

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
牟婁病の実態の把握と治療指針作成班

平成 23 年度 ワークショップ 開催報告

牟婁病の実態の把握と治療指針作成班による平成 23 年度 ワークショップを、平成 23 年 9 月 11 日（日曜日）に、愛知県名古屋市中村区の Time Office 会議室にて牟婁病（紀伊 ALS/PDC）の再定義をテーマに開催した。

総演題数は、5 題で、参加者数は 22 名であった。11 日午後 1 時 30 分から始まったワークショップは、活発な討論が行われプログラム通りに進行し、午後 4 時に閉会した。

2012 年 2 月 20 日 研究代表者 小久保康昌 記

古座・古座川・串本地区の ALS・ALS/PD 症例の臨床的研究

紀平為子¹⁾、吉田宗平¹⁾ ¹⁾ 関西医療大学保健医療学部

研究要旨 古座・古座川・串本(K)地区における牟婁病の臨床的特徴を明らかにする事を目的とした。和歌山県内の ALS 登録患者記録から 1950-2009 年間の probable or definite (El Escorial criteria) ALS 患者のうち診断時 K 地区在住者を抽出した。期間中に選択基準に合致した症例は 47 例で、臨床的に ALS 症状のみを呈した例 70%、経過中に認知症・精神症状やパーキンソン症状を呈した例 30%、このうち ALS 症状と PDC を合併した症例は 8%であった。K 地区の症例では ALS 症状のみを呈する例が大半であったが、ALS 症状にパーキンソン症状や認知症を合併する例があり、臨床的に 2 つのタイプが考えられた。

A.研究目的

牟婁病は、紀伊半島南部地域に多発する風土病「足萎え病」とされ、古座・古座川・串本（K）地区と穂原地区が多発地である。臨床症状は、ALS 症状、パーキンソン（P）症状や認知症（D）が知られるが、診断基準はまだない。本研究では、K 地区の牟婁病の臨床症状の特徴を明らかにすることを目的とした。

B.研究方法

和歌山県立医科大学で診断した ALS 登録患者記録から、1950-2009 年間の K 地区出身患者を抽出し臨床症状を検討した。選択基準は、El Escorial criteria に基づき probable or definite ALS 患者で診断当時 K 地区在住者とし、経過中に P 症状や D を呈した症例を含むとした。個人情報やヘルシンキ条約に基づき匿名化し厳重に保護した。

C.研究結果

選択基準に合致した症例は 47 例であった。家族歴を有する例は 13%、P 病を含むと 19%であった。初発症状は、上肢発症者が多く、経過中に上位下位運動ニューロン徴候を呈し、痙性が強い傾向であった。全経過を通して ALS 症状のみを呈した例が 70%、経過中に D や精神症状を呈した例は 23%、P 症状を呈した例は 15%、このうち ALS 症状にパーキンソンニズム認知症複合（PDC）を合併した例は 8%であった。認知症・精神症状は無欲状、意欲低下、保続、強迫観念および記憶障害など前頭側頭葉症状が特徴であった。P 症状で初発し後に ALS 症状が進行した

例、および家系内に ALS や PDC を有する症例は、3 家系 7 例と孤発例 2 例の 9 例であった。

D.考察

K 地区の ALS 症例の検討では、全経過中 ALS 症状のみを呈した例が大半であったが、30%に認知症・精神症状や P 症状の合併を認めた。既報の和歌山県内 ALS 例の検討では、経過中に認められた D 症状 5%、P 症状 6%、家族歴を有する例 6%であり、K 地区では県内例に比し P 症状や D の合併さらに家族歴が多いと考えられた¹⁾。問題点として、本研究は ALS 登録患者からの検討であり P 症状や D のみの症例は含まれず、PDC の集積は不十分である。

E.結論

K 地区の牟婁病の特徴として、ALS 登録症例からの検討では、大半が ALS 症状のみを呈する例だが、ALS にパーキンソン症状や認知・精神症状を呈する例が約 1/3 に認められ、臨床型として 2 つのタイプがあると考えられた。

F.健康危険情報 なし

G.研究発表

1. 論文発表

1) Kihira T, et al. Amyotrophic Lateral Scler. 2005; 6, 155-63.

2. 学会発表

1) T Kihira, et al. 21st International Symposium on ALS/MND. Orlando, USA 11 - 13 December 2010

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）なし

Guam ALS/PD mixed case の疫学像の変遷と疾病学的意義の再評価

報告者氏名 吉田宗平¹⁾

紀平為子¹⁾、上田高志²⁾、上林雄史郎³⁾、八瀬善郎¹⁾

1) 関西医療大学神経病研究センター

2) 上田クリニック、3) 上林クリニック

近年、Guam 島筋萎縮性側索硬化症（ALS）の頻度は、発症・死亡年齢の高齢化と共に 1970 年以降著減したが、パーキンソン痴呆（PD）は、同様に一旦減少したが、なお一定の発病率を保っている。ALS 疫学像の変遷には、1920 年前後の生年コホート効果が強く関与し、1950 年以降生まれの発症はなく、そのため、臨床像は ALS から PD 優位へと変遷していた。しかし、その中で両病型を合併する“mixed case”は、生年や発症年齢に左右されず、25 年間一定の発病率を保ち、偶発的（by chance）な合併ではなく、外因に左右されない ALS、PD 両者の中核的疾患として、その存在意義を今後再検討すべきと思われた。

A. 研究目的

Guam 島に多発する ALS と PD の中には、両者の合併例“mixed case”がある。それが、偶発的な（by chance）ものか、一連のスペクトル中の一病型か、その疾病学的意義を疫学像の変遷から再検討した。

B. 研究方法

本報告では、Ueda (1993)¹⁾が使用した NINCDS Research Center (NIH) 1958-1982 年における登録症例 (ALS 243 例、PD 268 例および mixed case 29 例) 合計 540 例を用いて、年代別・年齢別に、ALS と PD の独立性の検定を Fisher の直接確率法により、また、その関連性の強さを Odd ratio を用い評価した。なお、この期間において、基礎人口は調査期間中央の 1970 年 84,996 人を利用した。

C. 研究結果

ALS および PD の平均年間粗発病率は、1973 年から 1982 年にかけて、両者とも約 1/3 と著明に減少した。しかし、mixed case の発病率は、この 25 年間ほぼ一定で変化はなかった。また、全人口に占める Chamorros 人の割合もほぼ 50%であった。

ALS と PD の独立性検定では、年代別・年齢別ともに、mixed case の存在は偶発的な（by chance）ものではなく、極めて有意な強い関連性を持った事象 ($p < 0.0001$) であることが確認された。また、Odd ratio は年代別では、1960 年 545 から 1980 年 8,191

へと高値で、急上昇を示し、ALS および PD の粗発病率の急激な低下と逆の傾向を示した。年齢別では、Odds ratio は、30 歳代で 3,658 と極めて高値で、40、50 歳代では、194、86 と相対的に低くなった。また、これと対応して、粗発病率は 50 歳を境として、ALS から PD 優位へと変化した。

D. 考察

1970 年以降、Guam 島の ALS/PD は激減し、PD に対して ALS は消滅し、1950 年以降の生まれの発症はないとされる。それには、社会経済的な環境変化による強い生年コホート効果が指摘されているが、なお不明である。その中で mixed case は、少数ではあるが、外因に左右されず、中核的疾患として一定の発病率を維持しており、その存在意義は病因論的にも重要と考えられた。

E. 結論

今後、“mixed case”の中核的疾患としての存在は、生年コホート効果を来す要因や遺伝的感受性と関連から、再検討することが重要と思われた。

文献 1. Ueda T: Possible linkage between amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and parkinsonism· dementia (PD) on Guam: The nosological significance of mixed cases (ALS/PD). Wakayama Med. Rep. 34: 35-51, 1993.

牟婁病における蓄積剖検例の解析 –和歌山、三重症例を統合して–

森本 悟¹⁾、村山 繁雄¹⁾

1) 東京都健康長寿医療センター

紀伊 ALS/PDC において、三重穂原症例群と和歌山 ALS 例との差異が疾患のスペクトラムを検討する上で重要である。今回、タウオパチーの面での更なる検討に加え、A β 、pTDP43、p alpha-synuclein との関連について、検討を進めた。その結果、穂原例と和歌山例を比較した際に、ALS 例のみを比較した場合でさえも、tau の蓄積量は少ない傾向であったが、分布という点では共に広範な広がりを示した。また、特に PDC 例において、特徴的な glia 陽性所見や molecular layer にまで及ぶ高度な tau 陽性所見を示した。老人斑、Lewy 小体に関してはほとんどの症例で発現量少なく、TDP に関しても二次性の蓄積と考えるのが妥当な程度であった。

A. 研究目的

紀伊 ALS/PDC において、三重穂原症例群と和歌山 ALS 例との病理学的差異が疾患のスペクトラムを検討する上で重要である。前回の検討において、ALS/PDC 穂原例 9 例についての病理学的検討がなされた。しかし、検討部位・染色が不十分であり、高齢者ブレインバンクをセントラルラボとして、神経病理所見の再検討及び統合化を行った。今回、タウオパチーの面での更なる検討に加え、A β 、pTDP43、p α -synuclein との関連について、検討を進めた。

B. 研究方法

対象は Kii ALS/PDC (牟婁病)患者 (穂原例：9 例、和歌山/新潟例：8 例、愛知医大例：2 例) における海馬、脊髄及、中心前回 (もしくはその近傍) の 3 部位 (一部中脳/延髄も含む) について、通常染色 (HE,KB)・特殊染色 (GB)・免疫組織化学染色 (使用抗体:ptau: AT-8, A β :A β 11-2, pa-synuclein: psyn#64, pTDP-43: PSer409/410) を用いて検討を行った。倫理規定については当施設基準に従った。

C. 研究結果

Kii number	Age	Interval	Cx	FH	Geograph	Dist	Spina			Hippocampus			Motor/Cortex				
							lumina	AT8	GB	TDP	AT8	GB	TDP	AT8	GB	TDP	
Suzuka			ALS-PDC		hobara		2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Nishinaga			ALS-D		homagawa		2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
09-1	F		PDC		hobara	2R4R	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1
07-1	70F		PDC		hobara	2R4R	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
07-1	60F		PDC-ALS		hobara	2R4R	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
04-1	70F		PDC-ALS		hobara	4R	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
00-2			PDC-ALS		hobara	2R4R	N/E	N/E	N/E	N/E	1	1	1	1	1	1	1
08-1	77M		ALS-D		hobara	2R4R	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
04-3	83F		ALS		hobara	2R4R	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
09-3	70F		ALS		hobara	2R4R	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
09-4	70F		ALS		hobara	2R4R	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
76F	3Y		ALS		ashima		0	0	2	1	2	1	0	0	0	0	0
RS 103	54F	20Y	ALS		kazagawa		1	1	0	2	0	2	2	2	2	2	2
RS 105	81F	17Y	ALS	精神疾患	kazagawa		1	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0
RS 107	43F	6YAM	ALS	母 ALS	hishimoto		1	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0
RS 101	23M	31EM	ALS		hobara		1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
RS 109	39M	61EM	ALS		hishimuro		1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
104	85M	11EM	ALS-D		hishimuro		N/E	0	N/E	0	0	0	2	N/E	0	0	N/E
2997	79F	24F	ALS		erida		N/E	N/E	N/E	0	N/E	0	0	N/E	0	0	N/E
Na/ZL	82M	9Y	ALS		koza		N/E	N/E	N/E	1	N/E	0	1	N/E	0	0	N/E

Dend consensus guideline 0 1-3 4+ more
 CERAD including diffuse plaque 0 1-2 3-5 6+

表.Kii ALS/PDC 例における、病変分布一覧

D. 考察

穂原例と和歌山例を比較した際に、ALS 例のみを比較した場合でさえも、tau の蓄積量は少ない傾向であったが、分布という点では共に広範な広がりを示した。但し、白木らが過去に報告した例を筆頭に、aged-match control に比しては tau が多い印象であった。また、老人斑、Lewy 小体はほとんどの例で少ない傾向であった。pTDP-43 については、通常の ALS での出現量と比較し多いとは言えず、大脳では tau 病変との co-localization も認めるなど、脊髄では primary、大脳では secondary の様相を呈していた。但し、和歌山症例において、標本の固定や経過時間による影響が、特に pa-synuclein 及び pTDP-43 の免疫染色の際には問題となってくるので、種々の異なる抗体を用いるなどして、更なる検討を行う必要がある。

E. 結論

Kii ALS/PDC (牟婁病)の疾患概念を統合すべく、神経病理学的検討を試みた。Tau pathology の発現量は和歌山 ALS 例において少ないものの、分布という観点からは PDC 例との共通項であろう。したがって、tau 病変という観点からは、同一の疾患スペクトラムに含まれる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

特記事項なし

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

特記事項なし

ALS/PDC の再定義 – Consensus Criteria の策定-

小久保康昌¹⁾

三重大学医学部神経内科学講座

研究要旨

牟婁地域以外の ALS/PDC 類似症例の臨床データ蓄積を目的に、スクリーニング用診断基準を策定、公表することを目指す。

A. 研究目的

ALS/PDC のスクリーニング用診断基準を策定、公表することで牟婁地域以外の類似症例の臨床データ蓄積を目的とする。

B. 研究方法

これまでに蓄積された二つの多発地域の ALS/PDC 症例の臨床、病理データから臨床診断に必須条件を抽出しスクリーニング基準を策定する。(倫理面への配慮)本研究は、三重大学医学部倫理委員会において承認されている。

C. 研究結果

スクリーニング基準(案)

1. 臨床症状: ALS、パーキンソニズム、認知症のいずれかで発症し、ひとつもしくは複数の症状を呈する。
2. ALS, パーキンソニズム、認知症を呈する他の疾患を鑑別できる。

支持項目 A. 紀伊半島南部の出身または居住歴。

B. 牟婁病の家族歴。 C. 画像検査で前頭葉 and/or 側頭葉の萎縮または脳血流および糖代謝の低下。 D. 特異な網膜症。注意点: MIBG 心筋シンチは低下する例があり、パーキンソン病との鑑別にはならない。

D. 考察

多発地以外の ALS/PDC 症例を集積することで、紀伊半島以外に存在する類似疾患の臨床像を明らかにできる。

E. 結論

スクリーニング基準を提案した。今後、さらに内容を brush up し、内容を公表する。

F. 健康危険情報: なし

G. 研究発表

1. 論文発表

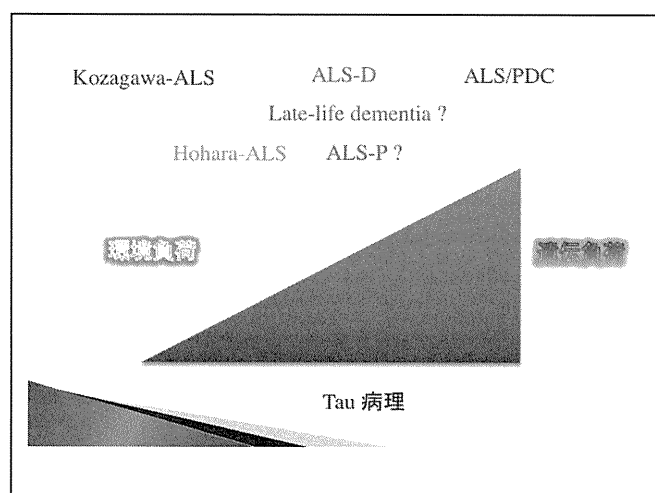
Kokubo et al. Movement Disorders 2011, in press.
Kokubo et al. Parkinsonism and related disorders 2011, in press.

2. 学会発表

Kokubo et al. ICAD, 2011 Paris.

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし



平成 23 年度 班会議 プログラム

○日程：平成 24 年 1 月 8 日（日）10：00～15：30

○会場：愛知県産業労働センター 11 階 1104

（敬称略）

10：00～10：05

開会挨拶

研究代表者 小久保康昌

10：05～10：30

牟婁病研究の現状

葛原茂樹

座長 小久保康昌

鈴鹿医療科学大学

10：30～12：00

I 疫学と環境要因

座長 葛原茂樹

1. ALS 多発地域における栄養摂取を含む食生活関連要因に関する検討

岡本和士 愛知県立大学

2. 古座・古座川・串本地域出身 ALS・PDC 症例における臨床像の特徴と毛髪中の元素濃度の検討

紀平為子 関西医療大学

II 疾患関連遺伝子

座長 辻 省次

3. 牟婁病（紀伊半島 amyotrophic lateral sclerosis /parkinsonism-dementia complex）の候補遺伝子解析

富山弘幸 順天堂大学

4. 紀伊筋萎縮性側索硬化症・パーキンソニズム認知症複合（ALS/PDC）の疾患遺伝子の探索

石浦浩之 東京大学

12：00～13：00

< 昼食 > 事務連絡

13：00～13：40

III Proteinopathy

座長 村山繁雄

5. 牟婁病の免疫組織学的再検討

森本 悟、村山繁雄

東京都健康長寿医療センター

6. 紀伊 ALS/PDC 患者脳に蓄積する α シヌクレイン, TDP-43 の解析

長谷川成人 東京都精神医学総合研究所

13：40～14：20

IV iPS 細胞、治療研究

座長 葛原茂樹

7. 紀伊 ALS/PDC 患者由来 iPS 細胞の培養と運動ニューロンへの分化誘導の試み

広川佳史 三重大学

8. 牟婁病の運動障害と認知機能障害におけるエダラボンを用いた臨床研究

小久保康昌 三重大学

14：20～14：40

< コーヒーブレイク >

14：40～15：25

9. 今後の研究の展望

フリーディスカッション

座長 小久保康昌

15：25～15：30 閉会挨拶

葛原茂樹

牟婁病の実態の把握と治療指針作成班 研究代表者 小久保康昌
三重大学大学院医学系研究科生命医科学専攻神経感覚医学講座神経病態内科学分野
〒514-8507 三重県津市江戸橋 2-174 TEL: 059-231-5107 FAX: 059-231-5082
E-mail: kii-project@clin.medic.mie-u.ac.jp

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
牟婁病の実態の把握と治療指針作成班

平成 23 年度班会議 開催報告

牟婁病の実態の把握と治療指針作成班による平成 23 年度班会議は、平成 24 年 1 月 8 日（日曜日）に、愛知県名古屋市中村区の愛知県産業労働センター11 階会議室にて開催した。

総演題数は、9 題で、参加者数は 30 名であった。8 日午前 10 時から始まった班会議は、活発な討論が行われプログラム通りに進行し、午後 4 時に閉会した。

2012 年 2 月 20 日 研究代表者 小久保康昌 記

ALS 多発地における栄養摂取状況の解明に関する疫学的研究

岡本 和士¹⁾

紀平 為子²⁾、江上いすず³⁾、小久保 康昌⁴⁾、

¹⁾ 愛知県立大学看護学部・疫学

²⁾ 関西医療大学、³⁾ 名古屋文理大学、⁴⁾ 三重大学医学部・神経内科

研究要旨

本研究は、ALS の多発地における食習慣および栄養摂取状況を把握することを目的に 1) 三重県 H 地区の住民を対象に陰膳による栄養調査を実施し食事内容の実態に関する調査と 2) 和歌山県 O 地区にて 60 歳以上の検診参加者を対象に、15 歳頃と現在の食事内容の比較を行った。まず陰膳調査と秤量調査の比較では三大栄養摂取量には差がなかったが、マンガンやアルミニウムのような微量元素は陰膳調査で高値を認めことから、陰膳調査では秤量調査に比べ微量元素など少量の栄養素の測定に有用である知見を得た。三重県 H 地区での対象者ではアルミニウムの摂取量が基準量より高く、加えて干物の摂取が多く、これらの事実を考え合わせると干物が ALS 多発の容疑要因と考えられた。そこで、和歌山県 O 地区にて 60 歳以上の検診参加者を対象に 15 歳頃と現在の干物の摂取状況を調べたところ、現在に比べ、15 歳頃の方が干物の摂取頻度が高く、特に過酸化物質の高い「イワシの丸干し」や「アジの丸干し」の摂取頻度が顕著に高かった。15 歳頃を町内と町外で生活した者の比較では、町内の方が干物の摂取頻度が高く、特に過酸化物質の高い「イワシの丸干し」や「アジの丸干し」の摂取頻度が高かった。本研究では、子供の頃の ALS との発症関連が示唆される過酸化物質を多く含む食品の摂取頻度が多発地とそれ以外の地域で顕著な差が認められたことは、栄養摂取状況の ALS 発症への関与の可能性を推察する知見と考えられた。

A. 研究目的

紀伊半島南部は、神経難病である筋萎縮性側索硬化症と認知症を伴うパーキンソン症候群の多発地帯であることが、以前から知られている。さらに、本地域にはパーキンソン病に似た運動障害と認知症を特徴とするパーキンソン認知症複合と呼ばれる疾患も多く見られる。これまでに飲み水や食べ物などの環境要因に関する調査研究は行われてきたが、未だその原因は不明である。そこで、本研究の目的は、ALS 多発地と知られている三重県 H 地区と和歌山県 K 地区に居住する住民を対象として、食習慣と栄養摂取状況を三重県 H 地区では日常の食事を調べる陰膳による栄養調査方法を用いて、和歌山県 K 地区では 15 歳頃と現在の食物摂取状況のアンケート調査により把握することにある。郵送法によるアンケート調査を行い、食習慣および栄養摂取状況を把握することにある。

B. 研究方法

1. 調査対象および調査方法

1) 三重県 H 地区における陰膳調査

三重県 H 地区に居住する健康な男女 2 名ずつの計 4 名を対象に 2011 年 1 月 14 日から 16 日の 3 日間の秤量調査と陰膳調査を合わせて行った。調査手順は下記のとおりである。

- ① 毎食、調査用に 1 食分多く作る
 - ② 写真（デジカメ）で撮影（秤量法）
 - ③ 食品ごとにビニール袋に入れ、内容をマジックで袋に書く（陰膳法）
 - ④ 食事記録票に内容を転記
 - ⑤ 食事内容の入ったポリ袋を冷凍庫に保存
- 以上、①から⑤までの手順を 3 日間毎食行う。

表1 陰膳法と秤量法の違い

	陰膳法	秤量法
食事量および栄養成分	実測が可能	概算
摂取が同じ	個別算定 栄養成分は違う	一律 栄養成分は同じ

2) 和歌山県K地区での食物摂取状況に関する調査

和歌山県K地区にて60歳以上の高齢者を対象に実施された健康診断の受診者に、子供のころ(15歳頃)および現在の干物に関する食事状況の聞き取り調査を行った。調査内容は、15歳頃と現在の干物全体と干物別の摂取状況、保存方法、摂食時期および入手経路についてたずねた。

C. 研究結果

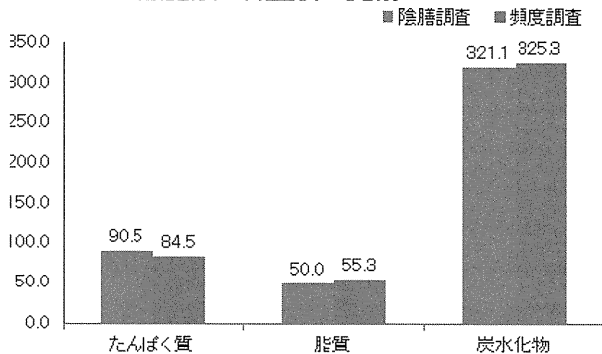
1. 三重県H地区における陰膳調査

(1) 陰膳法と秤量法の比較

① 三大栄養素の比較

三大栄養素摂取量に関しては、両調査法間で有意な差は認められなかった。

陰膳法と秤量法の比較



(2) 栄養成分の比較

秤量法における鉄(0.90)および銅(0.85)の摂取量は陰膳法に比べ過大評価の傾向が、それ以外の微量元素、特にマンガン(1.15)、カドミニウム(2.09)およびアルミニウム(1.78)は過小評価の傾向を認めた。

(3) 対象者の陰膳法による食事内容(表2)

調査対象の12食中7食において高いアルミニウムの摂取量が認められ、特にBを除く3名については昼食、夕食に摂取量が高かった。

表2 対象者の調査日別微量元素摂取量の比較

対象者	マンガン	カドミニウム	総水銀	アルミニウム
	mg	ppm	ppm	mg
A	1.8			
A	2.1			180
A	1.8			28
B	5.6	0.33	0.49	
B	2.3			34
B	2.7	0.18		
C	4.5			
C	5.6			22
C	6.5			97
D	2.5			
D	2.9			328
D	3.1	0.37		18
平均	3.5	0.29	0.49	101

(4) 高アルミ摂取量と摂取食品との関係

魚、特に干物の摂取と高アルミニウムの関係が認められた。

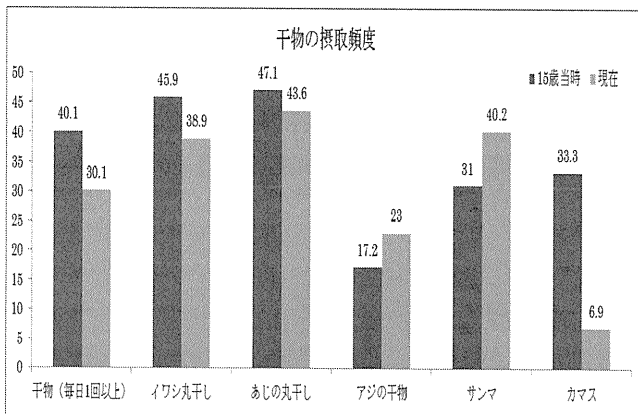
対象者	アルミニウム (mg)	摂取食品
A		ままかりの酢の物
A	180	サンマみりん干し、つばす煮物
A	28	白身魚のフライ
B		アジの干物、刺身
B	34	アジの干物
B		アジの干物、魚のすり身の煮物
C		カツオの生干し
C	22	のり、昆布の佃煮
C	97	カツオの生干し、のり
D		ます甘露煮、小イカの焼き物
D	328	こガツオの干物、おでん(練り物)
D	18	なます(サンマ含む)、

2. 和歌山県 K 地区での食物摂取状況に関する調査

(1) 15 歳頃と現在での干物の摂取頻度の比較

干物を毎日 1 回以上摂取する者の割合に加え、イワシの丸干しやアジの丸干しを摂取する者の割合は現在に比べ 15 歳頃の方が高かった。(表 3)

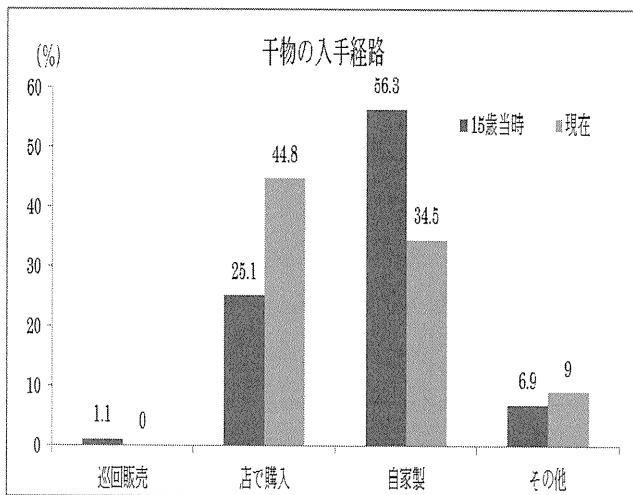
表 3 15 歳頃と現在の干物の種類別摂取頻度の比較



(2) 15 歳頃と現在での干物の入手経路の比較

現在に比べて、15 歳頃自家製の干物を使用していた者の割合は高く、一方店で購入していた者の割合は低かった。(表 4)

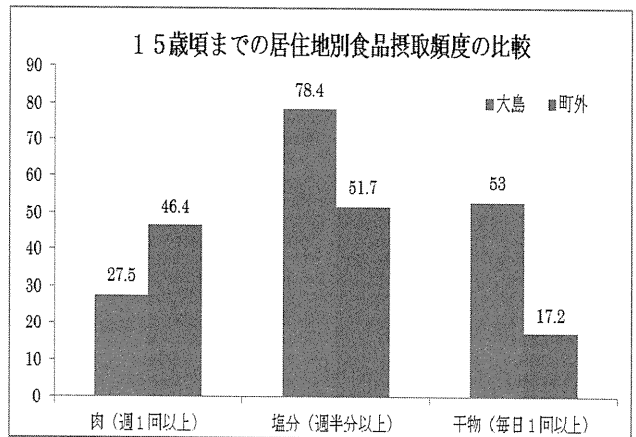
表 4 15 歳頃と現在の干物の入手経路の比較



(3) 15 歳頃の居住場所別干物の摂取頻度

15 歳頃町内に居住していた者は、町外にいた者に比べ、干物を毎日 1 回以上摂取する者に加え、イワシの丸干しやアジの丸干しを摂取する者の割合は高かった。(表 5)

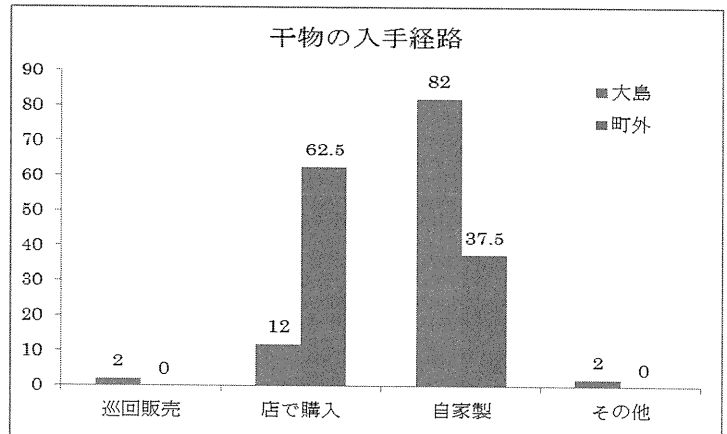
表 5 15 歳頃までの居住地別摂取頻度の比較



(4) 15 歳頃までの居住地別入手経路の比較

町外に比べて、町内では自家製の干物を使用していた者の割合は高く、一方店で購入していた者の割合は低かった。(表 6)

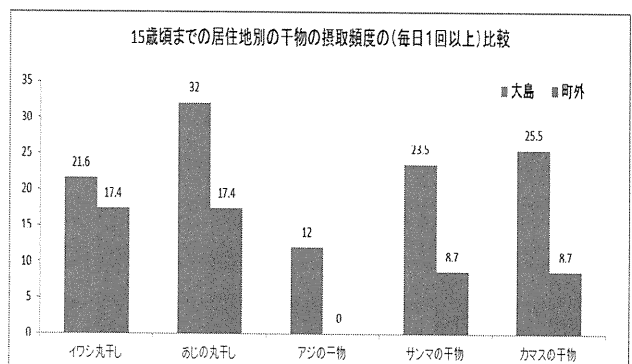
表 6 15 歳頃までの居住地別入手経路の比較



(5) 15 歳頃までの干物の種類別摂取頻度の比較

町外に比べて、町内の者はイワシの丸干しやアジの丸干しを摂取する者の割合は現在に比べ 15 歳頃の方が高かった。(表 7)

表 7 15 歳頃までの居住地別種類別摂取頻度の比較



D. 考察

1. 栄養摂取状況の評価法の比較

本研究において行った陰膳法と秤量法の比較において、三大栄養素の摂取量及びその摂取割合には有意差は認められなかったことから、陰膳法の妥当性が示唆されえた。本結果において、微量元素に関し陰膳法と秤量法に相違が生じ、秤量法鉄(0.90)および銅(0.85)の摂取量は陰膳法に比べ過大評価の傾向が、それ以外の微量元素、特にマンガン(1.15)、カドミニウム(2.09)およびアルミニウム(1.78)は過小評価の傾向を認めた。これらの事実を考え合わせると、食事中の微量元素の評価には、食事内容を一律に評価する秤量法よりも、個別に栄養成分を評価できうる陰膳法が有用であることが認められた。

2. 多発地における食習慣および食事内容の特徴

三重県H地区における陰膳法による栄養調査にて、他の栄養素に比べ、食事中にてWHOの基準よりも高いアルミニウムを摂取する傾向が認められた。その際の食品摂取内容を調べたところ、干物の摂取とほぼ一致していた。さらに摂取している干物には過酸化物価の高いことも認められた。したがって、今回高値が認められたアルミニウム過酸化物価もいずれも神経変性の促進に影響与えることが報告されている。さらに、和歌山県O地区において、15歳頃と現在の干物の摂取頻度を比較した結果、週1回以上干物の摂取頻度が高く、加えて過酸化物価を高く含有する「アジの干物」や「アジの丸干し」の摂取頻度も高かった。さらにこれらの入手経路に関しても、自家製とする者の割合が高かった。

さらに、15歳の頃の居住地が町内と町外で比較した結果、週1回以上干物の摂取頻度、過酸化物価を高く含有する「アジの干物」や「アジの丸干し」の摂取頻度、入手経路が自家製とする者の割合が高かった。筆者らは、神経に対する酸化ストレスの攻撃とその防御のアンバランスがALSの発症と関連することを報告した。高い過酸化物価を含有する干物を多く摂取することにより、神経に対する酸化ストレスが強く影響した可能性も否定できない。したがって、これらの疫学特性を考え合わせると、「干物の摂

取」がこの地域におけるALS多発の容疑要因である可能性が示唆された。

本研究では、一つの多発地の栄養状況の検討による結果あるため、今後さらに妥当性の高い疫学特性の妥当性を得るためには、他の多発地区に加え対照地区との比較検討の必要性が考えられた。

しかし、今回、両地区共通の栄養に関する疫学特性が得られたこと、さらにこの疫学特性が症例対照研究とほぼ一致した結果であったことから、「過酸化物価を多く含有する干物の高い摂取頻度」がALS多発の容疑要因である可能性が示唆された。

E. 結論

今回、両地区共通の栄養に関する疫学特性が得られたこと、さらにこの疫学特性が症例対照研究とほぼ一致した結果であったことから、「過酸化物価を多く含有する干物の高い摂取頻度」がALS多発の容疑要因である可能性が示唆されたことから、多発地に対する発症予防を目的とした栄養学的な介入の必要性が考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Okamoto K, Kihira T, Kondo T, Kobashi G, Washio M, Sasaki S, Yokoyama T, Miyake Y, Sakamoto N, Inaba Y, Nagai M, Nutritional status and risk of amyotrophic lateral sclerosis in Japan, *Amyotroph Lateral Scler.*2007; 8 : 300-304.
2. 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.* 2007; 8 : 150-156.
3. Okamoto K, Kihira T, Kondo T, Kobashi G, v Washio M, Sasaki S, Yokoyama T, Miyake Y, Sakamoto N, Inaba Y, Nagai M, Fruit and

Vegetable Intake and Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Japan, Neuroepi. 2009; 32 : 251-256.

4. Okamoto K, Kihira T, Kondo T, Kobashi G, Washio M, Sasaki S, Yokoyama T, Miyake Y, Sakamoto N, Inaba Y, Nagai M, Lifestyle Factors and Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Case-Control Study in Japan, Ann Epidemiol.2009; 19 : 359-364.

2.学会発表

1. 岡本 和士、紀平為子、小久保康昌、阪本尚正、小橋 元、鷺尾 昌一、三宅 吉博、横山 徹爾、佐々木 敏、稲葉 裕、永井正規. 筋萎縮性側索硬化症発症関連要因解明に関する疫学的研究. 日本疫学会. 2010、札幌.
2. Okamoto K , Kihira T, Predictors of increase in severity among Japanese amyotrophic lateral sclerosis patients by discriminant analysis. 第 22 回 ALS/MND 国際シンポジウム. 2010. Sydney

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

古座・古座川・串本地域出身 ALS・PDC 症例における臨床像の特徴と

毛髪中元素濃度の検討

紀平 為子¹、櫻井 威織¹、吉田 宗平¹、若山 育郎¹、高宮 幸一²、中野 幸廣²、
奥村 良²、森永 聡美³、和田 幸子³、岩井 恵子³、岡本 和士⁴、小久保 康昌⁵、葛原 茂樹^{5,6}
1: 関西医療大学保健医療学部、2: 京都大学原子炉実験所、3: 関西医療大学保健看護学部、4: 愛知県立大学
看護学部、5: 三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学、6: 鈴鹿医療科学大学保健衛生学部

紀伊半島 ALS の臨床的特徴と多発の要因を検討するため、1950-2011 年間の古座・古座川・串本地域出身 ALS 患者を抽出し、臨床像を検討した。さらに ALS 患者と地域住民の血清および中性子放射化分析法による毛髪の元素分析を行い環境要因との関連を検討した。合致する ALS 患者 58 例(男女比 1.32)を認めた。発症年齢は 40 歳代と 60 歳代に 2 峰性のピークを認め、平均発症年齢は近年高齢化を示した。パーキンソン病を含む家族歴を 24.1%に認め、臨床表現型は ALS 症状に認知症や精神症状、パーキンソン症状などを示す例が約 26%と幅広いスペクトラムを示した。元素分析では、ALS 患者と当地域住民に共通して有意な血清 Ca 低値、酸化的ストレスマーカーの高値、毛髪中 Mg 高値を認め、これらは ALS 患者において当地域住民との比較でもより顕著であった。慢性的 Ca 欠乏による体内元素分布の変化、酸化的ストレス増大との関連が推察された。当地域の ALS は臨床像から均一ではない可能性が示唆され、発症には環境要因と遺伝的要因の複合的な関与が推察された。

A. 研究目的

紀伊半島南部では ALS の多発が認められ「紀伊 ALS」として知られるが、均一な一疾患単位かどうかを含めその定義については多くの論議がある¹。これまでの疫学的、環境分析的検討から当地域の ALS 発症には、外因の関与が推察されてきた。一方、家族性 ALS や弧発性 ALS の一部で相次いで遺伝子異常が発見され、ALS 発症に environment-gene interaction が示唆されている。本研究では、紀伊 ALS の臨床的特徴を明らかにし、多発に関連する要因を検討することを目的とした。

B. 研究方法

1. 古座・古座川・串本地域の疫学調査による ALS 患者登録票から 1950-2011 年間の本地域出身 ALS 患者を抽出し、臨床的特徴を検討した。

2. 当地域の環境要因として飲用水中 Ca 低値が示されているが¹、これと患者および住民の血清、毛

髪中元素含量の関連を検討した。本地域出身 ALS 患者から患者訪問時に本人の同意を得て血液、尿、毛髪を採取した。本地域住民として大島住民、対照地域として県北部花園住民から住民健康診断時に血液、尿、毛髪試料を採取した。

3. 毛髪の元素分析は、中性子放射化分析法による定量を行った。放射化分析は京都大学原子炉実験所の研究用原子炉気送管 Pn-1 で熱中性子束を照射した。短寿命核種では 2 分間照射後直ちに測定、長寿命核種は 120 分照射、約 1 ヶ月の冷却後測定した。ゲルマニウム検出器と波高分析器を用いて計測された γ 線スペクトルからピーク面積を Covell 法で算出、標準試料との比較法で定量した。

生体試料採取や臨床・個人情報収集に際して倫理的側面に充分配慮し、文書を用いた説明と本人の自由意志による同意を得てから実施した。本研究は関西医療大学倫理審査委員会承認を得た（10-03）。

C. 研究結果

1. 期間中に当地域出身 ALS 患者 58 例(男性 33、女性 25、男女比 1.32) を認めた。居住期間は、3.4% では居住歴がないか5年未満(5歳までに転出1例、当地域出生1年以内に転出1例)、5年以上19年未満が6.9%、19年以上・26年未満が5.2%、26年以上が84.5%であった。この58症例において、発症時年齢は40歳代(若年発症)と60歳代(高齢発症)に2峰性のピークを示した(図1)。平均発症年齢の年次推移をみると、1950年代の発症例では43歳、1960年代では54.9歳、2000年以降は68.5歳であり、近年、平均発症年齢の著明な高齢化が認められた(図2)。年次による若年発症者と高齢発症者の割合は、1960-69年では若年発症者(30-40歳代とした)の割合は40%であったが、2000-2011年では12.5%と減少し、逆に高齢発症者(60-80歳代とした)の割合は、1960-69年50%から2000-2011年81%へと増加した。孤発例が75.9%、家系にパーキンソン病を含む家族歴を有する例は24.1%であった。臨床症状は、ALS症状のみを呈する症例が約74%、ALS症状に認知症や精神症状、パーキンソン症状などを合併する例が約26%認められた。その内訳は、ALS+認知症5.2%、ALS+何らかの精神症状7%、ALS+パーキンソニズム6.9%、ALS+パーキンソニズム+認知症6.9%であり、家族歴を有する例ではALS/PDCを呈する例が多かった。

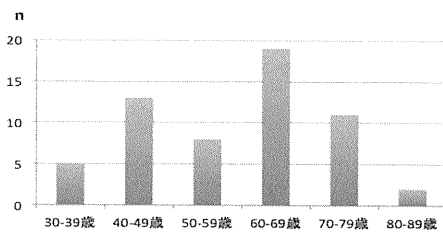


図1. 発症年齢による症例数

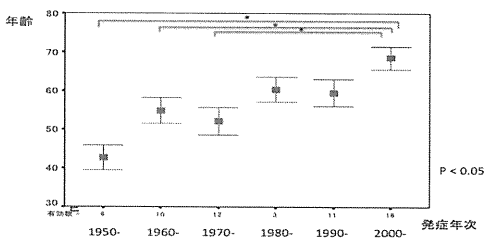


図2. 発症年次による平均発症年齢の推移

2. 住民とALS患者の血清Ca, intact PTH含量

を昨年と同様に測定した。住民、患者に共通して血清Caの低値を認めた。さらに住民ではintact PTH値の増加を認めたが、ALS患者では対照と有意差を認めなかった。

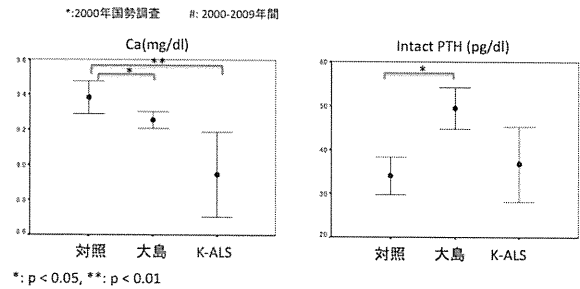


図3. 血清Ca, intact PTH定量

酸化ストレス指標としてCu/Zn比を測定した。当地域住民、ALS患者で対象に比し有意な高値(p<0.05)を認め、ALS患者はさらに当地域住民より有意な高値(p<0.05)を示した。

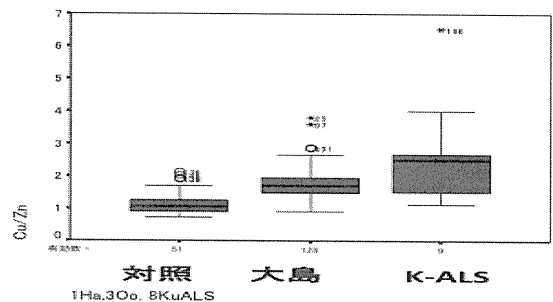


図4. 血清Cu/Zn比の比較

3. 放射化分析による毛髪中元素の定量では、化学的処理をしていない毛髪を検討対象とした。当地域住民である大島住民(27名)、古座・古座川・串本出身ALS患者(6例)、穂原PDC患者(4例)では共通して、対照(12名)に比し有意なMg高値を認めた(図5)。さらに当地域ALS患者では当地域住民に比しても、有意なMg高値を示した(p<0.05)。また、当地域住民ではHg含量が対照に比較して有意な高値(p<0.05)を、Mn含量が高値傾向を認めた。ALS患者では、Mn, Al, Hg含量は症例毎のばらつきが大きかった。血清中のCa, Cu, Zn含量と毛髪中の元素

含量との間に有意な相関関係は認められなかったが、ALS 患者では血清中 Ca、Zn が低値にかかわらず毛髪中の平均 Ca、Zn 含量は対照とほぼ同様のレベルを示し、Mg は有意な高値を示したことが特徴的であった。

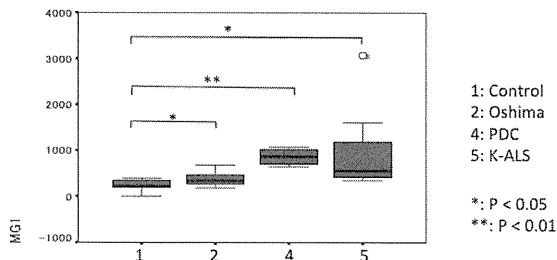


図 5. 放射化分析による毛髪中 Mg 含量

D. 考察

本研究では、1950 年から 2011 年までの古座・古座川・串本地域の ALS 症例の臨床的特徴を検討した。ALS 症状に認知症やパーキンソン症状、精神症状を示すものが約 26%、家系内にパーキンソン病または ALS を有するものが 24%認められた。和歌山県内の全 ALS 症例の検討では、認知症/精神症状の合併 6%、パーキンソン症状を伴う者 5%、家族歴を有する者 3.7%であり、これらに比して当地域の ALS ではいずれも高い値であった²。さらに発症年齢では、若年発症と高齢発症の 2 峰性を示し、近年、若年発症が減少し高齢発症の割合が増加していることが特徴的であった。これらより、本研究の古座・古座川・串本地域の ALS 症例は、幅広いスペクトラムの臨床表現型を示す不均一な疾患群である可能性が推察された。若年発症例や家族歴を有する例が多いことから遺傳的要因の関与が推察されるが、平均発症年齢の高齢化や 1980 年代の発症頻度の低下³からは環境要因の関与が示唆される。穂原地域では ALS が減少し PDC が高頻度にみられること⁴に比較すると、古座・古座川・串本地域では ALS 多発の要因が現在も継続していると考えられた。

環境要因の検討では、当地域の河川、飲用水中の Ca 含量低値が確認された。飲用水中 Ca 低値が人体

に及ぼす影響について検討するために、血清と毛髪の元素分析を行った。血清元素測定では、ALS 患者と当地域住民に共通して対照住民に比し有意な血清 Ca 低値、酸化的ストレスマーカーの高値を認めた。ALS 患者と当地域住民との比較では、ALS 患者でさらに有意な血清 Ca 低値、酸化的ストレスマーカーの高値を示した。この結果はこれまで古座川住民で得られた結果と同様であった⁵。次に毛髪は、体内の金属を蓄積排泄する機能が知られ、毛髪の元素分析は金属曝露の指標として重要である⁶。慢性的低 Ca 状態による有害金属の吸収増加を検討する目的で、当地域住民と ALS 患者、穂原 PDC 患者の毛髪の元素分析を行った。ALS 患者と穂原 PDC 患者に共通して Mg 高値が認められ、ALS 患者では当地域住民よりもさらに高値であった。低 Ca 状態では PTH 分泌亢進により Ca や Mg の骨からの吸収が促進され、腎からの排泄が抑制される⁷。本研究で認められた当地域住民と ALS 患者の毛髪中 Mg 高値は、PTH 高値による体内分布の変化を示している可能性が考えられた⁸。さらに当地域住民では対照に比し有意な Hg 高値が認められた。以上から、慢性的 Ca 欠乏による体内元素分布の変化や有害元素の吸収増加が推察され、これらが酸化的ストレスマーカーの高値と関連する可能性が考えられた。今後さらに食習慣との関連など検討する必要がある。

E. 結論

古座・古座川・串本地域の ALS は不均一な臨床表現型を示し、ALS 発症には環境要因と遺傳的要因の複合的な関与が推察された。今後更に当地域の ALS 患者と地域住民を対象とした検討が必要と考えられた。

- 文献
- 1) 八瀬善郎、他. 医学のあゆみ 1973; 4: 223-229
 - 2) Kihira T, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis 2005; 6: 155-163
 - 3) Yoshida S, et al. J Neurol Sci 1998; 155: 146-155
 - 4) 葛原茂樹. 医学のあゆみ 2010; 235: 731-736
 - 5) 紀平為子、他. 神経内科 2010; 73: 507-512
 - 6) Takeuchi T, et al. J Radioanal Chem 1982; 70:

29-55

7] Houillier P, et al. Nephrol Dial Transplant

2006; 21: 29-32

8] Iwata S, et al. J Clin Endocrinol Metab 2012;

97: 132-137

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

1.特許取得 なし

2.実用新案登録 なし

3.その他 なし

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

（発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入）

1. 論文発表

1) 紀平為子、岡本和士、吉田宗平、若山育郎、吉備登. 神経難病患者・介護者における補完代替医療利用の実態調査。日本補完代替医療学会誌 2011: 8; 11-16.

2. 学会発表

1) 紀平為子、吉田宗平、近藤哲哉、森永聡美、和田幸子、岩井恵子、岡本和士、梶本賀義、近藤智善、小久保康昌、葛原茂樹. 大島地区での ALS 疫学調査-第 1 報-. 第 52 回日本神経学会総会. 2011 年、名古屋.

2) 紀平為子、廣西昌也、小林喜和、吉田宗平、近藤智善、森一郎、村山繁雄. 和歌山県内多発地 ALS における神経原線維変化と老人斑. 第 52 回日本神経病理学会、2011 年、京都.

3) Kihira T, Hironishi M, Kobayashi K, Yoshida S, Kondo T, Mori I, Morimoto S, Murayama S.

Chronological shift in neuropathological findings of patients with ALS in Wakayama

Prefecture on the Kii Peninsula. 22nd

International Symposium on ALS/MND.

Sydney Australia 30 November - 2 December 2011

4) Okamoto K, Kihira T, Kuzuhara S, Kokubo Y.

Predictors of increase in severity among japanese amyotrophic lateral sclerosis patients by discriminant analysis. 22nd International

Symposium on ALS/MND. Sydney Australia 30 November - 2 December 2011

牟婁病（紀伊半島 amyotrophic lateral sclerosis / parkinsonism-dementia complex）の候補遺伝子解析

とみやまひろゆき やましたちから さ さ きりょうげん りげんてつ いまみちようこ ふなやまなが
富山弘幸、山下力¹、佐々木良元²、李元哲³、今道洋子¹、船山学^{1,3}、
みずのよしくに はつとりのぶたか くずはらしげき こくぼやすまさ
水野美邦⁴、服部信孝^{1,3,5}、葛原茂樹⁶、小久保康昌²

1. 順天堂大学脳神経内科,
2. 三重大学神経内科,
3. 順天堂大学老人性疾患・病態治療研究センター,
4. 北里大学神経再生医療学,
5. 順天堂大学神経変性疾患病態治療探索講座,
6. 鈴鹿医療科学大学 保健衛生学部医療福祉学科

研究要旨

〔目的〕牟婁病，紀伊半島の amyotrophic lateral sclerosis / parkinsonism-dementia complex (ALS/PDC) への候補遺伝子異常の関与について検討する。

〔方法〕SCA2 の CAG リピートの中間伸長が，家族性パーキンソン病の発症要因となるのみでなく，amyotrophic lateral sclerosis (ALS) の危険因子となることが最近新たに報告されたため，病理学的に確定診断された 12 例の紀伊半島 ALS/PDC 患者において，PCR 産物をフラグメント解析し，SCA2 の CAG リピートの伸長の長さを解析した。その結果も合わせ，これまでの候補遺伝子解析の結果をまとめた。

〔結果及び考察〕SCA2 の CAG リピートについては，12 例全例で正常であった。これまでの候補遺伝子解析で 26 遺伝子が解析済みであるが，主要な ALS, frontotemporal lobar degeneration (FTLD), パーキンソニズム, シヌクレイノパチー, TDP-43 プロテインパチー, タウオパチーの原因および感受性遺伝子で，異常を特定できていない。しかしながら，牟婁病は家系図上メンデル遺伝にきれいに従わないものの，家族例が多く発症者の家系内集積が強いこと，環境因子として確立したものはないことから，未知の遺伝的因子が強く発症に関わっている可能性が考えられた。また，環境や栄養の劇的な変化とほぼ時期を同じくして ALS が激減していることより，遺伝的因子と環境因子の相互作用について今後も検討していく必要がある。

〔結論〕これまでの候補遺伝子解析では，関与が疑われる遺伝子は特定できていない。次世代シーケンサーをはじめとするテクノロジーの進歩もあり，新しい原因遺伝子が次々に報告されてきているが，候補遺伝子領域だけでなく，全エクソン，全ゲノムの解析の結果などから本疾患の遺伝的因子の全貌が明らかにされていくことが期待される。さらには，グアム島やパプアニューギニアにみられる ALS/PDC ともあわせ，診断基準に基づく疫学調査から，民族や地域特異性，人類遺伝学も考慮した今後のより大規模な解析の成果が期待される。

A.研究目的

牟婁病, 紀伊半島の amyotrophic lateral sclerosis / parkinsonism-dementia complex (ALS/PDC)への候補遺伝子異常の関与について検討する.

B.研究方法

*SCA2*の CAG リピートの中間伸長が, 家族性パーキンソン病の発症要因となるのみでなく, amyotrophic lateral sclerosis (ALS)の危険因子となることが最近新たに報告されたため, 病理学的に確定診断された 12 例の紀伊半島 ALS/PDC 患者において, PCR 産物をフラグメント解析し, *SCA2*の CAG リピートの伸長の長さを解析した. その結果も合わせ, これまでの候補遺伝子解析の結果をまとめた.

(倫理面への配慮)

本研究は, 三重大学, 順天堂大学の倫理委員会の承認に基づき行った. 個人の遺伝情報の扱いに関し, 十分な説明と同意を得た上, 各試料は匿名化, ランダム化して解析を行った.

C.研究結果

*SCA2*の CAG リピートについては, 12 例全例で正常であった.

D.考察

2007 年, *p62/SQSTM1*について直接塩基配列決定法 (Sanger 法) で解析済みであったが, 未報告であり, ALS との関連の evidence も増えてきているため, 今回解析結果報告を追加した. これまでの候補遺伝子解析結果をまとめると, 計 26 個の遺伝子解析で, 主要な ALS, frontotemporal lobar degeneration (FTLD), パーキンソニズム, シヌクレイノパチー, TDP-43 プロテノパチー,

タウオパチーの原因および感受性遺伝子の異常を特定できていない. しかしながら, 牟婁病は家系図上メンデル遺伝にきれいに従わないものの, 家族例が多く発症者の家系内集積が強いこと, 環境因子として確立したものはないことから, 未知の遺伝的因子が強く発症に関わっている可能性が考えられた. また, 環境や栄養の劇的な変化とほぼ時期を同じくして ALS が激減し, 高齢化の中で ALS/PDC の臨床病型もやや変遷してきていることより, 遺伝的因子と環境因子, 加齢因子の相互作用について今後も検討していく必要がある. それらの相互作用に関し epigenetics の evidence も増えてきたため, その一つのアプローチ法として, 紀伊半島 ALS/PDC 症例においても Tau などの主要分子, 主要遺伝子におけるメチル化, 栄養障害特に葉酸欠乏によるメチル化の変化, 加齢によるメチル化の変化などの検討が有用である可能性がある.

E.結論

これまでの候補遺伝子解析では, 関与が疑われる遺伝子は特定できていない. 次世代シーケンサーをはじめとするテクノロジーの進歩もあり, 新しい原因遺伝子が次々に報告されてきているが, 候補遺伝子領域だけでなく, 全エクソン, 全ゲノムの解析の結果などから本疾患の遺伝的因子の全貌が明らかにされていくことが期待される. 遺伝的因子と環境因子の相互作用について今後も検討していく必要がある. さらに, グアム島やパプアニューギニアにみられる ALS/PDC ともあわせ, 診断基準に基づく疫学調査から, 民族や地域特異性, 人類遺伝学も考慮した今後のより大規模な解析の成果が期待される.

F.健康危険情報

特になし

G.研究発表

1. 論文発表

なし

2.学会発表

1) H. Tomiyama, H. Yoshino, K. Ogaki, L. Li, C. Yamashita, Y. Li, M. Funayama, R. Sasaki, Y. Kokubo, S. Kuzuhara, and N. Hattori. *PLA2G6* in patients with Parkinson's disease / frontotemporal type of dementia. (The 12th International Congress of Human Genetics, ICHG and the American Society of Human Genetics, ASHG 61st Annual Meeting. 2011, Montreal, Canada.)

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

1.特許取得：なし

2.実用新案登録：なし

3.その他：なし

紀伊筋萎縮性側索硬化症・パーキンソニズム認知症複合（ALS/PDC）

の疾患遺伝子の探索

辻 省次¹⁾、石浦浩之¹⁾、三井 純¹⁾、福田陽子¹⁾、後藤 順¹⁾
小久保康昌²⁾、葛原茂樹³⁾
日笠幸一郎⁴⁾、吉村淳⁴⁾、斉藤太郎⁴⁾、森下真一⁴⁾
原賢寿⁵⁾、西澤正豊⁵⁾

¹⁾ 東京大学神経内科

²⁾ 三重大学神経内科

³⁾ 鈴鹿医療科学大学保健衛生学部

⁴⁾ 東京大学新領域創成科学研究科

⁵⁾ 新潟大学神経内科

研究要旨

紀伊 ALS/PDC の疾患遺伝子の同定のために、剖検例 7 例について全ゲノム配列解析を行った。Illumina HiSeq2000 を用いて各々 35X~73X の被覆度のデータを取得した。各症例について、約 350~400 個程度のデータベース上に存在しない新規アミノ酸置換と翻訳領域の小欠失・挿入を認めた。全症例に共通するものは存在しなかった。次世代シーケンサーで検出が困難な構造変化変異やリピート伸長変異が存在する可能性があり、今後このような変異の検出方法について検討していく必要がある。また、genetic heterogeneity が存在する可能性も否定できず、genetic heterogeneity を念頭においた解析も今後必要になる可能性がある。

A.研究目的

紀伊 ALS/PDC は、運動ニューロン症状に加えパーキンソニズム、認知症を伴い、病理学的に広範な tau の沈着を認める特徴的な疾患である。家族集積性が認められ、遺伝学的素因が強く発症に関わると推定される。しかし、遺伝形式が必ずしも明確でなく、高齢発症であり phenocopy の存在を完全には除外できず、単一遺伝子疾患とは限らないこと等から、パラメトリック連鎖解析により結論を得ることが困難であった。今回、病理学的に診断が確定した症例 7 例について全ゲノム配列解析を行い、ALS/PDC の疾患遺伝子の探索を行った。

B.研究方法

三重県の紀伊 ALS/PDC の大家系に属する剖検例 2 例と明らかな血縁関係のない 5 剖検例（すべて家族歴あり）から DNA を抽出。Illumina HiSeq2000 を用い、ペアエンド法で 100 塩基長の配列を取得し全ゲノム配列解析を行った。BWA を用いて標準配列（hg19）へのアラインメントを行い、一塩基置換と小欠失・挿入変化を同定した。最近 ALS/FTD の原因として同定された *C9orf72* 内の 6 塩基リピート伸長についてもあわせて解析を行った。

（倫理面への配慮）