

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

三重大学大学院地域イノベーション学研究所

研究要旨 紀伊半島南部(K)地域の紀伊 ALS 多発に関連する環境要因と生活習慣について検討した。K 地域住民, KALS, 穂原 PDC, 対照住民を対象とし, 生活・食習慣に関する自記式アンケート調査と放射化分析による頭髪の元素分析を実施した。近年は食生活の改善や身体負荷の軽減が認められた。一方, K-ALS の頭髪中に V と Mn の高値を認め、体内蓄積が推察された。近年の生活習慣の変化は ALS 発症に保護的に作用したと考えたが、遷移元素の蓄積は発症の危険因子として作用する可能性が考えられた。

研究分担者氏名：紀平為子

所属機関名：関西医療大学

A.研究目的

紀伊半島南部(K)地域の紀伊 ALS 多発に関連する環境要因と生活習慣について検討する。

B.研究方法

1. 生活習慣とその変化

対象は、紀伊半島南部の大島地区住民(K 住民)と対照住民とし、生活・食習慣に関する自記式アンケート調査を実施した。若い頃 (1960 年代を想定)と現在について、「よく食べた・多かった」(毎日~隔日程度)、「減多に食べなかった・あまり多くなかった」(週に 1 回以下)の 2 項選択で回答を求めた。

2. 頭髪中の金属元素測定

対象は、平成 22~24 年間に実施した住民健診と訪問診察で本研究に同意が得られた住民と ALS 患者とした。頭髪試料の収集と分析方法は既に報告した¹が、京都大学原子炉実験所の研究用原子炉で放射化分析を実施した。

(倫理面への配慮)

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で承認を得た(10-03)。

C.研究結果

1. 生活習慣とその変化

1-1. 食品摂取の頻度調査と時代変化

本研究への参加者は K 住民 71 名(平均年齢 76.2 ± 8.2 歳)、対照住民 10 名であった。各食品について「1960 年代によく食べた」と回答した住民の割合が「現在よく食べる」と回答した住民の割合と比較して 20%以上減少したものは、ごはん、漬け物、味噌汁で、一方、20%以上増加した食品は、食パン、野菜サラダ、卵料理、乳製品であった(図 1)。魚介類・干物や煮野菜の摂取頻度は、1960 年代も現在も共に「よく食べる」と回答した者の割合が 80%以上、肉料理は 1960 年代も現在も同様に 25-30%であり、時代による変化はみられなかった。

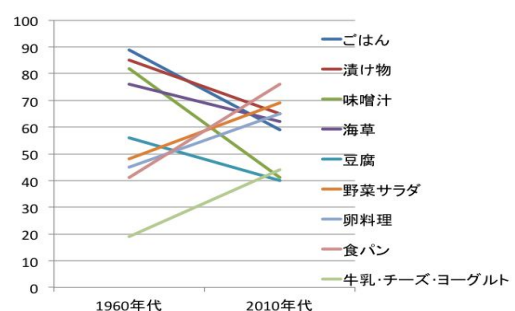


図 1. 食生活の変化。

1-2. 仕事の内容と飲用水

1960 年代は力仕事や漁業、林業、水田での労働が多かったが、現在は激減した。一方、畑仕事は緩やかな減少にとどまった。

飲用に井戸水を利用する住民の割合は、1960 年代 43.7%、現在 1.4%と著しく減少し、水道水利用は、1960 年代 32.4%、現在 87.3%と著明に増加した。

水源は1960年代と同様であった。

2. 頭髪中の金属元素測定

K-ALS 7例, 穂原(H)-PDC 4例, 孤発性(S)ALS 10例, K住民 87名, 対照 20名からパーマや毛染めの無い頭髪を採取した。K-ALSで頭髪中VとMnの高値を認めた ($p < 0.05$, 図2)。H-PDCとK住民でも頭髪中VやMnが高値を示す者が認められた。頭髪中V含量は頭髪中Mn含量およびAl含量と正の相関を示した (各々 $p < 0.01$)。

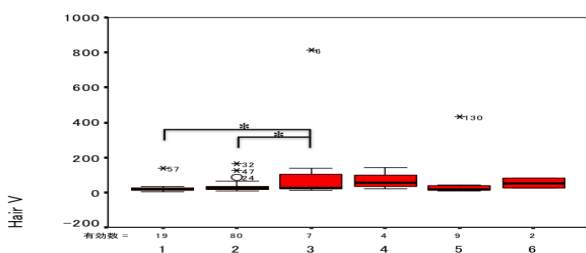


図2. 頭髪中のバナジウム(V)含量の比較。

1: 対照, 2: K住民, 3: K-ALS, 4: H-PDC, 5: SALS, 6:

その他の運動ニューロン疾患 (単位: ppb) . * : $p < 0.05$.

頭髪中元素含量と生活・食習慣との関連では, 漬物食べ物を「よく食べる」と回答した住民で頭髪中Vが高値($p < 0.05$), 畑仕事を「よくする」と回答した住民で頭髪中MnとAlの高値を認めた(各 $p < 0.05$)。

D. 考察

本地域では, 1960年代に比し近年, 主食にパンをとる頻度が増し, 乳製品や卵料理, 野菜サラダの摂取頻度が増加していた。労働内容では, 畑仕事は継続され, 漁業, 林業などの力仕事は著減した。一方, 飲用水の水源は ALS 多発を認めた地域の河川と同じであった。食生活の変化や身体負荷の軽減は対照地域でも同様に認められたが, 河川や飲用水のCa含量の低い水質は当該地域に特異的であった。

毛髪中の元素測定は有害元素の体内蓄積の指標として利用されるが, 多発地 ALS 患者頭髪中にVやMnの高値が認められたことから, これらの体内蓄積が推察された。AlやMnは土壌中に多く含まれ, Vは海産物や土壌に分布するとされる。頭髪中VやMn高値の一つの要因として, 飲用水中のCa含量が極めて低い環境下で畑仕事や海産物摂取の頻度が高い習慣と関連して, 体内への吸収が増加し蓄積した可能性が考えられた。

Vは生体への毒性を有する遷移金属であり, 発癌性やDNA損傷², ドパミン含有細胞への毒性³などが報告され, 神経変性への関与が推察される。

E. 結論

紀伊半島南部地域では, 近年, 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生活習慣に著明な変化がみられた。一方, 本地域のALS患者頭髪中には遷移金属であるVやMnの高値を認め, これら元素の体内蓄積が推察された。当地域ALS発症に関して, 食生活の改善や身体負荷の軽減は保護的に作用し, 遷移金属の体内蓄積は酸化ストレス増大を惹起し, 発症の危険因子として作用する可能性が考えられた。今後さらに環境要因の発症への関与につき検討が必要である。

本研究の一部は, 科学研究費助成事業から助成を受け, 当該報告書に報告した (課題番号 22590967)。文献

1. 紀平為子他, 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平成23年度総括・分担研究報告書, p. 24-27.
2. Assem FL and Levy LS. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2009; 12: 289-306.
3. Ngwa HA et al. Toxicol Appl Pharmacol. 2009; 240: 273-285.

F. 研究発表

1. 論文発表

1. T Kihira, S Yoshida, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis, 2012; 13: 347-350.
2. T Kihira, K Okamoto et al. Internal Medicine 2013, 52: 1479-1486.

2. 学会発表

1. T Kihira, et al. 23rd International symposium on ALS/MND, Chicago, USA, 5-7 December 2012.
2. T Kihira, et al. 24rd International symposium on ALS/MND, Milan Italy, 6-8 December 2013.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について

厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。

2. 「B. 研究方法」について

(1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。

(2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と理解(インフォームドコンセント)に関わる状況、実験動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。

3. 「C. 研究結果」について

全体の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。

4. その他

(1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。

(2) 文字の大きさは、10~12ポイント程度とする。