

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)
神経変性疾患領域の基盤的調査研究班 (分担)研究報告書

紀伊 ALS/PDC レジストリ構築と自然史の解析

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

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

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、レジストリを構築することで自然史を明らかにする。

〔方法〕 ① レジストリの進捗状況、②診療情報と生体試料収集、③病態メカニズムに関する新知見、について報告する。

〔結果および考察〕 ① レジストリ進捗状況：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行っている。

② 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5例の新規患者について臨床情報の登録を行った。生体試料の収集(JALPAC)の新規登録はなかった。1例の剖検を得た。SIMOAによる血液バイオマーカー解析、腸内細菌解析、proteomics 解析、prion 活性解析等に向けたサンプル収集を行った。

③ 病態メカニズムに関する新知見：ユビキチンプロテアソーム及びストレス蛋白に関する論文を報告した。

④ コロナ禍の影響で現地患者検診は行えなかった。

〔結論〕 紀伊 ALS/PDC についてレジストリの進捗状況、診療情報と生体試料の収集、病態メカニズムに関する新知見について報告した。

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、

- ① レジストリの進捗状況、
- ② 診療情報と生体試料収集、
- ③ 病態メカニズムに関する新知見について報告する。

B. 研究方法

① レジストリの進捗状況

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-III、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

②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。

③病態メカニズムに関する新知見

ユビキチンプロテアソーム及びストレス蛋白に関する論文を報告した。

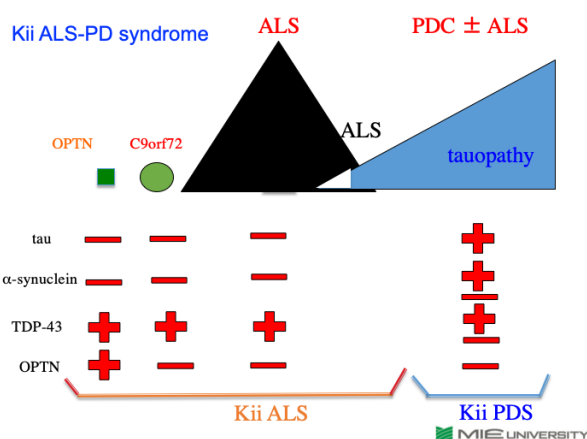
（倫理面への配慮）

本研究の基盤となっている臨床研究は、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

①レジストリの進捗状況

現在、過去例：240例、現在例：56例のデータを整備している。



②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5例の新規患者について臨床情報の登録を行った。生体試料の収集(JALPAC)の新規登録はなかった。1例の剖検を得た。SIMOAによる血液バイオマーカー解析、

腸内細菌解析、proteomics解析、prion活性解析等に向けたサンプル収集を行った。

③病態メカニズムに関する新知見

・既報のGuam PDCと同じく、紀伊ALS/PDCにおいてubiquitin-proteasome pathwayとlysosomal pathwayに関連する蛋白質の異常凝集が認められ、protein homeostasisの破綻が示唆された。

・紀伊ALS/PDC脳内のmicroarrayを用いたtranscriptome解析によって、いくつかのstress-responsive proteinsとsynaptic dysfunctionに関連するmRNA発現に変化が見られた。

D. 考察

① 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行っている。

② 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)、その他の生体試料を収集し、解析を進める。

③病態メカニズムに関する新知見

GuamとKiiにおいて、protein homeostasisの破綻という共通メカニズムの存在が明らかになった。また、transcriptome解析という新たな手法によって病態メカニズムの解明に資する新知見が得られた。

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
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

【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)

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 レジストリの進捗状況と診療情報
 と生体試料の収集、病態メカニズムに関する新
 知見について報告した。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

- Bert M. Verheijen, Satoru Morimoto, Ryogen Sasaki, Kiyomitsu Oyanagi, Yasumasa Kokubo, Shigeki Kuzuhara, Fred W. van Leeuwen. Expression of mutant ubiquitin and proteostasis impairment in Kii amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia

- complex brains. J Neuropathol Exp Neurol.2020 ; 79(8):902–907
- Satoru Morimoto, Mitsuru Ishikawa, Hirotaka Watanabe, Miho Isoda, Masaki Takao, Shiho Nakamura, Fumiko Ozawa, Yoshifumi Hirokawa, Shigeki Kuzuhara, Hideyuki Okano, Yasumasa Kokubo. Brain transcriptome analysis links deficiencies of stress-responsive proteins to the pathomechanism of Kii ALS/PDC. Antioxidants. 2020 May 14;9(5): 423

2. 学会発表

- Y. Kokubo, S. Morimoto, R. Sasaki, K Kanai, K Okamoto, T Kihira, S. Kuzuhara. 第61回日本神経学会総会学術研究会, 2020

H.知的所有権の取得状況(予定を含む)

- 特許取得 なし
- 実用新案登録 なし
- その他 なし