

難治性疾患克服研究の対象となっている 1 2 3 疾患について

主任研究者；葛原 茂樹

疾 患 名；ハンチントン舞踏病（HD）

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 中西孝雄	わが国のハンチントン病家系において欧米例と同じく第 4 番染色体 G8 プローグに連鎖することの証明	別添 (最終頁) 1
2			
3			

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

（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	2001 年度 葛原茂樹	ミオグロビン蛋白質にポリグルタミン鎖を封入し、鎖の伸長によって蛋白が不安定になることを確認し、不安定化を抑える抑える物質を検索した（トレハロース）	別添 (最終頁) 2
2	2003 年度 葛原茂樹	延長したポリグルタミンは蛋白凝集の初期に偽凝集物を形成する	別添 (最終頁) 3
3	2006 年度 葛原茂樹	Na チャネル 4 サブユニット発現抑制は HD モデルマウスにおいて Na チャネルの異常と神経変性を引き起こす	別添 (最終頁) 4

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

(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			

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

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	2004 年度 葛原茂樹	糖質の一種で健康食品としても市販されているトレハロースが、ハンチントン病モデル・トランスジェニックマウスの症状を軽減	別添 (最終頁) 5
2			
3			

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

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			
2			
3			

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

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	1983年	連鎖解析により第4番染色体短腕先端部に遺伝子座を同定	別添 (最終項) 6
2	1993年	原因遺伝子 IT15(huntingtin)発見	別添 (最終項) 7
3	1998年	ヒト・ハンチントン病の神経細胞核内に CAG リピート延長と関連のある封入体が存在	別添 (最終項) 8

(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	1995年	ハンチンチン遺伝子のノックアウトマウスでは、胚発生の障害と胚生致死を認め、ハンチンチンが胚発生に主要な機能を果たしていることを示唆	別添 (最終項) 9
2	1996年	ハンチンチン遺伝子に増大した CAG を発現させたトランスジェニックマウスで、ヒト舞踏病のモデルマウスを作成した	別添 (最終項) 10
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	2000年	精神症状に非定型抗精神病薬が有効である	別添 (最終項) 11
2	1999年	不随意運動に非定型抗精神病薬が有効である	別添 (最終項) 12
3	2000年	マイクロカプセル封入の神経栄養因子(ciliary neurotrophic factory)産生細胞を患者脳に移植し,細胞変性を阻止	別添 (最終項) 13

ウ その他根本治療の開発についても

	時期	内容	文献
1			
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	ハンチントン病については，原因遺伝子は同定されている		
2	ハンチントン病以外の舞蹈病（有棘赤血球舞蹈病）の実態調査と原因解明	有	次期研究期間に疫学調査を実施予定
3			

(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	原因遺伝子ハンチンチンの CAG リピートの異常伸長で生じるポリグルタミンの神経細胞死に与える影響	大	貫名班員が担当
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	トレハロースの患者への投与治験	大	H17 年度に臨床評価表作成予定 投与治験準備中 (別添(最終頁)14)
2			
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	運動症状,精神症状ともに対症的に有効な治療法	少	神経変性が高度で,薬物反応が一過性	ポリグルタミン病への直接的アプローチで神経細胞死を防ぐ
2				
3				
4				
5				

【別添】 [HD]

- HD- 1 . Kanazawa I, Kondo I, Ikeda JE, Ikeda T, Shizu Y, Yoshida M, Narabayashi H, Kuroda S, Tsunoda H, Mizuta E, et al: Studies on DNA markers (D4S10 and D4S43/S127) genetically linked to Huntington's disease in Japanese families. Hum Genet. 85:257-260, 1990.
- HD- 2 . Tanaka M, Morishima I, Akagi T, Hashikawa T, Nukina N; Intra- and intermolecular beta-pleated sheet formation in glutamine-repeat inserted myoglobin as a model for polyglutamine diseases. J Biol Chem. 276:45470-45475, 2001.
- HD- 3 . Tanaka M, Machida Y, Nishikawa Y, Akagi T, Hashikawa T, Fujisawa T, Nukina N; Expansion of polyglutamine induces the formation of quasi-aggregate in the early stage of protein fibrillization. J Biol Chem. 278:34717-34724, 2003.
- HD- 4 . Oyama F, Miyazaki H, Sakamoto N, Becquet C, Machida Y, Kaneko K, Uchikawa C, Suzuki T, Kurosawa M, Ikeda T, Tamaoka A, Sakurai T, Nukina N. Sodium channel beta4 subunit: down-regulation and possible involvement in neuritic degeneration in Huntington's disease transgenic mice. J Neurochem 98:518-29. 2006
- HD- 5 . Tanaka M, Machida Y, Niu S, Ikeda T, Jana NR, Doi H, Kurosawa M, Nekooki M, Nukina N: Trehalose alleviates polyglutamine-mediated pathology in a mouse model of Huntington disease. Nat Med. 10:148-154, 2004.
- HD- 6 . Jenkins BG, Koroshetz WJ, Beal MF, Rosen BR: Evidence for impairment of energy metabolism in vivo in Huntington's disease using localized ¹H NMR spectroscopy. Neurology. 43:2689-2695, 1993.
- HD- 7 . Gusella JF, MacDonald ME, Ambrose CM, Duyao MP: Molecular genetics of Huntington's disease. Arch Neurol. 50:1157-1163, 1993.
- HD- 8 . Becher MW, Kotzuk JA, Sharp AH, Davies SW, Bates GP, Price DL, Ross CA; Intranuclear neuronal inclusions in Huntington's disease and dentatorubral and pallidolusian atrophy: correlation between the density of inclusions and IT15 CAG triplet repeat length. Neurobiol Dis. 4:387-97, 1998.
- HD- 9 . Duyao MP, Auerbach AB, Ryan A, Persichetti F, Barnes GT, McNeil SM, Ge P, Vonsattel JP, Gusella JF, Joyner AL, et al; Inactivation of the mouse Huntington's disease gene homolog Hdh. Science. 269:407-410, 1995.

HD- 1 0 . Mangiarini L, Sathasivam K, Seller M, Cozens B, Harper A, Hetherington C, Lawton M, Trottier Y, Lehrach H, Davies SW, Bates GP; Exon 1 of the HD gene with an expanded CAG repeat is sufficient to cause a progressive neurological phenotype in transgenic mice. Cell. 87:493-506, 1996.

HD- 1 1 . Grove VE Jr, Quintanilla J, DeVaney GT; Improvement of Huntington's disease with olanzapine and valproate. N Engl J Med. 343:973-4, 2000.

HD- 1 2 . Dipple HC; The use of olanzapine for movement disorder in Huntington's disease: a first case report. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 67:123-124, 1999.

HD- 1 3 . Bachoud LAC et al; Neuroprotective gene therapy for Huntington's disease using a polymer encapsulated BHK cell line engineered to secrete human CNTF. Hum Gene Ther. 11:1723, 2000.

HD- 1 4 . 貫名 信行 ; トレハロースを用いた新しい神経変性疾患発症予防法の可能性
分子安定化による神経変性予防 . インターネットウェブページ
<http://www.riken.go.jp/r-world/info/release/press/2004/040119/>