

紀伊 ALS/PDC 臨床情報の収集と自然史の解明

研究分担者 小久保康昌

研究協力者 森本 悟¹、佐々木良元²、葛原茂樹³、岡本和士⁴、金井数明⁵、
紀平為子⁶、島田 斉⁷

三重大学大学院地域イノベーション学研究科

1. 慶應義塾大学医学部生理学教室、2. 桑名市総合医療センター脳神経内科、3. 鈴鹿医療科学大学看護学部、4. 愛知県立大学看護学部、5. 福島県立医科大学脳神経内科、6. 関西医療大学保健医療学部、7. 放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部

研究要旨

〔目的〕紀伊 ALS/PDC の臨床情報の収集と生体試料収集(JALPAC)を進め、自然史を明らかにする。

〔方法〕 診療マニュアル進捗状況について報告する。

レジストリの進捗状況について報告する。

Tau PET を主体とした神経放射線学的検討について報告する。

〔結果および考察〕 診療マニュアル進捗状況：紀伊半島の ALS は、孤発性 ALS、特徴的なタウ病理を示す ALS、C9orf72 変異例、optinurin 変異例、SOD1 変異例など複数の ALS からなることが明らかになっている。診療マニュアルでは、第1章は紀伊半島南部の様々な ALS を紀伊 ALS として記述し、第2章では特徴的なタウ病理を示す ALS-parkinsonism-dementia 症候群について記載する。現在、最終稿について日本神経学会での承認申請を行っている。

レジストリの進捗状況：難病プラットフォームでは、e-Catch systemを利用した国家プロジェクトとして、臨床、ゲノム、オミックス等の情報を収集する。中央倫理体制も利用でき、長期安定運用、情報管理、品質保証し、解析基盤を提供する。データシェアを進め、解析にはAIを用いる。すでに登録システムが稼働している。紀伊 ALS/PDC レジストリとして、2018年10月 個別相談を受けた。問題は、倫理審査の修正、再同意(オプトアウトを含む)の必要性和費用(システム構築費用 216万円 維持費 100万円/年)である。変性班としての登録準備が進められている。

Tau PET：紀伊 ALS/PDC 5名と家族歴のある非発症者1名について、PBB3を用いた tau PET を行った。非発症者1名を含めた全例で広範な脳領域にタウ蓄積が多いことが明らかになった。

〔結論〕紀伊 ALS/PDC 診療マニュアルとレジストリの作製状況、Tau PET 結果について報告した。

A. 研究目的

紀伊 ALS/PDC の臨床情報の収集と生体試料収集(JALPAC)を進め、自然史を明らかにすることを

目的に、2018年度は、

診療マニュアル進捗状況、

レジストリの進捗状況、

Tau PET を主体とした神経放射線学的検

について報告する。

B. 研究方法

診療マニュアル進捗状況

定義・疫学・経過・リスクファクター

診断

対応・治療の原則と選択肢

の項目について、Q&A方式で原案を作成した。

レジストリの整備状況

疫学調査として患者数を含めた実態把握および自然史の解明を目的にレジストリを構築している。診断基準で possible 以上の症例を対象医に、以下の項目を登録する。

基準項目：年齢、性別、発症年月、死亡年月、臨床病型、初発症状、左右差、合併症、治療状況

過去例：重症度分類、Yahr、MMSE

現在例：運動機能 (ALS-FRS、UPDRS-、Yahr、重症度)、高次機能 (MMSE、FAB、MoCA-J)、A、P、D の経過

神経画像 (MRI、PET SPECT、MIBG、DAT)

JALPAC：血漿、髄液

東京大学：遺伝子バンク

Tau PET を主体とした神経放射線学的検討 5 名の患者および濃厚な家族例のある 1 名の preclinical stage の方 (平均年齢 76 ± 8 歳) を対象に $[^{11}\text{C}]$ -PBB3 を用いた Tau PET 検査を実施した。

(倫理面への配慮)

本研究の基盤となっている疫学研究は、三重大学医学部附属病院倫理委員会で承認を得ている。

C. 研究結果

診療マニュアル進捗状況

紀伊半島南部は、明治以前から筋萎縮性側索硬化症 (ALS: amyotrophic lateral sclerosis) の多発地として知られていた。近年の病理および遺伝学的研究によって、紀伊半島の ALS は、孤発性 ALS、

特徴的なタウ病理を示す ALS、*C9orf72* 変異例、*optineurin* 変異例、*SOD1* 変異例など複数の ALS からなることが明らかにされた。一方、紀伊半島南部には、認知症やパーキンソン病様の錐体外路症候群または ALS 症状を単独あるいは複合して示し、特徴的なタウ病理を示す ALS-parkinsonism-dementia 症候群の存在が知られている。平野は、Guam 島に多発する認知症を伴うパーキンソニズム患者を病理学的に検索し、多数の神経原線維変化が出現する独特な疾患であることを見だし parkinsonism-dementia complex (PDC; パーキンソン認知症複合) と名付けて一疾患単位として分離した。1960 年代には穂原地区とその周辺地区で Guam PDC に類似する臨床例が認識されていたが、2001 年に葛原らが病理学的に確認したことから、紀伊 PDC の実在が明らかになった。その後の病理学的検索から PDC は、認知症やパーキンソニズム、ALS 症状を単独あるいは複合して示す疾患群であることが明らかになり、ALS-parkinsonism-dementia 症候群として再定義した。

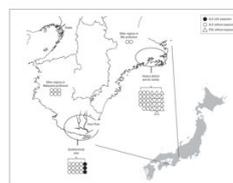
I 診療マニュアル進捗状況

紀伊半島南部の ALS

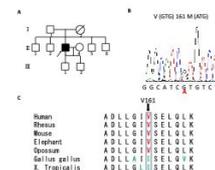
複数の ALS からなる。

- ① 孤発性 ALS
- ② 特徴的なタウ病理を示す ALS
- ③ *C9orf72* 変異例
- ④ *optineurin* 変異例
- ⑤ *SOD1* 変異例

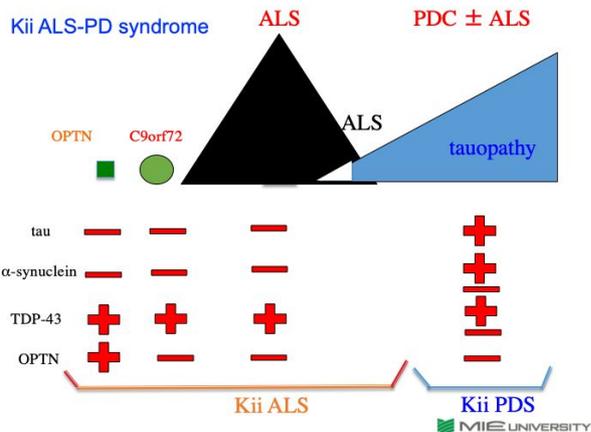
C9orf72



OPTN



MIE UNIVERSITY



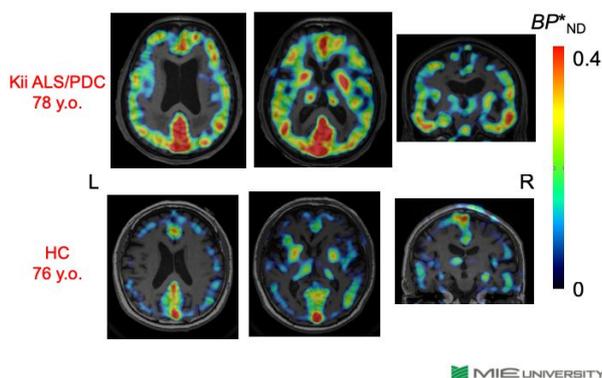
レジストリの整備状況

現在、過去例：240例、現在例：30例のデータを整備している。

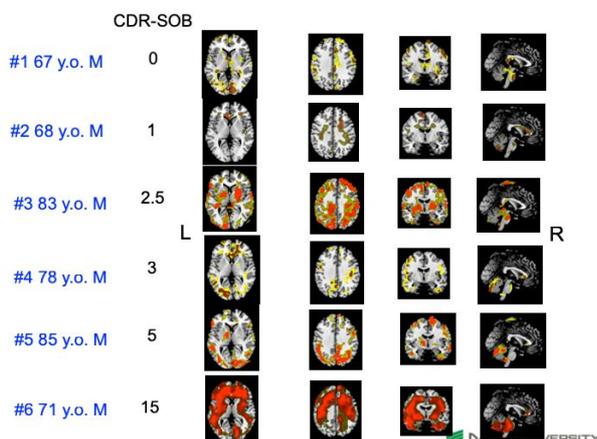
Tau PET

代表例における PBB3 蓄積

The representative patient



CDR に関連した PBB3 蓄積



D.考察

診療マニュアル進捗状況

これまで、紀伊半島南部の ALS はまとめて紀伊 ALS として記載、研究されてきたという歴史的経緯から、第 1 章は紀伊半島南部の様々な ALS を紀伊 ALS として記述し、第 2 章では特徴的なタウ病理を示す ALS-parkinsonism-dementia 症候群について記述することとした。従って、特徴的なタウ病理を示す ALS は、第 1 章と第 2 章の両方に含まれている。以上の経緯から、本マニュアルのタイトルは、紀伊半島南部に多発する ALS と ALS-parkinsonism-dementia 症候群に関する診療マニュアル、とした。

レジストリの整備状況

紀伊 ALS/PDC レジストリとして、2018 年 10 月難病プラットフォームの個別相談を受けた。問題は、倫理審査の修正、再同意 (オプトアウトを含む) の必要性と費用 (システム構築費用 216 万円 維持費 100 万円/年) である。財政的な継続性の保証が望まれる。

Tau PET を主体とした神経放射線学的検討 [11C]-PBB3 tau PET は、Kii ALS/PDC 患者の脳内 tau 病理を検出できること、tau の集積は高次機能検査結果と相関すること、PLS 患者では錐体路への tau 蓄積が認められること、preclinical stage でも tau の蓄積が検出できること、が明らかになった。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
神経変性疾患領域における基盤的調査研究班

TOP	本研究班は、脳脊髄系の原因不明の難病について疫学・臨床・原因解明・治療に取り組んでいます。
研究代表者挨拶	
研究班員名簿	【対象疾患】 進行性核上性麻痺・ハンチントン病・脊髄空洞症・有棘赤血球を伴う
研究班の歴史	舞蹈病筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、脊髄性筋萎縮症 (SMA)、球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)、原発性側索硬化症 (PLS)、パーキンソン病 (PD)、進行性核上性麻痺 (PSP)、大脳皮質基底核変性症 (CBD)、ハンチントン病 (HD)、有棘赤血球舞蹈病、脊髄空洞症、前頭側頭葉変性症 (FTLD)、Charcot-Marie-Tooth disease 病 (CMT)、ジストニア、Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN)、家族性器知症・パーキンソン症候群 (紀伊ALS/PDC)
ワークショップ	
班会議	
班共同研究	
謝辞掲載について	
リンク	新着情報



神経変性疾患領域における調査研究班：

<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/>

紀伊 ALS/PDC 研究班

http://kii-als-pdc-project.com/research_project.html

E.結論

紀伊 ALS/PDC レジストリの整備状況と診療マニュアルの進捗状況および Tau PET 検討結果について報告した。診療マニュアルは、日本神経学会ガイドライン委員会において最終審査中である。Tau PET の成果は、Neurology 誌に掲載された。

F.健康危険情報
なし

G.研究発表

1. 論文発表

1. Hata Y, Ma N, Yoneda M, Morimoto S, Okano H, Murayama S, Kawanishi S, Kuzuhara S, Kokubo Y. Nitrate Stress and Tau Accumulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism-Dementia Complex (ALS/PDC) in the Kii Peninsula, Japan. *Front Neurosci*.2018;11:751
2. Hitoshi Shinotoh, Hitoshi Shimada, Yasumasa Kokubo, et al. Tau imaging detects distinctive distribution of tau pathology in ALS/PDC on the Kii

Peninsula, Japan. *Neurology*. 2019;92:e136-e147.

3. Yasumasa Kokubo. Amyotrophic Lateral Sclerosis / Parkinsonism-Dementia Complex (ALS/PDC) of Guam, West New Guinea, and the Kii peninsula of Japan. *Guam Medical Journal*. 2019; 1

2. 学会発表

1. Y. Kokubo, S. Morimoto, R. Sasaki, K Kanai, K Okamoto, T Kihira, S. Kuzuhara. A Clinical Manual of Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Parkinsonism-dementia complex (PDC) of the Kii peninsula of Japan. 第59回日本神経学会総会学術研究会,2018
2. Maya Mimuro, Mari Yoshida, Ryogen Sasaki, Keita Sakurai, Masato Hasegawa, Shigeki Kuzuhara, Yasumasa Kokubo. the three subtypes in Kii ALS/PDC of the H focus : clinicopathological differences of each subtype. 第59回日本神経学会総会学術研究会,2018
3. 網野寛、澁谷和幹、三澤園子、関口縁、水地智基、常山篤子、鈴木陽一、島田斉、小久保康昌、桑原聡. 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合における末梢神経軸索興奮性変化 Nerve excitability changes in amyotrophic lateral sclerosis / Parkinsonism dementia complex of the Kii peninsula. 第48回日本臨床神経生理学学会,2018
4. Maya Mimuro, Mari Yoshida, Yasushi Iwasaki, Ryogen Sasaki, Shigeki Kuzuhara, Yasumasa Kokubo. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Hohara focus of the Kii Peninsula : pathological findings as a multiple proteinopathy. 19th International

Congress of Neuropathology,2018

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