

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 8 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(A) (海外学術調査)

研究期間：2013～2016

課題番号：25257507

研究課題名(和文)西ニューギニア地域の神経変性疾患の実態と予後に関する縦断的研究

研究課題名(英文) Longitudinal study for prevalence and prognosis of neuro-degenerative diseases in Papua, Indonesia

研究代表者

奥宮 清人 (OKUMIYA, KIYOHITO)

京都大学・東南アジア地域研究研究所・連携教授

研究者番号：20253346

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,100,000円

研究成果の概要(和文)：2001年～17年の調査で、西ニューギニアの神経変性疾患、86例の病型を分類した。1)運動ニューロン疾患：33例、2)パーキンソニズムとALSの合併：18例、3)パーキンソン症候群：30例であった。西ニューギニアの神経変性疾患は、現在も多発していることが判明した。ALSとパーキンソニズムの症状が同一患者で重複し、認知症の合併と家族内発症も認められた点は、紀伊やグアムのALS/PDCと酷似しており、3地域の疾患は同一である可能性が高い。グアムや紀伊で認めた、ALSの減少と、パーキンソニズムと認知症の相対的な増加といった病型変化が、西ニューギニアでも最近認められており、追跡の継続が必要である。

研究成果の概要(英文)：Cases of ALS and parkinsonism were clinically examined during a 2001-2017 survey in Bade, nearby villages, and Kapi in Papua. In 2001-2017 in the whole region, the 33 cases were diagnosed as motor neuron disease, 17 cases were diagnosed as overlapping ALS and parkinsonism, and 30 cases as parkinsonism. It is significant that there were many cases showing pure ALS and an overlap of ALS and parkinsonism also in Papua same as the report in Guam and Kii. The changing patterns of decrease of ALS and persistence of parkinsonism in Papua might be caused by change of environmental and socioeconomic factors and aging as well in Guam and Kii.

研究分野：神経内科

キーワード：西ニューギニア 神経変性疾患 筋萎縮性側索硬化症 パーキンソニズム 認知症

### 1. 研究開始当初の背景

1962年より1980年にかけて、Gajdusekら(Neurology1982)により、7000人の人口を擁する地域に、97人のALS、19人のパーキンソン症候群が見いだされた。一方、多発地域のひとつであったグアムでは、1980年代に神経変性疾患の急激な減少が報告された。西ニューギニアにおいても、Spencer Mov Disord 2005)により、ALSの消失の可能性が報告された。しかし、Gajdusek以降の調査は、このSpencerのみであり、現状は明らかでない。土壌や飲料水中のカルシウムやマグネシウムの欠乏や、そてつの実の神経毒などが病因に関与しているという仮説があるが、現在のところまだ確証はない。

### 2. 研究の目的

西ニューギニア(インドネシア、西パプア)は、グアム島や日本の紀伊半島とならんで、筋萎縮性側索硬化症(ALS)とパーキンソン・痴呆症候群(PDC)が、多発する世界3大多発地域のひとつとして発見され、通常の百倍以上の頻度が報告された(1970年代)が、その後、十分な調査がなされていなかった。本研究は、2005-12年の基盤研究(B)(A)(海外)「西ニューギニア地域における神経変性疾患の実態に関する縦断的研究」らの成果をふまえて、申請するものであり、インドネシア、西パプアの地域住民の神経変性疾患について、特に時代の変遷にともなう病型変化に着目し、老化やライフスタイルとの関連とともに、遺伝学的、病理学的に病因の解明に迫ろうとするものである。

### 3. 研究の方法

(1) 現地医療、保健関係者などからの、聞き取りによる疾病疫学の概要の調査を継続する。

(2) 住民の検診により、神経疾患の種類と頻度の把握を継続。

イリアンジャヤ中央高地南岸において、各村の在住民をALS、パーキンソニズム、PDC、認知症の頻度を現地医療スタッフと協力して、熟練した神経内科医、フィールド医学者を継続派遣し、新たな当該患者を診断、登録するとともに、前年度患者を追跡調査することにより、疾患の性質、疾病学的分類を確立する。神経変性疾患患者の家族についても詳細に診察をおこない、家族内発症の有無を明らかにする。

(3) 筋電図による神経生理学的検査

特に、運動ニューロン疾患やその関連疾患に対して、ポータブルの筋電計により、生理学的病態を調べる。

(4) 遺伝学的調査: 神経疾患患者の家族を対象に、家系調査を進め、遺伝要因と環境要因との関連の上で、疾患発症のメカニズムを

検討する。アポリポ蛋白E遺伝子多型、SOD1遺伝子変異、タウ遺伝子変異、タウ遺伝子イントロン多型などを調べる。

(5) 現地医療、保健関係者と、調査結果をふまえた情報交換を密に行い、病理学的調査の協力体制を整える。

(6) 飲料水や毛髪中の金属検査

住民の同意のもと、飲料水と毛髪を採取し、金属分析を行う(Al, Ca, Mn, Fe, Cu, Se, その他)

(7) 上記以外の神経疾患、種々の感染症、高血圧、貧血、糖尿病、呼吸器疾患、その他の慢性疾患の有無についてもチェックする。

(8) 老化の指標や認知行動機能検査を実施する。

血圧ほか形質人類学的測定

神経行動機能検査、認知機能検査

採血による諸種血液生化学的検査、経皮的酸素分圧測定

主観的QOLに関する評価

(9) ライフスタイルに関する要因分析: 同居、仕事や運動習慣、居住環境、食事習慣

### 4. 研究成果

2001年より2017年までに我々は現地研究者と協力し、西ニューギニアの神経変性疾患を調査し、86例の病型を分類した(表1)(BMJ open 2014 改変)。1) 運動ニューロン疾患 33例、そのうち下位運動ニューロン疾患: 1例、Possible ALS(上位運動ニューロン徴候が優位): 11例(認知症あり9%、家族歴あり18%)、Probable-definite ALS: 21例(認知症14%、家族歴29%)であった。2) パーキンソニズムとALSの合併例: 17例、そのうち認知症50%、家族歴11%。3) パーキンソン症候群: 30例、認知症3%、家族歴23%であった。4) その他、PMR(Poliomyeloradiculitis) 2例、DRD(Dopa responsive dystonia) 1例、小脳変性症2例であった。以上より、西ニューギニア地域の神経変性疾患は、現在も多発していることが判明した。ALSとパーキンソニズムの症状が同一患者で重複しており、認知症の合併と家族内発症も認められた点は、紀伊やグアムのALS/PDCと酷似しており、この3地域の疾患は同一疾患である可能性が非常に高まった。

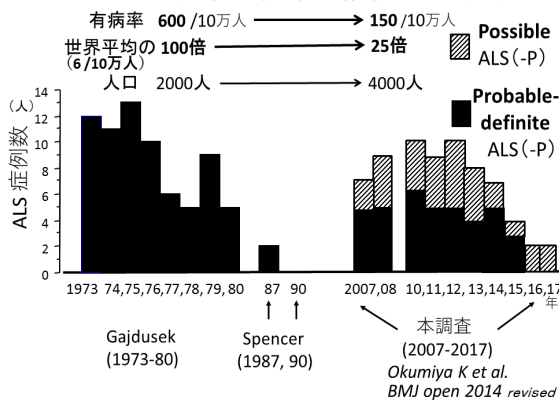
ニューギニア地域では、運動ニューロン疾患は、1980年台のGajdusekらの報告の時に比べてProbable-definite ALSは世界平均の100倍より減少はしているものの、最近までは少なくとも、世界の地域と比較して25倍と明らかに多発していた。Gajdusekらにより報告されなかった、軽症のPossible ALSが多くみられており(図1)、発症年齢の高齢化と病期期間の延長といった病型変化が最近見られている(Okumiya K, BMJ open 2014)。グアムや紀伊でみられた、ALSの減少と、パーキンソン症候群と認知症の相対的な増加

といった、病型変化が、最近、西ニューギニア地域でも認められており、今後の動向が注目される。

(表 1) 西ニューギニアの神経変性疾患の症例

(2001-2017)(n=86)		症例数	
1) 運動ニューロン疾患		33	
1. 下位運動ニューロン疾患		1	
PSMA (Progressive spinal muscular atrophy)			
2. ALS (possible ALS)		11	
認知症(+)	9%	家族歴(+)	18%
3. ALS (probable-definite ALS)		21	
認知症(+)	14%	家族歴(+)	29%
2) ALS (possible-definite)・パーキンソニズム複合		18	
認知症(+)	50%	家族歴(+)	11%
3) パーキンソニズム		30	
認知症(+)	3%	家族歴(+)	23%
4) PMR (Poliomyeloradiculitis)		2	
5) DRD (Dopa responsive dystonia)		1	
6) 小脳変性症		2	

図1. ALS 症例数の経年的推移 (Ia河流域)



## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 69件)

Kokubo Y (3番目), Kuzuhara S (8番目), 他 8人: Unusual tau pathology of the cerebellum in patients with amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex from the kii peninsula, Japan. Brain Pathol.2017,DOI 10.1111/bpa.12500.査読有  
小久保康昌 (3番目)、他 5人: 認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症の臨床像を呈した globular glial tauopathy の 1 剖検例, BRAIN and NERVE - 神経研究の進歩 2016,68, 945-50.DOI 10.11477/mf.1416200534.査読有  
Okumiya K (1番目), Fujisawa M (13番目),

Wada T (14番目), Inamura T (27番目), Matsubayashi K (31番目) 他 26人: Glucose intolerance associated with hypoxia in people living at high altitudes in the Tibetan highland. BMJ Open 2016 6(2) DOI 10.1136/bmjopen-2015-009728. 査読有  
Okumiya K (1番目), Fujisawa M (11番目), Wada T (12番目), Matsubayashi K (20番目) 他 16人: J-Curve Association Between Glucose Intolerance and Hemoglobin and Ferritin Levels at High Altitude. J Am Geriatr Soc 2016, 64: 207-10 DOI 10.1111/jgs.13915. 査読有  
Kokubo Y. Diagnostic Criteria for Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism-Dementia Complex in the Kii Peninsula, Japan. Brain Nerve.2015, 67, 961-6. DOI 10.11477/mf.1416200238. 査読有  
Kokubo Y (18番目), Kuzuhara S (19番目) 他 22人: CHCHD2 mutations in autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study. Lancet Neurol. 2015, 14, 274-282, DOI 10.1016/S1474-4422(14)70266-2. 査読有  
Kokubo Y (13番目), Kuzuhara S (14番目) 他 12人: Neutron activation analysis of scalp hair from ALS patients and residents in the Kii Peninsula, Japan. Biol Trace Elem Res. 2105, 64: 36-42, DOI 10.1007/s12011-014-0202-6. 査読有  
Okumiya K (1番目), Fujisawa M (3番目), Wada T (4番目), Matsubayashi K (20番目) 他 16人: Effect of early diagnosis and lifestyle modification on functional activities in community-dwelling elderly adults with glucose intolerance: 5-year longitudinal study. J Am Geriatr Soc 2015, 63: 190-192. DOI 10.1111/jgs.13225. 査読有  
Okumiya K (1番目), Fujisawa M (2番目),

Wada T (4 番目), Matsubayashi K (20 番目) 他 16 人: Effect of early diagnosis and lifestyle modification on depressive symptoms in community-dwelling elderly adults with glucose intolerance: 5-year longitudinal study. *J Am Geriatr Soc* 2015, 63: 393-395. DOI 10.1111/jgs.13269. 査読有

Okumiya K (2 番目), Wada T (4 番目), Fujisawa M (5 番目), Matsubayashi K (14 番目) 他 10 人: Predictors of difficulty in carrying out basic activities of daily living among the old-old: A 2-year community-based cohort study. *Geriatr Gerontol Int* 2016 16(2): 214-22 DOI 10.1111/ggi.12462. 査読有

Wada T (1 番目), Okumiya K (5 番目), Fujisawa M (9 番目), Matsubayashi K (10 番目) 他 6 人: Preferred feeding methods for dysphagia due to end-stage dementia in community-dwelling elderly people in Japan. *J Am Geriatr Soc*. 2014, 62, 1810-1811, DOI 10.1111/jgs.13009. 査読有

Shindo A, Ueda Y, Kuzuhara S, Kokubo Y: Neuropsychological study of amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex in Kii peninsula, Japan. *BMC Neurol*.2014, 14 : 151. DOI 10.1186/1471-2377-14-151. 査読有

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 1-15, DOI:10.1136/bmjopen-2013-004353 査読有

Kokubo Y (6 番目), Kuzuhara S (7 番目), 他 13 人: EIF4G1 gene mutations are not a

common cause of Parkinson's disease in the Japanese population. *Parkinsonism Relat Disord*.2014 1-18: DOI:

10.1016/j.parkreldis.2014.03.004 査読有

奥宮清人, 和田泰三, 藤澤道子, 石根昌幸, 坂本龍太, 平田温, Eva Garcia Del Saz, 瀬口春道, Paulina Watofa, Indrajaya Manuaba, Andreas L. Rantetampang, 小久保康昌, 葛原茂樹, 稲村哲也, 松林公蔵: 西ニューギニア地域における神経変性疾患の実態に関する縦断的研究 ヒマラヤ学誌 2014 : 15 : 169-174. 査読有 <http://www.kyoto-bhutan.org/ja/Himalayan/index.html>

平田 温, 奥宮清人, M.B. インドラジャヤ, エヴァ・ガルシア・デル・サス, 稲村哲也, 葛原茂樹, 小久保康昌, 藤澤道子, 石本恭子, 木村友美, 今井必生, 陳文玲, 瀬口春道, 松林公蔵: 西ニューギニアの神経難病多発地域を歩くー第3報ー医療と文化・貨幣経済・地母神ー ヒマラヤ学誌 2014 : 15 : 175-193. 査読有 <http://www.kyoto-bhutan.org/ja/Himalayan/index.html>

葛原茂樹: 【神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-】 血管障害 その他 血管性認知症、日本臨床 2013、別冊神経症候群 I : 289-295.

Kokubo Y (9 番目), Kuzuhara S (10 番目) 他 8 人: Environmental characteristics and oxidative stress of inhabitants and patients with amyotrophic lateral sclerosis in a high-incidence area on the Kii Peninsula, Japan. *Intern Med* 2013; 52(13): 1479-1786. 査読有

[学会発表](計 36 件)

Kokubo Y: An endemic neurological disease - Kii ALS/PDC-, International seminar on research contribution to the health development in Papua 2017, Cenderawasih

University (Jayapura, Indonesia), 2017-3/9.

Okumiya K: Neurodegenerative Diseases Survey in Papua, Indonesia, 2001-2017. International seminar on research contribution to the health development in Papua 2017, Cenderawasih University (Jayapura, Indonesia), 2017-3/9.

Wada T: Geriatric Home Care in Japan-In an Integrated community health care system-, International seminar on research contribution to the health development in Papua 2017, Cenderawasih University (Jayapura, Indonesia), 2017-3/9.

奥宮清人: Secular Ecological and Aging Transition in Neurodegenerative Diseases in Papua in Indonesia, 第57回日本神経学会学術大会, 神戸国際会議場(神戸市) 2016-5/18-21.

小久保康昌: Guidance of daily living for Kii ALS/PDC, 第57回日本神経学会学術大会, 神戸国際会議場(神戸市) 2016-5/18-21.

Kokubo Y: Disease model of amyotrophic lateral sclerosis/ Parkinsonism-Dementia complex in the Kii Peninsula. 26th International Symposium on ALS/MND, 米国・オーランド, 2015-12/11-13.

Okumiya K: Secular Ecological and Aging Transition in Neurodegenerative Diseases in Papua in Indonesia. International Conference on Social Science & Biodiversity of Papua & Papua New Guinea, Cenderawasih University, Jayapura, Indonesia, 2015-11/16-17.

Kokubo Y: Clinicopathological study of familial ALS/Parkinsonism-Dementia Complex (ALS/PDC) cases in the Kii Peninsula. The XII World Congress of Neurology (WCN 2015), チリ・サンチャゴ 2015-10/31-11/05.

Kokubo Y: Current concept of Kii ALS/PDC (Muro disease). 5th International Research Workshop on Frontotemporal Dementia in ALS, カナダ 2015-06/07-10.

Okumiya K: Follow-up study for neurodegenerative diseases in Papua, Indonesia, 第56回日本神経学会学術大会 2015, 朱鷺メッセ(新潟市) 2015-05/20-23

Kokubo Y: BMAA analysis in the brains of amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan. 25th International Symposium on ALS/MND 2014, ベルギー・ブリュッセル, 2014-12/05-07,

Okumiya K: Outline of collaborative study in Papua, International symposium on neuro-degenerative diseases in Papua/Indonesia 2014, Kyoto, Japan, 2014-12/03

Fujisawa M: Report of the health survey in Soroba, International symposium on neuro-degenerative diseases in Papua/Indonesia 2014, Kyoto, Japan, 2014/12-03

Hirata Y: Outline of neuro-degenerative diseases, International symposium on neuro-degenerative diseases in Papua/Indonesia 2014, Kyoto, Japan, 2014/12-03

Kokubo Y: Neuro-degenerative diseases in Kii, International symposium on neuro-degenerative diseases in Papua/Indonesia 2014, Kyoto, Japan, 2014/12-03

Kuzuhara S: Comparison of neuro-degenerative diseases among Kii, Papua and Guam. International symposium on neuro-degenerative diseases in Papua/Indonesia 2014, Kyoto, Japan, 2014/12-03

小久保康昌: Kii ALS/PDC (parkinsonism dementia complex) 患者由来 iPS 細胞の樹立と病態モデルの検討, 第 37 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2014-11/25-27,

Kokubo Y: Nitritative stress and oxidative stress in amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan. 9th International Conference on Frontotemporal Dementias 2014、カナダ・バンクーバー, 2014-10/23-25.

小久保康昌: 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合 (紀伊 ALS/PDC) における脳内ニトロ化ストレスの解析, 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡, 2014-05/21-24

奥宮清人: 西ニューギニア地域における神経変性疾患の実態と予後に関する縦断的研究、第 55 回日本神経学会学術大会、福岡、2014-05/21-24

②①小久保 康昌: 紀伊半島の ALS/PDC における脳脊髄液中酸化ストレスの解析、第 32 回日本認知症学会 2013-11/08-10 長野県松本文化会館。

②②葛原 茂樹: 難病対策の転換期における基盤整備の取り組み 難病研究における臨床調査と疫学的重要性、第 72 回日本公衆衛生学会総会 2013、三重県総合文化センター、013-10/23-25

②③葛原茂樹: Clinical spectrum and genetics of Kii ALS-PD complex、世界神経学会 (WCN) 2013、オーストリア、20130921-20130926②④奥宮清人: 西ニューギニア地域における神経変性疾患の実態に関する縦断的研究、第 54 回日本神経学会学術大会 2013、東京国際フォーラム、2013-05/29-06/01

〔図書〕(計 1 件)

Okumiya K: Ageing, diseases and health in the Himalaya and Tibet.medical, ecological and cultural viewpoints –studies on

Arunachal Pradesh, Ladakh, and Qinghai-. Rubi Enterprise 2014.

〔その他〕  
ホームページ等  
紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症・パーキンソン認知症複合-Kii ALS/PDC-  
[http://kii-als-pdc-project.com/report\\_activity/publication.html](http://kii-als-pdc-project.com/report_activity/publication.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

奥宮 清人 (OKUMIYA KIYOHITO)  
京都大学・東南アジア地域研究研究所・  
連携教授  
研究者番号: 20253346

### (2) 研究分担者

藤澤 道子 (FUJISAWA MICHIKO)  
京都大学・東南アジア地域研究研究所・  
連携准教授  
研究者番号: 00456782

ガルシアデルサス エバ

(EVA.GARCIA del Saz)  
高知大学・教育研究部人文社会科学系  
人文社会科学部門・助教  
研究者番号: 10294828

和田 泰三 (WADA TAIZO)

京都大学・東南アジア地域研究研究所・  
連携准教授  
研究者番号: 90378646

松林 公蔵 (MATSUBAYASHI KOZO)

京都大学・東南アジア地域研究研究所・  
名誉教授  
研究者番号: 70190494

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

小久保 康昌 (KOKUBO YASUMASA)

三重大学・地域イノベーション学研究所・  
招へい教授  
研究者番号: 60263000

大崎 康史 (OSAKI YASUSHI)

高知大学・  
教育研究部医療学系臨床医学部門・講師  
研究者番号: 20294829

### (3) 連携研究者

稲村 哲也 (INAMURA TETSUYA)  
放送大学・教養学部・教授  
研究者番号: 00203208