

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)
(分担)研究報告書

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

三重大学大学院地域イノベーション学研究所

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

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。

診療情報と生体試料の収集について報告する。

〔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 complex について記載する。本マニュアルは、2019 年 11 月 23 日付けで日本神経学会において承認された。

レジストリの進捗状況：難病プラットフォームへの登録に向けた患者データベース整理を行い、自然史解明のための基盤データの抽出を完了した。

診療情報と生体試料の収集：既登録症例の追跡調査に加えて新規患者 5 名の臨床情報を収集した。新たに 3 例の生体試料の収集(JALPAC)を行った。剖検例はなかった。SIMOA による血液バイオマーカー解析と腸内細菌解析に向けたサンプルの収集を行った。

〔結論〕紀伊 ALS/PDC 診療マニュアルとレジストリの作製状況、診療情報と生体試料の収集について報告した。

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

について報告する。

目的に、2019 年度は、

診療マニュアル進捗状況、

B. 研究方法

レジストリの進捗状況、

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

診療情報と生体試料の収集

新規患者の臨床情報および生体試料の収集を行った。

(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と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

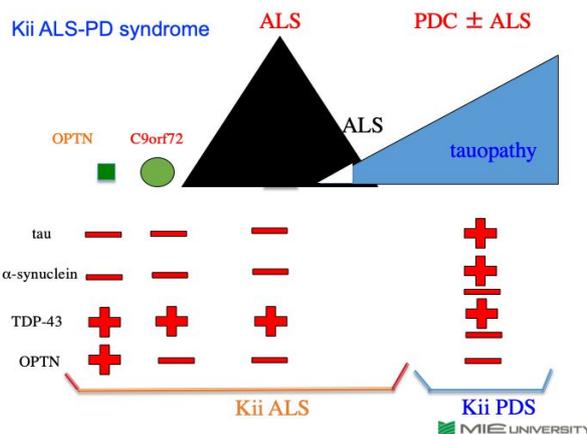
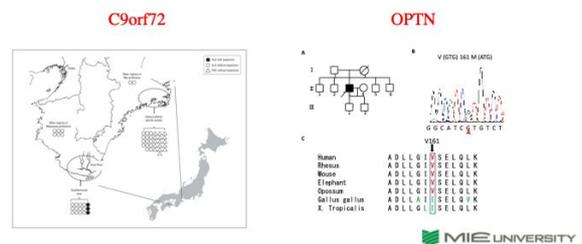
Parkinsonism-dementia complex(PDC)の存在が知られている。PDCは、特異な症状から臨床的に独特な疾患として捉えられる。一方、複数のサブタイプからなる紀伊 ALSは、一括して紀伊ALSとして臨床診断し、その上で遺伝子検索や病理診断を行って確定診断に至る必要があるということについて解説した。本マニュアルは、「紀伊半島南部に多発するALSとALS-parkinsonism-dementia complex に関する診療マニュアル」として2019年11月23日付けで日本神経学会において承認された。

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*optinurin* 変異例
- ⑤*SOD1* 変異例



レジストリの整備状況

現在、過去例：240例、現在例：30例のデータの基盤データを整備した。今後、難病プラットフォームへのデータ登録とともに自然歴の解析を行う。

診療情報と生体試料の収集

既登録症例の追跡調査に加えて新規患者 5 名の臨床情報を収集した。新たに 3 例の生体試料の収集(JALPAC)を行った。剖検例はなかった。SIMOA による血液バイオマーカー解析と腸内細菌解析に向けたサンプルの収集を行った。

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 Parkinsonism-dementia complex(PDC)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。本マニュアルは、日本神経学会で承認されたあと、同学会のホームページで公開されている。

レジストリの整備状況

難病プラットフォームへの登録に向けた患者データベース整理を行い、自然史解明のための基盤データの抽出を完了した。

診療情報と生体試料の収集

引き続き既登録症例の追跡調査と新規患者の臨床情報生体試料(JALPAC)、血液バイオマーカー試料および腸内細菌解析試料を収集し、2020 年度に解析を行う。剖検例はなかった。

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。 【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 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)、 家族性認知症・パーキンソン症候群 (紀伊ALS/PDC) |
| 研究代表者挨拶 | |
| 研究班員名簿 | |
| 研究班の歴史 | |
| 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診療情報と生体試料の収集について報告した。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承認され同学会のホームページで公開された。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

1. 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
2. 小久保康昌. 紀伊 ALS/PDC の現状 2019. *BRAIN and NERVE*. 2019; 714 (11) : 1236-1244.

2. 学会発表

1. Y. Kokubo, S. Morimoto, R. Sasaki, S. Kuzuhara, A. Ishigami. Abnormal Accumulation of Citrullinated Proteins of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and Parkinsonism-

dementia complex (PDC) of the Kii peninsula of Japan. 30th International Symposium on ALS/MND, 2019

2. 荒川裕也、伊藤俊次、石口宏、河本純子、廣西昌也、伊東秀文、小久保康昌、紀平為子. 紀伊半島南部ALS多発地域のALS患者における血中酸化ストレスマーカーの検討. 第59回日本臨床化学会, 2019
3. Y. Kokubo, S. Morimoto, R. Sasaki, S. Kuzuhara, A. Ishigami. Abnormal Accumulation of Citrullinated Proteins of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and Parkinsonism-dementia complex (PDC) of the Kii peninsula of Japan. 第13回MDSJ, 2019
4. Y. Kokubo, S. Morimoto, R. Sasaki, S. Kuzuhara, A. Ishigami. Abnormal Accumulation of Citrullinated Proteins of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and Parkinsonism-dementia complex (PDC) of the Kii peninsula of Japan. 第60回日本神経学会総会学術研究会, 2019
5. Yasumasa Kokubo. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism Dementia Complex in the Kii Peninsula. AOPMC MDS Specific Movement Disorders in the Asian-Oceanian Region: Historical and Recent Developments , 2019

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