

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究（H26-難治等（難）-一般-089）
総合研究報告書

パーキンソン病を中心とした難病の症例対照研究

研究分担者：三宅吉博（愛媛大学大学院医学研究科疫学・予防医学講座）
研究協力者：田中景子（愛媛大学大学院医学研究科疫学・予防医学講座）

研究要旨：平成 18 年より開始したパーキンソン病の症例対照研究のデータを活用し、この 3 年間で英文原著論文としてエビデンスを蓄積した。別途、平成 27 年より潰瘍性大腸炎の症例対照研究を開始した。今後、全身性エリテマトーデスの症例対照研究を開始すべく、発症関連環境要因のレビューを実施した。

平成 18～19 年にパーキンソン病症例対照研究のリクルートを行い、症例群 250 名、対照群 372 名が調査に参加した。今回、そのデータを活用した。

潰瘍性大腸炎の症例対照研究では、研究協力医療機関において、症例群のみリクルートしている。対照群については、愛媛大学医学部附属病院や関連の医療機関でリクルートを行っている。

全身性エリテマトーデスのリスクと関連する環境要因について調べた。

PARK16 遺伝子多型 rs823128、rs947211 及び rs823156 と *VDR* 遺伝子多型 rs2228570 はパーキンソン病と有意な関連を認めた。rs823128 と喫煙との間に有意な交互作用を認めた。

潰瘍性大腸炎の症例対照研究では、平成 29 年 3 月 25 日時点で、75 機関が研究に協力している。症例群 324 名、対照群 474 名が研究参加に同意した。

全身性エリテマトーデスのリスク要因に関し、メタ・アナリシスによると、喫煙、ホルモン補充療法と経口避妊薬で有意にリスクが高まり、適度な飲酒では有意に予防的であった。

日本人における難病のリスク要因及び予防要因に関するエビデンスの蓄積が極めて重要である。

A．研究目的

平成 26 年度におけるパーキンソン病関連疾患、潰瘍性大腸炎、全身性エリテマトーデスの医療受給者証所持者数はそれぞれ 136,559 名、170,781 名、63,622 名である。いずれの疾患も医療受給者証所持者数は漸増傾向にある。しかしながら、国際的にもこれら疾患の発症関連要因の解明は未だ実現していない。日本人におけるオーダーメイドの予防方法開発のため、症例対照研究によるエビデンスの蓄積が喫緊の課題である。

平成 18 年より開始したパーキンソン病の症例対照研究のデータを活用し、この 3 年間で英文原著論文としてエビデンスを蓄積した。別途、平成 27 年より潰瘍性大腸炎の症例対照研究を開始した。今後、全身性エリテマトーデスの症例対照研究を開始すべく、発症関連環

境要因のレビューを実施した。

B．研究方法

1)パーキンソン病

(対象者)

症例群候補者は UK Parkinson's Disease Society Brain Bank のパーキンソン病診断基準（Step 1、Step 2）を満たすと神経内科医が診断した発症後 6 年以下の患者である。福岡大学医学部、大阪市立大学大学院医学研究科、国立病院機構宇多野病院、京都大学大学院医学研究科、京都市立病院、九州大学大学院医学研究科、久留米大学医学部、国立病院機構大牟田病院、国立病院機構刀根山病院、国立病院機構南京都病院、和歌山県立医科大学の 11 施設でリクルートした。候補者のうち、250 名が研究に協力し、48 名が辞退した（参加率：84%）。

対照群は福岡大学病院、大阪市立大学医学部附属病院または国立病院機構宇多野病院に入院中もしくは通院中の患者で、神経変性疾患と診断されておらず、パーキンソン病のリスク要因と関連がないと考えられる疾患（感染症、骨折、外傷、白内障等）で受療している者を候補とした。症例群とのマッチングは行わなかった。372名が研究に協力し、156名が辞退した（参加率：70%）。

遺伝子検体については、症例群 240名、対照群 371名より同意を得て提供を受けた。遺伝子多型の解析では特発性パーキンソン病リスクとの関連を評価するため、パーキンソン病の家族歴のある症例群 11名及び対照群 12名を除外した。

（調査項目）

A)生活習慣、生活環境、既往歴等に関する情報は、パーキンソン病のリスク要因の系統的レビューに基づき、本研究用に開発した質問調査票を使用した。自記式食事歴法質問調査票を用いて、過去 1ヶ月の食事について情報を得た。

B)PARK16 遺伝子多型 rs16856139、rs823128、rs947211、rs823156、rs11240572 を検討した。VDR 遺伝子多型 s731236、rs7975232、rs1544410、rs2228570 を検討した。

（統計解析）

性別、年齢、居住地域、喫煙歴等を補正した。遺伝子多型と喫煙との交互作用を検討した。

II)潰瘍性大腸炎

研究協力医療機関においては、症例群のみリクルートしている。臨床の先生方の負担を軽減するため、本研究の概要を症例群候補者の患者に紹介頂くと同時に、研究内容の詳細な説明は、後日、愛媛大学研究事務局より、電話で行う旨、説明して頂く。その際、個人情報提供に関する同意書に署名を頂く。担当医は患者シートに当該患者の投薬及び重症度に関する情報を記入し、署名済み個人情報提供同意書とともに愛媛大学研究事務局に郵送する。その情報に従い、愛媛大学研究事務局より電話で詳細な説明を行い、最終的な同意を得る。研究事務局より質問調査票と遺伝子検体（口腔粘膜細胞）採取の綿棒を対象者の自宅に送付する。対象者は回答済み質問調査票と検体を事務局に送付する。記入漏れ等は対象者と事務局間で確認を行う。

また、症例群の対象者数を確保する目的で、研究協力医療機関の拡大に努めた。

対照群については、性別と年齢をマッチさせて愛媛大学医学部附属病院や関連の医療機関でリクルートを行っている。

III)全身性エリテマトーデス

全身性エリテマトーデスと関連する環境要因について、メタ・アナリシスが存在する場合、その結果をまとめた。メタ・アナリシがない場合、代表的な結果をまとめた。

（倫理面への配慮）

1)パーキンソン病

各参加施設の倫理審査の承認を受けた。本研究についての協力を依頼する文書を作成し、調査全般に関する目的、協力依頼内容、手続きの内容を記載した。質問票調査への協力にあたっては、文書により同意を得た。なお、遺伝子解析研究に関しては詳細な説明文および同意書を別途作成した。

また、不利益を被ることなく協力を拒否できること、収集したすべての情報は厳重に管理し、本研究の目的以外には使用しないことを明記した。尚、遺伝子解析研究については、同意撤回書を別途作成した。

連結可能匿名化を行った。具体的な方法として、個人情報の保護のため、採取した試料、およびそれらから得られた検査結果は、質問票から収集した情報とともにすべて符号化し、対象者を特定できないように配慮した。符号化は、試料の採取を実施する各共同研究機関において行った。なお、共同研究機関において符号化が難しい場合は、大阪市立大学、福岡大学、京都大学のうち、その機関と関連が深いいずれかの大学において符号化を行った。符号の解読コードは、符号化を実施した各機関の個人情報管理責任者のみが管理し、情報の流出を防止している。また、学会、学術論文等での発表の際にも、患者を匿名化して行っている。

II)潰瘍性大腸炎

各参加施設の倫理審査の承認を受けた。個人情報提供同意書及び最終的な研究参加の同意書の2つの文書に署名による同意を得ている。

C . 研究結果

1)パーキンソン病

PARK16 遺伝子多型 rs823128、rs947211 及び rs823156 はパーキンソン病と有意な関連を認めた。rs823128 と喫煙との間に有意な additive interaction を認めた。

VDR 遺伝子多型 rs2228570 とパーキンソン病との有意な関連が認められた。rs2228570 と喫煙との間に交互作用はなかった。

II) 潰瘍性大腸炎

平成 29 年 3 月 25 日時点で、75 機関が研究に協力している。症例群 324 名、対照群 474 名が研究参加に同意した。

III) 全身性エリテマトーデス

喫煙、ホルモン補充療法と経口避妊薬、アルコール摂取でメタ・アナリシスが実施されていた。喫煙、ホルモン補充療法と経口避妊薬で有意にリスクが高まり、適度な飲酒では有意に予防的であった。個別の研究では、出生時過体重、早産、ストレスや手術歴がリスクを高め、3人以上の子どもがいることが予防的であった。

D . 考察

I) パーキンソン病

PARK16 遺伝子多型とパーキンソン病との有意な関連が認められ、部分的に日本人におけるゲノムワイド関連解析の結果と一致する。世界で初めてパーキンソン病リスクにおける *PARK16* 遺伝子多型と喫煙との交互作用を報告した。

今後、疫学的な研究成果だけでなく、functional study による報告が期待される。

II) 潰瘍性大腸炎

一般的な多施設共同研究では、各医療機関でインフォームド・コンセントの取得、質問調査票や生体試料のデータ取得を実施する必要があり、臨床の先生方の負担が多い。本研究では、症例群の基準を満たす症例群の候補者に、簡単な研究の説明の後、愛媛大学研究事務局に個人情報を提供する同意を取得し、患者シートに投薬状況と重症度を記載して研究事務局に送付するという負担の少ないリクルートの運営方法を採用している。

対照群のリクルートについては、本来、各研究協力医療機関において症例群 1 名につき、1~4 名の対照群を選定すべきである。しかしながら、各研究協力医療機関で対照群をリクルートすることは非常に困難であったため、基

本的に愛媛大学医学部附属病院及び関連の医療機関で対照群をリクルートすることにした。これは重大な方法論的欠点であるが、この欠点を十分に認識して論文を執筆する必要がある。

III) 全身性エリテマトーデス

特に、栄養については半定量食事摂取頻度調査票を用いて詳細な情報を得るのが望ましい。

E . 結論

日本人における難病のリスク要因及び予防要因に関するエビデンスの蓄積が極めて重要である。

F . 研究発表

1 . 論文発表

1. Miyake Y, Tanaka K, Fukushima W, Kiyohara C, Sasaki S, Tsuboi Y, Oeda T, Shimada H, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M, Nakamura Y, Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. *PARK16* polymorphisms, interaction with smoking, and sporadic Parkinson's disease in Japan. *J Neurol Sci.* 2016; 362: 47-52.
2. Tanaka K, Miyake Y, Fukushima W, Kiyohara C, Sasaki S, Tsuboi Y, Oeda T, Shimada H, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M, Nakamura Y, Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. Vitamin D receptor gene polymorphisms, smoking, and risk of sporadic Parkinson's disease in Japan. *Neurosci Lett.* 2017; 643: 97-102.
3. 三宅吉博. 自己免疫疾患の発症関連環境要因. *医学のあゆみ.* 2016; 258: 905-908.

2 . 学会発表

なし

G . 知的財産権の出願・登録状況 (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