

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、紀平為子³、吉田宗平³、葛原茂樹⁴

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. 関西医療科学大学、4. 鈴鹿医療科学大学

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と自然史の解析、②診療情報と生体試料収集、③Immigrant の初剖検例、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の整理を行うとともに、自然史の解析を開始した。

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4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。剖検例はなかった。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に加えて、新たに脳内蓄積蛋白質の cryo 電顕解析に向けた準備を行った。

③ 剖検で確定した父娘の immigrant 例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と自然史解析の進捗状況、診療情報と生体試料の収集、Immigrant の初剖検例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と自然史の解析、
- ② 診療情報と生体試料収集、
- ③ Immigrant の初剖検例について報告する。

B. 研究方法

①レジストリの進捗状況と自然史の解析
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（Yahr、重症度）、高次機能（MMSE, FAB, MoCA-J）、運動ニューロン症状、パーキンソン症状、認知症の経過

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。

④ Immigrant の初剖検例

剖検で確定した父娘の immigrant 例に関する論文を報告した。

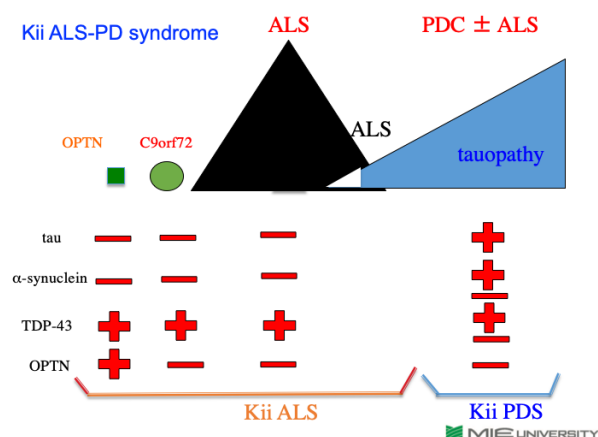
（倫理面への配慮）

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と自然史の解析

現在、過去例：240 例、現在例：60 例のデータを整備している。



1) 家族歴：68.7%

2) 病型：ALS type（ALS-D 含む）、PDC type（P

主体）の 2 型。発症年 1990 年代 ALS (16 例):PDC (37 例) 1:2.3、2000 年代 ALS type (14 例):PDC type (24 例) 1:1.7、2010 年代 ALS type (9 例):PDC type (16 例) 1:1.7。

3) 性別：1870-1909 生まれ 男女 (35:24) 1.46:1、1910-1960 年代生まれ 男女 (94:86) 1.08:1

4) 平均発症年齢：1870-1909 生まれ 54.6 歳、1910-1960 年代生まれ 62.3 歳

5) 平均死亡年齢：1870-1909 生まれ 57.0 歳、1910-1960 年代生まれ 67.9 歳

6) 平均罹病期間：1870-1909 生まれ 2.4 年、1910-1960 年代生まれ 5.6 年

7) 最少発症年齢：17 歳 ALS type（2 番目；34 歳 ALS type）最高発症年齢：84 歳 最直近発症生年：1967 年

8) 最長期生存例：ALS type 14 年間（呼吸器未使用）、PDC type 25 年間

9) 初発症状：MND:P:D=1:1:1

10) 臨床経過：支持歩行（平均 4.77 年）車椅子（平均 6.06 年）寝たきり（平均 6.17 年）

11) 死因：肺炎 34%、呼吸不全 33%、窒息 11%、食事摂取不良 5%、その他 17%

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 4 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。剖検例はなかった。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に加えて、新たに脳内蓄積蛋白質の cryo 電顕解析に向けた準備を行った。

③ Immigrant の初剖検例

県外から移住し ALS を発症した父娘例について、剖検検索し得た娘の病理像について報告した。

D. 考察

① レジストリの進捗状況と自然史の解析

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うとともに、自然史の解析を開始した。

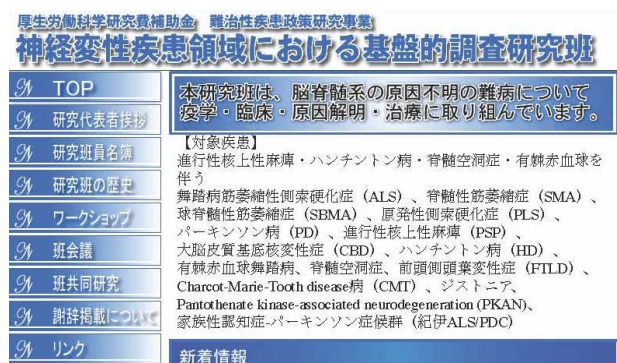
病型は、1990 年までは登録がほぼ ALS 例のためそれ以降について解析した。2000 年代以降、病型の比率は変わっていない。性別では、男性優位から男女同率へ、平均発症年齢と平均死亡年齢の高齢化、平均罹病期間の延長を認めた。最少発症年齢は 17 歳で、この症例は例外的に若年発症で次の若年発症は 34 歳とともに ALS であった。最長期生存は、PDC type の 25 年間であった。その他、初発症状、臨床経過、死因について報告した。

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、病態解明を進める。

③ Immigrant の初剖検例

紀伊半島外から移住して発症した初めての剖検例であり、ALS/PDC の発症に環境要因が大きく関与していることが示された。



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自然史解析、診療情報と生体試料の収集、Immigrant の初剖検例について報告した。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

1. Yasumasa Kokubo, Satoru Morimoto, Ryogen Sasaki, Masato Hasegawa, Hiroyuki Ishiura, Shoji Tsuji, Mari Yoshida, Naohisa Yamazoe, Mitsukazu Miyazaki, Shigeki Kuzuhara. An immigrant family with Kii Amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex. Neurological Sciences 2021 ; 43(2) : 1423-1425
2. 小久保康昌. 紀伊半島に多発する ALS と ALS-parkinsonism dementia complex. 脳神経内科 2021; 95(4) : 489-495

2. 学会発表

なし

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