

難治性疾患克服研究の対象となっている 121 疾患について

主任研究者； 跡見 裕

疾 患 名； 肝内結石症

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	1990 年度 小澤和恵	肝内コレステロール結石症の診断と動物実験モデル 確立	
2	2003 年度 跡見 裕	肝内結石症における PG E の関与	
3	2004 年度 跡見 裕	肝内結石症における脂質輸送蛋白 MRDP 障害	
4	2004 年度 跡見 裕	肝内結石症における COX2 によるムチンコア蛋白の 変容	

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	1990 年度 小澤和恵	肝内コレステロール結石が、肝コレステロール代謝系 酵素、HMGCo-A の上昇、7 α -cholesterol hydroxygenase の抑制により発症する	
2	2003 年度 跡見 裕	肝内結石症では、脂質輸送蛋白 MRDP 障害を認める	
3	2004 年度 跡見 裕	肝内結石症では、腸型ムチンコア蛋白が発現し、細菌 感染による COX2 の誘導が、この変容に関与	

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。

(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	2002年度 跡見 裕	ムチン分解酵素の肝内結石症治療における有用性が示唆	
2	2003年度 跡見 裕	ベサフィブラートが MRDP 修飾を介し、肝内結石症治療薬となりうる	
3	2004年度 跡見 裕	肝内結石症を背景とする胆管癌に対する遺伝子治療の開発	

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	1992年度 谷村 弘	肝内結石症における手術的治療法の有用性と限界を提示	
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

	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。

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			
2			
3			

(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			
2			
3			

(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			

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			
2			
3			

ウ その他根本治療の開発について

	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) 20
2			
3			

3.現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

(1)原因の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	肝内結石症全国疫学調査 特に生活習慣病としての視点から	有り	森班員を中心に 進行中
2	肝内結石症コホート調査	有り	八坂班員を中心 に進行中
3	肝内胆管異形上皮の病理的分類	有り	中沼班員を中心 に進行中
4	肝内結石症の画像診断ガイドラインの策定	有り	中沼班員を中心 に進行中

(2)発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	肝内結石症における脂質代謝異常の解明	有り	田妻班員を中心 に進行中
2			
3			

(3)治療法(予防法を含む)の開発

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	ムチン分解療法	有り	佐々木研究協力 者を中心に開発 中
2	肝内結石症を背景とする胆管癌の遺伝子治療	有り	佐々木研究協力 者を中心に開発 中
3			

4. 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法（重症化防止のための治療法）の確立

	重症化防止のための治療法確立について解決すべき課題	5年以内に解決できる可能性	解決不可能な場合の理由	左記理由を解決していくスケジュール
1	診療指針の策定と啓蒙	有り	一定割合の患者予後を改善するのみ	手術法や内視鏡治療法の開発
2				

【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 . 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.
- 5 . 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
- 6 . 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.
- 7 . 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.
- 8 . 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, Meo G, Heutink P; Localization of autosomal recessive early-onset parkinsonism to chromosome 1p36 (PARK7) in an independent dataset. *Ann Neurol*. 51:253-6,

2002.

- 9 . 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.
- 1 0 . 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.
- 1 1 . 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.
- 1 2 . 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.
- 1 3 . Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM; Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med*. 276:374-379, 1967.
- 1 4 . Factor SA; Dopamine agonists. *Med Clin North Am*. 83:415-443, 1999.
- 1 5 . 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.
- 1 6 . 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.
- 1 7 . Lindvall O, Brundin P, Widner H, Rehnström 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 8 . 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.
- 1 9 . 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 0 . 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.
- 2 1 . 楠見公義 , 中島健二 ; 鳥取県における Parkinson 病の疫学調査 . 神経内科 . 57:475-477, 2002.
- 2 2 . 中川正法 , 有里敬代 ; 鹿児島県における Parkinson 病の疫学調査 1980 年調査との比較検討 . 神経内科 . 57:471-474, 2002.
- 2 3 . 木村英紀 , 加藤丈夫 ; 山形県における Parkinson 病の疫学調査 . 神経内科 . 57:485-491, 2002.
- 2 4 . 伊藤和則 , 黒島研美 , 菊池誠志 , 森若文雄 , 田代邦雄 ; 北海道 (岩見沢市) における Parkinson 病の疫学調査 . 神経内科 . 57:492-497, 2002.
- 2 5 . 山崎俊三 , 久野貞子 , 水田英二 ; 京都府における Parkinson 病の疫学調査 1978 年調査と 2001 年調査の比較 . 神経内科 . 57:478-484, 2002.