

令和元年6月27日現在

機関番号：34104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09364

研究課題名(和文) 紀伊半島ALS・パーキンソン認知症のデータベース化による病態・病因研究への活用

研究課題名(英文) Making database of information of patients with Kii ALS/parkinsonism-dementia complex (ALS/PDC) for research on pathophysiology and pathogenesis

研究代表者

葛原 茂樹 (Kuzuhara, Shigeki)

鈴鹿医療科学大学・看護学部・教授

研究者番号：70111383

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン・認知症複合(ALS/PDC)は、グアム、紀伊半島、バプアだけに見られる神経風土病である。この3多発地域のALS発生頻度はこの数十年間で次第に減少し、原因は分からないまま近い将来に消滅すると考えられている。本研究の目的は、この貴重な病気の患者情報を、将来の研究の使用に備えてデータベース化することである。

紀伊半島ALS多発H地区の約50名の患者の臨床病歴、身体所見、検査データに加えて、18例の剖検例の脳と脊髄の病理所見を顕微鏡写真と共にデータベース化した。このデータは既に活用しているが、将来は一定の条件下で外部の研究者に使用できるようにすることを計画している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)などの神経変性疾患は、遺伝素因と後天的な環境因子の相互作用によって発症すると考えられている。紀伊半島南部、グアム島、西ニューギニアの特定地域に多発するALS/PDC(パーキンソン・認知症複合)は、この相互関係を解明するのに適したモデルである。しかし、1970年頃から患者発生が激減し、近い将来に消滅が予想されている。多発の原因が明らかでないが、環境要因の影響が大きいと推定される。将来は消滅するかも知れないALS/PDCの多発と激減の原因解明研究に備えて、貴重な症例の情報と試料を正確に記録し保管して置くことに本研究の意義がある。

研究成果の概要(英文)：Amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex (ALS/PDC) is an endemic neurodegenerative disease in Guam, Kii peninsula and Papua. The incidence of ALS of the 3 foci was extremely high, but has gradually declined in these decades and ALS/PDC is expected to disappear in the near future with the pathogenesis unclarified. The purpose of this study is to make database of the important information of the patients with this peculiar disease to use them for future research.

Database of clinical history, physical findings and laboratory data of 50 patients with ALS/PDC of the H focus of Kii peninsula were made. Additionally, brains and spinal cords of 18 autopsy cases were examined, and neuropathological and immunohistochemical diagnoses were made. Database of neuropathological findings with microscopic pictures was made. Data from this database has been used by the internal researchers, and we plan to make it available for use by outside researchers under certain restrictions.

研究分野：神経内科学

キーワード：紀伊半島 神経変性疾患 筋萎縮性側索硬化症 パーキンソン・認知症複合 タウオパチー TDP-43, シヌクレイノパチー 神経風土病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

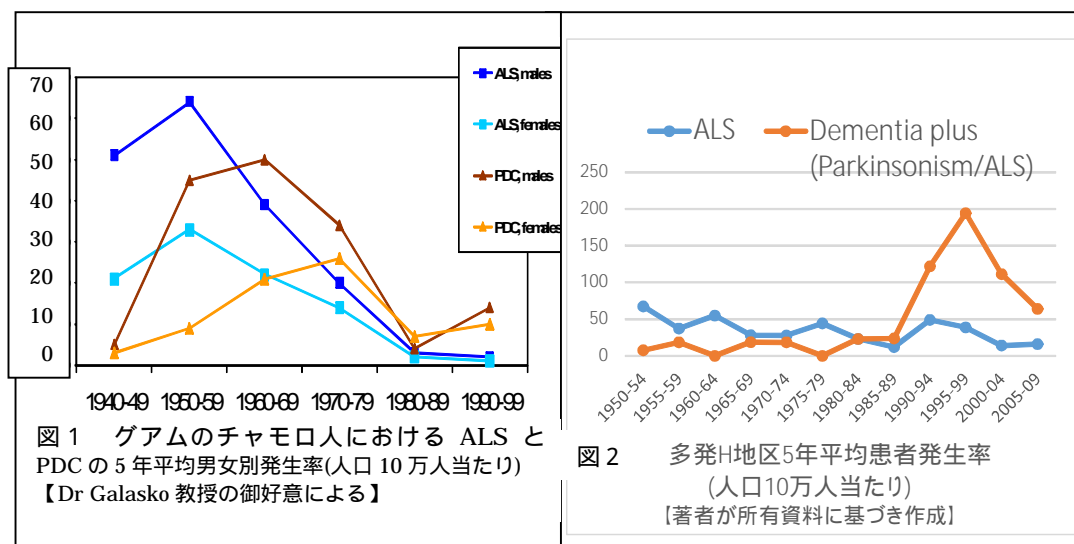
1. 研究開始当初の背景

紀伊半島南部に位置する三重県のH地区と和歌山県のK地区は、西太平洋の東経140°線上に南北に点在するグアム島、インドネシア国パプア州と共に、筋萎縮性側索硬化症(ALS)発生率が他地域の100倍近い多発地区として知られる。ALSとオーバーラップして、地域固有のパーキンソン認知症複合(PDC)も多発する。PDCは、中枢神経系全体にリン酸化タウ蛋白が蓄積するタウオパチーであるが、ALSとPDCの間には臨床的・病理学的に移行型があり、単一の疾患概念ALS/PDCの異なる表現型として把握されている。

ALSとPDCが高集積している背景には、両疾患を起こす原因が高密度に凝集しているという仮説が立てられ、1950年代～1980代に、グアムでは米国NIHによって(1)、紀伊では和歌山県立医大グループによって(2)、遺伝素因と環境因の両面から精力的に研究された。しかし、原因解明はなされないままに1960年代から患者発生が減少し始め、1980年代に発生終焉が報告されたことにより、グアムと紀伊半島におけるALS多発は終焉した(図1)ことが学会の通念となった(1)。しかし、申請者らは1990年代にH地区でALS患者の再発生を認めたことを契機に再調査を実施し、通説に反してALS多発が持続していることを確認した事に続き、神経病理学的にグアムPDC例と同じ所見を有する症例を初めて確認し報告した(3)。

それ以来、約20年間にわたり、H地区を中心に患者の登録、臨床データ収集、生体試料(脳脊髄液、遺伝子、剖検脳など)を蓄積し、併せて、1980年までに和歌山県立医大グループが収集したデータとの照合と連結を行い、家族歴と家系図の整理、臨床病型の整理を実施してきた。更に、国内諸施設との共同研究を通じて、紀伊ALS/PDCの発生率と疫学像の変化、臨床特徴と病理所見、脳のタウ蛋白異常の分子生物学的解析、脳画像所見、髄液の生化学所見、遺伝子解析において多くの成果を上げてきた(4)。

しかし、今なお多発の原因は解明されておらず、治療法と予防法の確立は実現していない。しかもH地区においてもALSとPDCの発生は減少傾向を示し、多発は終焉に向かいつつあるように見える(図2)。多発の終焉自体は喜ばしいことであるが、多発した原因も多発が減少に転じて消滅しつつある原因も解明されていない。新たな患者の発生は激減しているのに、多発と消滅の原因解明研究には、これまで得られたデータや試料を保存し活用することが重要である。



その意味で、著者らが収集・蓄積してきた資料と患者から提供された試料は極めて貴重であり、それらをデータベース化して保存し、今後の研究に活用できるようにしておくことは喫緊の課題である。

既に本症患者の検体は、患者さんやご家族の同意のもとに、日本各地の研究者によって分子生物学的、分子遺伝学的に解析され、文部科学省と厚生労働省の共同研究事業である日本医療研究開発機構（AMED）の iPS 細胞を活用した病態解明研究と創薬研究の対象にもなっている。このような先進的研究をより確実かつ効率的に推進するためにも、紀伊 ALS/PDC 症例の包括的医学的情報のデータベース化は極めて有用と思われる。

2．研究の目的

紀伊半島南部の H 地区は、ALS と PDC が多発し、その多くが家族性に発症している。申請者らは 1990 年代からこの地区の ALS と PDC を追跡調査してきた。その結果、臨床症状は極めて多様で、ALS、パーキンソニズム、認知症が単一あるいは複数がオーバーラップして出現する ALS-Parkinsonism-Dementia 症候群であることを明らかにした(3)。病理学的には、タウオパチー（中枢神経細胞とグリア細胞内に異常なタウ蛋白が蓄積）と TDP-43 プロテイノパチー（細胞内 TDP-43 封入体出現と ALS 病変）の 2 病変を中核として、 α -シヌクレインやアミロイドタンパク（A β ）が蓄積する多彩な病変を呈する multiple proteinopathy であることも明らかにした(5)。本研究の目的は、申請者らが蓄積してきた臨床的データ（病歴、家族歴、神経学的症状、検査所見、臨床病型など）と神経病理学的所見をデータベース化して、多数例で解析し、その臨床的・病理学的特徴を明らかにすると共に、匿名化して他の研究者にも利用可能とし、遺伝子解析や iPS 細胞研究、原因解明と治療研究に役立てることである。

3．研究の方法

申請者らが集積・保管している約 20 例の剖検脳と脊髄について、可能な限り全例に神経病理学的染色（Gallyas 染色を含む）、免疫組織化学的染色（tau、 α -synuclein、A β 、TDP-43 など）を施し、古典的病理診断に加えて、現在の分子病理学的診断基準に基づき確定診断し、データベース化する。臨床例については、著者らの収集症例と和歌山県立医大グループから提供された 1980 年大以前の症例を含め、約 200 例のデータがあるので、ALS/運動ニューロン疾患症状、パーキンソニズム、認知症、家族歴を中心にデータベース化する。申請者らの保有する約 100 例の髄液所見、画像データ、遺伝子解析結果、脳の生化学的解析結果も、症例ごとにデータベース化する。これらのデータベースは最終的には匿名化し、解析に利用すると共に、本症の遺伝子解析や iPS 細胞研究を行っている研究者が利用可能なものにする。

4．研究成果

紀伊半島神経難病多発地の ALS/PDC 患者の臨床情報と剖検脳・脊髄の情報のデータベース化を以下の形で行った。

約 50 症例の臨床情報臨床病歴、家族歴、検査データ、画像所見は、PDF 化して外部とは連結されていないパソコンに保存している。複数発症者がいる家系では、数世代にわたる家系図も完成させた。剖検脳脊髄試料としては、2015 年以前に死亡した 18 症例の脳と脊髄について、愛知医科大学加齢医学研究所で標本を作成し、神経病理学的検索と病理診断を行い、顕微鏡写真を保存している(5)。

データの一部は論文化した。また、患者ごとのデータは、これまでに本研究の試料収集や作製に携わった研究者には個別に提供され、研究遂行に活用されている（三重大大学の倫理審査委員会で一括処理したものについて）、それ以外の研究者への公開と利用は、個人情報が含まれて

いるので、照会があったものについて個別に倫理委員会に申請し対応する予定である。

本研究の成果の学術的意義は、過去に特定の地域で多発し、現在は激減し、近い将来に地球上から消滅するかも知れない特異な中枢神経変性疾患である ALS-Parkinsonism-Dementia 症候群 (ALS/PDC) の貴重な症例の情報と試料を正確に記録し保管しておくことであり、将来の研究に使用できるように備えて置くことである。ALS/PDC は地域限定の風土病であるが、神経病理学的・分子生物学的にはアルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) などの神経変性疾患と多くの共通点がある。神経変性疾患は、遺伝素因と後天的な環境因子の相互作用によって発症すると考えられているが、紀伊半島南部、グアム島、西ニューギニアの特定地域に高頻度に発生する ALS/PDC は、地域限局性に発生し、発生率が短期間に大きく変動した点において、この相互関係を解明するのに適したモデルである(1)。この疾患モデルの研究を通じて、世界に普遍的なアルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症などの中枢神経変性疾患の原因や環境における発症リスク因子の解明が期待される。

<引用文献>

1. Garruto RM. Lessons from the study of natural experiments of hyperendemic foci of neurodegeneration. In *Amyotrophic Lateral Sclerosis and the Frontotemporal Dementias*, Edited by Michael J. Strong, Oxford University Press, Oxford, 2012, p1-26.
2. Shiraki H, Yase Y. Amyotrophic lateral sclerosis in Japan. In *Hand book of clinical neurology* (edited by Vinken PJ, Bruyn GW), vol 22, System disorders and atrophies, II, Amsterdam: Elsevier Science, p353-419,1975.
3. Kuzuhara S, Kokubo Y, Sasaki R, Narita Y, Yabana T, Hasegawa M, Iwatsubo T. Familial amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan: clinical and neuropathological study and tau analysis. *Ann Neurol* 2001;49:501-511.
4. Kuzuhara S, Kokubo Y. Amyotrophic lateral sclerosis-Parkinsonism-Dementia complex in the Kii peninsula of Japan (Muro disease): a review on recent research and new concept. In *Amyotrophic Lateral Sclerosis and the Frontotemporal Dementias*, Edited by Michael J. Strong, Oxford University Press, Oxford, 2012, p39-54.
5. Mimuro M, Yoshida M, Kuzuhara S, Kokubo Y. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Hohara focus of the Kii peninsula: A multiple proteinopathy? *Neuropathology* 2018;38:98-104.
6. Okumiya K, Wada T, Fujisawa M, Ishine M, Garcia Del Saz E, Hirata Y, Kuzuhara S, Kokubo Y, Seguchi H, Sakamoto R, Manuaba I, Watofa P, Rantetampang AL, Matsubayashi K. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism in Papua, Indonesia: 2001-2012 survey results. *BMJ Open*. 2014 Apr 16;4(4):e004353. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004353.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 10 件)

< 英文 >

1. Shinotoh H, Shimada H, Kokubo Y, Tagai K, Niwa F, Kitamura S, Endo H, Ono M, Kimura

- Y, Hirano S, Mimuro M, Ichise M, Sahara N, Zhang MR, Suhara T, Higuchi M. Tau imaging detects distinctive distribution of tau pathology in ALS/PDC on the Kii Peninsula. *Neurology*, 査読有り, 2019;92(2):e136-e147. doi: 10.1212/WNL.0000000000006736. Epub 2018 Dec 7.
2. Mimuro M, Yoshida M, Kuzuhara S, Kokubo Y. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Hohara focus of the Kii Peninsula: A multiple proteinopathy? *Neuropathology*, 査読有り, 2018;38:98-104
 3. Hata Y, Ma N, Yoneda M, Morimoto S, Okada H, Murayama S, Kawanishi S, Kuzuhara S, Kokubo Y. Nitrate stress and tau accumulation in amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex (ALS/PDC) in the Kii peninsula, Japan. *Frontiers in Neuroscience*, 査読有り, 2018;11(751):1-8.
 4. Morimoto S, Hatsuta H, Kokubo Y, Nakano Y, Hasegawa M, Yoneda M, Kuzuhara S, Shiraishi T, Murayama S, Unusual tau pathology of the cerebellum in patients with amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex from the Kii Peninsula, Japan. *Brain Pathology*, 査読有り, (ISSN 1015-6305) 2017, International Society of Neuropathology, 2018.
 5. Kokubo Y, Banack SA, Morimoto S, Murayama S, Togashi T, Metcalf JS, Cox PA, Kuzuhara S: -N-Methylamino-L-alanine analysis in the brains of patients with Kii ALS/PDC. *Neurology*, 査読有り, 89(10):1091-1092. doi: 10.1212/WNL.0000000000004310. Epub 2017 Aug 9.
 6. Tsunoda K, Yamashita T, Shimada H, Nomura E, Takahashi Y, Shang J, Sato K, Takemoto M, Hishikawa N, Ohta Y, Higuchi M, Suhara T, Kokubo Y, Kuzuhara S, Abe K: A migration case of Kii amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism dementia complex with the shortest stay in the endemic area and the longest incubation to develop the disease. *J Clin Neurosci*, 査読有り, doi: 10.1016/j.jocn.2017.08.057. [Epub ahead of print], 2017

(邦文)

1. 葛原茂樹. 多発から消滅へ - 紀伊半島・グアム・パプアをつなぐ特異な神経風土病 ALS/PDC の不思議 - . 學士會會報. 査読無し. 923():92-98, 2017
2. 葛原茂樹. エクスパートに聞く 1. さまざまな認知症との出会い. Pick-like presenile dementia with ALS, Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病, レビ - 小体病, パーキンソン・認知症複合など. 高次脳機能研究, 日本高次脳機能障害会誌 37(2):187-194, 2017
3. 葛原茂樹. 認知症を呈する様々な神経疾患との出会い. ~GSSD, DLB, 薬剤性パーキンソニズム, ALS/PDC など~ . 難病と在宅ケア. 査読無し. 6:23(3):59-63, 2017
4. 葛原茂樹. 紀伊半島の神経風土病(足萎え病)との遭遇と研究黎明期の記録. 春秋. 査読無し. 第39号(三重大学春秋会機関誌, 平成28年10月発行):49-53, 2017

[学会発表](計5件)

1. Kokubo Y, Morimoto S, Sasaki R, Kanai K, Okamoto K, Kihira T, Kuzuhara S. A clinical manual of ALS and PDC of the Kii peninsula of Japan. The 23rd World Congress of Neurology, Kyoto, Japan.
2. Shinotoh H, Kokubo Y, Kitamura S, Niwa F, Tagai K, Hirano A, Morimoto S,

Yamashita T, Kuzuhara S, Sahara N, Zhang MR, Suhara S, Higuchi M : Tau imaging in patients with ALS/PDC complex in the Kii peninsula. The 23rd World Congress of Neurology, Kyoto, Japan.

3. Morimoto S, Okumiya Ki, Manuaba I, Kuzuhara S, Kokubo Y. Common epidemiological changes of amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism dementia complex in Guam, Papua and Kii peninsula. The 23rd World Congress of Neurology, Kyoto, Japan.
4. Kokubo Y, Morimoto S, Sasaki R, Mimuro M, Yoshida M, Kuzuhara S: Immigration study on ALS/PDC of the Kii peninsula. 第36回日本認知症学会 2017.11.24-26, 金沢.
5. 葛原茂樹. (特別講演) 様々な認知症との出会い-GSSD, DLB, ALS/PDC など. 第40回日本高次脳機能障害学会学術総会(会長 武田克彦). キッセイ文化ホール/松本市、2016.11.12.〔図書〕(計2件)
 1. 葛原茂樹. 紀伊半島とグアムの多発地 ALS 研究の意義. 第27回研究会三重報告書. 全国難病センター研究会, p9-25, 2017.
 2. 葛原茂樹. Guam 島・紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症. 臨床神経内科学(平山恵造 監修) 南山堂、p481-482, 2016.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計0件)

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：小久保 康昌

ローマ字氏名：Yasumasa Kokubo

所属研究機関名：三重大学

部局名：大学院地域イノベーション研究科

職名：招聘教授

研究者番号(8桁): 60263000

(2)研究協力者

研究協力者氏名：三室 マヤ、愛知医科大学加齢医学研究所

ローマ字氏名：Maya Mimuro

研究協力者氏名：佐々木 良元、三重大学医学部

ローマ字氏名：Ryogen Sasaki

研究協力者氏名：森本 悟、慶応大学医学部

ローマ字氏名：Satoru Morimoto