

紀伊半島の家族性認知症-パーキンソン症候群における

脳内 BMAA の解析

主任研究者 小久保康昌¹⁾

研究協力者 Sandra Banack²⁾、森本 悟³⁾、村山繁雄³⁾、富樫辰也⁴⁾、Walter G. Bradley⁵⁾ Paul
Alan Cox²⁾、葛原茂樹⁶⁾

¹⁾三重大大学神経内科、²⁾ The Institute for Ethnomedicine、³⁾ 健康長寿医療センター、⁴⁾
千葉大学海洋バイオシステム研究センター、⁵⁾University of Miami School of Medicine
⁶⁾ 鈴鹿医療科学大学

研究要旨

〔目的〕 グアム島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合 (Guam ALS/PDC)で病因との関連が示唆されている神経毒 BMAA (β -methylamino-L-alanine) について、牟婁病 (Kii ALS/PDC)脳における存在の有無を検討する。

〔対象と方法〕 対象は、5 例 の牟婁病患者凍結脳。(ALS 2 例、PDC 3 例。男性 1 名、女性 4 名。死亡時年齢 60 歳から 77 歳、平均 69.8 歳。罹病期間 3 年から 13 年、平均 7.4 年)、age-matched の非神経疾患 3 例、Common ALS 2 例。方法は、患者脳由来蛋白質の加水分解産物を用いて高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、質量分析計 (LC/MS/MS)、アミノ酸分析器 (AAA)によって BMAA の有無について解析した。なお、本研究は、三重大学医学部倫理委員会にて承認を得ている。

〔結果および考察〕 3 種類の解析結果からは、牟婁病 5 例の BMAA について一貫した検出結果は得られなかった。

〔結論〕 グアム島の ALS/PDC では、シアノバクテリアが産生する神経毒である BMAA の持続摂取が発症に関与するという仮説があり、脳内に BMAA の蓄積が報告されている。今回、5 例の牟婁病 (Kii ALS/PDC) 患者脳内で BMAA が検出されなかったことから、少なくとも牟婁病では BMAA が発症に関与は否定的である。

A.研究目的

グアム島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合 (Guam ALS/PDC)では、ソテツの根茎に寄生するシアノバクテリアが産生する神経毒である BMAA (β -methylamino-L-alanine) を発症要因とする仮説がある。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

性を及ぼすとされ、長期に亘る BMAA の摂取が ALS/PDC 発症を引き起こすと想定されている。牟婁病 (Kii ALS/PDC)脳における BMAA の存在の有無を明らかにすることで、BMAA が紀伊 ALS/PDC の病態に及ぼす影響について検討する。

B.研究方法

対象は、紀伊 ALS/PDC 5 例（男性 1 名、女性 4 名、平均年齢 69.0 歳、ALS 2 例 PDC3 例、平均罹病期間 7.4 年）と age-matched の非神経疾患 3 例、common ALS 2 例。方法は、患者脳由来蛋白質の加水分解産物を用いて高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、質量分析計（LC/MS/MS）、アミノ酸分析器（AAA）によって BMAA の有無について解析した。（倫理面への配慮）本研究は、三重大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

表 1 対象患者

	Phenotype	Age	Sex	Duration of illness (years)
1 (MH)	ALS	66	F	3
2 (TK)	ALS	70	F	13
3 (NO)	ALS with dementia	77	M	8
4 (MH)	PDC with ALS	60	F	7
5 (IW)	PDC with ALS	72	F	6

C.研究結果

5 例について、2 回ずつ解析を行った。

表 2 BMAA 結果

	結果			
	1 回目		2 回目	
・ BMAA	LC/MS/MS	HPLC	LC/MS/MS	HPLC
1 (MH)	+	+	ND	+
2 (TK)	+	+	ND	+
3 (NO)	+	+	ND	ND
4 (MH)	+	ND	ND	ND
5 (IW)	ND	ND	ND	ND

ND: not detected.

3 種類の検索方法で一定の検出結果を示した症例はなかった。

D.考察

Spencer らはグアム島住民が蘇鉄の実を持続的に摂取することで、含有される神経毒が ALSP/PDC の発症を引き起こすという仮説を報告した。

表 3 グアム島の蘇鉄と実の調理法



彼らは、紀伊半島においても奄美大島からもたらされた蘇鉄を食することが、ALS/PDC の原因であると報告しているが、実際には、蘇鉄を食用として用いることはない。また、グアム島での蘇鉄の実の摂取量は、神経毒として想定された摂取量より大幅に少なかったことから、この仮説は一旦下火となった。

Cox らは、蘇鉄の根茎に含まれるシアノバクテリアが産生する神経毒 BMAA が蘇鉄の実、さらには実を食するオオコウモリの体内に蓄積し、オオコウモリを食べるグアム島チャモロ人に ALS/PDC が発症するという、BMAA の bio-magnification 説を提唱した。

表 4 蘇鉄の根茎にあるシアノバクテリア

蘇鉄に存在するBMAAの起源は何か？



Cox らは、Guam ALS/PDC の凍結脳を用いた解析で protein-bound BMAA 濃度の高値を報告しており、食物連鎖の中で bio-magnification された cyanobacteria 由来の BMAA が神経細胞死を誘発しているとする説を提唱している。

表5 BMAA の bio-magnification

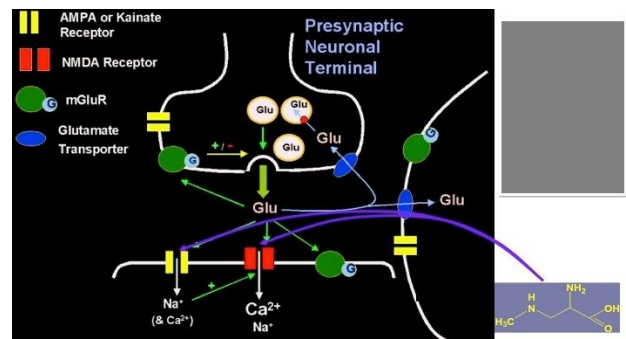


BMAA は、AMPA/kainite レセプターを介して運動ニューロンに興奮性毒性を生ずることで神経細胞死を引き起こすという。

表6 Guam ALS/PDC 患者における BMAA 解析結果

BMAA in Human Neuroproteins					
Diagnosis	Protein BMAA	Diagnosis	Protein BMAA	Diagnosis	Protein BMAA
Control	ND	Control	ND	AD	220
ALS/PDC	1190	Control	ND	AD	264
ALS/PDC	644	Control	ND	AD	26
ALS/PDC	610	Control	ND	AD	38
ALS/PDC	736	Control	ND	AD	53
ALS/PDC	149	Control	ND	AD	ND
ALS/PDC	433	Control	ND	AD	128
Asympt.	82	Control	ND	AD	34
Asympt.	ND	Control	ND	AD	38
mean = 439 $\mu\text{g/g}$		Control	ND	mean = 89 $\mu\text{g/g}$	
		Control	ND	Acta Neurologica 110: 267-269	
		Control	ND		
		Control	ND		
		Control	ND		
		Control	ND		

表7 BMAA の神経細胞興奮作用



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原因であるとする説に反する。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.

2. 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

3. 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

4. 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

5. 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.

2.学会発表

1. 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

2. 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

3. Yasumasa Kokubo, Akira Taniguchi, Masato Hasegawa, Yuma Hayakawa, Satoru Morimoto, Misao Yoneda, Yoshihumi Hirokawa, Taizo Shiraishi, 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.

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