

## 難治性疾患克服研究の対象となっている123疾患について

主任研究者；湯浅龍彦

疾患名；正常圧水頭症

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 ・昭和 53 年～平成 3 年 森安班、松本班、菊地班 ・平成 4 年～平成 10 年 森惟明班長	森安班では、正常圧水頭症を、松本・菊地班では、水頭症全般について研究が行われた。 森惟明班では、最初の 4 年間は、胎児期から高齢者にいたるあらゆる型の水頭症を対象にし、後半の 3 年間は正常圧水頭症の研究が行われた。	
2 平成 11 年～平成 16 年 山崎麻美班長	先天性水頭症の研究が実施された。先天性水頭症の遺伝子バンクを構築し、X 連鎖性遺伝子性水頭症の 30 家系の L1 遺伝子異常が同定された。出世前診断が可能になった。	
3 平成 17 年～平成 19 年 11 月現在 湯浅龍彦班長	特発性正常圧水頭症の研究がスタートした。 （正常圧水頭症と関連疾患の病因・病態と治療に関する研究）特発性正常圧水頭症(iNPH)は歩行障害、認知症、尿失禁を 3 徴とする病態であって、高齢化社会にあって、転倒や寝たきり、認知障害の大きな原因となっている。本疾患の原因は尚不明であるが、本研究班では、これ迄に世界的にも貴重な剖検例の検索が進み、全く新たな知見を指摘した。また、髄液流の障害が根底にあると考えられる結果も得られ、以上の結果から、脳実質のコンプライアンスの低下に iNPH の原因があると考えに至った。また、本症患者の髄液中に特異的に増加する糖蛋白 (LRG) を発見した。今後更に、特異的糖蛋白 (LRG) の意義を究明して行く予定である。	

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	平成 4 年 ~ 平成 10 年 森惟明班長	二次性正常圧水頭症と特発性正常圧水頭症の概念の違いが明らかにされた。 原因の特定までにはいたらなかったが、診断法に関して、髄液排除試験が提案された。また、治療に関しては、脳室-腹腔シャント術の有用性が検討された。	
2	平成 11 年 ~ 平成 16 年 山崎麻美班長	水頭症の発症に関与するモデルマウスの作成 DNA polymerase $\lambda$ の上流に水頭症発症に関与する新規遺伝子 DKFZP566F08 を同定。神経接着分子 L1CAM の軸索起始部での拡散を制御する分子メカニズムを解明 $\beta$ スペクトリンが軸索起始部での分子拡散障壁を構成することを見出した。RNA 結合蛋白質 Musashi の水頭症発症機序の解明を行い、msi1 は mNumb を、msi2 は pleiotrophin を標的としていることが明らかにされた。	
3	平成 17 年 ~ 平成 19 年 11 月現在 湯浅龍彦班長	特発性正常圧水頭症の発症機序に関しては従来全く不明であった。本研究班の成果として、以下の点が明らかになった。Population-based の脳画像検診に基づく疫学研究にて 70 歳の 0.53% に iNPH を疑う所見が存在した。脳の機能検査からは、iNPH の認知障害の特徴は前頭葉障害を呈す。VP シャントにより歩行障害はよく改善するが、認知障害の改善は乏しい。病理所見にて大脳の前頭葉の最小動脈と毛細血管の高度の変性が明らかにされた。iNPH 患者の髄液に疾患特異的に増加する糖蛋白が発見された。髄液排除試験の有効性評価は別の研究グループ ( SHINFONI ) で検討中である。	

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	平成4年～平成10年 森惟明班長	特発性正常圧水頭症については、髄液排除試験が提案された。	
2	平成11年～平成16年 山崎麻美班長	先天性水頭症に関しては発症予防には至っていない。	
3	平成17年～平成19年11月現在 湯浅龍彦班長	特発性正常圧水頭症(iNPH)について研究が開始されたが、発症予防という段階には至っていない。 iNPHの疫学調査から危険因子が検討され、喫煙と耐糖能異常という因子が指摘された。これは、iNPHの剖検脳で示された大脳の最小動脈硬化病変、静脈病病変の成因と関連するものとも推定される。従って今後、このような血管病変を介して、脳のコンプライアンスの低下、そして、髄液循環障害という筋道が明らかにされるべきと考えている。そのようにして、将来これらの危険因子を避けることがiNPH発症予防に繋がって行くものとする。	

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	平成4年～平成10年 森惟明班長	特発性正常圧水頭症について、脳室-腹腔シャント術の有用性が提唱された。	
2	平成14年～16年度(山崎麻美)	胎児期水頭症の診断と治療のガイドラインを作成し、胎児期水頭症に対する標準的治療を提唱された。	
3	平成17年～平成19年11月現在 湯浅龍彦班長	特発性正常圧水頭症について、髄液排除試験の有用性の検討、脳室-腹腔シャント術の施行基準、脳室-腹腔シャント術の有効性に関する再評価が開始された。 iNPHのシャント術後の長期予後に関しては世界的にも今後の課題である。	

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	平成 4 年～平成 10 年 森惟明班長	特発性正常圧水頭症について、脳室-腹腔シャント術の有用性が提唱された。	
2	平成 14 年～16 年度(山崎麻美)	先天性水頭症に関する根治的治療法は確立されていない。	
3	平成 17 年～平成 19 年 11 月現在 湯浅龍彦班長	特発性正常圧水頭症について、髄液排除試験の有用性の検討、脳室-腹腔シャント術の施行基準、疫学調査から危険因子の割り出しと予防に向けて研究が推進中である。根本治療への道のりは未だ遠いと言わざるを得ない。本研究班で指摘された疫学データ、危険因子、脳の最小動脈硬化という特徴ある所見、髄液の特異的糖蛋白の存在などを通して、予防法、ミクロ循環の改善手段の開発などが実施されて行くべきと考えている。	

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	平成 4 年～平成 10 年 森惟明班長	特発性正常圧水頭症について、	
2	平成 14 年～16 年度(山崎麻美) 1992 年	連鎖性遺伝性水頭症の原因遺伝子が神経接着因子 L1CAM 遺伝子であることが同定された。	Rosenthal A, Jouet M, Kenwick S : <i>Nature Genet</i> 2 : 107-112, 1992
3	平成 17 年～平成 19 年 11 月現在 湯浅龍彦班長	特発性正常圧水頭症について、原因の解明はこれから。本研究班で指摘された疫学データ、危険因子、脳の最小動脈硬化という特徴ある所見、髄液の特異的糖蛋白の存在などは従来混沌としていた本研究分野に大きな風穴を開けた。	

( 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	平成 4 年 ~ 平成 10 年 森惟明班長	特発性正常圧水頭症について、発症機序に関しては、髄液の動態異常がある。髄液タップテストが診断に有用である。	
2	平成 14 年 ~ 16 年度 ( 山崎麻美 ) 1992 年		
3	平成 17 年 ~ 平成 19 年 11 月現在 湯浅龍彦班長	特発性正常圧水頭症について、本研究班で指摘された疫学データ、危険因子、脳の最小動脈硬化という特徴ある所見、髄液の特異的糖蛋白の存在などの新知見を通して、今後解明して行く。	

( 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	平成 4 年 ~ 平成 10 年 森惟明班長	正常圧水頭症のガイドラインが作製された(2002 年)。	
2	平成 14 年 ~ 16 年度 ( 山崎麻美 )	1990 年、妊娠初期に、母親が経口で葉酸を摂取すると、脊髄髄膜瘤の発症の頻度を低減する効果がある。 圧可変式バルブにより正常圧水頭症のオーバドレナージやアンダードレナージの問題が解決され、適切な圧環境で治療されるようになり、治療成績が向上した。	MRC Vitamin study research group. <b>Lancet</b> :338:131-137,1991 Berry RJ et al,Prevention of neural tube defects with folic acid in China. <b>N Engl J Med</b> 341:1458-1490,2000
3	平成 17 年 ~ 平成 19 年 11 月現在 湯浅龍彦班長	特発性正常圧水頭症について、発症予防法の開発にはいたっていない。 危険因子が徐々に明らかになりつつある。空腹時血糖の高値、拡張期の高血圧である。喫煙も危険因子となる。実践的証明はこれから。	

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	平成 4 年～平成 10 年 森惟明班長	脳室-腹腔シャント術。	
2	平成 14 年～16 年度（山崎麻美）	脳室-腹腔シャント術。圧可変式バルブの開発が、水頭症の合併症を軽減し、再建手術の機会を減じ、水頭症の予後を改善した。	
3	平成 17 年～現在 湯浅龍彦班長	脳室-腹腔シャント術。	

ウ その他根本治療の開発についても

	時期	内容	文献
1	平成 4 年～平成 10 年 森惟明班長		
2	平成 14 年～16 年度（山崎麻美）		
3	平成 17 年～現在 湯浅龍彦班長		

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	水頭症の発症過程における神経接着因子の役割を明らかにする。 (先天性水頭症：山崎麻美班長)( 現在この研究は行われていません。)	高い	L1 遺伝子異常をもつ神経幹細胞を用いた研究・機能解析・ノックアウトマウスの解析
2	水頭症の発症における神経幹細胞の役割を明らかにする。(先天性水頭症：山崎麻美班長) ( 現在この研究は行われていません)	高い	ノックアウトマウスの解析
3	特発性正常圧水頭症(iNPH)について、髄液動態の異常をもたらす危険因子の解明、髄液動態に関わる分子の解明が必要。iNPH 患者の髄液中に特異的な糖蛋白 (LRG) が見付き、現在その特異抗体を作成中であり、ほぼ完成したので、今後この抗体を使って原因解明に迫りたい。また、脳の最小動脈障害と脳のコンプライアンス低下が iNPH 発症の大きな原因となっていると予想されるので、これらを画像診断などを駆使して証明して行きたいと考えている。	難題であるが見通しが出て来た。	危険因子の解明 実験的水頭症モデルの開発。 LRG の特異抗体を使っての原因究明。

( 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			
2			
3	iNPH の危険因子の解明、 髄液動態の画像化、 脳コンプライアンスの測定法の開発 (湯浅龍彦班長)	有望	全国的な疫学調査へ発展させる。脳の弾性を測定する理論と技術開発。

(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	妊娠可能な女性に対する葉酸の経口摂取を促すキャンペーンの展開。抗コレステロール・抗てんかん薬など水頭症関連疾患の発症の危険因子を明らかにする(先天性水頭症：山崎麻美前班長)。		
2	特発性正常圧水頭症については、画像診断による住民検診を実施し、地域での疫学資料の整備と早期診断、早期発見のツールを開発する。危険因子として、喫煙、耐糖能異常が明らかになったので、今後は住民を対象にキャンペーンする必要がある。(湯浅龍彦班長)。	見通しはある	住民検診、疫学調査の実施。
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	胎児期水頭症の診断や治療方針の地域較差(山崎麻美前班長)	あり		ガイドラインの活用(2005年3月完成予定)と画像診断情報のネットワークの構築
2	特発性正常圧水頭症については、画像診断による住民検診を実施し、地域での疫学資料の整備と早期診断、早期発見のツールを開発する(湯浅龍彦班長)。また、シャント術後の患者のリハビリテーションプログラムを整備す	あり		INPHのリハビリテーションプログラムの開発。



	べきと考える。			
3				
4				
5				