

ALS/PDC が発症するという、BMAA の bio-magnification 説を提唱した。BMAA は、AMPA/kainite レセプターを介して運動ニューロンに興奮性毒性を生ずることで神経細胞死を引き起こすとされている。今回の紀伊 ALS/PDC における結果から、少なくとも BMAA が紀伊 ALS/PDC 脳内に蓄積しているという証拠はなく、BMAA が神経変性疾患の普遍的な原因であるとする説に反する。

我が国で食生活や、労働、住環境といった生活環境が大きく変化し、欧米化してきたのは、1960 年代くらいからだと考えられる。ALS が減少した要因を生活環境に求めるとすると、現在 ALS/PDC の好発年齢である 60 歳代、70 歳代の住民においては、少なくとも成人以降に受けた環境の影響が大きいということになる。さらにこれらの環境変化は全国的に生じた現象であることから、この地域の宿主側の脆弱性に作用する要因が含まれているのかもしれない。いずれにしても、ALS の臨床像が数十年の間に変化しうるものであるという事実は、他地域の通常型 ALS においても同様の变化を起こしうる鍵が隠されている可能性が高い。

遺伝要因：家系構造に関する追加データにより、連鎖解析を update した。しかしながら、パラメトリック連鎖解析では、phenocopy や低浸透、genetic heterogeneity の影響を強く受けるため、結果の解釈については慎重になるべきであり、確認を行っていく必要があると考えられた。同一家系に属する発症者については共通する variant を持つ可能性が高いと考えられるため、大家系の発症者 2 名について全ゲノム配列解析を追加した。これにより、疾患に関連した variant を同定できる可能性があると考えている。通常の一塩基置換などでは結論がつかない可能性もあり、structural variant や repeat expansion など、次世代シーケンサーで検出困難な variant の検出も積極的に検討していく必要がある。

エピゲノム解析：MAPT, GSK 遺伝子において

それぞれ 1 箇所ずつ正常対照と比べて ALS もしくは PDC の表現形間で有意差の見られる CpG を同定した。特に MAPT 遺伝子での異常は連続する CpG において共通しており、遺伝子発現変化に与える影響が強いことが想定される。別途行っている解析では、同部位の CpG メチル化低下は下流遺伝子の発現を増加させる可能性が示唆されており、ALS の表現形において MAPT の発現亢進が想定される。

Multiple Proteinopathy: Kii ALS/PDC 患者小脳での広範な AT-8 陽性所見の分布を確認し、これまでに一部の進行性核上性麻痺症例にのみ報告のあるプルキンエ細胞におけるリン酸化タウの蓄積を認めた。また、多彩なグリア病変も合わせて存在することを確認した。②異常蛋白質の組織病理、生化学解析：今回解析した 2 例の PDC 症例(2012-2、2012-3)には、タウと α Syn の病変が確認されたが、TDP-43 の病変は検出できなかった。いずれの症例も神経細胞だけでなく、グリア細胞、特にアストロサイト内の蓄積と思われるタウ病変が共通に観察された。一方、 α Syn の蓄積は神経細胞内に限られているように見えた。

生化学解析から、蓄積タウのバンドパターンは AD 型を示し、3 リPEAT タウと 4 リPEAT タウの両方のアソフォームの蓄積が確認された。組織病理からはアストロサイトなどのグリア細胞内のタウ蓄積が目立つことから、4 リPEAT タウの蓄積が予想されたが、むしろ 3 リPEAT タウのバンドが強く検出された。グリア細胞内に蓄積するタウが 3 リPEAT タウを含むかどうかはアイソフォーム特異抗体などを用いて解析できれば明確になると思われるが、今回、3 リPEAT タウ特異抗体(RD3)、4 リPEAT タウ特異抗体(RD4)は、いずれもどの病変も染色せず、明らかにすることはできなかった。今後組織に様々な処理を施して、抗体のエピトープ露出した後で解析する必要があると思われる。

今回解析した組織には TDP-43 病変が認められなかった。一方、2 例とも α Syn 病変が側頭様皮

質だけでなく、脊髄の神経細胞にも強く検出された。またタウ病変は2例とも皮質に強く検出されたが、2012-3の脊髄には病変はごくわずかであった。以上のことは、解析部位の問題もあるかもしれないが、本症例に関しては、タウと α Synの異常病変が臨床症状と関係していて、特にリン酸化 α シヌクレインの神経細胞内蓄積が脊髄の主要な病変である可能性が高いと考えられた。

iPS 細胞研究: 患者2例より皮膚由来の線維芽細胞を樹立し、その細胞を使ってiPS細胞樹立を行った。iPS細胞樹立の効率は特に健常者と変わりはない。この結果より、この疾患の異常はiPS細胞誘導や細胞のリプログラミングには影響を与えないことが示唆された。iPS細胞から運動ニューロンへの分化誘導は、理化学研究所より譲渡された正常ヒトiPS細胞を用いて、*Nat Protoc.* 2009 ; 4(9): 1295–1304.にあるプロトコールに沿って行い、形態的および分化マーカーの発現から運動ニューロンへの分化が確認された。しかし患者由来のiPS細胞からは神経細胞様の形態を持つものが誘導されたが、運動ニューロンの分化マーカー発現は認められなかった。

臨床研究: 紀伊ALS/PDCの、とくに意欲低下を主体とする認知症症状に対する効果について注目した。症例2で歩行や動作、意欲の改善、症例1で発語量の増加や受け答えの改善と言った反応が見られた。症例3は不変、症例4,5は、易怒性、性的逸脱等があり投与、約3ヵ月で中止した。少数例での検討ではあるが、比較的軽症の患者ではある程度の効果が期待できる可能性がある。

E. 結論

牟婁病として包含されてきたALSの一部にC9orf72変異例が存在することが明らかとなった。牟婁病のheterogeneityを証明する重要な発見であった。1960年代に比較して現在、紀伊半島南部地域において食生活の欧米化、食品調達の広域化、重労働など身体負荷の軽減など食・生活習慣に著明な

変化があることが確認された。これらがALSの危険因子とされる酸化ストレスや外傷を軽減する要因として作用した可能性が考えられるが、その機序について今後さらに検討が必要である。栄養状況が改善した事実を鑑みると、栄養摂取状況の変化がALS発症頻度の低下に寄与した可能性が示唆された。今後、この寄与の蓋然性を検討するためには発症年齢および出生年別の検討を行うことが必要である。紀伊ALS/PDC(牟婁病)脳における神経毒BMAAの解析をおこなった。紀伊ALS/PDCでのBMAAの神経毒説は、否定的である。次世代シーケンサーを用いた大家系の解析では、さらに検出条件を検討して原因遺伝子に迫る予定である。MAPT遺伝子のCpGアイランドにおいてALSの表現形とPDCの表現形で正常コントロールとの比較においてメチル化に違いを認める部位を同定した。小脳におけるタウ病理の特徴を明らかにした。2例のPDC患者(2012-2、2012-3)の脳皮質、胸髄にタウ、 α Synの蓄積が検出されたが、TDP-43の蓄積は確認できなかった。いずれの症例も神経細胞だけでなく、グリア細胞、特にアストロサイト内の蓄積と思われるタウ病変が共通に観察され、リン酸化 α Synの蓄積も神経細胞内に共通に観察された。生化学解析から、蓄積タウのバンドパターンはAD型を示し、6種類のアソフォームの蓄積が確認された。また、 α SynのバンドパターンはDLBのそれと同様と思われた。患者2例からiPS細胞を樹立した。運動ニューロンへの分化誘導が困難な場合、誘導がより容易なドーパミン産生ニューロンを用いて実験を行う必要がある。Muse細胞の培養系の確立が必要である。牟婁病の病態に酸化ストレス、ニトロ化ストレスが関与しているという前提で、フリーラジカルスカベンジャーの臨床研究を行った。病状が軽度の症例では、エダラボンが有効であったが、重症例では、興奮性や性的逸脱といった陽性症状が見られた。軽症例を対象とした多数例での長期的なQOL改善効果等についての検討が必要である。今後、さらに環境因子、遺伝素因を含めた病態解明とともに、iPS細胞を用いた新規治療薬開発が望まれる。

F.健康危険情報

エダラボン臨床研究において、進行例で高度の認知症例では、易怒性や性的逸脱といった興奮症状を認めた。

G.研究発表

1. 論文発表

1. T Kihira, S Yoshida, T Kondo, et al. An increase in ALS incidence on the Kii Peninsula, 1960-2009: A possible link to change in drinking water source. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 2012; 13: 347-350
2. Ogaki K, Li Y, Atsuta N, Tomiyama H, Funayama M, Watanabe H, Nakamura R, Yoshino H, Yato S, Tamura A, Naito Y, Taniguchi A, Fujita K, Izumi Y, Kaji R, Hattori N, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research (JaCALS). Analysis of C9orf72 repeat expansion in 563 Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2012;33:2527.e11-6.
3. Ando M, Funayama M, Li Y, Kashihara K, Murakami Y, Ishizu N, Toyoda C, Noguchi K, Hashimoto T, Nakano N, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ogaki K, Yamashita C, Yoshino H, Hatano T, Tomiyama H, Hattori N. *VPS35* mutation in Japanese patients with typical Parkinson disease. *Mov Disord* 2012;27:1413-7.
4. Ogaki K, Li Y, Takanashi M, Ishikawa K, Kobayashi T, Nonaka T, Hasegawa M, Kishi M, Yoshino H, Funayama M, Tsukamoto T, Shioya K, Yokochi M, Imai H, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Tomiyama H, Hattori N. Analyses of the *MAPT*, *PGRN*, and *C9orf72* mutations in Japanese patients with FTL, PSP, and CBS. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:15-20.
5. 富山弘幸. パーキンソン病の発症に遺伝子の関与はあるのか? : あなたも名医! パーキンソン病Q&A version 2. 日本医事新報 jmed mook第23号 2012;23:17-24.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Kokubo Y, Taniguchi A, Hasegawa M, Hayakawa Y, Morimoto S, Yoneda M, Hirokawa Y, Shiraishi T, Saito Y, Murayama S, Kuzuhara S. α -Synuclein Pathology in Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism Dementia Complex in the Kii Peninsula, Japan. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012;71:625-30.
11. Kokubo Y, Nomura Y, Morimoto S, Kuzuhara S. Cardiac (123)I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy in patients with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula, Japan. *Parkinsonism and Related Disorders* 18 (2012) 306-308
12. Naruse H, Takahashi Y, Kihira T, Yoshida S, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ishiura H, Amagasa M, Murayama S, Tsuji S, Goto J. Mutational analysis of familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis with OPTN mutations in

- Japanese population. *Amyotroph Lateral Scler.* 13:562-566, 2012
13. Tameko Kihira, S Yoshida, T Kondo, K Iwai, S Wada, S Morinaga, Y Kazimoto, T Kondo, K Okamoto, Y Kokubo, S Kuzuhara. An increase in ALS incidence on the Kii Peninsula, 1960-2009: A possible link to change in drinking water source. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 2012; 13: 347-350
 14. Kuzuhara S, Kokubo Y. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism Dementia Complex in the Kii Peninsula of Japan (Muro disease): a review w on recent research and new concept. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and the frontotemporal dementias*. Oxford University Press, Ed. By Michael J. Strong 2012, pp39-54.
 15. Ishiura H, Takahashi Y, Mitsui J, Yoshida S, Kihira T, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ranum LP, Tamaoki T, Ichikawa Y, Date H, Goto J, Tsuji S. C9ORF72 repeat expansion in amyotrophic lateral sclerosis in the Kii peninsula of Japan. *Arch Neurol* 2012;69:1154-8.
 16. Majounie E, Renton AE, Mok K, Dopper EG, Waite A, Rollinson S, Chiò A, Restagno G, Nicolaou N, Simon-Sanchez J, van Swieten JC, Abramzon Y, Johnson JO, Sendtner M, Pampillet R, Orrell RW, Mead S, Sidle KC, Houlden H, Rohrer JD, Morrison KE, Pall H, Talbot K, Ansorge O; Chromosome 9-ALS/FTD Consortium; French research network on FTLD/FTLD/ALS; ITALSGEN Consortium, Hernandez DG, Arepalli S, Sabatelli M, Mora G, Corbo M, Giannini F, Calvo A, Englund E, Borghero G, Floris GL, Remes AM, Laaksovirta H, McCluskey L, Trojanowski JQ, Van Deerlin VM, Schellenberg GD, Nalls MA, Drory VE, Lu CS, Yeh TH, Ishiura H, Takahashi Y, Tsuji S, Le Ber I, Brice A, Drepper C, Williams N, Kirby J, Shaw P, Hardy J, Tienari PJ, Heutink P, Morris HR, Pickering-Brown S, Traynor BJ. Frequency of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2012;11:323-30.
 17. Naruse H, Takahashi Y, Kihira T, Yoshida S, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ishiura H, Amagasa M, Murayama S, Tsuji S, Goto J. Mutational analysis of familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis with OPTN mutations in Japanese population. *Amyotroph Lateral Scler* 2012;13:562-6.
 18. Kai H, Shin RW, Ogino K, Hatsuta H, Murayama S, Kitamoto T. Enhanced antigen retrieval of amyloid β immunohistochemistry: re-evaluation of amyloid β pathology in Alzheimer disease and its mouse model. *J Histochem Cytochem.* 2012 Oct;60(10):761-9.
 19. Ishiura H, Sako W, Yoshida M, Kawarai T, Tanabe O, Goto J, Takahashi Y, Date H, Mitsui J, Ahsan B, Ichikawa Y, Iwata A, Yoshino H, Izumi Y, Fujita K, Maeda K, Goto S, Koizumi H, Morigaki R, Ikemura M, Yamauchi N, Murayama S, Nicholson GA, Ito H, Sobue G, Nakagawa M, Kaji R, Tsuji S. The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement. *Am J Hum Genet.* 2012 Aug 10;91(2):320-9.
 20. Saito Y, Inoue T, Zhu G, Kimura N, Okada M, Nishimura M, Kimura N, Murayama S, Kaneko S, Shigemoto R, Imoto K, Suzuki T. Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated channels: a potential molecular link between epileptic seizures and A β generation in

- Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2012 Oct 3;7:50.
21. Tsuji H, Arai T, Kametani F, Nonaka T, Yamashita M, Suzukake M, Hosokawa M, Yoshida M, Hatsuta H, Takao M, Saito Y, Murayama S, Akiyama H, Hasegawa M, Mann DM, Tamaoka A. Molecular analysis and biochemical classification of TDP-43 proteinopathy. *Brain.* 2012 Nov;135(Pt 11):3380-91.
 22. Kakuda N, Akazawa K, Hatsuta H, Murayama S, Ihara Y; The Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Suspected limited efficacy of γ -secretase modulators. *Neurobiol Aging.* 2013 Apr;34(4):1101-1104.
 23. Murayama S, Saito Y. [Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis in relation with pathological pattern of propagation]. *Rinsho Shinkeigaku.* 2012;52(11):1066-7.
 24. Hasegawa M, Nonaka T, Suzukake M, Tsuji H, Tamaoka A, Yoshida M, Murayama S, Arai T, Akiyama H. [Prion-like protein propagation in neurodegenerative diseases]. *Rinsho Shinkeigaku.* 2012;52(11):1325-6.
 25. Kokubo Y, Nomura Y, Morimoto S, Kuzuhara S. Cardiac ^{123}I -meta-iodobenzylguanidine scintigraphy in patients with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula, Japan. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:306-8.
 26. Kokubo Y, Taniguchi A, Hasegawa M, Hayakawa Y, Morimoto S, Yoneda M, Hirokawa Y, Shiraishi T, Saito Y, Murayama S, Kuzuhara S. α -Synuclein pathology in the amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism dementia complex in the Kii Peninsula, Japan. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012 Jul;71(7):625-30.
 27. Kamiya H, Murayama S, Funabe S, Saito Y, Fukuda T. [An 87-year-old Man with Mild Cognitive Impairment, Accompanying Possible Drug-induced Parkinsonism]. *Brain Nerve.* 2012 Dec;64(12):1435-42.
 28. Tuiji H, Iguchi Y, Furuya A, Kataoka A, Hatsuta H, Atsuta N, Tanaka F, Hashizume Y, Akatsu H, Murayama S, Sobue G, Yamanaka K. Spliceosome Integrity is Defective in the Motor Neuron Diseases ALS and SMA. *EMBO Mol Med.* 2012 Dec 19.
 29. Tsuji H, Arai T, Kametani F, Nonaka T, Yamashita M, Suzukake M, Hosokawa M, Yoshida M, Hatsuta H, Takao M, Saito Y, Murayama M, Akiyama H, Hasegawa M, Mann DMA, Tamaoka A (2012). Molecular analysis and biochemical classification of TDP-43 proteinopathy. *Brain* 135: 3380–3391.
 30. α -Synuclein pathology in the amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism dementia complex in the Kii Peninsula, Japan. Kokubo Y, Hirokawa Y, Shiraishi T, Kuzuhara S. *ほかに J Neuropathol Exp Neurol.* 2012 Jul;71(7):625-30.
- ## 2. 学会発表
1. T Kihira, I Sakurai, S Yoshida, et al. Neutron activation analysis for trace elements in scalp hair from ALS patients and residents of the Kii Peninsula, Japan. 23rd International symposium on ALS/MND, Chicago, USA, 5 December-7 December 2012.
 2. 紀平為子、櫻井威織、吉田宗平、他. 多発地 ALS・PDCの環境要因の検討—放射化分析による毛髪中元素濃度定量—. 第53回神経学会総会、東京、2012年 5月
 3. H. Tomiyama, H. Yoshino, K. Ogaki, L. Li, C. Yamashita, Y. Li, M. Funayama, R. Sasaki, Y. Kokubo, S. Kuzuhara, and N. Hattori. Mutation analysis for *PLA2G6* in patients with Parkinson's disease / frontotemporal type of

- dementia. (17 Jun, 2012. Movement Disorders, Dublin, Ireland)
4. H. Tomiyama, C. Yamashita, R. Sasaki, Y. Li, M. Funayama, N. Hattori, S. Kuzuhara, and Y. Kokubo. No association between *ATXN2* (*SCA2*) CAG repeat expansion and amyotrophic lateral sclerosis /parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula, Japan. (7 Nov, 2012. The American Society of Human Genetics, ASHG 62nd Annual Meeting. San Francisco, USA)
 5. 石井英子、藤原奈佳子、岡本和士: ALS 機能評価スケールと骨量計を用いた在宅療養ALS患者評価. 日本公衆衛生学会.2012. 山口
 6. 石井英子、藤原奈佳子、岡本和士. 在宅療養におけるALS患者の嚥下状況とALS機能評価スケールとの関連、日本疫学会. 2013、大阪.
 7. 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. 2013、大阪.
 8. Okamoto K , Kihira T, Was dried fish a trigger of high-incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Kii peninsula, Japan?. 第23回ALS/MND国際シンポジウム. 2013. Chicago.
 9. Shigeki Kuzuhara、 Yasumasa Kokubo. Changing patterns of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and parkinsonism-dementia complex (PDC) of the Kii peninsula in Japan. 13th Asian Oceanian Congress of Neurology.2012.6.4-8. Melbourne, Australia
 - 10.Satoru Morimoto,Yasumasa Kokubo, Masato Hasegawa, Shigeki Kuzuhara,Shigeo Murayama. Immunochemical Study Western blotting of tauopathy in ALS/ Parkinson Dementia Complex (PDC), Kii ,Japan. AANP.2012.6.21-24.Chicago, USA
 11. Yasumasa Kokubo, Akira Taniguchi, Masato Hasegawa, Yuma Hayakawa, Satoru Morimoto, Misao Yoneda, Yoshihumi Hirokawa, Taizo Shiraiishi, Yuko Saito, Shigeo Murayama, Shigeki Kuzuhara. Alfa-Synuclein pathology of amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex in the Kii Peninsula, Japan. The 8th International Conference on Frontotemporal dementias, Manchester, UK, 2012.
 12. 石浦浩之、小久保康昌、三井純、福田陽子、日笠幸一郎、吉村淳、斉藤太郎、森下真一、豊田敦、原賢寿、西澤正豊、葛原茂樹、後藤順、辻省次. 紀伊筋萎縮性側索硬化症・パーキンソンニズム認知症複合 (ALS/PDC) の全ゲノム配列解析による疾患遺伝子の探索。日本神経学会学術大会、2012年5月、東京。
 13. Morimoto S, Kokubo Y, Hasegawa M, Shigeki K, Murayama S: Immunohistochemical study and western blotting of tauopathy in amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/ parkinson dementia complex (PDC), Kii, Japan. JNEN 2012 [Annual Meeting of the American Association for Neuropathologists, Cicago]
 14. Murayama S, Morimoto S, Kokubo Y, Kihira T, Yoshida Y, Yoshida M, Takahashi H, Kuzuhara S: Establishment of pathology center for amyotrophic lateral sclerosis/parkinson disease complex in Kii Peninsula. The Journal of the Alzheimer's Association, 2012 [Alzheimer's Association Internatinal Confernce 12th, Vanccouver].
 15. Hasegawa M, et al (2012) Molecular analysis and biochemical classification of TDP-43 proteinopathy. The 8th International Conference on Frontotemporal Dementias, Manchester 2012/09/05.
 16. Nonaka T, et al (2012) Intracellular seeding model reproduces characteristic feature of affected neurons in TDP-43 proteinopathy. The 8th International Conference on Frontotemporal Dementias, Manchester 2012/09/05.

17. Masuda-Suzukake M, Hosokawa M, Nonaka T, Hasegawa M (2012) Inoculation of recombinant alpha-synuclein fibrils can induce alpha-synuclein pathology in wild-type mice. The 8th International Conference on Frontotemporal Dementias, Manchester 2012/09/05. <http://www.igakuken.or.jp/research/topics/2012/0908.html>
18. 江良 択実 ES/iPS細胞の分化と臨床への応用 第115回 日本小児科学会学術集会 総合シンポジウム2 iPS細胞を利用した研究の展開 福岡 2012年4月20日
19. 2. 江良 択実 iPS細胞研究の進展 第28回 日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 特別講演 福岡 2012年4月21日
20. 3. 江良 択実 初心者でも簡単。センダイウイルスベクターを使った外来因子フリー疾患由来iPS細胞の樹立とその応用 第11回 日本再生医療学会総会 ランチョンセミナー 横浜 2012年6月13日
21. 4. Era, T. Study for iPS cells derived from intractable diseases 第18回日本遺伝子治療学会、Corporate Seminer II、熊本、2012年6月28日
22. 5. Era, T. Studying the intractable diseases using pluripotent stem cells 第18回日本遺伝子治療学会、Symposium III、熊本、2012年6月29日

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得

1) 神経変性疾患関連タンパク質の不溶性凝集体の増幅方法, 野中隆, 増田雅美, 山下万喜子, 秋山治彦, 長谷川成人,

国際出願番号 PCT/JP2012/062794

国際出願日 2012/05/18

2. 実用新案登録 なし

3. その他

2012年9月、英国科学雑誌「Brain (ブレイン)」での論文発表について、東京都広報部よりプレスリリースすると共に、東京都医学総合研究所のホームページにて成果の概要を掲載。

Ⅱ. 分担研究報告

平成 24 年度 班会議 プログラム

○日程：平成 25 年 1 月 5 日（土）10：00～15：40

○会場：愛知県産業労働センター 9 階 907

（敬称略）

10：00～10：05

開会挨拶

研究代表者 小久保康昌

10：05～11：05

ミニシンポジウム 牟婁病の中の C9orf72 変異

座長 小久保康昌

1. 紀伊半島の 9p-linked ALS/FTD

石浦浩之、辻 省次 東京大学

2. C9ORF72 遺伝子の異常伸張を有する紀伊 ALS2 症例の臨床的特徴について

紀平為子 関西医療大学

3. C9orf72 repeat expansion を伴った紀伊 ALS の一自験例の臨床的特徴について

吉田宗平 関西医療大学

4. 三重県 ALS/FTD 患者における C9orf72 遺伝子変異

富山弘幸 順天堂大学

11：05～12：05

I 環境要因

座長 葛原茂樹

5. 紀伊半島南部 ALS 多発地域における栄養摂取量の継時的変化に関する検討

岡本和士 愛知県立大学

6. 紀伊半島南部 ALS 多発地域における生活・食習慣の変化に関する検討

紀平為子 関西医療大学

7. 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（牟婁病：Kii ALS/PDC）

における脳内 BMAA の解析 小久保康昌 三重大学

12：05～13：00

< 昼食 > 事務連絡

13：00～13：40

II 疾患関連遺伝子

座長 辻 省次

8. 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、辻 省次 東京大学

9. エピゲノム解析を通じた三重県南部に多発する家族性認知症-パーキンソン症候群の病態解析

岩田 淳 東京大学

13：40～14：20

III Proteinopathy

座長 村山繁雄

10. 紀伊半島における筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合（Kii ALS/PDC、牟婁病）における小脳の免疫組織化学的検討

森本 悟、村山繁雄 東京都健康長寿医療センター

11. 患者脳に蓄積する異常蛋白質の組織病理、生化学解析

長谷川成人 東京都医学総合研究所

IV iPS 細胞、治療研究

座長 葛原茂樹

12. 三重県南部に多発する家族性認知症-パーキンソン症候群からの iPS 細胞の樹立
江良択実 熊本大学
13. 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

15 : 20~15 : 35

14. 今後の研究の展望 フリーディスカッション 小久保康昌

15 : 35~15 : 40 閉会挨拶 葛原茂樹

三重県南部に多発する家族性認知症-パーキンソン症候群
発症因子の探索と治療介入研究班 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臨床医学系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.mie-u.ac.jp

班会議議事録

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
三重県南部に多発する家族性認知症・パーキンソン症候群 発症因子の探索と治療介入研究班

平成 24 年度班会議 開催報告

三重県南部に多発する家族性認知症・パーキンソン症候群 発症因子の探索と治療介入研究班による平成 24 年度班会議を、平成 25 年 1 月 5 日（土曜日）に、愛知県名古屋市中村区の愛知県産業労働センター9 階会議室にて開催した。演題数は、ミニシンポジウム（牟婁病の中の C9orf72）4 題、一般演 10 題で、参加者数は 30 名であった。5 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。

平成 25 年 2 月 5 日 研究代表者 小久保康昌 記

C9ORF72 遺伝子の異常伸長を有する紀伊 ALS 2 症例の臨床的特徴について

きひらためこ よしだそうへい かじもとよしのり いしぐちひろし ひろにしまさや さかもとしげる こくぼやすまさ くずはらしげき
○紀平為子¹、吉田宗平¹、梶本賀義²、石口宏³、廣西昌也⁴、坂本繁⁵、小久保康昌⁶、葛原茂樹⁷、
いしうちひろゆき つじしょうじ
石浦浩之⁸、辻省次⁸

1: 関西医療大学保健医療学部、2: 新宮市立医療センター、3: 和歌山県立医大附属病院紀北分院内科、4: 和歌山県立医大神経内科、5: くしもと町立病院、6: 三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学、7: 鈴鹿医療科学大学保健衛生学部、8: 東京大学大学院医学研究科神経内科学

研究要旨： 北欧の ALS-FTD 家系から新たな原因遺伝子 C9ORF72 が発見された。ALS 多発地である紀伊半島串本出身者からも本遺伝子 GGGGCT repeat の異常伸長を呈する 3 例が発見された。その内の 2 例の臨床症状を報告した。症例は下垂足で発症、上位下位運動ニューロン徴候を呈し、認知症やパーキンソン症状、小脳症状は認めなかった。EMG で neurogenic pattern、頭部 MRI で明らかな萎縮を認めず、典型的な ALS の臨床経過を呈した。紀伊 ALS は heterogenous な症例を包含すると推察されるが、C9ORF72 遺伝子異常は当地多発の一つの原因と考えられた。

A. 研究目的

ALS-FTD (frontotemporal dementia) 家系から発見された原因遺伝子 C9ORF72 は、北欧を中心とした家族性 ALS の主要な原因であることが明らかになり、さらに弧発性 ALS においても高頻度に認められることが示された¹。ALS 多発地である串本地域の出身者から本遺伝子 GGGGCT repeat の異常伸長を呈する 3 例が発見された²。その内の 2 例の臨床症状を報告する。

B. 症例報告

症例 1： 死亡時 72 歳女性。

家族歴：同胞に同病あり。

既往歴：2002 年、S 状結腸癌摘出術、2004 年、甲状腺機能低下症。

現病歴：2002 年 3 月、「階段や坂道でカクツとなる」ことを主訴に整形外科通院中のところ、2008 年 8 月頃、69 歳時、左下垂足が出現した。EMG で左下肢 neurogenic pattern と上肢に軽度 fasciculation が認められたため MND が疑われた。徐々に下肢の脱力が進行し、構音障害が出現した。2010 年、嚥下障害が出現した。

2010 年 6 月の神経学的所見（発症 1 年 10 ヶ月後）
舌萎縮、構音障害、嚥下障害を認めたが、呼吸障害なし。運動系：筋萎縮を上下肢に認める。MMT: Neck F (5, 5), Neck E (5, 5), 上肢 (5,5), Iliopsoas (4, 4), TA (4,2)。DTR は上下肢で亢進。錐体外路症状なし、Parkinsonism なし。

2010 年 11 月の所見：自宅で手すり歩行可能。会話は困難だが、書字可能で筆談による意志疎通を行う。

Mental Status: alert, consciousness clear.

HCF: aphasia (-), apraxia (-), agnosia (-)

CNs: 嗅覚：著変なし。Vision/Field 著変なし。

Pupils, prompt. EOM, smooth, full. Facial

sensation, 著変なし。Facial muscles 4/5 レベル。

Soft palate, movement, weak. palatal reflex (+).

SCM (3-, 3-), Tz (3-, 3-) Tongue, 萎縮著明で fasciculation (+), 挺舌は歯列まで可能。

Motor system: 両上下肢と両手の骨間筋に筋萎縮 (+)。MMT: Neck F (5-, 5-), Deltoid (2, 4), Biceps (4, 4), Triceps (3+, 3), 左下垂足で装具使用 TA (4, 1), その他の下肢筋は 4+ レベルでつたい歩き可能。

Reflexes: DTRs: jaw jerk (3), Biceps (2, 3), Triceps

(2, 2), Brachioradialis (2, 3), PTR (3, 2), ATR (2, 1), Babinski sign (-, +), Chaddock (-, +)

Extrapyramidal sign: Parkinsonism (-), Involuntary movement (-). Cerebellar sign (-).

Sensory system: 著変なし.

ANS: 著変なし.

筋電図: neurogenic pattern, NCV: 著変なし.

MRI Brain: 著変なし.

MRI Neck: 著変なし.

MRI Lumbar: L4/5 stenosis,

Th12/L1-5/S1 osteophite

頭部 CT: 脳内に著変なし (図 1)

その後症状が進行し、2011 年 1 月には胃瘻造設、同年 2 月に死亡した。

本例は、左下肢症状で発症し、その後球麻痺、上肢へと進行した例で、上位下位運動ニューロン徴候を呈し、経過中パーキンソン症状や不随意運動、小脳症状、認知症を認めなかった。全経過: 2 年 6 ヶ月。症例 1 の同胞: 78 歳男性。

現病歴: 2009 年夏、75 歳時、「ビンのふたが開けられない」など右手の脱力が出現した。さらに「手のこわばり」で箸も使いにくくなった。同年の頸椎 MRI 検査で軽度の脊柱管狭窄所見を認めたが、感覚障害がないため経過観察となった。2010 年 11 月、舌萎縮と fasciculation を認め、また四肢に脱力と筋萎縮、fasciculation、さらに DTR 亢進を認めた。2011 年 8 月、PEG 造設したが、2012 年春、呼吸困難で死亡した。全経過: 約 3 年。

症例 2: 49 歳女性。

家族歴: なし。

既往歴: 特記なし。

現病歴: 2002 年 4 月、41 歳時、左下垂足、翌年 12 月右下垂足が出現した。2007 年 6 月、S 医療センターを初診し、電気生理検査などから Charcot Marie Tooth 病が疑われ経過観察中であった。2008 年 2 月、呼吸障害による意識消失発作があり、気切による人工呼吸器装着となった。

MRI 腰椎(2005 年 12 月): 著変なし

CT 頭部(2006 年): 著変なし (図 2)

筋電図: 2005 年 12 月の検査では、peroneal N.左側導出不能、右側、遠位潜時 4.6 msec. NCV 53 m/sec. (50.1 ± 7.2), CMAP 1.0 mV と低振幅を認め axonopathy と判断された。2007 年 4 月の検査では上肢下肢に neurogenic pattern を認めた。

頭部 CT: 著変なし (図 2)。

その後左手の脱力、次いで右手脱力が進行した。2010 年 5 月、S 状結腸癌が発見され、摘出術が施行された。2011 年 1 月、大腸癌の肝転移にて死亡した。本例は、左下垂足で発症し、両下垂足、その後呼吸障害が急速に進行した症例で、経過中に認知症、パーキンソン症状を認めなかった。全経過: 8 年 9 ヶ月。

倫理面への配慮について、臨床・個人情報収集と研究のための利用、研究報告等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。

C. 研究結果

本地域出身の 2 例とその同胞の臨床症状をまとめると、下肢または上肢発症で、上位下位運動ニューロン徴候を呈し典型的な ALS の臨床経過であった。明らかな認知症状や行動異常、パーキンソン症状、不随意運動、小脳症状は認めなかった。

D. 考察

C9ORF72 遺伝子の GGGGCT 異常伸長は家族性 FTD と家族性 ALS の主要な原因であること、さらに弧発性 ALS でも認められることが示された。その臨床症状は多岐にわたり同一家系内でも発症年齢や罹病期間が異なり、臨床表現型においても FTD 症状を呈する例や、ALS 症状のみを呈する例が報告されている。ALS 症状としては球麻痺、球麻痺と四肢症状、或いは四肢症状のみなどを呈し、*C9ORF72* 遺伝子異常を示す ALS では、本遺伝子異常のない ALS 症例に比し発症年齢が若く、認知あるいは行動異常などの合併が多く、FTD の家族歴をもつものが多い、生存期間が短い³。FTD/ALS の神経画像では、dorsolateral frontal/insular atrophy, parietal cortex atrophy が特徴としてあげられている⁴。

C9ORF72 遺伝子異常を認めた串本出身の ALS 2

症例は、下垂足で発症、弧発性 ALS と同様の臨床症状を呈し、認知症状やパーキンソン症状を認めず、頭部 MRI 画像上も明らかな萎縮を認めなかった。紀伊半島南部に位置する古座・古座川・串本出身の ALS 症例では、その約 30%に何らかの精神症状や認知症あるいはパーキンソン症状を呈し、70%では弧発性 ALS と同様の症状を呈することをこれまで報告してきた⁵。今回、*C9ORF72* 遺伝子の異常伸長を呈する串本出身 ALS 症例は、いわゆる紀伊 ALS の一つの特徴とされてきた、家族歴を有し精神症状や認知症状、パーキンソン症状を呈する症例群とは異なる症例群であると考えられた。古座・古座川・串本出身の ALS では、*C9ORF72* 遺伝子異常²、optineurin 遺伝子変異⁶、家族歴を有し ALS 症状にパーキンソン症状や認知症を呈する症例⁵、弧発性 ALS と臨床的に区別できない例などが含まれ、heterogeneity が示唆された。このような様々な ALS 症状を呈する疾患がこの地域に集積した原因・要因を今後さらに検索する必要がある。

E. 結論

C9ORF72 遺伝子異常を認めた串本出身の ALS 2 症例は、下垂足で発症し弧発性 ALS と同様の臨床症状を示した。認知症状やパーキンソン症状を認めず、頭部 MRI 画像上も明らかな萎縮を認めなかった。*C9ORF72* 遺伝子の異常伸長は、紀伊地域における ALS 多発の一つの原因と考えられた。



図 1. 症例 1 の頭部 CT

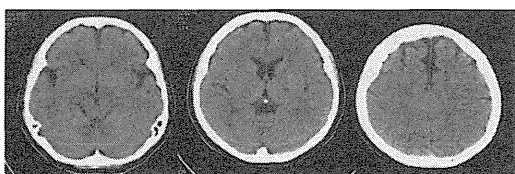


図 2. 症例 2 の頭部 CT

文献

1. DeJesus-Hernandez et al., *Neuron* 2011; 72: 245-56.
- 2: Ishiura H, et al., *Arch Neurol.* 2012;69: 1154-8.
3. Byrne S, et al., *Lancet Neurol.* 2012; 11: 232-240.
4. Boeve B.F. et al., *Brain* 2012; 135: 765-783.
5. Kihira T. et al, *Brain and Nerve* 2010;62: 72-80.
6. Naruse H. et al., *Amyotroph Lateral Scler.* 2012; 13: 562-6.

F.健康危険情報 なし

G.研究発表

1. 論文発表

1. T Kihira, S Yoshida, T Kondo, et al. An increase in ALS incidence on the Kii Peninsula, 1960-2009: A possible link to change in drinking water source. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 2012; 13: 347-350

2.学会発表

1. T Kihira, I Sakurai, S Yoshida, et al. Neutron activation analysis for trace elements in scalp hair from ALS patients and residents of the Kii Peninsula, Japan. 23rd International symposium on ALS/MND, Chicago, USA, 5 December-7 December 2012.

2. 紀平為子、櫻井威織、吉田宗平、他. 多発地 ALS・PDCの環境要因の検討—放射化分析による毛髪中元素濃度定量—. 第53回神経学会総会、東京、2012年 5月

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

C9orf72 repeat expansion を伴った紀伊 ALS の一自験例の

臨床・疫学的特徴について

吉田宗平¹⁾、紀平為子¹⁾、尾野精一²⁾、小久保康昌³⁾、葛原茂樹⁴⁾、石浦浩之⁵⁾、辻省次⁵⁾
関西医療大学 保健医療学部/神経病研究センター¹⁾、帝京大学市原病院神経内科²⁾、
三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学³⁾、鈴鹿医療科学大学保健衛生学部⁴⁾、
東京大学大学院医学部研究科神経内科学⁵⁾

ALS-FTD 家系から発見された原因遺伝子 *C9orf72* は、北欧を中心とした FALS や SALS において高頻度の遺伝子異常であることが指摘されている。本邦では稀とされていたが、ALS 多発地の紀伊半島多発地出身者から本遺伝子 GGGGCT repeat の異常伸張を呈する 3 例が発見された。そのうちの一自験例の臨床・疫学的特徴を報告した。本例は、26 歳まで牟婁地方の多発地に在住歴あり、和歌山市へ移住の 46 年後に 72 歳で球麻痺にて発症した emigrant ALS であった。家族歴なく、経過中に軽度の認知症状を示したが、明瞭な FTD 様症状は認めず、呼吸不全で死亡。全経過は 2 年 4 か月。皮膚生検所見は、孤発性 ALS や同多発地の孤発性 ALS や家族性 ALS/PDC と同一所見で、その他、抗 HTLV-I 抗体が陽性であった。

A. 研究目的

ALS-FTD 家系から発見された原因遺伝子 *C9orf72* は、北欧を中心とした FALS や SALS において高頻度の遺伝子異常であることが指摘されている^{1,2)}。本邦では稀とされていたが、ALS 多発地の紀伊半島南部出身の 15 名の ALS 患者から本遺伝子 GGGGCT repeat の異常伸張を呈するものが 3 例発見された³⁾。そのうちの一例を経験したので、その臨床・疫学像の特徴を報告する。

B. 研究方法

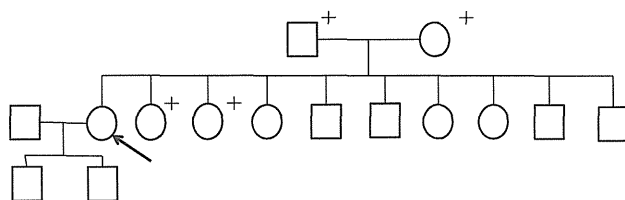
臨床・疫学像を中心とした自験例の追跡記録に基づいた症例報告と考察。なお、個人を特定できる事項の記載は避けた。

C. 研究結果

[症例] 72 歳女性、主婦（大正 10 年 7 月 7 日生）。
居住歴：和歌山市在住。出身地は、東牟婁郡本町高富（父・母ともに高富出身）。発症までの居住歴は、24 歳で結婚し、26 歳で和歌山市へ移住。
現病歴：平成 6 年当初よりしゃべり難くなる。次第

にむせたり、食事ごとに気管へ引き込む、流涎あり、舌が動かなくなったとの主訴で、平成 6 年 4 月 S 病院を受診し、平成 5 月 31 日 W 医大神経病外来を紹介された。

家族歴：なし。



本例（→）は、10 人兄弟の長女。妹 5 人うち 2 死亡（+）しており、死因は不明。弟 4 人は当時健在。

父：老衰 90 歳で死亡、母：胃がんで死亡。

血族結婚：なし。

既往歴：42 歳時肝障害

現症：舌萎縮と fasciculation あり、挺舌困難で発語不能。下顎反射亢進、両上肢のび慢性筋萎縮と腱反射の減弱。両膝蓋腱反射は亢進するが、アキレス反射は正常。Babinski 徴候両側陰性。感覚障害、膀胱直腸障害は認めず。球麻痺型 ALS と診断。

経過：S 病院にて平成 6 年 12 月胃瘻造設。平成 7

年当初より言語命令に対してやや了解が悪く、頭部 CT にて軽度大脳皮質の萎縮を認めた。その他、人格変化など特異な周辺症状はなかった。5月より自宅療養。9月8日呼吸不全悪化にてS病院へ再入院するも、9月25日死亡（全経過2年4か月）。

検査所見: EEGは20~30 μ V, 7~8Hzのdiffuse slow α patternを示した。四肢EMGはneurogenic patternでdiffuse lower motor neuron lesionsの所見。神経伝導速度は、Ulnar N (TL/rt: 3.4, lt:4.1 sec; MCV/rt:50, lt:57 m/sec)、Tibial N (TL/rt:4.8, lt:3.5; MCV/rt:46.1, lt :41.5 m/s)で、temporal dispersion (-)。血清CK 128、その他正常だが、血清抗HTLV-1抗体(+)であった。

皮膚生検所見: 光頭的には膠原繊維束の断裂、離解と酸性ムコ多糖類の増加を、電頭的には膠原繊維の小径化と無定形物質の蓄積を認めた。

D. 考察

本例は、26歳まで紀伊半島南部のALS/PDC多発地に在住し、他地域へ移住して46年後に72歳で発症したemigrant ALS⁴⁾である。両親とも同地区の出身者で、10人兄弟の長女で、家族歴はなかった。臨床的には、球麻痺にて発症し、両上肢中心の上・下位運動ニューロン徴候を伴い構音・嚥下障害を来して呼吸不全にて全経過2年4か月で死亡した。最近、本例に*C9orf72 repeat expansion*が発見されたが⁹⁾、前頭側頭型認知症・筋萎縮性側索硬化症(FTD/ALS)の臨床特徴は認められず、臨床的には孤発性の球麻痺型ALSと異ならなかった。これまでの欧米からの*C9orf72 repeat expansion*を伴ったFTD/ALSの報告例^{1,2)}からすると、高齢発症にあたる。経過中、本例は軽度の認知障害を認めたが、頭部CT上も加齢の範囲を超えない軽度の脳萎縮で、臨床症状としても脱抑制(disinhibition)、無欲(apathy)、常同(stereotype)もなく⁵⁾、前頭側頭型認知症(frontotemporal dementia: FTD)の臨床診断基準⁶⁾を満たす特徴は伴っていなかった。

一方、孤発性ALSには、長期臥褥の経過にかかわ

らず、褥瘡が生じにくいとされている。これは、ALSにおける陰性4徴候の一つで、臨床的には“皮膚つまみ現象”(delayed return phenomenon)⁷⁾といわれる。本例においても、光頭的には膠原繊維束の断裂、離解と酸性ムコ多糖類の増加を、電頭的には膠原繊維の小径化と無定形物質の蓄積がみとめられ⁸⁾、他地域のいわゆる孤発性ALSと同様の所見を示した。また、本多発地で発症した孤発性ALS²例、家族性ALS/PDC¹例にも同様の皮膚所見が確認された。すなわち、神経系と同様に外肺葉から発生する皮膚の病理所見は、表現型(phenotype)としてのALS/PDCに共通した臨床的特徴と思われた。

最後に、本例は血清抗HTLV-1抗体陽性例で紀伊半島南部はadult T-cell leukemia (ATL)やT-cell leukemia-lymphoma (ATLL)の好発地で、HTLV-I associated myelopathyの家族集積発症が報告されている^{9,10)}。また一方で、ALS類似例の報告¹¹⁾やhuman endogenous retrovirus (HERV-K)の発現がALS剖検脳で指摘されており¹²⁾、今後検討すべき課題の一つと思われた。

E. 結論

本例は、26歳まで牟婁地方に在住歴あり、和歌山市へ移住の46年後、72歳で球麻痺症状にて発症したemigrant ALSであった。経過中に軽度の認知症状を示したが、明瞭なFTD様症状は認めなかった。家族歴なく、全経過は2年4か月。皮膚生検所見は、他地域の孤発性ALSや同多発地の孤発性ALSや家族性ALS/PDCと同一所見を示した。また、血清抗HTLV-I抗体陽性のキャリアーであった。

文献

1. Bradley FB, Kevin BB, Neill RG-R, et al: Characterization of frontotemporal dementia and/or amyotrophic lateral sclerosis associated with the GGGGCC repeat expansion in C9ORF72. Brain. 2012;135: 765-783.
2. Byrne S, Elamin M, Bede P, et al.: Cognitive

- and clinical characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis carrying a C9orf72 repeat expansion: a population-based cohort study. *Lancet Neurol.* 2012;11:232-240.
3. Ishiura H, Takahashi Y, Mitsui J, et al.: C9ORF72 repeat expansion in amyotrophic lateral sclerosis in the Kii peninsula of Japan. *Arch Neurol.* 2012;69:1154-1158.
 4. 吉田宗平、紀平為子、河本純子ら：紀伊半島筋委縮性側索硬化症（ALS）の最近の疫学像— Migration study を中心として—。 *神経内科.* 1994;41:369-376.
 5. Snowden JS, Neary D, Mann DMA, et al.: Fronto-Temporal Lobar Degeneration: Fronto-temporal dementia, progressive aphasia, semantic dementia. *Clinical Neurology and Neurosurgery Monographs,* Churchill Livingstone, New York, 1996.
 6. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al.: Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology.* 1998;51:1546-1554.
 7. Ono S, Toyokura Y, Mannen T, et al.: “Delayed return phenomenon” in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 1988;77:102-107.
 8. Ono S, Nagao K and Yamauchi M: Amorphous material of the skin in amyotrophic lateral sclerosis: A morphologic and biochemical study. *NUROLOGY.* 1994;44:537-540.
 9. Karitani Y, Kobayashi T, Koh T, et al.: Adult T-cell leukemia on the east coast of Kii Peninsula – presentation of an anti-ATLA-negative case. *Jpn J Clin Oncol.* 1983;13 Suppl2:269-280.
 10. Miyai I, Fujita M, Kitahara Y, et al.: Familial cases of HTLV-I-associated myelopathy. *Ann Neurol.* 1987;22:601-605.
 11. Matsuzaki T, Nakagawa M, Nagai M, et al.: HTLV-I-associated myelopathy (HAM)/tropical spastic paraparesis (TSP) with amyotrophic lateral sclerosis-like manifestations. *J neurovirol.* 2000;6:544-548.
 12. Douville R, Liu J, Rothstein J, et al.: Identification of active loci of a human endogenous retrovirus in neurons of a patient with amyotrophic lateral sclerosis. *ANN NEUROL* 2011;69:141-151.
- 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
なし
 2. 学会発表
なし
- 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

三重県 ALS/FTD 患者における *C9orf72* 遺伝子変異

分担者：

とみやまひろゆき
富山弘幸^{1),2)}

順天堂大学脳神経内科¹⁾，順天堂大学神経変性疾患病態治療探索講座²⁾

共同報告者：

ないとうゆたか^{3),4)} おおがきこうたろう¹⁾，
内藤 寛^{3),4)}，大垣光太郎¹⁾，
りげんてつ⁵⁾ ふなやままなぶ^{1),5)} たむらあさこ⁴⁾ たにぐちあきら⁴⁾ さききりょうげん⁴⁾，
李元哲⁵⁾，船山学^{1),5)}，田村麻子⁴⁾，谷口 彰⁴⁾，佐々木良元⁴⁾，
はつ通りのぶたか^{1),2),5)} くずはらしげき⁶⁾ こくほやすまさ⁴⁾，
服部信孝^{1),2),5)}，葛原茂樹⁶⁾，小久保康昌⁴⁾

伊勢赤十字病院神経内科³⁾，三重大学神経内科⁴⁾，
順天堂大学老人性疾患・病態治療研究センター⁵⁾，
鈴鹿医療科学大学保健衛生学部⁶⁾

研究要旨

三重県 ALS/FTD (Amyotrophic Lateral Sclerosis / Frontotemporal Dementia)における *C9orf72* 遺伝子変異の意義を明らかにすることを目指し、*C9orf72* 遺伝子変異（イントロン1のGGGGCC繰り返し配列の伸長）の1家系の患者の臨床的、遺伝学的意義を、他地域のALS/FTD患者および三重県南部に多発する家族性認知症・パーキンソン症候群患者と比較しつつ検討した。

本家系は、三重県北部亀山市出身のALS患者1名を発端者とし、その同胞にPrimary Progressive Aphasia (PPA)を合併していることが後にわかり、同じ遺伝子変異によることが判明した家系であった。その同胞間で臨床像は全く異なり、本ALS患者にPPAの合併はなく、また本PPA患者にALSの臨床所見は全く認めなかった。今回の結果から、一見孤発例とみられる症例や、異なる疾患の偶然的合併にみえる家系においても*C9orf72*遺伝子変異が認められることがある、ということが示された。*C9orf72*変異によるALS/FTDはALS/PDC (Parkinsonism-Dementia Complex)とoverlapした症候も認めるが、これまでに既報告の臨床像、病理像を考えると異なる疾患群ではないかと考えられた。

C9orf72 遺伝子変異は白人の創始者効果によって広がったリスクアレルによることがわかっており、ALS、認知症、パーキンソニズムの原因や遺伝的背景となり得ると考えられてきている。三重県南部においては、ALS、FTD、パーキンソニズム症例が地域特異性ももちつつ集積しており、事実古座川地域のALS症例において*C9orf72* 遺伝子変異が複数例で同定されている。さらにその広がり、遺伝的背景を明らかにするため、単なる認知症症例や失語症、パーキンソニズムなどを呈する神経変性疾患においても、疫学調査とともに本遺伝子変異についての検討が望まれる。

A.研究目的

三重県 ALS/FTD (Amyotrophic Lateral Sclerosis / Frontotemporal Dementia)における *C9orf72* 遺伝子変異の意義を明らかにし、三重県南部に多発する家族性認知症・パーキンソン症候群との臨床的、遺伝的関連について検討する。

B.研究方法

我々は発端者である三重県北部亀山市出身の ALS 患者 1 名、そしてその同胞で Primary Progressive Aphasia (PPA)患者 1 名からなる *C9orf72* 遺伝子変異 (イントロン 1 の GGGGCC 繰り返し配列の伸長) の 1 家系を経験した。その患者の臨床的、遺伝学的意義を検討するとともに、他地域の ALS/FTD 患者および三重県南部に多発する家族性認知症・パーキンソン症候群患者との比較検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究では個人の遺伝情報を取り扱うので、DNA, RNA 検体採取にあたっては研究対象者、研究協力者の不利益・危険性が排除されるよう説明と同意を得た。研究者は個々人の特定ができないように配慮するとともに、得られた個人情報については人権擁護のため法令等を遵守のうえ厳重に管理し、漏洩等のないように十分注意して遺伝子解析、研究を遂行した。これらは倫理委員会の承認に基づいた。

C.研究結果

発端者は 65 歳発症の下位運動ニューロン徴候を主体とする、当初家族歴のない孤発性 ALS と考えられていたが、*C9orf72* 遺伝子変異が同定されたことをきっかけに同胞が 57 歳発症の PPA 患者であることが判明し、遺伝子検査を行ったところ同変異を認めた。その同胞間で臨床像は全く異なっており、本 ALS 患者は軽度の認知機能障害と前頭葉機能の低下を認めたものの PPA の合併はなく、また本 PPA 患者に上位下位運動ニューロン徴

候などの ALS の臨床所見は全く認めなかった。

これら *C9orf72* 遺伝子変異症例の臨床所見としては、認知機能障害、運動ニューロン徴候など ALS/PDC (parkinsonism-dementia complex) と overlap した症候も認めたが、ALS/PDC と全てで共通しているわけではなかった。

D.考察

今回の結果から、一見孤発例とみられる症例や、異なる疾患の偶然の合併にみえる家系においても *C9orf72* 遺伝子変異が認められることがある、という教訓が得られた。

C9orf72 遺伝子変異症例は ALS/PDC (parkinsonism-dementia complex) と overlap した症候も多いものの、これまで報告されている臨床像、病理像を考えると、少なくとも穂原地区の ALS/PDC とは異なる疾患群ではないかと考えられた。

C9orf72 遺伝子変異は白人 (フィンランド人) の創始者効果によって広がったリスクアレルによることがわかっており、ALS、認知症、パーキンソニズムの原因や遺伝的背景となり得ると考えられてきている。実際、本家系の発症者 2 名もフィンランド人からの共通リスクハプロタイプを持っていたと考えられた。三重県南部においては、ALS、FTD、パーキンソニズム症例が地域特異性ももちつつ集積しており、事実古座川地域の ALS 症例において *C9orf72* 遺伝子変異が複数例で同定されている。さらにその広がり、遺伝的背景を明らかにするため、単なる認知症症例や失語症、パーキンソニズムなどを呈する神経変性疾患においても、疫学調査とともに本遺伝子変異についての検討が望まれる。

E.結論

C9orf72 遺伝子変異をもつ三重県 ALS/FTD 患者において、他地域の ALS/FTD 患者および三重県南部に多発する家族性認知症・パーキンソン症候群との臨床的、遺伝的関連について検討した。

C9orf72 遺伝子変異は ALS の原因遺伝子として欧米で頻度が高いことが報告されているが、ALS のみならず認知症や失語症などを呈する神経変性疾患においても病態解明から治療法の開発に繋がる可能性のある重要な遺伝子であるといえる。本邦、特に本研究班においても、*C9orf72* 遺伝子変異がどのように孤発性も含む神経変性疾患の発症機序に関与しているのか、さらなる疫学的、分子遺伝学的、病理学的検討が期待される。

F.健康危険情報

特になし

G.研究発表

1. 論文発表

1) Ogaki K, Li Y, Atsuta N, Tomiyama H, Funayama M, Watanabe H, Nakamura R, Yoshino H, Yato S, Tamura A, Naito Y, Taniguchi A, Fujita K, Izumi Y, Kaji R, Hattori N, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research (JaCALS). Analysis of *C9orf72* repeat expansion in 563 Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2012;33:2527.e11-6.

2) Ando M, Funayama M, Li Y, Kashihara K, Murakami Y, Ishizu N, Toyoda C, Noguchi K, Hashimoto T, Nakano N, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ogaki K, Yamashita C, Yoshino H, Hatano T, Tomiyama H, Hattori N. *VPS35* mutation in Japanese patients with typical Parkinson disease. *Mov Disord* 2012;27:1413-7.

3) Ogaki K, Li Y, Takanashi M, Ishikawa K, Kobayashi T, Nonaka T, Hasegawa M, Kishi M, Yoshino H, Funayama M, Tsukamoto T, Shioya K, Yokochi M, Imai H, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Tomiyama H, Hattori N. Analyses of the *MAPT*, *PGRN*, and *C9orf72* mutations in Japanese patients with FTL, PSP, and CBS.

Parkinsonism Relat Disord 2013;19:15-20.

4) 富山弘幸. パーキンソン病の発症に遺伝子の関与はあるのか? : あなたも名医! パーキンソン病 Q&A version 2. 日本医事新報 *jmed mook* 第 23 号 2012;23:17-24.

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. Mutation analysis for *PLA2G6* in patients with Parkinson's disease / frontotemporal type of dementia. (17 Jun, 2012. Movement Disorders, Dublin, Ireland)

2) H. Tomiyama, C. Yamashita, R. Sasaki, Y. Li, M. Funayama, N. Hattori, S. Kuzuhara, and Y. Kokubo. No association between *ATXN2 (SCA2)* CAG repeat expansion and amyotrophic lateral sclerosis /parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula, Japan. (7 Nov, 2012. The American Society of Human Genetics, ASHG 62nd Annual Meeting. San Francisco, USA)

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 : 特になし