

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、島田 斉³、岡本和士⁴、金井数明⁵、
紀平為子⁶、葛原茂樹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. 放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部、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. 鈴鹿医療科学大学看護学部

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。

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。

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。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)の必要性である。変性班としての登録準備が進められている。全国有病者アンケート調査の結果を提示した。Immigrant patients：大阪から多発地区に移住後、ALSを発症した親娘例について紹介する。

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。結果について、Neurology 誌に報告した。

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 17 例の新規患者について臨床情報の登録を行った。10 例の生体試料の収集(JALPAC)を行った。2 例の剖検を得た。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進捗状況、Tau PET 結果について報告した。

A. 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、

診療マニュアルの進捗状況、

レジストリの整備状況、

Tau PET を主体とした神経放射線学的検討

診療情報と生体試料の収集

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

・全国アンケート調査：2015年10月に、日本神経学会の専門医 5230名を対象に、2015年1年間に受療した紀伊 ALS/PDC 患者数調査のための一次調査を郵送法により実施した。診断は、紀伊 ALS/PDC 診断基準 2014 を用い、受療患者数の推計には、難病の疫学調査研究班サーベ

イランスの提唱する方法として、全国疫学調査マニュアルを用いた。

・Immigrant patients：大阪から多発地区に移住後、ALS を発症した親娘例について紹介する。

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±8m 歳) を対象に [¹¹C]-PBB3 を用いた Tau PET 検査を実施した。

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 complex 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も解説した。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。

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。

・全国アンケート調査：回収率：調査対象数 5230 名のうち 2257 名（回収率 43.2%）

1．報告患者数：57 名（平成 28 年 12 月 25 日現在）

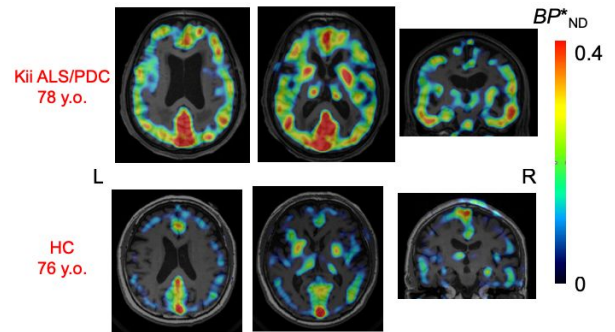
2．県別報告例数：

	報告例数
北海道	1
栃木	1
千葉	1
神奈川	3
愛知	3
長野	1
三重	35
和歌山	7
大阪	1
岡山	1
香川	2
宮崎	1
計	57

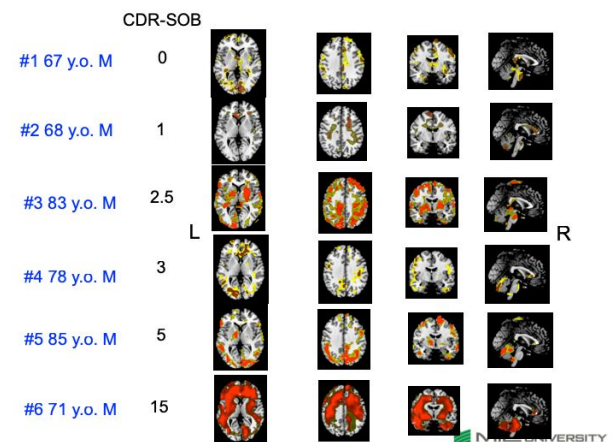
synuclein pathology. ウェスタンブロット；
Tau: 3R+4R, Syn: PD/DLB type, TDP-43: type B. 遺伝子検索；FALS 遺伝子変異なし。

Tau PET
代表例における PBB3 蓄積

The representative patient



CDR に関連した PBB3 蓄積



全国患者数推計結果

推計患者数；132（標準誤差 6.5，95%信頼区間 119-145）

・Immigrant patients：父親；大阪で出生、成育。1947 年 38 歳時に紀伊 ALS/PDC 多発地区に移住。1965 年 56 歳時に ALS を発症、1966 年 57 歳で死亡。娘；死亡時 76 歳女性。大阪で出生し、1947 年 11 歳で紀伊 ALS/PDC 多発地区に移住。76 歳時に ALS を発症。9 ヶ月の経過で呼吸不全死亡。神経病理；ALS+tau+ -

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 17 例の新規患者について臨床情報の登録を行った。10 例の生体試料の収集(JALPAC)を行った。2 例の剖検を得た。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

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)の必要性である。財政的な継続性の保証が望まれる。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。

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。

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。

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、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.
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
4. 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
5. Yasumasa Kokubo , Kenji Ishii , Satoru Morimoto,Maya Mimuro ,Ryogen Sasaki , Shigeo Murayama, Shigeki Kuzuhara. Dopaminergic positron emission tomography study on amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia

- complex in Kii, Japan. *Journal of Alzheimer's Disease & Parkinsonism* J Alzheimers Dis Parkinsonism 2017, 7:311-314
6. Tameko Kihira, Kazushi Okamoto, Iori Sakurai, Yuya Arakawa, Ikuro Wakayama, Koichi Takamiya, Ryo Okumura, Yuhto Inuma, Keiko Iwai, Yasumasa Kokubo and Sohei Yoshida. Life style changes and oxidative stress in the high incidence area of amyotrophic lateral sclerosis in the southwestern Kii peninsula, Japan. *Internal Medicine Intern Med.* 2017;56(12):1497-1506.
 7. Yasumasa Kokubo, Sandra Banack, Satoru Morimoto, Shigeo Murayama, Tatsuya Togashi, James S. Metcalf, Paul Alan Cox, and Shigeki Kuzuhara. -N-methylamino-L-alanine analysis in the brains of patients with Kii ALS/PDC. *Neurology* 2017 Sep 5;89(10):1091-1092
 8. Satoru Morimoto, Hiroyuki Hatsuta, Yasumasa Kokubo, Hiroyuki Ishiura, Shoji Tsuji, Shigeki Kuzuhara, Shigeo Murayama. Optineurin Pathology in the Spinal Cord of Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism-Dementia Complex Patients in Kii peninsula, Japan. *Brain Pathol.* 2017 Sep 27. doi: 10.1111/bpa.12558
 9. M Mimuro, M Yoshida, S Kuzuhara, Y Kokubo. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula - a multiple proteinopathy ? *Neuropathology* 2017 Oct 23. doi: 10.1111/neup.12434. [Epub ahead of print] Review.
 10. Kazushi Okamoto, Kihira T, Kuzuya S, Kokubo Y. Gender and Age Differences in Lifestyle Factors and Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis; A Case-Control Study in Japan. *J Neurol Psychol* 5(1): 1-4, 2017.
- ## 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
 6. 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
 7. 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
 8. 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会,2018
 9. 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
 10. Yasumasa Kokubo, Ryogen Sasaki, Satoru Morimoto, Maya Mimuro, Ishiura, Masato Hasegawa, Mari Yoshida, Shoji Tsuji, Shigeki Kuzuhara. Immigration study on ALS/PDC of Kii, Japan. 28th International Symposium on ALS/MND,2017
 11. Y. Kokubo¹, S. Morimoto², R. Sasaki³, S. Kuzuhara. A new concept and registry system for Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Parkinsonism-dementia complex (PDC) of the Kii peninsula of Japan. The X World Congress of Neurology (WCN 2017)
 12. Yasumasa Kokubo. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Parkinsonism-dementia complex (PDC) of the Kii peninsula of Japan - Recent advance of the study-. 3rd Neurological Disorders Summit (Oral),2017
 13. 三室マヤ, 小久保康昌, 佐々木良元, 森本悟, 村山繁雄, 岩崎靖, 吉田眞理, 葛原茂樹. 紀伊半島H地区に多発する筋萎縮性側索硬化症とパーキンソンニズム認知症複合の関連性. 第58回日本神経病理学会総会学術研究会,2017
 14. M.Mimuro, Y.Kokubo, R.Sasaki, S.Morimoto, S.Murayama,

Y. Iwasaki , M. Yoshida , S. Kuzuhara.
Amyotrophic lateral sclerosis and
parkinsonism-dementia complex that
related to the focal area in Kii
peninsula. 93rd Annual Meeting of
the American Association of
Neuropathologists, 2017

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