

| | |
|---|---|
| オ) 活力 (エネルギー) にあふれていましたか | <input type="checkbox"/> いつも, <input type="checkbox"/> ほとんどいつも, <input type="checkbox"/> ときどき, <input type="checkbox"/> まれに, <input type="checkbox"/> ぜんぜんない |
| カ) おちこんで, ゆうつな気分でしたか | <input type="checkbox"/> いつも, <input type="checkbox"/> ほとんどいつも, <input type="checkbox"/> ときどき, <input type="checkbox"/> まれに, <input type="checkbox"/> ぜんぜんない |
| キ) 疲れはてていましたか | <input type="checkbox"/> いつも, <input type="checkbox"/> ほとんどいつも, <input type="checkbox"/> ときどき, <input type="checkbox"/> まれに, <input type="checkbox"/> ぜんぜんない |
| ク) 楽しい気分でしたか | <input type="checkbox"/> いつも, <input type="checkbox"/> ほとんどいつも, <input type="checkbox"/> ときどき, <input type="checkbox"/> まれに, <input type="checkbox"/> ぜんぜんない |
| ケ) 疲れを感じましたか | <input type="checkbox"/> いつも, <input type="checkbox"/> ほとんどいつも, <input type="checkbox"/> ときどき, <input type="checkbox"/> まれに, <input type="checkbox"/> ぜんぜんない |
| 問 10 過去 1 週間に, 友人や親戚を訪ねるなど, 人とのつきあいが, 身体的あるいは心理的な理由で, 時間的にどれくらいさまたげられましたか | |
| 問 11 次にあげた項目はどれくらいあなたにあてはまりますか | |
| ア) 私は他の人に比べて病気になりやすいと思う | <input type="checkbox"/> まったくそのとおり, <input type="checkbox"/> ほぼあてはまる, <input type="checkbox"/> 何ともいえない, <input type="checkbox"/> ほとんどあてはならない, <input type="checkbox"/> ぜんぜん当てはまらない |
| イ) 私は, 人並みに健康である | <input type="checkbox"/> まったくそのとおり, <input type="checkbox"/> ほぼあてはまる, <input type="checkbox"/> 何ともいえない, <input type="checkbox"/> ほとんどあてはならない, <input type="checkbox"/> ぜんぜん当てはまらない |
| ウ) 私の健康は, 悪くなるような気がする | <input type="checkbox"/> まったくそのとおり, <input type="checkbox"/> ほぼあてはまる, <input type="checkbox"/> 何ともいえない, <input type="checkbox"/> ほとんどあてはならない, <input type="checkbox"/> ぜんぜん当てはまらない |
| エ) 私の健康状態は非常によい | <input type="checkbox"/> まったくそのとおり, <input type="checkbox"/> ほぼあてはまる, <input type="checkbox"/> 何ともいえない, <input type="checkbox"/> ほとんどあてはならない, <input type="checkbox"/> ぜんぜん当てはまらない |

れた SF-8 がある。日本語スタンダード版, アキュート版などがあるが, 使用に当たってはすべて登録をする必要がある (http://www.i-hope.jp/tool/sf36_application.tml)。

c. EQ-5D (Euro QOL)¹⁴⁾

健康水準の変化を数値化して評価するためのスケールである。国際的によく利用されており, 日本語にも翻訳されている。移動の程度, 身の回りの管理, 普段の活動, 痛み・不快感, 不安・ふさぎ込みの 5 領域について 3 段階評価し, 得られた数列から換算表を用いて健康状態を評価する方法である。さらに, 視覚評価法 (Visual Analog Scale: VAS, 10cm あるいは 20cm の横棒のスケール上に現在の満足度をチェックするもので, QOL 評価スケールとして簡便だが, 再現性には問題が残る) を用いた 2 部構成となっている。パーキンソン病などの疾患の重症度や合併症の影響を反映した健康関連 QOL 測定に適している^{23, 24)}。

d. SEIQoL-DW:

アイルランド王立外科医学院 O'Boyle, Hickey^{16, 17)} が開発した SEIQoL-DW は, 客観的評価法と主観的評価法を併せもつ QOL 評価スケールである。人の QOL とは, 個人の生活のなかにおいて主観的問題を含む価値観から多元的に構成される概念ととらえ, 共通性よりは個別性と具体性を重視した。家族や周囲の人々との関係がより重要とされた。方法は, 半構造化面接により個人の生活のなかで最も重要とされる 5 つの事柄 (領域) を列挙させ (キューの抽出), それぞれのキューについて満足度 (レベル) を自己評価し (棒グラフの作成), さらに専用のカラーディスクを使用して各キューの重みづけを行う。このようにして抽出され定義付けされた 5 つのキューにつき SEIQoL index (レ

ベル×重み) を算出し、スコアを記録する。難病疾患を有する患者の QOL 評価法として、個人別の生活の受容・満足度を測定する必要性が強調されており、SEIQoL-DW はこの点で優れている。SEIQoL-DW 日本語版 (暫定版: 秋山美紀訳, 大生定義, 中島 孝監修), SEIQoL 自己記入式電子版 (WEB サイト使用) も開発され妥当性の検証作業が進行中である^{18,19)}。

e. WHOQOL-BREF¹⁵⁾

WHO は 1994 年の QOL の定義に基づき、QOL の構成領域を身体的 physical, 心理的 psychological, 自立のレベル independence, 社会関係 social relationship, 精神性/宗教/信念 spirituality/religion/personal belief, 生活環境 environment の 6 つの側面から、国際間比較が可能な包括的な WHO-QOL-100¹⁵⁾ を開発した。本評価スケールは test-retest reliability, internal consistency, construct validity, sensitivity に優れ、特に変化に対する sensitivity を評価できるとされる²⁶⁾。このうち 24-item を抽出し、QOL 全体を問う 2 項目を追加した 26 項目からなる評価スケールが WHOQOL-BREF³⁰⁾ であり、身体的、心理的、社会的関係、環境の 4 領域について全般的な QOL (overall QOL) と健康状態 (general health) を測定する。WHO QOL26 として日本語にも翻訳されており、過去 2 週間について 5 段階で回答する形式で、個人にも集団にも使用できる³¹⁾。

おわりに

パーキンソン病の QOL を測定する評価スケールについて概略を説明した。QOL の定義そのものが困難であり、そのなかで「QOL」を測定するには、目的に応じた評価スケールの選択が重要と考えられる。

■文献

- 1) WHOQOL group. The development of the World Health Organization Quality of Life Assessment instrument (the WHOQOL). In: Orley J, Kuyken W, editors. Quality of life assessment: international perspectives. Berlin, Germany: Springer-Verlag; 1994. p.19-32.
- 2) WHOQOL group. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. Soc Sci Med. 1995; 41: 1403-9.
- 3) Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V. The Parkinson's disease questionnaire. User manual for the PDQ-39, PDQ-8 and PDQ summary index. Oxford: Health Services Research Unit, University of Oxford; 1998. p.18-63.
- 4) De Boer AG, Wijker W, Speelman JD, et al. Quality of life in patients with Parkinson's disease: development of a questionnaire. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1996; 61: 70-4.
- 5) Calne S, Schutzer M, Mak E, et al. Validating a quality of life rating scale for idiopathic Parkinsonism: Parkinson's Impact Scale (PIMS). Parkinsonism Relat Disord. 1996; 2: 55-61.
- 6) Hunt SM, McEwen J, McKenna SP. The Nottingham health profile: Users' manual. Manchester, UK: Galen Research & Consultancy; 1981.
- 7) Dodds AG, Flannigan H, Ng L. Nottingham Adjustment Scale: a validation study. Int J Rehabil Res. 1993; 16: 177-84.
- 8) 鈴嶋よしみ, 熊野宏昭, 岩谷 力. 視覚障害への心理的適応を測定する尺度 The Nottingham Adjustment Scale 日本語版の開発. 心身医学. 2001; 41: 609-18.
- 9) Gilson BS, Gilson JS, Bergner M, et al. The sickness impact profile development of an outcome measure of health care. Am J Public Health. 1975; 65: 1304-10.
- 10) Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992; 30: 473-83.

- 11) McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE. The MOS 36-item Short-form health survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health construct. *Med Care*. 1993; 31: 247-63.
- 12) McHorney CA, Ware JE Jr, Lu JF, et al. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care*. 1994; 32: 40-66.
- 13) 福原俊一. MOS-short 36-item health survey: 新しい患者立脚型健康指標. 厚生指標. 1999; 46: 40-5.
- 14) EuroQOL Group. EuroQOL: a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990; 16: 199-208.
- 15) WHOQOL group. The World Health Organization Quality of Life Assessment instrument (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Soc Sci Med*. 1998; 46: 1569-85.
- 16) O'Boyle C, McGee HM, Hickey A, et al. The schedule for the evaluation of individual quality of life (SEIQoL): Administration manual. Dublin: Department of Psychology, Royal College of Surgeons in Ireland; 1993.
- 17) Hickey AM, Bury G, O'Boyle CA, et al. A new short form individual quality of life measure (SEIQoL-DW): applications in a cohort of individuals with HIV/AIDS. *British Medical Journal*. 1996; 313: 29-33.
- 18) SEIQoL-DW 日本語版 (暫定版). 秋山美紀訳, 大生定義, 中島 孝監修. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 特定疾患の生活の質 (Quality of Life, QOL) の向上に関する研究班. 2007年3月.
- 19) 大生定義. SEIQoL-DW 電子版: SEIQoL 自記記入式電子版 (WEB サイト使用) の試みと問題点. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 特定疾患の生活の質 (Quality of Life, QOL) の向上に関する研究. 平成 19 年度 総括・分担研究報告書. 主任: 中島 孝. 2008, p.78-9.
- 20) 河本純子, 大生定義, 長岡正範, 他. 日本人における Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39) の信頼性評価. *臨床神経*. 2003; 43: 71-6.
- 21) 近藤智善, 河本純子. パーキンソン病の QOL. In: 山本光利, 編著. パーキンソン病—認知と精神医学的側面. 東京: 中外医学社; 2003. p.296-307.
- 22) Fahn S, Elton R. Members of the UPDRS Development Committee: Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, et al, editors. *Recent developments in Parkinson's disease*. vol 2. Florham Park: Macmillan Health Care Information; 1987. p.153-63, 293-304.
- 23) Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population. *Mov Disord*. 2000; 15: 1112-8.
- 24) Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 69: 308-12.
- 25) 鈴鴨よしみ, 河本純子, 大生定義, 他. PDQ-39 と NAS-J の関係について. 特定疾患の生活の質 (Quality of Life, QOL) の判定手法の開発に関する研究. 平成 13 年度研究発表会抄録. 2002.
- 26) Den Oudsten BL, Van Heck GL, De Vries J. The suitability of patient-based measures in the field of Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord*. 2007; 22: 1390-401.
- 27) Den Oudsten BL, Van Heck GL, De Vries J. Quality of life and related concepts in Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord*. 2007; 22: 1528-37.
- 28) Martinez-Martin P, Serrano-Duenas M, Forjaz MJ, et al. Two questionnaires for Parkinson's disease: are the PDQ-39 and PDQL equivalent? *Qual Life Res*. 2007; 16: 1221-30.
- 29) Suzukamo Y, Ohbu S, Kondo T, et al. Psychological adjustment has a greater effect on Health-related QOL in Parkinson's disease than severity of disease. *Mov Disord*. 2006; 21: 761-6.
- 30) WHOQOL group. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychol Med*. 1998; 28: 551-8.
- 31) 田崎美弥子, 中根允文. WHOQOL26・手引き改訂版. 東京: 金子書房; 2008.

(紀平為子)

紀伊半島南部地域における筋萎縮性側索硬化症 —和歌山県内多発地域における最近の発症率の推移と臨床像の変化

紀平 為子¹⁾ 吉田 宗平¹⁾ 村田 顕也²⁾ 石口 宏³⁾
 近藤 智善²⁾ 河本 純子⁴⁾ 岡本 和士⁵⁾ 小久保 康昌⁶⁾
 葛原 茂樹⁷⁾

Changes in the Incidence and Clinical Features of ALS in the Koza, Kozagawa, and Kushimoto Area of the Kii Peninsula — From the 1960s to the 2000s Follow-up Study

Tameko Kihira¹⁾, Sohei Yoshida¹⁾, Kenya Murata²⁾, Hiroshi Ishiguti³⁾, Tomoyoshi Kondo²⁾
 Junko Kohmoto⁴⁾, Kazusi Okamoto⁵⁾, Yasumasa Kokubo⁶⁾, Shigeki Kuzuhara⁷⁾

Abstract

In the 1960's, ALS was highly prevalent in the southern part of the Kii Peninsula, especially in the Koza, Kozagawa, and Kushimoto area (K area). Thereafter, the incidence of ALS was considered to have gradually decreased, and the disease almost disappeared in the 1980's. However, new patients have been continuously identified in this area, and indicating the importance of studying the changes in the incidences of ALS. This study investigated the characteristic clinical features and incidence of ALS in K area during the following periods: period I: between 1967 and 1971, period II: between 1989 and 1999, and period III: between 2000 and 2008. Data on all patients with motor neuron disease were collected for each year within these periods from medical doctors and medical staff of the regional public health center and municipal office. Neurologists on our research team examined and assessed each of these patients on the basis of the El Escorial criteria. Probable and definite ALS patients diagnosed by neurologists using the El Escorial criteria in K area during the research periods were collected. The crude incidence rate of ALS in K area were similar in period I, i.e. 6.0/100,000, and in period III, i.e., 5.7/100,000. The age-, and sex-adjusted incidence (considering the 2000 census) in women in K area during period III, especially in Kozagawa district, was higher than that in periods I and II. The adjusted incidence rate in Kozagawa district was 8.8/100,000, and was higher than that in other areas of the world. The clinical features of patients in this area were quite similar to those of patients with classical ALS. Five patients from 3 families with a family history of ALS and 2 patients without a family history presented with the clinical features of ALS and PDC during these research periods. The mean age at onset for period III was higher than that in period I ($p < 0.01$). The frequency of ALS patients with upper-extremity onset in period III was lower than that in period I ($p = 0.05$), whereas the frequency of patients with bulbar-onset has recently increased.

Conclusion The result of present study indicate that the recent incidence of ALS in K area is high, the age of onset has recently become higher and the number of bulbar-onset patients has increased. All the

- 1) 関西医療大学保健医療学部 (〒590-0482 大阪府泉南郡熊取町若葉 2-11-1) Kansai University of Health Sciences, 2-11-1 Wakaba, Kumatori, Sennan, Osaka 590-0482, Japan
- 2) 和歌山県立医科大学神経内科 Department of Neurology, Wakayama Medical University
- 3) 新宮市立医療センター Department of Neurology, Singu Medical Center
- 4) 国立和歌山病院神経内科 Department of Neurology, Wakayama National Hospital
- 5) 愛知県立大学看護学部公衆衛生学 Department of Public Health, Aichi Prefectural College of Nursing and Health
- 6) 三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学 Department of Neurology, Mie University Graduate School of Medicine
- 7) 国立精神・神経センター病院神経内科 Department of Neurology, National Center of Neurology and Psychiatry

abovementioned findings could be attributed to an increase in the senility rate in the population. Between 2000 and 2008, the age-adjusted incidence in ALS for women in K area, especially in the Kozagawa district, was high, indicating an increase in that the incidence of ALS among women in this area after 2000. The factors responsible for the high incidence of ALS in this area remain to be clarified.

(Received: August 3, 2009, Accepted: September 9, 2009)

Key words : focus area, Kii-ALS, incidence, parkinsonism-dementia complex (PDC)

はじめに

1911年、三浦謹之助により紀伊半島における筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) の多発が最初に報告された。1960年代には、紀伊半島古座川地区 (Kzg 地区)¹⁾、穂原地区 (H地区)²⁾、グアム島南部、西ニューギニアにおいて ALS の集積発症が明らかにされ³⁾、紀伊半島南部地域では欧米に比して ALS 有病率が 100~150 倍高いと報告された⁴⁻⁶⁾。その後これら多発地域での ALS 発症率は低下を示し⁷⁾、1980年代には激減、さらにグアム島では ALS 多発は消失したと報告された⁸⁾。これより、多発地での ALS 発症に環境要因の関与が推察され、地域の土壌、水質の調査がなされたが、病因はいまだ解明されていない⁹⁾。われわれは紀伊半島の ALS 症例について継続的に調査してきたが、紀伊半島南部地域で 2000 年以降も新たな発症が認められている^{10,11)}。1980年代に激減したと考えられていた ALS が、最近でも新規に発症していることから、紀伊半島において ALS 多発が現在も継続しているかを検討することは、発症関連要因の解明、さらに病因解明に重要と考えられる。

I. 目 的

本研究では、紀伊半島に位置する和歌山県南部地域における ALS 多発地の 1 つである古座川・古座・串本地区 (K 地域) において、年代による ALS 発症率の変化を検討し、同地域の ALS 多発の動向を明らかにした。さらに、本地域の ALS 症例の臨床的特徴の年代による変化を明らかにした。

II. 方 法

和歌山県立医科大学でこれまで実施してきた紀伊半島 ALS 多発地域の ALS 調査のうち、本稿では、特に K 地域の住民を対象とした同一の方法による調査の記録から

症例を抽出し年代による発症率の変化と臨床像の特徴を検討した。調査期間は、1967~1971年 (第 I 期)⁴⁾、1989~1999年 (第 II 期)、2000~2008年 (第 III 期) で、これらの期間において同一の方法を用いて調査を行った。具体的には、各部落の開業医、診療所医師、役場・役場支所に駐在する保健師と職員および保健所保健師に面接して情報収集し、対象疾患を持つ可能性のある住民を訪問診察するというものである。本地域の医師には、運動ニューロン疾患を疑う症例を含む ALS 症例の受診状況について聴き取り調査を行った。さらに、毎年の住民検診、難病相談、健康相談会、家庭訪問などの機会に筆者らが参加して上記の医療関係者、役場職員らから聞き取り調査を行い、運動ニューロン疾患疑い例の情報収集と訪問診察を実施、El Escorial criteria に基づき ALS の診断を行った。本研究に当たっては、地域の医療関係者に本疾患の十分な知識を啓発し、住民にも本調査について説明し同意を得て診察した。本研究の期間中、1989~1993年¹²⁾と 2000~2005年¹⁰⁾には和歌山県内の全医療機関を対象とした ALS アンケート調査を本研究と並行して実施した。また 1966 年には古座川流域に沿った 5 地区の全住民 (6,191 人) の house-to-house 調査がなされている^{1,2,4-6)} が、これらの既報値から調整発症率を算出し、本研究における ALS の発症頻度の年代による変化を考察した。

本研究では症例の選択基準として、次の①~③を満たすこととした。① El Escorial criteria ALS 診断基準で probable と definite ALS 例とし、原発性側索硬化症、脊髄性進行性筋萎縮症 (SPMA)、および痙性対麻痺と考えられる症例は除外した。② 生年月日、発症年齢、初発症状、転帰が明らかな症例で、K 地域出身・居住者である ALS 症例のうち、同地域に 18 年以上居住歴を有する ALS 症例は採用し、それ以外の ALS 症例は除外した。③ パーキンソン症状や認知症で発症し、その後 El Escorial criteria ALS 診断基準を満たした症例も対象疾患として含めた。居住期間については、グアム島のチャモロ移民の研究で ALS 発症までの環境曝露期間が幼少期から青年期の最低 18 年間と報告されている¹³⁾ ことを参考

Table 1 Clinical features of ALS patients in K area

| Period | ALS n | age at onset (Mean±S.D.) | M/F (ratio) | Site of initial symptom (%) | | | | | |
|--------|----------|-----------------------------|-------------|-----------------------------|------------|----------|--------------|----------|----------|
| | | | | Upper ext. | Lower ext. | Bulbar | Parkinsonism | Dementia | Others |
| I | 10 | 54.9±10.9 | 6/4 (1.5) | 8 (80) | 2 (20) | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| II | 11 | 59.8±11.3 | 7/4 (1.8) | 4 (36.4) | 1 (9.1) | 2 (18.2) | 3 (27.3) | 1 (9.1) | 0.0 |
| III | 12 | 68.6±12.7*** | 5/7 (0.7) | 4 (33.3) # | 3 (25) | 3 (25) | 0.0 | 0.0 | 2 (16.7) |

* p<0.05 when compared to the mean age at onset of II

** p<0.01 when compared to the mean age at onset of I

p=0.05 compared to that of I (Pearson's chi-square test)

[Abbreviation] ext : extremity

Table 2 Changes in the incidence of ALS in K area

| Duration | Area (population) | Crude incidence (men, women) | Adjusted incidence in 2000 census (men, women) [95%CI] | References |
|-----------------|-------------------|---------------------------------|---|---------------|
| I (1967-1971) | K (33,219) | 6.0 (5.7, 2.8) | 4.7 (5.7, 2.8) [-2.7, 12.0] | Present study |
| II (1989-1999) | K (26,405) | 3.8 (5.2, 2.6) | 2.9 (4.8, 1.3) [-3.1, 14.8] | Present study |
| III (2000-2008) | K (23,357) | 5.7 (3.1, 7.9) | 2.3 (0.6, 4.0) [-3.6, 9.5] | Present study |
| I (1967-1971) | Kzg (6,078) | 13.2 (20.7, 6.3) | 12.4 (20.7, 5.1) [-15.6, 40.4] | Present study |
| II (1989-1999) | Kzg (4,193) | 10.8 (41.3, 8.9) | 9.4 (17.7, 2.4) [-22.2, 53.0] | Present study |
| III (2000-2008) | Kzg (3,426) | 9.7 (0, 17.5) | 4.5 (0, 8.8) [-17.9, 26.9] | Present study |
| 1965 | Kzg (6,191) | 14.4 (14.1, 4.6) | 13.3 (19.7, 7.5) [-11.1, 37.6] | 1) |
| 1989-1993 | Kzg (4,193) | 9.54 (20.7, 0) | 9.1 (19.3, 0) [-13.2, 18.8] | 12) |
| 1998-2002 | Kzg* (9,468) | 10.6 (14.1, 7.7) | 6.6 (9.5, 4.2) [-9.8, 22.9] | 10) |

Kzg* contained Koza-Cho

にした。2000年以降の研究計画は和歌山県立医科大学倫理審査委員会で承認された (No.288, 289)。

III. 結 果

K地域でのALS症例は、I期では10例、II期では11例、III期に12例を選択基準に合致する新規発症者として診断した (Table 1)。ALSの平均発症年齢はI期、II期、III期と近年になるに従い有意な高齢化が認められ、III期の平均発症年齢は68.6歳であった。これはI期に比して13.7歳の高齢化であった (Table 1)。男女比はI期、II期は1.5, 1.8とほぼ同様であるが、III期は0.7と低値を示し男女比に逆転がみられた。

初発症状を患者の主訴から、上肢症状、下肢症状、球症状 (仮性球麻痺を含む)、パーキンソン症状、認知症状、その他 (発症部位が上肢・下肢・球部に分類できない例、呼吸障害で発症した例) に分け各時期で比較した。上肢症状で発症した例は、I期では80%、II期では36.4%、III期では33.3%とI期に比べII、III期で減少を示した (Pearson's chi-square test, p=0.05)。一方、下肢発症例は、II期で少ない傾向だが、I期、III期はほぼ同様の出現率であった。球症状発症例はI期では認めなかった

が、II期18.2%、III期25%と近年増加傾向が認められたが有意ではなかった。II期ではパーキンソン症状や認知症状で発症した例が27.3%認められた。III期では、球麻痺で発症した1例が経過中に著明な筋強剛、認知症を呈しALS/PDC (parkinsonism-dementia complex) と診断された。家族歴について、II期では家系内でALS/PDCを示す例が認められたが、I期、III期では家族歴を有する例は認めなかった。また、全期を通して血族結婚は認めなかった。家族歴や随伴症状については現時点での情報であり、後に判明することもある。

K地域の年平均粗発症率は、I、II、III期でそれぞれ6.0, 3.8, 5.7/人口10万人当たり (以下同様) であり、I期とIII期でほぼ同様であった (Table 2)。K地域の中でも特にALS多発地区とみなされてきたKzg地区では、I、II、III期で粗発症率それぞれ13.2, 10.8, 9.7であり、近年やや減少傾向ではあるものの、やはり粗発症率の高値が持続していることが明らかになった。男女別に粗発症率の変化をみると、K地域の男性ではI期5.7に比べIII期3.1と減少傾向を認めたが、女性ではI期2.8からIII期7.9へと増加を認めた。特にKzg地区においては、男性ではI期20.7であったが、III期は発症が認められなかったのに対して、女性ではI期6.3からIII期17.5

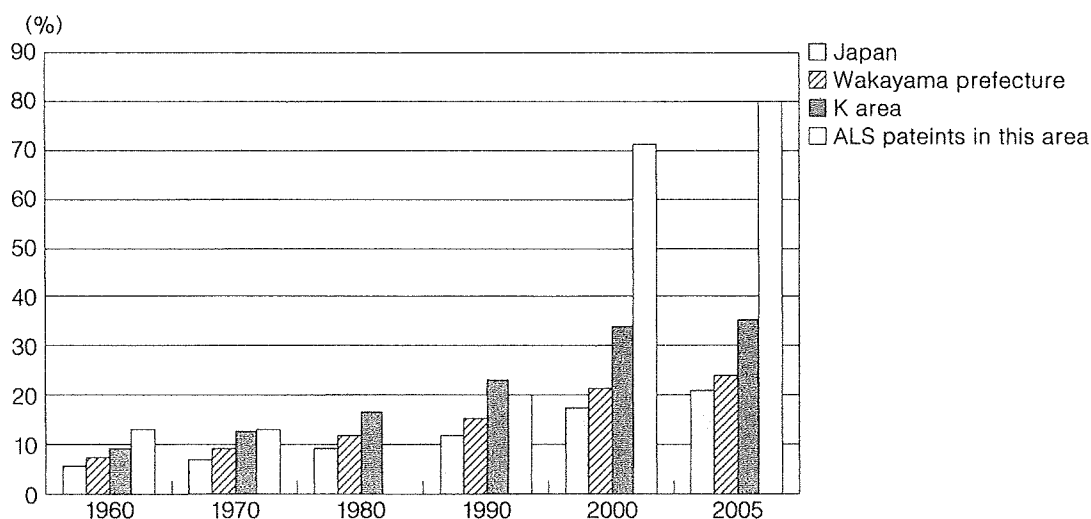


Fig. 1

Changes in senility rate in the population of K area, people in Japan, and ALS patients in K area were shown. The senility rate among the ALS patients has recently become much higher than that in the populations of K area and Japan.

へと著明な増加を認めた。

次に、年代による人口構成の違いを考慮して発症率を比較するため 2000 年の全国国勢調査人口を用い、I, II, III期の年齢調整発症率を算出した。K地域の年齢調整発症率はI期 4.7 からIII期 2.3 へと減少がみられ、Kzg 地区についても、I期 12.4 からIII期 4.5 へと減少を認めた。しかしながら、男女別に年齢調整発症率をみると女性で著明な増加が認められた。すなわち、男性の年齢調整発症率はK地域 I期 5.7 からIII期 0.6 へと減少し、Kzg 地区ではI期 20.7 からIII期 0 へと激減を認めたが、これに対してK地域の女性ではI期 2.8 からIII期 4.0 へと増加がみられ、特に Kzg 地区女性では、I期 5.1 からIII期 8.8 へと著明な増加を認めた。そこで、既報のKzg 地区の粗発症率から 2000 年の国勢調査人口を用い年齢調整発症率を新たに算出し、I, II, III期の結果と比較した。1965 年の既報値から得られた年齢調整発症率 13.3, 1989~1993 年の既報値から得られた年齢調整発症率 9.1 であり、これはI期II期の値とよく一致していた。1998~2002 年の既報値からの調整発症率は 6.6 で、この時期には 1989~1993 年や 1965 年の値に比し減少傾向を示した点はよく合致すると考えられた。さらに 1998~2002 年の既報値において男性のほうが女性に比して発症率高値が確認された。

当地域において発症率の変化に人口構成の影響が大きいと考えられ、当地域の 65 歳以上の人口に占める老年人口割合の年次変化を日本全国の老年人口割合と比較した。K地域では、1970 年の老年人口割合 12.6%であった

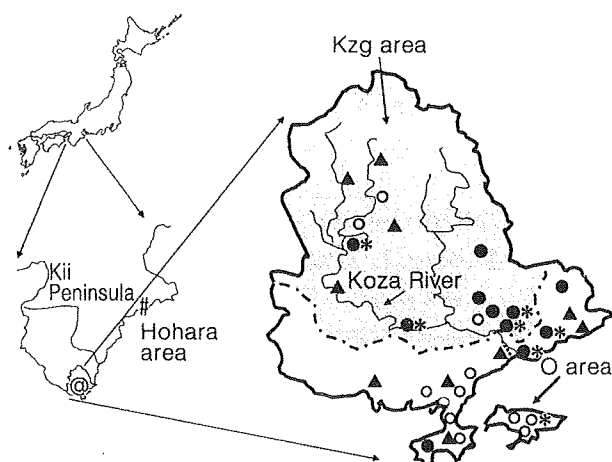


Fig. 2 Residences of the ALS patients were plotted on a map according to the period of onset

▲ : onset from 1967-1971, ● : onset from 1989-1999, ○ : onset from 2000-2008. The residence of the patients spanned the entire area. @ : K area, dotted area indicates Kzg area. # : Hohara area. * : patients with ALS/PDC.

が 2000 年には 34.2%と、日本全国や和歌山県の老年人口割合の増加に比して急峻な増加を示した (Fig. 1)。さらに、2005 年の全国の老年人口割合 21.0%, 和歌山県 24.1%に比して K 地域は 35.3%と着実に増加傾向を示している (和歌山県統計課国勢調査結果 市町村別年齢 3 区分別人口から計算)。一方、同地域の ALS 患者において発症年齢が 65 歳以上の患者の占める割合は、住民の老年人口割合よりもさらに急激に増加を示し、1970 年では 13%であったが、2000 年以降 71%以上の高値を認めた。

Table 3 ALS/PDC patients in K area

| Family | Patients | Calendar year at onset | Age at onset | Sex | Family history | Symptoms |
|--------|----------|------------------------|--------------|-----|----------------|---|
| OK | # 1 | 1995 | 71 | F | — | ALS followed by parkinsonism |
| HY | # 2 | 1995 | 63 | F | Propositus | Dementia followed by ALS and parkinsonism |
| | # 3 | 1994 | 58 | M | # 2's brother | ALS |
| ST | # 4 | 1990 | 53 | M | Propositus | Parkinsonism followed by ALS |
| | # 5 | 1977 | 64 | F | # 4's mother | ALS and parkinsonism |
| | # 6 | 1972 | 31 | M | # 4's brother | ALS |
| M | # 7 | 1996 | 60 | F | # 8's cousin | Parkinsonism followed by ALS |
| | # 8 | 1989 | 64 | F | Propositus | ALS |
| K | # 9 | 2002 | 80 | M | — | ALS and parkinsonism |

#5 and #6 were not included in this study according to the research periods.

[Abbreviation] PDC : parkinsonism-dementia complex

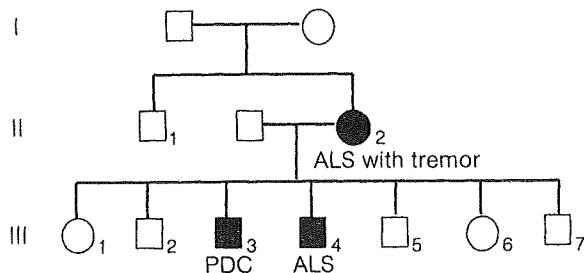


Fig. 3 Family tree of the ST family

発症例の地理的分布を検討するため、症例の居住地を発症年代別に図示した (Fig. 2)。山間部、河川沿い、海岸線沿いの地域に散在性に発症がみられた。I 期, II 期, III 期による発症例の地理的分布に明らかな差異を認めなかったが, III 期では大島 (O) 地区からの発症者がみられる点が特徴的であった。

K 地区の ALS/PDC につき, I, II, III 期間中に家族性発症の 5 症例 3 家系, および家族歴のない 2 症例を認めた (Table 3)。さらに, 期間中ではないが同一家族内の 2 症例が 1970 年代に認められた。年代別に ALS/PDC の症例数をみると, I 期では認めず, II 期に 6 症例, III 期に 1 症例であった。頭部 MRI を撮影できた後述の症例 # 4 では前頭側頭型の脳萎縮と脳幹特に中脳被蓋の著明な萎縮を認めた。ALS/PDC の典型的症例の臨床経過を次に提示した。

〔HY 家系〕 症例 # 2. 67 歳, 女性

主 訴 意欲低下と右手の萎縮

既往歴 特記事項なし

家族歴 弟 (症例 # 3) が典型的 ALS。血族結婚なし

居住歴 生来 K 地域に在住

現病歴 199 X 年頃より悲観的で淋しいなどと不安発

作が頻回となった。2 年後, 次第に意欲低下がみられ, 同じことを繰り返し言うようになった。この頃, 両手の筋萎縮に気づいた。3 年後には認知症 (改訂長谷川式簡易知能評価スケール 16/30 点) が出現し, 次第に書字困難, 前傾姿勢となり尿失禁も出現した。4 年後の神経学的診察では, 無欲状顔貌で, 失見当識, 失計算, 記銘力の著明な低下と保続, 反響言語を認めた。さらに仮面様顔貌, 小声, Myerson 徴候陽性, 眼球運動は saccadic で上下転に軽度の障害, 顔面筋と舌の萎縮と線維束攣縮, 口すぼめ反射陽性, 下顎反射は亢進, 軟口蓋反射・嘔吐反射の消失, 嚥下障害を認めた。運動系では, 頸部に中等度の筋強剛と後屈を認め, 両側上下肢にび慢性筋萎縮, 特に両側第一背側骨間筋, 大腿内転筋に著明な筋萎縮と線維束攣縮を認めた。徒手筋力テスト (6 段階評価, 右, 左) では, 頸部の保持は可能で, 頸部伸展および屈曲は 3+, 上肢近位筋は (4-, 4-), 手指伸展屈曲は両側 2, 下肢は大腿四頭筋 (4-, 3+), 大腿内転筋両側 3, 前脛骨筋両側 3, 腓腹筋両側 3 であった。両上肢に鉛管様筋強剛, Westphal 徴候陽性を認めた。歩行は支持にて可能だが, 前屈姿勢で後方突進現象が陽性であった。200X 年 5 月窒息により他界した。

〔ST 家系〕 症例 # 4. 69 歳, 男性 (Fig. 3, III-3) 本例は既報例^{14,15)}である。

主 訴 手のふるえ, 発語減少と構音障害

既往歴 特記事項なし

家族歴 弟, 母が ALS。SOD1 遺伝子検索にて変異なし。血族結婚なし

居住歴 K 地域出身で 20 歳まで在住

現病歴 199 X 年 53 歳時, 安静時振戦と書字が小さいことに気づき, 某神経内科を受診しパーキンソン病と診

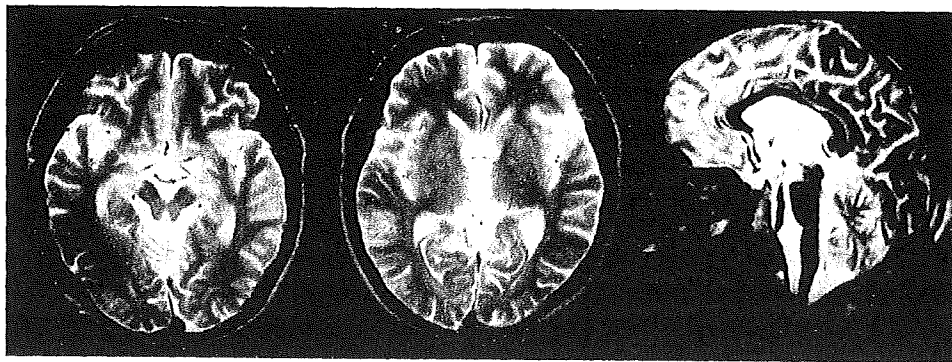


Fig. 4 Brain MRI findings (T₂-weighted image)

Marked atrophy in the tegmentum of the midbrain and moderate atrophy in the frontal and temporal lobes were observed in a patient (III-3, ST).

断された。その後無気力・無表情となり、発語が減少し、56歳時には転倒傾向が出現した。57歳時、歯磨き・洗顔などを制止されるまで続ける保続症状が進行した。同年、某神経内科に入院した。意識は清明。自発語が極めて少ない状態であったが、時・場所などの見当識や記憶力はほぼ保たれていた。簡単な計算(100-7)は不可であった。Myerson 徴候陽性、無動と姿勢反射障害などのパーキンソン症状を認め、さらに顔面筋萎縮、球麻痺、舌萎縮と舌線維束攣縮、開口・嚥下障害を認めた。筋電図検査で舌と四肢に神経原性変化が認められた。抗パーキンソン病薬により発動性が向上し時に発語可能となったが、パーキンソン症状に対する効果は一定程度にとどまった。嚥下障害に対し胃瘻を造設し、58歳時呼吸困難のため呼吸器を装着した。60歳時には、挺舌・開口困難、頸部は過伸展位、両上肢の歯車様筋固縮と parkinsonian hand、背側骨間筋の萎縮、両下肢のび慢性筋萎縮を示し paraplegia in extension の状態となった。深部腱反射は下顎反射亢進、四肢では筋固縮のため導出困難だったが、右 Babinski 徴候陽性を認めた。徒手筋力テストでは、上肢は三角筋(2, 2-), 上腕二頭筋(3, 2-), 上腕三頭筋(2, 2-), 手首伸展両側3-, 手首屈曲両側3+, 長拇指伸展両側1, 下肢は伸展位で筋強剛あり、大腿四頭筋両側4のレベルであった。経過中感覚障害はなく、膀胱・直腸障害や褥瘡を認めなかった。200X年、呼吸障害のため他界した。本例の57歳時の頭部MRIでは著明な中脳被蓋部の萎縮、両側前頭側頭葉の萎縮、第三脳室の拡大を認めた(Fig. 4)。

IV. 考 察

本研究では、紀伊半島南部に位置するK地域の1967～

2008年の一定期間でのALS発症例を検討した。K地域のALS粗発症率について、I期(1967～1971年)とIII期(2000～2008年)ではそれぞれ年平均6.0/10万人(以下同様)、5.7でほぼ同様であった。K地域の中でもKzg地区は特にALS発症の多い地区とされ、1965年Kzg地区の粗発症率14.4¹⁾、1989～1992年の粗発症率9.4¹²⁾と報告されたが、本研究においてもI期、II期、III期共にこれらの報告値と同様の高値を示していた。他地域の報告では、全国の一般的な発症率は0.4～2.6/10万人¹⁰⁾とされている。イタリアでは2000～2004年の粗発症率2.90で、1995～1999年の値と比較して変化がないと報告された¹⁷⁾。一方、ニュージーランドでは粗発症率が1985年1.6から2006年3.3へと増加し、人口の高齢化との関連が推察されている¹⁸⁾。これらの報告では、人口構成による調整はなされていないので単純には比較できないが、粗発症率のみをみるとK地域では現在でもこれらの報告値よりも高い値を示しており、過疎化と高齢化の進む本地域での医療上の重要な問題点と考えられる。当地域と他地域の人口構成を比較すると、K地域、特にKzg地区では老年人口割合が1990年以降急激に増加し、和歌山県や日本全国に比してもその増加は著しかった。さらに当地域のALS発症者の年齢構成は、住民よりも一層急激な高齢化を示しており、平均発症年齢においても近年は約13.7歳の高齢化が認められた。これらより、K地域でのALS粗発症率の高値には高齢化の影響が大きく、今後もさらに増加する可能性が考えられた。

高齢化の影響を除外して同地域でのALS発症率の年次変化を検討するため、I期、II期、III期での粗発症率および1965年、1989～1993年、1998～2002年の既報値を2000年の国勢調査人口に調整し比較した。K地域の調整発症率は、II期以降低下傾向を認め全国平均とほぼ同

様の値を示した。しかし、Kzg 地区では、I、II期の値は1965年の既報値¹⁾や1989~1992年の既報値¹²⁾から算出した値とほぼ同様であったことから、1999年までは多発が持続していたと考えられた。III期では前述の既報値から算出した値やI期、II期の値に比して約半減していたが、やはりKzg地区では全国レベルより約2倍の高頻度を確認した。さらに、男女別にK地域の調整発症率をみると女性の発症率がI期2.8に比しIII期では4.0と高値であり、特にKzg地区ではIII期の女性の調整発症率は8.8と著しい高値を示した。男女別に高齢化の影響を調整した結果、女性でのALS発症率はK地域、特にKzg地区において近年増加傾向と考えられた。

このように、本研究で2000年以降ALSの男女比に逆転がみられ、女性の調整発症率が増加していたことは注目すべきと考える。1965年の報告^{1,2)}では、Kzg地区で男女比2.5:1、同地域の1973~1994年の死亡小票情報からのALS男女比1.44:1であり¹⁹⁾、さらにI期、II期、III期の性年齢調整発症率の結果を合わせ考えると、2002年以前はK地域およびKzg地区においてALSの発症率は他地域¹⁶⁻¹⁸⁾同様に男性優位と考えられた。III期で男女比が逆転した理由として、K地域で女性の調整発症率が高いことから女性の発症者が増加していることが大きな要因と考えられた。それ以外に、男性調整発症率の低下から男性患者の発症低下や男性患者の集積が不十分であった可能性も考慮する必要がある。ALSの発症に関するリスク要因として、加齢、身体的重労働や頸椎症、外傷、重金属への曝露などが指摘されている^{20,21)}。H地域のALS/PDCでは尿中8-hydroxydeoxyguanosine/creatinine ratioが対照に比し高値を示し、核酸に対する酸化ストレスが発症に関与すると推察されている²²⁾。K地域では1960年代、1970年代の生活様式に比較すると、山林・漁業従事などの労働条件、生活様式、食生活共に改善されており²¹⁾、これら外的要因の変化が特に男性の調整発症率低下に繋がった可能性が考えられた。一方、女性では年齢の影響を調整した後も調整発症率の増加が認められた。したがって、女性でのこの結果は単に高齢化の影響によるものではなく、発症自体の増加によるものと考えられた。当地域で何らかの発症関連要因が特に女性において作用していることが推察され、今後さらに症例を集積し追跡調査を継続する必要がある。

K地域におけるALSの初発症状について、I期では上肢症状が多かったのに比して、III期では球麻痺・仮性球麻痺症状の増加傾向が認められた。1985~2003年の近畿地方を中心とする地域におけるALS症例の初発症状の検討では、上肢発症39%、下肢発症37%、球発症18%

とされている²³⁾。K地域の症例でもIII期以降球症状発症は25%であり、ほぼ同様の傾向と考えられた。発症年齢がI期に比しIII期で有意な高齢化を示していることから、球症状発症は高齢化による影響が大きいと考えられた²⁴⁾。

次に、グアム島や紀伊半島H地区の多発地ALSの臨床的特徴として、パーキンソン症状と認知症の合併するPDC、あるいはALS/PDCが挙げられる^{2,8,11,25-28)}。H地区のALS症例の臨床症状として、家系内にALS症例とPDC、あるいは認知症を呈する症例が認められることが多く、筋萎縮や進行性球麻痺で初発し錐体路症状を欠く例などが報告されている。PDCの臨床症状は、動作緩慢、筋強剛などのパーキンソン症状や発語量低下で発症し徐々に進行、L-DOPA反応性は不良で、さらに前頭葉一皮質下性の特徴を示す認知症状やMRI所見が認められ、経過中に多くの例でALS症状が出現すると報告されている^{2,11,28-30)}。K地域でも家族歴を有するALS/PDCが7症例3家系、家族歴のないALS/PDCが2症例認められた。当地域で認められたALS/PDC症例においても、筋強剛、振戦とともに意欲低下、発語量低下、保続傾向など前頭葉症状が認められ、さらにALS症状が出現している。頭部MRIが施行できた例では前頭側頭葉萎縮と中脳被蓋萎縮を認め、H地区症例のMRI所見³⁰⁾と類似すると考えられた。K地域のPDC例の病理所見の確認はまだなされていないが、グアム島やH地区と同様の臨床症状を呈するALS/PDCが、頻度は少ないが本地域でも認められたことは重要と考える。H地区のALS/PDCでは、グアム島のALS/PDC同様、家族歴が70~80%と高く^{2,3,8,11,28,29)}、近年、高齢化、女性優位、球麻痺の増加が特徴的とされ²⁹⁾、さらにALSが減少・消滅しPDCが主体となっている^{7,28,29)}。一方、K地域における症例では、ALS/PDCの頻度は高くなく、孤発性のALSが主体である点が相違点だが、高齢化、女性発症の増加、球麻痺の増加は同じ傾向と考えられた。K地域のALS症例がグアム島やH地区のそれと同一の特徴を有するか今後さらに経過を追跡する必要がある。また、K地域では発症者の居住地の分布は、H地区に比較すると山間部に広範囲に散在していた¹²⁾。I、II期に発症者のなかったO地区からIII期に発症者が認められたことは、何らかの環境要因の変化による可能性も考えられ追跡調査の必要がある。

結 語

本研究で、紀伊半島南部に位置するK地域で2000年以

降も ALS の粗発症率の高値が続いていることが確認された。これは、男女別に年齢調整発症率を検討した結果、男性では住民の高齢化による影響が大きいと考えられた。一方、女性では年齢調整発症率が高値であったことから、単に高齢化の影響ではなく女性の発症率が増加していることによると考えられた。H地域と同様にK地域でも、ALS 発症年齢の高齢化、女性発症例の増加、球麻痺症例の増加が最近の特徴であった²⁷⁾。また、多発地に特徴的な ALS/PDC や、家系内に PDC を有する ALS 例がK地域でも認められた。今後さらに症例の集積を行い、性差による環境要因・生活習慣など発症関連要因の検索を継続する必要があると考えた。

謝辞

貴重な研究データを快くご提供下さり、また本研究に常に励ましと御助言を賜った関西医療大学八瀬善郎先生、関西医療大学学長 吉益文夫先生に深謝致します。症例#4の臨床データをご提供頂きました日本赤十字社和歌山医療センター川村真弓先生、北野病院神経センター神経内科 伊藤秀文先生、日下博文先生に深謝致します。

本研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)特定疾患の疫学に関する研究班(主任研究者 永井正規)、神経変性疾患に関する調査研究班(主任研究者 葛原茂樹)からの援助を得て行った。

文 献

- Kimura K: Studies of amyotrophic lateral sclerosis in the Kozagawa district in the Kii Peninsula. *Jpn Wakayama Med J* 9: 177-119, 1965
- 八瀬善郎, 松本宣光, 吉益文夫, 上田高司, 上林雄史郎, 他: 筋萎縮性側索硬化症の研究—遺伝疫学的・臨床病理学的研究および本病の発病機序に関する考察—。医学のあゆみ 85: 221-229, 1973
- Kurland LT, Mulder DW: Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis. 1. Preliminary report on geographic distribution, with special reference to the Mariana Islands, including clinical and pathological observations. *Neurology* 4: 355-378, 438-448, 1954
- 松本宣光: 紀伊半島南部牟呂地方における筋萎縮性側索硬化症の疫学的遺伝学的研究。和歌山医学 18: 33-45, 1967
- 八瀬善郎: 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症。神経内科 2: 17-24, 1975
- 松本宣光, 上林雄史郎, 上田高司, 八瀬善郎, 吉益文夫: 紀伊半島南部古座川流域における運動ノイロン疾患の追跡調査。臨床神経 14: 36-40, 1974
- 吉田宗平: シンポジウム I: 筋萎縮性側索硬化症の成因をめぐって 1. ALS 多発地における環境要因とアルミニウムのニューロン変性への関与について。臨床神経 31: 1310-1312, 1991
- Garruto RM, Yanagihara R, Gajdusek DC: Disappearance of high incidence ALS and PDC on Guam. *Neurology* 35: 193-198, 1985
- Yase Y: The pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet* II: 292-296, 1972
- Kihira T, Yoshida S, Hironishi M, Miwa H, Okamoto K, et al: Changes in the incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama, Japan. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 6: 155-163, 2005
- Kuzuhara S, Kokubo Y, Sasaki R, Narita Y, Yabana T, et al: Familial amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii Peninsula of Japan: clinical and neuropathological study and tau analysis. *Ann Neurol* 49: 501-511, 2001
- Yoshida S, Uebayashi U, Kihira T, Kohmoto J, Wakayama I, et al: Epidemiology of motor neuron disease in the Kii Peninsula of Japan, 1989-1993: Active or disarranging focus? *J Neurol Sci* 155: 146-155, 1998
- Garruto RM, Gajdusek C, Chen KM: Amyotrophic lateral sclerosis among Chamorro migrants from Guam. *Ann Neurol* 8: 612-619, 1980
- 吉田宗平: 紀伊半島古座川地区 ALS の 1 家系にみられた parkinsonism-dementia complex (PDC) —その臨床的特徴—。神経内科 49: 126-127, 1998
- 吉田宗平, 紀平為子, 河本純子, 吉田博信, 八瀬善郎: 紀伊半島筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の最近の疫学像—Migration study を中心として—。神経内科 41: 369-376, 1994
- 近藤喜代太郎: 神経変性疾患と遺伝・環境の交絡。Annual Review 神経, 中外医学社, 東京, 1991, pp371-382
- Cio A, Mora G, Calvo A, Mazzini L, Bottacchi E, et al: Epidemiology of ALS in Italy: a 10-year prospective population-based study. *Neurology* 72: 725-731, 2009
- Murphy M, Quinn S, Young J, Parkin P, Taylor B: Increasing incidence of ALS in Canterbury, New Zealand: a 22-year study. *Neurology* 71: 1889-1895, 2008
- 上林雄史郎, 松本宣光, 八瀬善郎: 紀伊半島における運動ニューロン疾患の疫学的研究—過去 10 年間の死亡統計にみられる地域特性及び年次変化について。臨床神経 15: 443-449, 1975
- Kihira T, Kanno S, Miwa H, Okamoto K, Kondo T: The role of exogenous risk factors in amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama, Japan. *Amyotroph Lateral Scler* 8: 150-156, 2007
- 紀平為子, 岡本和士, 坂本尚正, 小橋 元, 鷺尾昌一, 他: ALS 多発地における発症・進行に関連する危険因子の検

討一生活・食週間調査の3年間のまとめ—厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業 特定疾患の疫学に関する研究。平成19年度総括・分担研究報告書, pp152-158

- 22) Morimoto S, Kuzuhara S, Kokubo Y: Increased oxidative stress in patients with amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex in the Kii Peninsula, Japan. *Mov Disord* 24: 123-126, 2009
- 23) 木村文治, 藤村智恵子, 石田志門, 細川隆史, 佐藤智彦, 他: 筋萎縮性側索硬化症の伸展様式—呼吸症状出現時正常に保持された四肢・球機能の検討—。 *臨床神経* 47: 140-146, 2007
- 24) Kihira T, Yoshida S, Okamoto K, Kazimoto Y, Ookawa M, et al: Survival rate of patients with amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama Prefecture, Japan, 1966-2005. *J Neurol Sci* 268: 95-101, 2008
- 25) Yase Y, Matsumoto N, Azuma K, Nakai Y: Amyotrophic lateral sclerosis. Association with schizophrenic symptoms and showing Alzheimer's tangles. *Arch Neurol* 27: 118-128, 1972
- 26) Hirano A, Malamud N, Elizan T: Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex on Guam. *Arch Neurol* 15: 35-51, 1966
- 27) Oyanagi K, Makifuchi T, Ohtoh T, Chen K-M, van der Schaaf T, et al: Amyotrophic lateral sclerosis of Guam: the nature of the neuropathological findings. *Acta Neuropathol* 88: 405-412, 1994
- 28) Kuzuhara S, Kokubo Y: Atypical parkinsonism of Japan: amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan (Muro disease): an update. *Mov Disord Suppl* 12: S108-113, 2005.
- 29) 小久保康昌, 葛原茂樹: 紀伊半島多発地域の筋萎縮性側索硬化症とパーキンソン病複合の臨床神経学および神経病理学的検討。 *臨床神経* 41: 769-774, 2002
- 30) Kokubo Y, Kuzuhara S: Neuroradiological study of patients with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex on the Kii peninsula of Japan. *Arch Neurol* 60: 1257-1261, 2003

BRAIN and NERVE
神経研究の進歩

2009年8月号 (Vol.61 No.8)

【月刊】1部定価2,730円(本体2,600円+税5%)
2009年 年間予約購読料 35,460円(税込)
電子ジャーナル閲覧オプション付 46,100円(税込)

特集

神経・筋疾患の分子標的治療

主要目次

運動ニューロン疾患の分子標的治療……………坂野晴彦, 他
遺伝性パーキンソン病研究の最前線—分子標的治療にむけて
……………今居 譲, 他
筋ジストロフィーの分子標的療法……………松尾雅文, 他
多発性硬化症の分子標的医薬開発の現状……………山村 隆
プリオン病と治療戦略の最近の動向……………坂口末廣
ボツリヌス毒素によるてんかんの治療……………加藤啓子, 他
TRPV1と片頭痛の分子標的治療……………清水利彦
■総説
下垂体腺腫の病態・治療と最近の動向……………松野 彰
舞踏運動の鑑別診断……………下畑享良, 他

●原著
物忘れ外来(memory clinic)における超高齢認知症患者
(oldest-old dementia)の検討……………小林三恵, 他
●症例報告
同名性暗点を認めた前脈絡叢動脈領域梗塞の1例……………中江啓晴, 他
多彩な脳神経症状を呈したcephalic tetanusの1例
……………富士井睦, 他
情動で笑い発作が誘発された前頭葉てんかんの1例
……………山崎康博, 他
●連載
神経学を作った100冊(32)……………作田 学

最近の特集テーマ

2009年 7月号(増大号) 脳腫瘍研究の最前線—遺伝子解析から治療まで
6月号 脊椎・脊髄外科の最近の進歩

5月号 Restless legs syndrome
4月号(増大号) 大脳基底核—分子基盤から臨床まで



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23

【販売部】TEL: 03-3817-5657 FAX: 03-3815-7804

E-mail: sd@igaku-shoin.co.jp http://www.igaku-shoin.co.jp 振替: 00170-9-96693

携帯サイトはこちら



Mutation Analyses in Amyotrophic Lateral Sclerosis/ Parkinsonism–Dementia Complex of the Kii Peninsula, Japan

Hiroyuki Tomiyama, MD,¹ Yasumasa Kokubo, MD,² Ryogen Sasaki, MD,² Yuanzhe Li, MD,¹
Yoko Imamichi,¹ Manabu Funayama, PhD,³ Yoshikuni Mizuno, MD,³
Nobutaka Hattori, MD, PhD,¹ and Shigeki Kuzuhara, MD^{2,4*}

¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

²Department of Neurology, Mie University School of Medicine, Tsu, Japan

³Research Institute for Diseases of Old Ages, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

⁴Department of Neurology, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

Abstract: To clarify the genetic background of amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/parkinsonism–dementia complex (PDC) of the Kii peninsula, Japan (Kii ALS/PDC), we performed extended mutation analyses of three patients with pathologically diagnosed Kii ALS/PDC. Direct sequencing analyses were performed in 19 genes, including ALS/fronto-temporal lobar degeneration (FTLD)-related genes (*SOD2*, *SOD3*, *ALS2/alsin*, *SMN1*, *PGRN*, *ANG*, *VEGF*, *VCP*, *VAPB*, *DCTN1*, *CHMP2B*, and *TARDBP* or *TDP-43*), tauopathy-related gene (*GSK3β*), and parkinsonism-related genes (*alpha-synuclein*, *LRKK2*, *parkin*, *DJ-1*, *PINK1*, and *ATP13A2*). Gene dosage analyses were conducted in screening of *MAPT*, *alpha-synuclein*, *TDP-43* (or *TARDBP*), *GSK3β*, and *parkin*. We found no mutation in the 19 genes. We found a homozygous

nonsynonymous SNP (*ALS2/alsin* V368M) shared by all the three patients. Gene dosage was normal in *MAPT*, *alpha-synuclein*, *TDP-43*, *GSK3β*, and *parkin*. The present findings, together with a previous negative study on *MAPT* and *SOD1* mutation, further elucidated the lack of causative mutations in all exons, exon–intron boundaries, or some rearrangements of the reported major causative or susceptible genes related to ALS, FTLD, parkinsonism, synucleinopathy, TDP-43 proteinopathy, and tauopathy. However, the familial aggregation and lack of any environment factors suggest that Kii ALS/PDC is caused by other yet unidentified genetic factors. © 2008 Movement Disorder Society

Key words: Kii ALS/PDC; amyotrophic lateral sclerosis; parkinsonism; dementia; genetics

The Western Pacific amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/parkinsonism–dementia complex (PDC) is a progressive and fatal neurodegenerative disorder with high incidence among the indigenous people of three areas on the Pacific volcanic belt; Chamorros on Guam and Mariana Islands, Papuans in the coastal plain of West New Guinea, and Japanese in the Kii peninsula

of Japan.¹ Clinically, ALS and PDC occur in isolation or in combination. Neuropathologically, ALS and PDC on Guam and Kii are characterized by abundant neurofibrillary tangles (NFTs) throughout the entire central nervous system, most markedly in the brainstem and temporal lobe, together with selective involvement of the upper and lower motor neurons.^{2,3} Most, but not all, investigators consider ALS and PDC to be different manifestations of a single disease entity (ALS/PDC).^{1,4}

In the 1980s, the disappearance of high incidence of ALS and marked decline in PDC were reported in Guam possibly related to changes in the environment and westernization of the lifestyle of Chamorros.⁵ Although various environment factors, such as consumption of cycad and fruit bats, and deficiency of various minerals, have been suspected in Chamorros of Guam,^{6–8} none has been experimentally verified so far. With regard to genetic factors, although *Tau* (*MAPT*)⁹

H. Tomiyama and Y. Kokubo contributed equally to this work.

*Correspondence to: Dr. Shigeki Kuzuhara, Department of Neurology, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry, 4-1-1 Ogawahigashimachi, Kodaira, Tokyo 187-8551, Japan.
E-mail: kuzuhara@ncnp.go.jp

Potential conflict of interest: None reported.

Received 4 February 2008; Revised 24 June 2008; Accepted 9 July 2008

Published online 29 August 2008 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/mds.22262

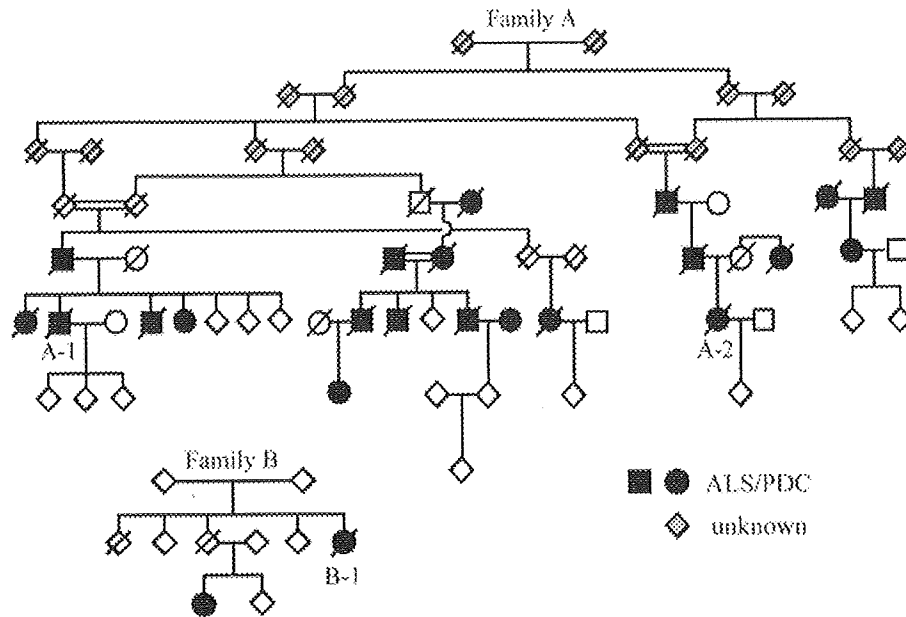


FIG. 1. Family trees (Family A and Family B) of patients with ALS/PDC from the Kii peninsula. Squares, men; circles, women; solid symbols, patients with amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex (ALS/PDC); open symbols, healthy individuals; gray symbols, unknown (precise information was not available); / (slash mark), deceased. The sexes are concealed (diamond symbols) to safeguard the confidentiality of the family members.

might be a modifier gene that increases the risk for Guam ALS, Guam PDC, and Guam neurodegenerative disorders in the presence of other unidentified gene(s) or by regulating *Tau* expression,^{10,11} no causative mutation in *Tau* was detected in both Guam and Kii ALS/PDC with abundant NFTs pathology.⁴ In addition, a previous genome-wide association study could not identify a single gene locus for Guam PDC, suggesting a geographic disease isolate with a complex genetic, genetic/environmental, or purely environmental etiology.¹² On the other hand, other studies proposed a mixture of other factors in the pathogenesis of ALS/PDC on Guam, including prolonged exposure to an environment severely deficient in Ca^{2+} and Mg^{2+} concurrent with a susceptibility genotype of *TRPM7* T1482I allele,¹³ as well as neurotoxicity associated with β -methylamino-L-alanine in the cycads.⁶

In contrast to Guam ALS/PDC, high average annual incidence rates (417.9/100,000 in 1995–1998, unpublished data) of ALS/PDC in Hohara area of Kii continuing even after dramatic changes in foods and drinking water, and the much higher aggregation in the same family with a family history of approximately 80% in patients with Kii (40% in Guam ALS/PDC) strongly suggest major contribution of genetic factors.^{11,14,15} And no customs of eating cycad or fruit

exist in Japanese people living in Kii. Thus, further genetic analyses for Kii ALS/PDC might help disclose the pathogenesis of ALS/PDC.^{4,16} Backed with this background, we performed mutation analysis of genes related to ALS, frontotemporal lobar degeneration (FTLD), tauopathy, and parkinsonism, and gene dosage analyses of *MAPT*, *alpha-synuclein*, *TDP-43* (or *TARDBP*), *GSK3 β* , and *parkin* in three Kii patients with neuropathologically verified ALS/PDC.

METHODS

Patients

The study was approved by the Ethics Review Committees of Mie and Juntendo Universities. We analyzed DNA samples of three patients with Kii ALS/PDC from two families in the Kii peninsula. Consanguinity was seen in Family A but not in Family B (Fig. 1). The clinical diagnoses were based on features of typical ALS and PDC occurring singularly or in combination as shown in Table 1. The clinical diagnosis was verified as ALS/PDC in each patient at postmortem examination. All patients showed cardinal neuropathological findings of ALS/PDC including abundant NFTs associated with loss of nerve cells in the cerebral cor-

TABLE 1. Clinical features of three patients (A-1, A-2, and B-1) with ALS/PDC of the Kii peninsula

| | A-1 | A-2 | B-1 |
|----------------------------------|-------------------|--------------|-----|
| Suspected mode of inheritance | AD | AD | AD? |
| Age at onset (yr) | 70 | 52 | 70 |
| Duration of the illness (yr) | 7 | 8 | 6 |
| Sex | M | F | F |
| Clinical presentation | ALS with Dementia | PDC with ALS | PDC |
| Dementia | + | + | + |
| Psychosis | - | - | - |
| Resting tremor | - | - | + |
| Bradykinesia | - | + | + |
| Rigidity | - | + | + |
| Gait disturbance | + | + | + |
| Asymmetric sign at onset | - | + | + |
| Clinical response to levodopa | NA | + | - |
| Hoehn-Yahr stage (best on stage) | 0 | 4.5 | 5 |
| Hyperreflexia | - | + | + |
| Babinski's sign | - | + | + |
| Bulbar palsy | + | + | + |
| Respiratory failure | + | - | - |
| Amyotrophy | + | + | - |
| Fasciculation | + | + | - |
| Sensory disturbance | - | - | - |
| Orthostatic hypotension | - | - | - |
| Incontinence | - | + | + |
| Urinary urgency | - | - | - |

ALS/PDC, amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex; AD, autosomal dominant; F, female; M, male; NA, not available; +, present; -, absent.

tex and brainstem, loss of anterior horn cells of the spinal cord, together with degeneration of pyramidal tract, and loss of Betz cells in the motor cortex. NFTs with neuronal loss were prominent in the medial temporal lobe without senile plaques.^{4,17,18} Blood samples for genetic analysis and clinical information were collected after obtaining informed consent from the participants.

Genetic Analysis

Genomic DNA samples were isolated from peripheral blood using standard protocols. They were amplified by polymerase chain reaction (PCR) for each exon and sequenced for all exons and splice junctions of 19 genes (*SOD2*,¹⁹ *SOD3*,²⁰ *ALS2/alsin*,^{21,22} *SMN1*,²³ *PGRN*,^{24,25} *ANG*,²⁶ *VEGF*,²⁷ *VCP*,²⁸ *VAPB*,²⁹ *DCTN1*,³⁰ *CHMP2B*,³¹ *TDP-43*,³² *GSK3 β* ,³³ *alpha-synuclein*,³⁴ *LRRK2*,³⁵ *parkin*,³⁶ *DJ-1*,³⁷ *PINK1*,³⁸ and *ATP13A2*³⁹) using BigDye Terminator v1.1 Cycle Sequencing kit and 310 and 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA). Gene dosage analyses of exons 1, 9, 10, 13 of *MAPT*, exon 3 of

alpha-synuclein, exon 3 of *TDP-43*, exon 5 of *GSK3 β* , and all exons of *parkin* were performed by real-time PCR using TaqMan probes and ABI PRISM 7700 Sequence Detector (Applied Biosystems). We used β -actin or β -globin as an internal standard for each real-time PCR. We used the primers and probes prepared by "Custom TaqMan Genomic Assays" (Applied Biosystems). Sequences of the primers and probes, and conditions of PCR, sequencing, and real-time PCR are available upon request to the corresponding author or the first author.

RESULTS

Genetic Studies

Direct sequencing of all exons and splice junctions of the 19 genes (*SOD2*, *SOD3*, *ALS2/alsin*, *SMN1*, *PGRN*, *ANG*, *VEGF*, *VCP*, *VAPB*, *DCTN1*, *CHMP2B*, *TDP-43*, *GSK3 β* , *alpha-synuclein*, *LRRK2*, *parkin*, *DJ-1*, *PINK1*, and *ATP13A2*) revealed no mutations that were shared by all three patients. A homozygous non-synonymous SNP (*ALS2/alsin* V368M: rs3219156) was detected in all three patients. This SNP showed a high allele frequency in the dbSNP database of normal Asian population (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>) and all our 100 controls of healthy Japanese population had homozygous V368M. Gene dosage was normal in exons 1, 9, 10, 13 of *MAPT*, exon 3 of *alpha-synuclein*, exon 3 of *TDP-43*, exon 5 of *GSK3 β* , and all exons of *parkin*.

DISCUSSION

In families with Kii ALS/PDC, many affected members in more than two generations have been described, with age at onset of 57-63 (mean 60.0) years for Kii ALS and 53-74 (mean 66.5) years for Kii PDC.¹ Anticipation has not been observed. Some unaffected siblings of parents with ALS/PDC were identified.⁴ No marked gender differences in prevalence have been seen. These patterns suggest autosomal dominant inheritance with low penetrance rather than autosomal recessive one. Considering this genetic background and the clinicopathological features, previous studies on *MAPT* and *SOD1* mutations as well as *APOE* polymorphism of Alzheimer's disease (AD), CYP2D6B of Parkinson's disease (PD) and polymorphic dinucleotide repeats in *MAPT* intron of progressive supranuclear palsy were reported to be negative.^{1,4} In this study, for further clarification of genetic factors, we extended candidate gene analyses for variants in coding regions

and exon–intron boundaries and gene dosages of neurodegenerative disease-related genes.

We selected 19 genes (*SOD2*, *SOD3*, *ALS2/alsin*, *SMN1*, *PGRN*, *ANG*, *VEGF*, *VCP*, *VAPB*, *DCTN1*, *CHMP2B*, *TDP-43*, *GSK3 β* , *alpha-synuclein*, *LRRK2*, *parkin*, *DJ-1*, *PINK1*, and *ATP13A2*) as candidate genes for Kii ALS/PDC in this study. Among these ALS-, FTLN-, tauopathy-, and synucleinopathy-related genes, some of the genes might be linked in a common pathway leading to neurodegeneration. With regard to gene–gene and protein–protein interactions, there are many interactions between *GSK3 β* and key components related to neuropathology of AD such as tau. *GSK3 β* phosphorylates tau in the fly model and could modulate τ -induced neurodegeneration or at least widespread NFT formation.⁴⁰ Moreover, phosphorylation of human tau following overexpression of the *Drosophila* GSK3 homolog Shaggy resulted in the formation of neurofibrillary pathology, including paired helical filaments.⁴⁰ In addition, *LRRK2* was reported to link tauopathy and synucleinopathy.³⁵

We also analyzed gene dosage abnormalities in exons 1, 9, 10, 13 of *MAPT*, exon 3 of *alpha-synuclein*, exon 3 of *TDP-43*, exon 5 of *GSK3 β* , and all exons of *parkin*. Recently, further evidence for causative rearrangements has been presented in synucleinopathy and tauopathy. Indeed, multiplications of *alpha-synuclein* have been reported in PD/diffuse Lewy body disease with gene dosage effect. On the other hand, mouse models that expressed the shortest isoform of tau in a wild-type background acquired age-dependent pathology that was similar to FTDP-17 and Guam ALS/PDC: presence of insoluble, hyperphosphorylated tau and argyrophilic intraneuronal inclusions formed by tau immunoreactive filaments.⁴¹ These were the first transgenic mice to recapitulate key features of human tauopathies associated with motor weakness observed in ALS/PDC.⁴¹

In this study, we showed the absence of causative mutation in all the major 19 related genes examined by direct sequencing and no gene dosage abnormalities in exons 1, 9, 10, 13 of *MAPT*, exon 3 of *alpha-synuclein*, exon 3 of *TDP-43*, exon 5 of *GSK3 β* , and all exons of *parkin*. To clarify the regulatory system for abundant tau deposits, approaches to promoters or intronic regions, other genetic factors that could not be detected by direct sequencing, gene rearrangements, epigenetics, or gene–gene interaction, might also be needed. A recent study reported the deposition of TDP-43 in the Guam PDC⁴² and Kii ALS/PDC (unpublished data by Kuzuhara et al.). Deposition of TDP-43 in addition to tau might be a major feature in ALS/PDC. More recently, mutations of *TDP-43* were

identified to cause familial non-*SOD1* ALS and sporadic ALS.⁴³ Thus, further studies are needed to identify the roles of TDP-43, phosphorylated TDP-43, tau, and phosphorylated tau in ALS/PDC. Although we could not detect multiplication of *MAPT*, *GSK3 β* , and *TDP-43*, overexpression of tau or other genes remains an important issue.

In this study, a homozygous nonsynonymous SNP (*ALS2/alsin* V368M: rs3219156) shared in all three patients is not likely to be a harmful polymorphism because of the high allele frequency in dbSNP database of normal Asian population and in our controls of healthy Japanese population. However, because the phenotype of ALS and PDC is heterogeneous even in the same family, some common genetic factors such as SNPs that are sensitive to certain agents in the early stages of life might be also underlying mechanisms solely or in combination. On the other hand, because rare diseases such as ALS/PDC might be caused by certain rare variants, further association studies including healthy controls in the Kii peninsula would be needed then. Furthermore, although the ethnic background is different, it is intriguing to investigate whether some shared SNPs among patients with the western Pacific ALS/PDC exist or not. Thus, these issues should be investigated thoroughly in western Pacific ALS/PDC.

To date, the etiology of ALS/PDC of the Kii peninsula and Guam remains unclear, and we could not identify any causative mutations of the known genes related to ALS/FTLD, parkinsonism and dementia in our Kii ALS/PDC patients. However, aggregation of the disease in some families and absence of any confirmed environment factors suggest the involvement of other genetic factors in the pathogenesis of ALS/PDC.

Acknowledgments: We thank the patients and their family members who participated in this study. We also thank Dr. S. Tsuji (the University of Tokyo) and Drs. R. Kuwano and K. Hara (Niigata University) for their collaboration on gene analysis; and Dr. K. Nishioka and Ms. H. Yoshino (Juntendo University School of Medicine) and Ms. H. Akatsuka (Mie University School of Medicine) for the excellent technical assistance.

REFERENCES

1. Kuzuhara S, Kokubo Y. Atypical parkinsonism of Japan: amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan (Muro disease): an update. *Mov Disord* 2005;20 (Suppl 12):S108–S113.
2. Hirano A, Kurland LT, Krooth RS, et al. Parkinsonism dementia complex and endemic disease on the island of Guam. I. Clinical features. *Brain* 1961;84:642–641.

3. Hirano A, Kurland LT, Krooth RS, et al. Parkinsonism dementia complex and endemic disease on the island of Guam. II. Pathologic features. *Brain* 1961;84:662-679.
4. Kuzuhara S, Kokubo Y, Sasaki R, et al. 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.
5. Garruto RM, Yanagihara R, Gajdusek DC. Disappearance of high-incidence amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia on Guam. *Neurology* 1985;35:193-198.
6. Kisby GE, Ellison M, Spencer PS. Content of the neurotoxins cycasin (methylazoxymethanol β -D-glucoside) and BMAA (β -N-methylamino-L-alanine) in cycad flour prepared by Guam Chamorros. *Neurology* 1992;42:1336-1340.
7. Cox PA, Sacks OW. Cycad neurotoxins, consumption of flying foxes, and ALS-PDC disease in Guam. *Neurology* 2002;58:956-959.
8. Ahlskog JE, Waring SC, Kurland LT, et al. Guamanian neurodegenerative disease: investigation of the calcium metabolism/heavy metal hypothesis. *Neurology* 1995;45:1340-1344.
9. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, et al. Coding and 5'-splice site mutations in TAU associated with inherited dementia (FTDP-17). *Nature* 1998;393:702-705.
10. Poorkaj P, Tsuang D, Wijsman E, et al. TAU as a susceptibility gene for amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism dementia complex of Guam. *Arch Neurol* 2001;58:1871-1878.
11. Sundar PD, Yu CE, Sieh W, et al. Two sites in the MAPT region confer genetic risk for Guam ALS/PDC and dementia. *Hum Mol Genet* 2007;16:295-306.
12. Morris HR, Steele JC, Crook R, et al. Genome-wide analysis of the parkinsonism-dementia complex of Guam. *Arch Neurol* 2004;61:1889-1897.
13. Hermosura MC, Nayakanti H, Dorovkov MV, et al. A TRPM7 variant shows altered sensitivity to magnesium that may contribute to the pathogenesis of two Guamanian neurodegenerative disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:11510-11515.
14. Kuzuhara S, Kokubo Y, Narita Y, Sasaki R. Continuing high incidence rates and frequent familial occurrence of amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan. *Neurology* 1998;50:A173.
15. McGeer PL, Schwab C, McGeer EG, et al. Familial nature and continuing morbidity of the amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism dementia complex of Guam. *Neurology* 1997;49:400-409.
16. Kokubo Y, Kuzuhara S, Narita Y. Geographical distribution of amyotrophic lateral sclerosis with neurofibrillary tangles in the Kii Peninsula of Japan. *J Neurol* 2000;247:850-852.
17. Mimuro M, Kokubo Y, Kuzuhara S. Similar topographical distribution of neurofibrillary tangles in amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex in people living in the Kii peninsula of Japan suggests a single tauopathy. *Acta Neuropathol* 2007;113:653-658.
18. Mimuro M, Kokubo Y, Kuzuhara S. Similar topographical distribution of neurofibrillary tangles in amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex in people living in the Kii peninsula of Japan suggests a single tauopathy. *Acta Neuropathol* 2007;113:715-716.
19. Tomkins J, Banner SJ, McDermott CJ, et al. Mutation screening of manganese superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroreport* 2001;12:2319-2322.
20. Turner BJ, Atkin JD, Farg MA, et al. Impaired extracellular secretion of mutant superoxide dismutase 1 associates with neurotoxicity in familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurosci* 2005;25:108-117.
21. Hadano S, Hand CK, Osuga H, et al. A gene encoding a putative GTPase regulator is mutated in familial amyotrophic lateral sclerosis 2. *Nat Genet* 2001;29:166-173.
22. Yang Y, Hentati A, Deng HX, et al. The gene encoding alsin, a protein with three guanine-nucleotide exchange factor domains, is mutated in a form of recessive amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 2001;29:160-165.
23. Velasco E, Valero C, Valero A, et al. Molecular analysis of the SMN and NAIP genes in Spanish spinal muscular atrophy (SMA) families and correlation between number of copies of cBCD541 and SMA phenotype. *Hum Mol Genet* 1996;5:257-263.
24. Cruts M, Gijssels I, van der Zee J, et al. Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature* 2006;442:920-924.
25. Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, et al. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature* 2006;442:916-919.
26. Greenway MJ, Andersen PM, Russ C, et al. ANG mutations segregate with familial and 'sporadic' amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 2006;38:411-413.
27. Lambrechts D, Storkebaum E, Morimoto M, et al. VEGF is a modifier of amyotrophic lateral sclerosis in mice and humans and protects motoneurons against ischemic death. *Nat Genet* 2003;34:383-394.
28. Forman MS, Mackenzie IR, Cairns NJ, et al. Novel ubiquitin neuropathology in frontotemporal degeneration with valosin-containing protein gene mutations. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65:571-581.
29. Nishimura AL, Mitne-Neto M, Silva HC, et al. A mutation in the vesicle-trafficking protein VAPB causes late-onset spinal muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Hum Genet* 2004;75:822-831.
30. LaMonte BH, Wallace KE, Holloway BA, et al. Disruption of dynein/dynactin inhibits axonal transport in motor neurons causing late-onset progressive degeneration. *Neuron* 2002;34:715-727.
31. Skibinski G, Parkinson NJ, Brown JM, et al. Mutations in the endosomal ESCRTIII-complex subunit CHMP2B in frontotemporal dementia. *Nat Genet* 2005;37:806-808.
32. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2006;314:130-133.
33. Lovestone S, Reynolds CH, Latimer D, et al. Alzheimer's disease-like phosphorylation of the microtubule-associated protein tau by glycogen synthase kinase-3 in transfected mammalian cells. *Curr Biol* 1994;4:1077-1086.
34. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997;276:2045-2047.
35. Zimprich A, Biskup S, Leitner P, et al. Mutations in LRRK2 cause autosomal dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 2004;44:601-607.
36. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998;392:605-608.
37. Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 2003;299:256-259.
38. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science* 2004;304:1158-1160.
39. Ramirez A, Heimbach A, Grundemann J, et al. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 p-type ATPase. *Nat Genet* 2006;38:1184-1191.
40. Jackson GR, Wiedau-Pazos M, Sang TK, et al. Human wild-type τ interacts with wingless pathway components and produces neurofibrillary pathology in *Drosophila*. *Neuron* 2002;34:509-519.
41. Ishihara T, Hong M, Zhang B, et al. Age-dependent emergence and progression of a tauopathy in transgenic mice overexpressing the shortest human tau isoform. *Neuron* 1999;24:751-762.
42. Hasegawa M, Arai T, Akiyama H, et al. TDP-43 is deposited in the Guam parkinsonism-dementia complex brains. *Brain* 2007;130:1386-1394.
43. Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, et al. TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2008;319:1668-1672.

概論

因子から解明される 神経変性疾患の発症基盤

長谷川成人

生命活動を支えるタンパク質は、通常、合成後速やかに本来とるべき正しい構造に折りたたまれ、それぞれ役割を果たす場所に運ばれて機能するが、その寿命を終える前に、何らかの原因で、構造やコンフォメーションに異常が起こる場合がある。通常は分解され、何事も起こらないが、それが中枢神経系において、分解されない構造をもった「アミロイド」に変化した場合、神経変性疾患の原因となる可能性がある。本特集では主要な変性疾患の共通の分子発症基盤としてみえてきたタンパク質の構造変化に焦点を当て、病原タンパク質の発見の経緯や背景から、研究の現状、治療などの最先端のトピックスまでを概説する。

はじめに

神経細胞が徐々に死滅し、認知機能障害、運動障害、行動異常などを引き起こす神経変性疾患は、難病、不治の病とされてきたが、近年、主要な病原因子が明らかとなり、発症機構の解明が進むとともに治療も夢ではない時代に入ってきた。この背景には分子遺伝学や細胞生物学の進歩はもちろんあるが、亡くなられた患者さんの脳を詳細に調べる神経病理学的解析が基盤にあるといっても過言ではない。アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) の神経原線維変化、パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) のレビー小体、ポリグルタミン病の核内封入体など、多くの神経変性疾患では変性する部位の神経細胞やグリア細胞にそれぞれ、疾患に特徴的な異常構造物が出現する (図1)^{1) 2)}。研究者はこの異常構造物を手がかりに原因究明に取り組み、免疫化学やタンパク質化学の技術を駆使して異常構造物の構成成分を明らかにしてきた。家族性疾患患者の遺伝子解析から、蓄積タンパク質をコードする遺伝子に変異が発見され、遺伝子の異常と蓄積病理の直接のつながりが証明された。これによりタンパク質の構造異常が病気を発症する十分条件であることが判明し、病原因子と同定された。さらに細胞モデル、トランスジェニックマウスの作製により、変性する神経細胞内外で起こっている変化が分子レベルで解析され、蓄積タンパク質を標的とした予防や治療についての検討がされている。現在、疾患研究で用いられたプロテオミクスの手法やタンパク質の構造解析、画像解析の手法は、さまざまな基礎研究、また脳科学研究全般に広がっている。

Molecular bases of neurodegenerative diseases

Masato Hasegawa: Department of Molecular Neurobiology, Tokyo Institute of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Organization for Medical Research (東京都精神医学総合研究所分子神経生物学研究チーム)

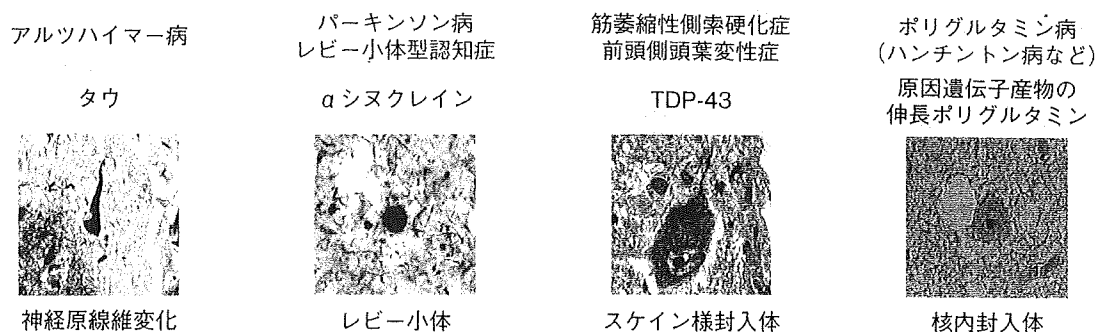


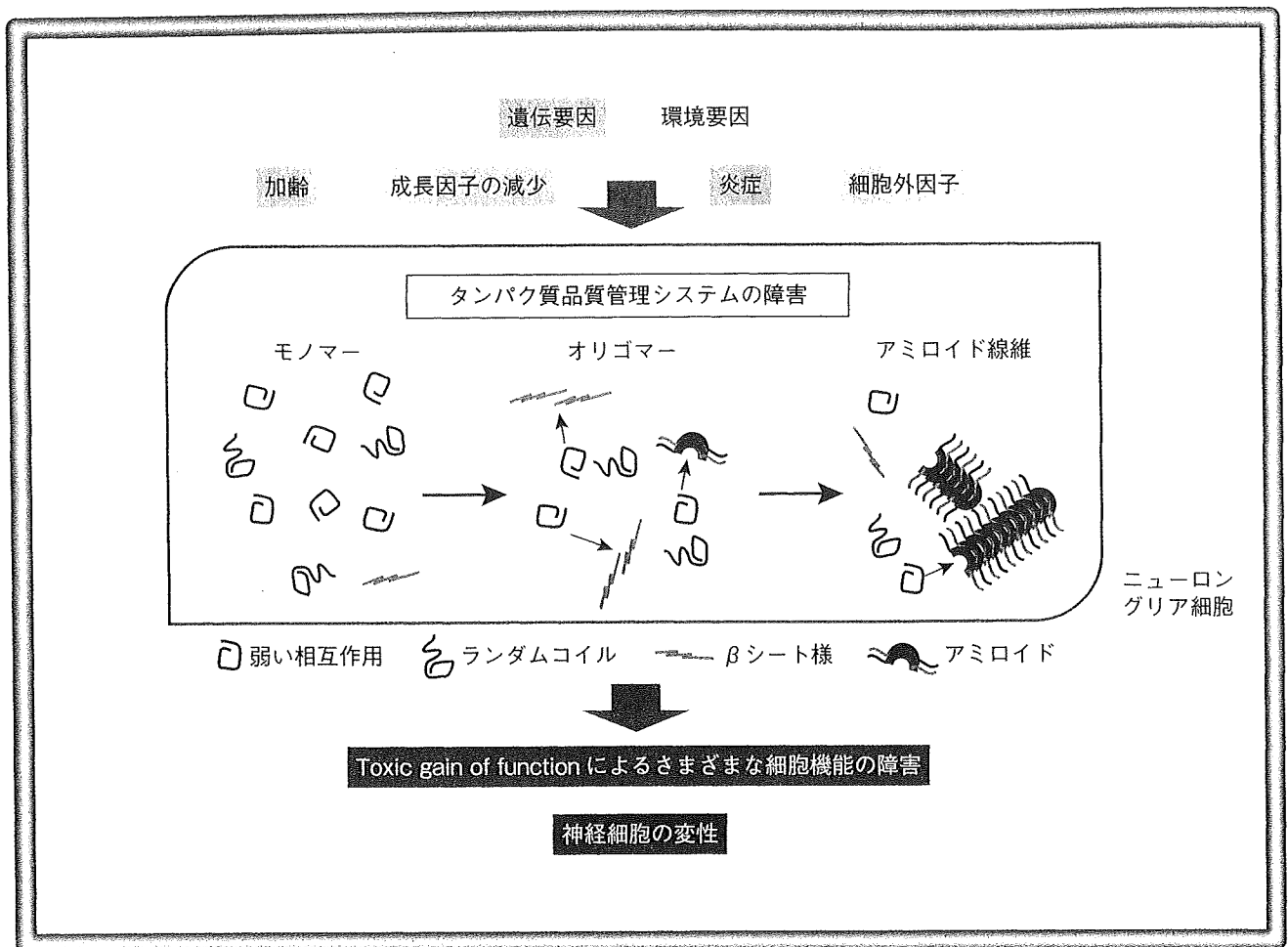
図1 主要な神経変性疾患に認められる細胞内異常構造物とその構成成分

左から、アルツハイマー病の特徴的細胞内構造物である神経原線維変化（リン酸化タウが主成分、図は銀染色）、PDやレビー小体病に認められるレビー小体とレビー突起（リン酸化 α シヌクレインが主要成分、抗リン酸化 α シヌクレイン抗体による免疫染色）、筋萎縮性側索硬化症の脊髄前角細胞に認められるスケイン様封入体（抗TDP-43抗体による免疫染色、文献10より転載）、ハンチントン病にみられる核内封入体（抗ポリグルタミン抗体1C2による免疫染色）（新井哲明先生のご好意による）

本特集では代表的な病原因子—タウ、 α シヌクレイン、TAR DNA binding protein 43 (TDP-43)、ポリグルタミン、プリオン—に焦点を当て、特に細胞内に蓄積するタンパク質を中心にその分子病態、タンパク質の構造変化と変性疾患の発症基盤を中心に概説していただく。

1 変性疾患脳に蓄積するタンパク質の構造異常

神経病理学、病理生化学は実際の患者組織における変化や異常を調べる最もストレートなアプローチといえるが、「死後何時間も経過した組織を調べて何がわかる」、「墓石を調べるようなもの」などの指摘もあった。しかしながら、「墓石」である蓄積タンパク質に次々と変異が発見され、このアプローチが正しかったことが証明された。成功の理由は、蓄積しているタンパク質の構造と深い関係がある。タンパク質は単にゴミのように蓄積しているのではなく、いわゆる「アミロイド」に特徴的なクロス β シート構造をとって蓄積している^{3) 4)}。このため病理構造物は死後の分解などにもあまり影響を受けず、そのままの形で残り、銀や抗体を使って染色をすることにより目に見える形でとらえることができる。特に特異抗体を用いた解析は患者組織における異常病変の分布と変性の関係や、疾患ごとの病態の違いや病変の広がり、臨床との関係などを知るうえできわめて重要である（村山の稿）。研究者はこの異常構造物を手がかりに患者の脳神経細胞で起こっている変化を調べ、それを再現するため、試験管モデル、細胞モデル、動物モデルを作製する。蓄積タンパク質を標的とした予防や治療への取り組みも加速している（高島の稿）。また、新規因子TDP-43の発見をうけ、疾患概念の再構築が進むとともに、孤発性の筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis：ALS）や若年性認知症の病態解明、治療法の開発への期待が高まっている（新井らの稿）。ポリグルタミン病の核内封入体は病理構造物としての歴史が浅いにもかかわらず、よい細胞、動物モデルが構築されたことなどから研究が進んでいる。また酵母のプリオンについてもアミロイド線維の構造とその性質や表現型の違いなどが示され、タンパク質の構造異常と神経変性のメカニズムを考えるうえで多くの示唆を与える（田中の稿）。



概念図 細胞内タンパク質の構造変化と神経変性のメカニズム

細胞内のタンパク質（この場合はαシヌクレインを想定）は、主に3つの構造（弱い相互作用、ランダムコイル、βシート様）を取っている。そこに遺伝要因、環境要因、さらには加齢などのファクターが加わって、細胞内タンパク質品質管理システムに障害が起こり、反応中間体であるオリゴマーの形成を経て、βシート構造をとったアミロイド線維の種が形成される。そしてこれを鋳型に正常分子が構造変化を起こし、アミロイド線維に取り込まれ線維が伸長、増殖する。形成されたアミロイド分子は本来ない性質を獲得し、それが毒性を発揮し、さまざまな機能障害、細胞変性を引き起こすと考えられる

2 細胞内タンパク質の構造変化による変性疾患の発症機構

変性疾患の病原因子であるアミロイド線維はなぜできるのか？ おそらくはアミロイドに変換しやすい配列、構造を有しているタンパク質が、遺伝的背景、環境要因、さらには加齢による変化が加わることにより、コンフォメーション異常を起こすためと考えられる（概念図）。変性疾患の多くは若い時期には起こらず、その発症、進行にはある程度以上の年月の経過を要する。これはタンパク質が構造変化してアミロイド線維を形成するまでの時間、特に、アミロイド線維のもととなる線維の「種」ができるまで時間がかかると考えられる。

遺伝子の異常によって変異タンパク質や過剰産生されたタンパク質が構造変化を起こし細胞内外に蓄積するという直接的な発症機序の他、間接的に蓄積しやすいタンパク質の凝集や構造変化を促進すると考えられる場合がある。プログランニューリンは性分化にかかわる因子と