

難治性疾患克服研究におけるパーキンソン病に関する研究成果

【神経変性疾患に関する調査研究班（主任研究者）へのアンケート】

（調査期日：平成18年5月）

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について（特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。）

（1）原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	1998 年度 田代邦雄	常染色体劣性若年性パーキンソニズム(ARJP)原因遺伝子 Parkin 発見	別添 (最終項) 1
2	2002 年度 葛原茂樹	常染色体優性パーキンソン病 (Park8, 相模原家系) 原因遺伝子座の決定	別添 (最終項) 2
3	2002 年度 葛原茂樹	孤発性パーキンソン病の発症リスク遺伝子多型の探索	別添 (最終項) 3
4	2005 年度 葛原茂樹	α - synuclein は孤発性パーキンソン病の感受性遺伝子である	別添 (最終項) 4

※他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

（2）発生機序の解明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	2000 年度 田代邦雄	Parkin 蛋白がユビキチンリガーゼであることの発見. 神経細胞内蛋白分解障害が発生機序であることを示唆.	別添 (最終項) 5
2			
3			

※他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

参考資料 12

(3) 治療法（予防法を含む）の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1			
2			
3			

※他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	2001 年度 田代邦雄	パーキンソン病の定位脳手術の適応と手技の確立に関する多施設共同研究	別添 (最終項) 6
2			
3			

※他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

ウ その他根本治療の開発についてもの

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	2002 年度 葛原茂樹	MPTP 投与パーキンソンモデルザルに対するアデノ随伴ウィルス(AAV)ベクターを用いたドパミン合成酵素遺伝子導入治療	別添 (最終項) 7
2			
3			

※他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

参考資料 12

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期	内容	文献
1	1997年	常染色体優性遺伝パーキンソン病（イタリア・ギリシャ由来）の原因遺伝子 α -synuclein の発見	別添 （最終項） 8
2	2002年	常染色体劣性遺伝パーキンソン病の原因遺伝子 DJ-1 の同定	別添 （最終項） 9
3	2004年	常染色体優性パーキンソン病（相模原）の原因遺伝子 LRRK2(dardalin)の同定	別添 （最終項） 10

(2) 発生機序の解明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期	内容	文献
1	1998年	α -synuclein がレビー小体の主要な構成要素であることの証明	別添 （最終項） 11
2	2000年	ユビキチンリガーゼとしてのパーキン蛋白の基質として CDCrel-1 を同定	別添 （最終項） 12
3	2001年	パーキン蛋白リガーゼでパーキン代謝に関与する Pael 受容体を同定	別添 （最終項） 13

(3) 治療法（予防法を含む）の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1			
2			
3			

参考資料 12

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	1967 年	L - ドパ大量投与がパーキンソン病症状に著効することの発見	別添 (最終項) 1 4
2	1978 年	ドパミンアゴニストがパーキンソン症状を改善することの確認と適用	別添 (最終項) 1 5
3	1993 年	MAO-B 阻害薬のデプレニルが MPTP 中毒パーキンソンモデル動物の発症を防止することを発見	別添 (最終項) 1 6
4	1987 年	脳深部刺激がパーキンソン症状を改善することの発見と治療法確立	別添 (最終項) 1 7
5	1990 年	ヒト胎児中脳神経細胞のパーキンソン病患者脳への移植により症状が改善	別添 (最終項) 1 8
6	1994 年	パーキンソン病患者脳への自己交感神経節移植による改善	別添 (最終項) 1 9
7	2001 年	ヒト胎児脳移植の効果の検証	別添 (最終項) 2 0

ウ その他根本治療の開発についても

	時期	内容	文献
1	2000 年	ES 細胞からのドパミン分泌細胞への分化誘導	別添 (最終項) 2 1
2			
3			

参考資料 12

【別添】

1. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, Yokochi M, Mizuno Y, Shimizu N; Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature*. 392:605-608, 1998.
2. Funayama M, Hasegawa K, Kowa H, Saito M, Tsuji S, Obata F; A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome 12p11.2-q13.1. *Ann Neurol*. 51:296-301, 2002.
3. Momose Y, Murata M, Kobayashi K, Tachikawa M, Nakabayashi Y, Kanazawa I, Toda T; Association studies of multiple candidate genes for Parkinson's disease using single nucleotide polymorphisms. *Ann Neurol* 51:133-136, 2002.
4. 戸田達史, 水田依久子, 佐竹 渉, 齋藤祐子, 村山繁雄, 岡 晃, 猪子英俊, 山本光利, 服部信孝, 村田美穂; α - synuclein は孤発性パーキンソン病の感受性遺伝子である. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 神経変性疾患に関する調査研究班 (主任研究者・葛原茂樹) 2005 年度研究報告書. p169-162, 2006
5. Shimura H, Hattori N, Kubo S, Mizuno Y, Asakawa S, Minoshima S, Shimizu N, Iwai K, Chiba T, Tanaka K, Suzuki T; Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nat Genet*. 25:302-305, 2000.
6. 湯浅龍彦, 片山容一, 大本堯史, 葛原茂樹, 中野今治, 大槻泰介, 藤本健一; パーキンソン病の定位脳手術の適応と手技の確立に関する多施設共同研究—3年間のまとめとその後の経過—. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業 神経変性疾患に関する研究班 (主任研究者・田代邦雄) 2001 年度研究報告書. p19-21, 2002
7. Muramatsu S, Fujimoto K, Ikeguchi K, Shizuma N, Kawasaki K, Ono F, Shen Y, Wang L, Mizukami H, Kume A, Matsumura M, Nagatsu I, Urano F, Ichinose H, Nagatsu T, Terao K, Nakano I, Ozawa K; Behavioral recovery in a primate model of Parkinson's disease by triple transduction of striatal cells with adeno-associated viral vectors expressing dopamine-synthesizing enzymes. *Hum Gene Ther*. 13:345-354, 2002.
8. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Papapetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di Iorio G, Golbe LI, Nussbaum RL; Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 276:2045-2047, 1997.

参考資料 12

9. Bonifati V, Breedveld GJ, Squitieri F, Vanacore N, Brustenghi P, Harhangi BS, Montagna P, Cannella M, Fabbrini G, Rizzu P, van Duijn CM, Oostra BA, Meco G, Heutink P; Localization of autosomal recessive early-onset parkinsonism to chromosome 1p36 (PARK7) in an independent dataset. *Ann Neurol.* 51:253-6, 2002.
10. Zimprich A, Biskup S, Leitner P, Lichtner P, Farrer M, Lincoln S, Kachergus J, Hulihan M, Uitti RJ, Calne DB, Stoessl AJ, Pfeiffer RF, Patenge N, Carbajal IC, Vieregge P, Asmus F, Muller-Myhsok B, Dickson DW, Meitinger T, Strom TM, Wszolek ZK, Gasser T; Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron.* 44:601-607, 2004.
11. Baba M, Nakajo S, Tu PH, Tomita T, Nakaya K, Lee VM, Trojanowski JQ, Iwatsubo T; Aggregation of alpha-synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Pathol.* 152:879-84, 1998.
12. Zhang Y, Gao J, Chung KK, Huang H, Dawson VL, Dawson TM; Parkin functions as an E2-dependent ubiquitin- protein ligase and promotes the degradation of the synaptic vesicle-associated protein, CDCrel-1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 97:13354-13359, 2000.
13. Imai Y, Soda M, Inoue H, Hattori N, Mizuno Y, Takahashi R; An unfolded putative transmembrane polypeptide, which can lead to endoplasmic reticulum stress, is a substrate of Parkin. *Cell.* 105:891-902, 2001.
14. Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM; Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med.* 276:374-379, 1967.
15. Factor SA; Dopamine agonists. *Med Clin North Am.* 83:415-443, 1999.
16. Vizuete ML, Steffen V, Ayala A, Cano J, Machado A; Protective effect of deprenyl against 1-methyl-4-phenylpyridinium neurotoxicity in rat striatum. *Neurosci Lett.* 152:113-116, 1993.
17. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J; Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol.* 50:344-346, 1987.

参考資料 12

- 1 8 . Lindvall O, Brundin P, Widner H, Rehncrona S, Gustavii B, Frackowiak R, Leenders KL, Sawle G, Rothwell JC, Marsden CD, et al; Grafts of fetal dopamine neurons survive and improve motor function in Parkinson's disease. *Science*. 247:574-577, 1990.

- 1 9 . Itakura T, Nakai M, Nakao N, Ooiwa Y, Uematsu Y, Komai N; Transplantation of autologous cervical sympathetic ganglion into the brain with Parkinson's disease: experimental and clinical studies. *Cell Transplant*. 3:43-45, 1994.

- 2 0 . Freed CR, Greene PE, Breeze RE, Tsai WY, DuMouchel W, Kao R, Dillon S, Winfield H, Culver S, Trojanowski JQ, Eidelberg D, Fahn S; Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 344:710-9, 2001.

- 2 1 . Kawasaki H, Mizuseki K, Nishikawa S, Kaneko S, Kuwana Y, Nakanishi S, Nishikawa SI, Sasai Y; Induction of midbrain dopaminergic neurons from ES cells by stromal cell-derived inducing activity. *Neuron*. 28:31-40, 2000.