

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））
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
(分担)研究報告書

本邦での紀伊半島以外における ALS/PDC が疑われた症例について

研究分担者
とみやまひろゆき
富山弘幸¹⁾

共同報告者
なかねしゅんや はつとりのぶたか
中根 俊成²⁾、服部 信孝¹⁾

- 1) 順天堂大学脳神経内科/神経変性疾患病態治療探索講座
- 2) 国立病院機構長崎川棚医療センター臨床研究部・神経内科

研究要旨

[目的] ALS/PDC (Amyotrophic Lateral Sclerosis / Parkinsonism-Dementia Complex)は本邦で紀伊半島だけに存在する風土病なのか、について検討する。その上で、ある特定の遺伝的背景と環境因子が存在しないか、についても検討する。

[方法] 順天堂大学脳神経内科遺伝子バンク約 3300 症例の中から、ALS/PDC が疑われる症例がないか、臨床像を確認した。

[結果及び考察] 1 例 68 歳女性、佐賀県出身の症例で孤発性 ALS/PDC を疑う症例があった。本症例は、2011 年 2 月頃から前傾姿勢、歩行障害で発症した。その後四肢腱反射亢進、物忘れ、無為、表情の乏しさ、小声を生じ、嚥下障害、呼吸不全から経管栄養・人工呼吸管理を開始された。本症例は比較的急速にパーキンソニズム、認知症及び運動ニューロン徴候を合併し進行してきており、臨床像からは ALS/PDC の範疇に入る症例と考えられた。候補遺伝子解析を行っているが、今のところ明らかな責任遺伝子変異は見つかっていない。また、特徴的な環境因子については指摘が困難と考えられた。

[結論] 本邦において紀伊半島以外にも ALS/PDC 患者が存在する可能性がある。本症例の臨床的、遺伝学的評価が進むとともに、疾患の解明に向け、今後もさらなる疫学調査、環境因子の調査、遺伝子解析の進展が期待される

A.研究目的

ALS/PDC (Amyotrophic Lateral Sclerosis /

Parkinsonism-Dementia Complex)は本邦で紀伊半島だけに存在する風土病なのか、について検討する。

その上で、ある特定の遺伝的背景と環境因子が存在しないか、についても検討する。

B.研究方法

順天堂大学脳神経内科遺伝子バンク約 3300 症例の中から、ALS/PDC が疑われる症例がないか、臨床像を確認した。

(倫理面への配慮)

本研究では個人の遺伝情報を取り扱うため、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

1 例 68 歳女性、佐賀県出身(紀伊半島での出生・居住歴なし)の症例で孤発性 ALS/PDC を疑う症例があった。本症例は、2011 年 2 月頃から前傾姿勢、歩行障害を生じ、四肢腱反射亢進もあり近医で頸髄症を疑われた。11 月に C3-6 椎弓形成術を施行され、右手箸が使いやすくなった。物忘れも生じ、12 月にリハビリテーション継続を目的に療養型病院に転院となったが、歩行障害は増悪し車椅子を使用するようになり、表情が乏しく、声が小さくなった。下肢筋萎縮があり、四肢筋力は 2/5 前後で、感覚障害は認めなかった。固縮、拘縮があったがレボドパの反応は乏しかった。2012 年 4 月 5 日に運動ニューロン疾患及びパーキンソニズムの精査加療目的で近院神経内科へ転院となった。転院時疎通の悪さ、記憶力低下を認め、やや無為であり、仮面様顔貌、小声、嚥下障害、舌萎縮、四肢筋萎縮、深部腱反射亢進を認めた。感覚障害や失調症状はなかった。針筋電図では上下肢に神経原性変化を認めた。頭部 MRI では軽度の脳

萎縮を認め、海馬の萎縮が目立っていた。MIBG 心筋シンチは正常であった。5 月中旬より嚥下障害、低酸素血症を認め、経管栄養・人工呼吸管理を開始した。6 月 19 日に気管切開施行し、7 月下旬頃からは表情もなく、意思表示もほとんどない状態となり経過している。

本症例の遺伝的背景を明らかにすべく候補遺伝子解析を行っているが、今のところ、

C9orf72 (intron 1 GGGGCC repeat expansion)

TDP-43

MAPT (exon 1,2,9-13)

DCTN1 (exon2)

PARK2

SNCA (multiplication)

LRRK2 (exon 11,31,41,48)

に明らかな責任遺伝子変異は見つかっていない。そのため、エクソーム解析を開始した。

D.考察

以上の所見、臨床経過から比較的急速に ALS、parkinsonism、dementia を合併し進行してきており、ALS/PDC の範疇に入る症例と考えた。今後エクソーム解析により遺伝学的背景が明らかになることが期待される。しかしながら本症例は孤発例であり、変異の絞り込みや意義付けが大変であることが予想された。そのため非発症者の家系メンバーからの協力も要請中であるが、今後コントロールのデータベースなどとの検討も必要と考えられる。また、特徴的な環境因子については指摘が困難と考えられた。

E.結論

本邦において紀伊半島以外にも ALS/PDC 患者が存在する可能性があり、本症例の臨床的、遺伝学的評価は ALS/PDC の研究に新しい展開をもたらす可能性がある。本症例の臨床的、遺伝学的評価が進むとともに、本疾患の解明に向け、今後もさらなる疫学調査、環境因子の調査、遺伝子解析の進展が期待される。

F.健康危険情報

特になし

G.研究発表

1. 論文発表

Tomiyama H. C9orf72 in Japanese amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Rinsho Shinkeigaku. 2013;53:1074-6.

2.学会発表

富山弘幸 運動ニューロン疾患の遺伝学:Update わが国の ALS における C9ORF72 .第 54 回日本神経学会学術大会 . 2013 年 5 月 30 日、東京 .

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