたす機序ときわめて類似している。ハンチントン病とは異なりstriosomeが初期に選択的におかされ、

ドーパミンの過剰状態を招来し、ジストニアをきたすと考えられる。また、後期にはmatrixを含むびまん性の神経細胞の消失により出入力のgain controlに障害をきたすことによりパーキンソニズムになると考えられる。本症において女性のホモ接合体遺伝子異常をもつ患者はむしろ軽症である。治療としては短期的にMAB法が奏効する。原因的には遺伝子発現に影響を与えうるホルモン様物質を用いる可能性や、機能的には両側GPI刺激による深部脳刺激法が有効ではないかと考えられる。本症は単一の遺伝子異常によりジストニアとパーキンソニズムを生ずる珍しい疾患であり、ジストニアを説明しうる病理像として初めての所見である。

演題-7 二分脊椎症の診断・治療及び予防システムに関する研究 3年間の総括

○阿部俊昭

東京慈恵会医科大学脳神経外科

14指-4「二分脊椎症の診断、治療及び予防システムに関する研究」(主任研究者 阿部俊昭)

(目的) 二分脊椎症(本症)及びその関連疾患診断法、治療法のガイドラインと予防システムを作成する。さらにこれを実行するための総合医療ネットワークを全国規模で構築し、有効に機能するように整備する。**(方法)** 発生病態と葉酸の本症予防機序の解明を目的としてヒト胚の分析及びin vivo in vitroの基礎実験にて葉酸摂取による本症発生予防効果のメカニズムを解明する。二分脊椎マウスの遺伝子解析を行う。葉酸による予防効果を疫学的調査にて明らかにする。本症に伴う無症候性脊髄脂肪腫に対する予防的手術の是非を解明する目的でMulti-center Prospective Randomized studyを行う。医療情報の地域格差の解消と一般市民、患者への医療啓蒙の促進を目的として作成したインターネット上のホームページをさらに充実させる。**(結果)** ヒト胚の分析によると後部神経管の接合領域が、脊索との位置関係および内腔形成過程の2点において他の脊髄領域と異なることが明らかとなった。

日本脳神経外科学会認定施設1225ヶ所に対するアンケート調査の結果、本症の発生率は最近の2年間低下傾向を示した。過去5年間葉酸摂取に関する啓蒙活動の成果が表れた可能性がある。ヒト奇形腫細胞株を用いて遺伝子解析を行った結果、葉酸不足による今回の結果から葉酸不足による二分脊椎症発症のメカニズムに細胞接着分子cadherin 11や初期発生や形態形成に重要な役割を果たしているWntシグナル伝達経路(β -catenin経路)が関与していることが示唆された。幼児無症候性仙部脊髄脂肪腫に対する予防的手術の是非を決定するためには、

あると判断し、全国調査のデザインの原案を作成した。全国の本症専門診療施設453施設を当研究班のホームページ上に公開した。さらに全国の二分脊椎医療従事者385名を選出し、各地域における医療連携の現状についてアンケート調査を行った。その結果本症の医療に関する地域差が明らかになった。二分脊椎本人及びその家族のための手引き書「二分脊椎症の手引き出生から自立まで」の改訂版を日本二分脊椎症協会と共同作成した。**(考察)** 葉酸による本症発生の予防に関して全国的には本症発生率は低下傾向にあるが、医療啓蒙を促進させ文部科学省と共同作業による葉酸の摂取を促せば、さらなる予防が可能である。神経管閉鎖メカニズムと葉酸の本症発生メカニズムの解明については、後神経孔閉鎖前後のヒト胚の分析を進めるとともに、葉酸の神経管閉鎖に及ぼす影響についてヒトのteratocarcinoma cell line及び先天性二分脊椎マウスを用いた分子生物学的研究により解明が進むものと思われる。乳児無症候性脊髄脂肪腫の治療指針の決定には、今回の調査原案を作成した多施設前向き無作為振り分け調査を実行に移すことにより治療指針が決定される可能性が高い。

(結論) 以前欧米の本症発生率は本邦の数倍高いといわれていた。しかし欧米各国が葉酸による予防効果を解明し葉酸投与による予防戦略を国家規模でおこなった結果、その発生率は激減した。現在本邦の本症発生率は世界で最も高くなった。この事実を真摯に受け止め、予防を含めた二分脊椎医療の充実のためこの分野の研究班の存続が必要である。

演題-8 損傷末梢神経の再生に関わる分子機構

○赤澤智宏、高坂新一

国立精神・神経センター神経研究所代謝研究部

15指-2「中枢神経系の潜在的損傷修復能の賦活化に関する開発的研究」（主任研究者 和田圭司）

目的

中枢神経系に比較して末梢神経系は損傷に対して豊かな再生・修復能力を持つことが知られている。末梢神経の再生能力はCajalの先駆的な研究を引くまでもなく、数多くの研究者の注目するところであったが、その分子機構の詳細は明らかではない。末梢神経の再生能力の分子基盤を解明して、中枢神経系損傷における再生・機能修復への足がかりとすることが本研究の目的である。

方法

ラット片側の顔面神経を茎乳突孔直下で切断し、3時間、6時間、12時間、24時間後にそれぞれ切断側と非切断側の顔面神経核を顕微鏡下に同定してmRNAを抽出、切断側と非切断側の間でサブトラクション・ライブラリーを作成した。作成したライブラリーをシークエンス、*in situ*ハイブリダイゼーション、cDNAアレイを組み合わせ、顔面神経切断によって発現誘導される遺伝子を網羅的に解析した。

結果および考察

サブトラクション・ライブラリーから得られたクローンには、GAP-43、GDNF受容体など既に報告されている分子も含まれていたが、損傷によって発現誘導されることが報告されていない分子や、未知の新しい分子が数多く含まれていた。その中で神経発生の初期に重要な役割を果たすことが知られてい

るsonic hedgehog (Shh)が、顔面神経切断後12時間をピークに顔面神経運動ニューロンで発現することを見出した。Shhシグナルの阻害剤であるシクロパミンを投与すると損傷後、生存するニューロン数が減少することがわかった。さらに、Shhアデノウイルスベクターを作成し、幼弱ラットの切断顔面神経にShhを強制発現させたところ、一過性に損傷後の運動ニューロンの生存を促進することが明らかになった。以上の結果から、顔面神経損傷後に一過性に上昇するShhは、損傷を受けた運動ニューロンの生存に深く関わっていると考えられる。Shhは発生初期にnotochordに発現し、運動ニューロンの分化・移動に関与することが知られている。運動ニューロンが損傷を受けた際にみずからShhを発現して、損傷後の生存を維持する機構が備わっていることが示唆され、今後その発現系の確立によって広く神経損傷における再生・機能修復への応用へつながることが期待される。

結論

末梢神経損傷によって発現誘導される分子の機能解析によって、Shhの発現上昇が損傷運動ニューロンの生存を一時的に促進することが明らかになった。

演題-9 Pick 小体などの異常凝集産物に対する新規 unfolding chaperone による
解きほぐし効果

○ 金子清俊^{1), 2)}、大久保卓哉^{1), 3)}、逆瀬川裕二¹⁾、八谷如美^{1), 2)}

- 1) 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第七部、
- 2) 科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業 (CREST)、
- 3) 東京医科歯科大学大学院脳神経機能病態学 (神経内科)

14 公-3 「神経疾患の分子機構の解明と治療法開発に関する研究」 (主任研究者 辻 省次)

非固定標本からレーザーマイクロカッターを用いて細胞内封入体を単離し、そこに含まれる微量蛋白質を網羅的に解析する手法は、病態や発症メカニズムの解明に極めて重要であると考えられ、現在までに Pick 病を対象に、約二万個の Pick 小体の単離を終えた。並行して我々は、Pick 病を含む難治性神経変性疾患に認められる難溶性、凝集性封入体の可溶化及び分解法についても、本病態の治療戦略に結びつく重要な要素として重点的に検討を行ってきた。今回、我々が新たに同定した新規の unfolding chaperone、Unfoldin による β -sheet 型組み換えプリオン蛋白質、感染型プリオン蛋白質、 α -synuclein、 $A\beta(1-42)$ といった極めて難溶性の高い凝集産物の解きほぐし効果について検討した結果を報告する。ま

ず、出芽酵母から分離精製した Unfoldin の性状解析を行い、分子量 58kDa の単量体が 10 から 12 量体からなる oligomer を形成し、ATP 依存性にその活性を発揮することを明らかにした。次にその基質特異性を検討した結果、本分子は正常に folding された分子に加え、異常凝集体に対してもその unfolding activity を発揮することが明らかとなった。

酵母細胞内において、本分子は高度の活性制御を受けており、分裂期においてのみ活性化が認められている。これはおそらく ATP-ADP exchanging factor の関与によると推察される。