

JALPAC 研究の症例登録状況について

中島健二¹⁾，瀧川洋史¹⁾，安井建一¹⁾，渡辺保裕¹⁾，JALPAC 研究グループ
鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野

研究要旨

パーキンソン症候群(PS)には、進行性核上性麻痺(PSP)や大脳皮質基底核変性症(CBD)などの神経変性疾患が含まれる。これらの神経変性疾患は、原因不明で根治療法は未だない。希少疾患であることから多数例の生体試料収集は困難であり、更なる臨床研究を進めるには、詳細な臨床情報が整った生体試料の収集とともに生体試料バンクの設立が要望されている。本研究に参加している主なメンバーを構成員として多施設での PS の臨床情報・画像情報・生体試料を収集する多施設共同前向き研究を行う研究組織として JALPAC (Japanese Longitudinal Biomarker Study in PSP and CBD)を設立し、詳細な臨床情報の整った生体試料を経時的変化を把握しながら All Japan で収集する体制を整備した。平成 26 年 11 月より症例登録を開始し、順調に登録数は増加し、平成 27 年 12 月現在において 83 例が登録され、詳細な臨床情報、生体試料、画像情報が収集された。

A. 研究目的

パーキンソン症候群(PS)のなかでも臨床的に進行性核上性麻痺(PSP)や大脳皮質基底核変性症(CBD)を疑う症例を主な対象として、詳細な臨床情報の整った生体試料を経時的変化を把握しながら All Japan で収集する体制を整備し、PSP/CBS の原因究明、治療方法の開発を目的としている。

B. 研究方法

本研究班の班員、ならびに、研究班には属さないが、PS 研究を積極的に進めている施設にも協力を依頼し、PS などの臨床情報、画像、生体試料、遺伝子試料を収集する多施設共同前向き研究体制の整備を行った。

JALPAC 研究グループ：

新潟大学(池内 健,小野寺理,下畑享良),NHO 東名古屋病院神経内科(饗場郁子,榊原聡子),自治医科大学内科学講座神経内科学部門(森田光哉),京都府立医科大学大学院医学研究科分子脳病態解析学(徳田隆彦),東京都健康長寿医療センター(村山繁雄,仙石鍊平,金田大太),神戸大学大学院医学研究科神経内科学/分子脳科学

(戸田達史),名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学(祖父江元),東京都神経病院,高知大学医学部老年病・循環器・神経内科学(大崎康史),NHO 松江医療センター(足立芳樹),倉敷平成病院(高尾芳樹),三朝温泉病院(森尾泰夫),群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学(池田佳生),NHO 相模原病院神経内科(長谷川一子,堀内恵美子),NHO 千葉東病院神経内科(新井公人),岡山旭東病院神経内科(柏原健一),山梨大学大学院医学工学総合研究部神経内科学講座(瀧山嘉久,山城巨央),独立行政法人国立精神・神経医療研究センター(村田美穂),順天堂大学医学部脳神経内科(服部信孝),愛知医科大学加齢医学研究所(吉田眞理),徳島大学病院神経内科(和泉唯信),ビハーラ花の里病院(織田雅也),東京大学神経内科(辻 省二),公益財団法人老年病研究所(岡本幸市),三重大学大学院地域イノベーション学研究科(小久保康昌),千葉大学大学院医学研究院神経内科学(桑原 聡,平野成樹,安田真人,網野 寛,仲野義和),順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院神経内科(森 秀生),東北大学神経内科(青木正志,菊池昭夫),岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学(阿

部康二, 佐藤恒太, 本倉恵美), 福岡大学医学部神経内科(坪井義夫), 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学(望月秀樹), 北海道大学大学院医学系研究科神経病態学講座神経内科学分野(佐々木秀直), 産業医科大学医学部神経内科学講座(足立弘明), 東京医科歯科大学脳神経病態学分野(横田隆徳), 兵庫中央病院(舟川 格)。(倫理面への配慮)

本研究は, 疫学研究に関する倫理指針, 臨床研究に関する倫理指針, ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針について鳥取大学医学部倫理委員会に申請し, 承認を得て行った。

C. 研究結果

本研究に関して鳥取大学医学部倫理委員会に申請して承認を受け, 参加各施設の倫理委員会で本研究の承認を進めた。

本研究に参加している主なメンバーを構成員として多施設でのPSの臨床情報・画像情報・生体試料を収集する多施設共同前向き研究を行う研究組織としてJALPAC (Japanese Longitudinal Biomarker Study in PSP and CBD)を設立し, 研究体制を整備してきた。

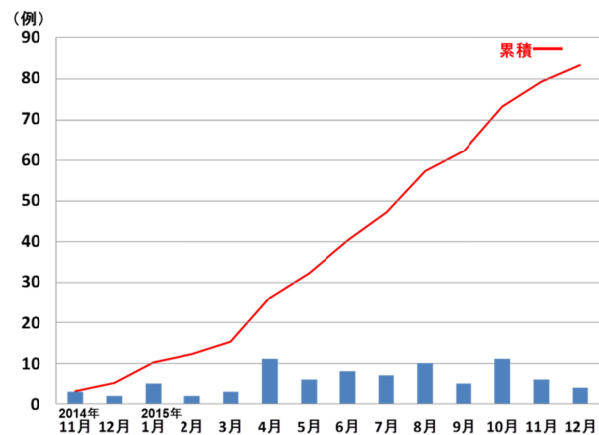
本研究には36施設が参加し, 24施設において倫理委員会の承認を受けている(図1)。平成26年11月より症例の登録, ならびに, 試料収集を開始した。

図1. JALPAC 研究参加施設



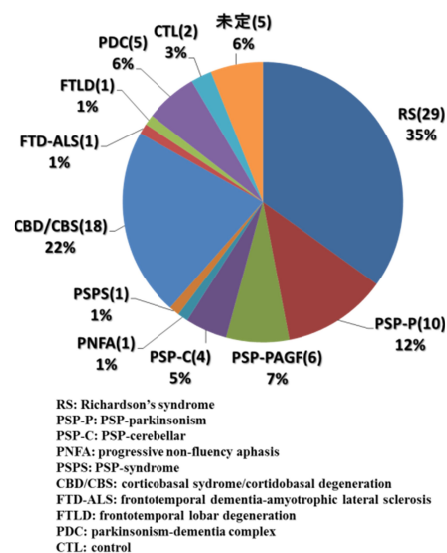
症例の登録は順調に増加し, 平成27年12月現在において83例(男性42例, 登録時平均年齢73.1 ± 7.6歳, 発症時平均年齢67.0 ± 8.5歳)が登録された(図2)。

図2. JALPAC 登録状況



登録症例の内訳は, PSP(亜型を含め)51例が最も多く, CBD/CBD 18例が次いでおり(図3), 詳細な臨床情報と生体試料(血清81例, 血漿76例, 脳脊髄液64例, ゲノムDNA76例, セルライン76例), 画像情報(55例)が収集された。

図3. JALPAC 登録症例



D. 考察

生体試料収集体制の整備によって, 詳細な臨床

情報の揃った生体試料を共通のプロトコールに基づいて収集する体制が整った。本研究によって多数例の臨床情報と生体試料が収集されることによって PSP/CBD の原因究明，治療方法の開発に貢献できることが期待される。

E. 結論

全国共同研究による PS の生体試料収集に向けて研究協力体制が整備された。今後，本研究をさらに推進することにより，多数例での生体試料収集が望まれる。

F. 健康危険情報

特になし

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) Mika Yamawaki, Kenji Wada-Isokie Yamamoto, Satoke Nakashita, Yusuke Uemura, Yoshimitsu Takahashi, Takeo Nakayama and Kenji Nakashima. Association of cerebral white matter lesions with cognitive function and mood in Japanese elderly people: a population-based study. *Brain and Behavior*, 2015 Mar;5(3):e00315. doi: 10.1002/brb3.315. Epub 2015 Feb 3.
- 2) Yoshita M, Arai H, Arai H, Arai T, Asada T, Fujishiro H, Hanyu H, Iizuka O, Iseki E, Kashihara K, Kosaka K, Maruno H, Mizukami K, Mizuno Y, Mori E, Nakajima K, Nakamura H, Nakano S, Nakashima K, Nishio Y, Orimo S, Samuraki M, Takahashi A, Taki J, Tokuda T, Urakami K, Utsumi K, Wada K, Washimi Y, Yamasaki J, Yamashina S, Yamada M. Diagnostic Accuracy of ¹²³I-Meta-Iodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy in Dementia with Lewy Bodies: A Multicenter Study. *PLoS One*. 2015 Mar

20;10(3):e0120540. doi: 10.1371/journal.pone.0120540. eCollection 2015.

- 3) Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Dürr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, Tsuji S. Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2 (4). 417-426.
- 4) Nomura T, Inoue Y, Kagimura T, Kusumi M, Nakashima K. Validity of the Japanese version of the REM Sleep Behavior Disorder (RBD) Screening Questionnaire for detecting probable RBD in the general population. *Psychiatry Clinical Neurosciences* 2015; 69. 477-482.
- 5) Yamakawa M, Uchino K, Watanabe Y, Adachi T, Nakanishi M, Ichino H, Hongo K, Mizobata T, Kobayashi S, Nakashima K, Kawata Y. Anthocyanin suppresses the toxicity of A β deposits through diversion of molecular forms in in vitro and in vivo models of Alzheimer's disease. *Nutr Neurosci* 2015.

- 6) Watanabe Y, Kazuki Y, Kazuki K, Ebiki M, Nakanishi M, Nakamura K, Yoshida, Yamakawa M, Hosokawa H, Ohbayashi T, Oshimura M, Nakashima K. Use of a Human Artificial Chromosome for Delivering Trophic Factors in a Rodent Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Ther Nucleic Acids* 2015, e253.
- 7) Ida M, Ando M, Adachi M, Tanaka A, Machida K, Hongo K, Mizobata T, Yamakawa, MY, Watanabe Y, Nakashima K, Kawata Y. Structural basis of Cu, Zn-superoxide dismutase amyloid fibril formation involves interaction of multiple peptide core regions. *Original Article* 2015; 4(4). 181-189.
- 8) Sato Y, Nakatani E, Watanabe Y, Fukushima M, Nakashima K, Kannagi M, Kanatani Y, Mizushima H. Prediction of prognosis of ALS: Importance of active denervation findings of the cervical-upper limb area and trunk area. *Original Article* 2015, 181-189, 2015.
- 9) Kawase S, Kowa H, Suto Y, Fukuda H, Kusumi M, Nakayasu H, Nakashima K. Plasma Brain Natriuretic Peptide is a Marker of Prognostic Functional Outcome in Non-Cardioembolic Infarction. *Journal Stroke Cerebrovascular Diseases* 2015; 24(10). 2285-2290.

2.学会発表

- 1) Nomura T, Inoue Y, Nakasihma K. Olfactory Dysfunction in Patients with parkinson's disease complicated REM sleep behavior. *World Congress on Sleep Medicine*.
- 2) Nomura T, Tanaka K, Tajiri Y, Yamasaki S, Hamada M, Inoue Y, Wada K, Nakashima K. Association between dementia and probable

REM sleep behavior disorder (RBD) using the Japanese version of the RBD screening questionnaire in patients with Parkinson's disease.

19TH INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS

- 3) Wada-Isoe K, Tanaka K, Kishi M, Nakashita S, Tajiri Y, Tagashira S, Yamamoto M, Nakashima K. Longitudinal study of mild parkinsonian signs in elderly people in Japan. *19TH INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS*
- 4) Tagashira S, Wada-Isoe K, Tanaka K, Tajiri Y, Nakashima K. A study on subjective and objective freezing phenomena in Parkinson's disease. *19TH INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS*
- 5) Watanabe Y, Beeldman E, Raaphorst J, Adachi T, Ito S, Nakashima K. and The ALS-FTD-Q-J research grou. Establishment and validation of Japanese version of the ALS-FTD-questionnaire. *XXII World Congress of Neurology-WCN* 2015.
- 6) Nakashita S, Tajiri Y, Wada-Isoe K, Nakashima K. The association with cognitive function in Lewy body disease: The study of serum biomarkers. *XXI World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders*.
- 7) Takigawa H, Ikeuchi T, Aiba I, Shimohata T, Tokuda T, Morita M, Onodera O, Murayama S, JALPAC study group, Nakashima K. Japanese Longitudinal Biomarker Study in PSP and CBD (JALPAC): a prospective

- multicenter PSP/CBD cohort study in Japan.
XXI World Congress on Parkinson's Disease
and Related Disorders.
- 8) Ikeuchi T, Takigawa H, Aiba I, Shimohata T,
Tokuda T, Morita M, Onodera O, Murayama
S, Nakashima K. A longitudinal observational
study of a cohort of patients with PSP/CBD:
the JALPAC study.
CurePSP International Research Symposium,
La Jolla, CA.
- 9) 瀧川洋史, 古和久典, 中島健二. 進行性核
上性麻痺における body mass index(BMI)と
神経症候に関する検討.
第 30 回日本静脈経腸栄養学会学術集会.
- 10) 伊藤 悟, 中曾一裕, 中島健二. SOCE
dysfunction enhances alpha-synuclein
cytotoxicity.
第 56 回日本神経学会学術集会
- 11) 田頭秀悟, 和田健二, 田中健一郎, 田尻佑
喜, 中島健二. パーキンソン病におけるす
くみ現象の自覚と他覚に関する検討
第 56 回日本神経学会学術集会
- 12) 野村哲志, 井上雄一, 田中健一郎, 中島健
二. パーキンソン病患者における Restless
legs syndrome/leg motor restlessness の臨床
経過
第 56 回日本神経学会学術集会
- 13) 渡辺保裕, 中島健二, ALS-FTD-Q リサー
チグループ. ALS-FTD-Q: 筋萎縮性側索
硬化症と前頭側頭型認知症の認知・行動
第 56 回日本神経学会学術集会
- 14) 瀧川洋史, 古和久典, 中島健二. 進行性核
上性麻痺における誤嚥に関連した要因の
検討
第 56 回日本神経学会学術集会
- 15) 安井建一, 中下聡子, 足立芳樹, 渡辺保裕,
古和久典, 中島健二. CACNA1a 遺伝子
CAG リピート数が SCA6 発症年齢に及ぼ
す影響.
第 98 回日本神経学会 中国・四国地方会
- 16) 野村哲志, 柏原建一, 前田哲也, 坪井義夫,
瀧川洋史, 三嶋卓也, 中島健二. パーキン
ソン病に合併したレム睡眠期行動異常症
に対するラメルテオンの有効性(多施設オ
ープン試験)
第 40 回日本睡眠学会学術大会
- 17) 伊藤 悟, 中曾一裕, 中島健二. Inhibition
of TRPC1 induces cytotoxicity with
alpha-synuclein oligomerization.
第 38 回日本神経科学大会
- 18) 中下聡子, 和田健二, 田尻佑喜, 中島健二.
Lewy 小体病における血清バイオマーカーの縦断
的検討
第 34 回日本認知症学会学術集会
- 19) 野村哲志, 中島健二. パーキンソン病にお
ける睡眠の位置づけ-RBD を中心に-
第 68 回 日本自律神経学会
- 20) 中西真実, 渡辺保裕, 中島健二. 神経栄養
因子高発現間葉系幹細胞を用いた細胞シ
ート移植による ALS 治療の試み
第 33 回日本神経治療学会総会
- 21) 和田健二, 岸 真文, 中下聡子, 山本幹枝,
田中健一郎, 中島健二. 軽度パーキンソン
徴候の発症関連因子の検討.
第 33 回日本神経治療学会総会
- 22) 安井建一, 矢部一郎, 吉田邦広, 金井数明,
澤井 撰, 新井公人, 伊藤瑞規, 小野寺理,
足立芳樹, 佐々木秀直, 桑原 聡, 祖父江
元, 西澤正豊, 中島健二. 脊髄小脳失調症
6 型の多施設共同自然史研究.
第 33 回日本神経治療学会総会
- 23) 濱田実央, 和田健二, 田尻佑喜, 高橋佑佳,
中島健二. パーキンソン病における視空間
認知機能評価の検討.
第 33 回日本神経治療学会総会
- 24) 瀧川洋史, 上利 崇, 近藤慎二, 山本幹枝,
河瀬真也, 田頭秀悟, 渡辺保裕, 古和久典,
中島健二. Vim-DBS 後に GPi-DBS 追加が

有効であった進行期パーキンソン病の1
例

第99回日本神経学会中国・四国地方会

- 25) 瀧川洋史, 阪田良一, 岸 真文, 中下聡子,
渡辺保裕, 中島健二. パーキンソン病の臨
床像を呈しながら DAT-scan では異常を示
さなかった SWEDDs と考えられた 1 症例
第27回日本老年医学会中国地方会

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

特になし