

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 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²

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. 鈴鹿医療科学大学、3. 関西医療科学大学

研究要旨

〔目的〕紀伊 ALS/PDC の臨床情報の収集、生体試料収集 (JALPAC)、レジストリ構築、自然史の解明、多発地域での患者検診を行う。

〔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、③ 病態メカニズムに関する新知見、Immigrant の初剖検例、Apo E 遺伝子多型と tau および A β 病理との関係、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、自然史の解析を行った。症例毎の経過のばらつきが大きさが明らかになった。

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 12 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) について 3 例の新規登録を行った。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、脳内蓄積蛋白質の cryo 電顕解析、患者由来 iPS 細胞の解析を平行して行っている。定期的に現地を訪問し、患者の臨床情報、生体試料の収集を行った。

③ 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。剖検で確定した父娘の immigrant 例に関する論文を報告した。Apo E 遺伝子多型と tau および A β 病理との関係を明らかにし、Neurology 誌に報告した。紀伊 ALS/PDC では、ApoE2 アレルが tau 病理を促進することが示された。

〔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、病態メカニズム、Apo E 遺伝子多型と tau および A β 病理との関係に関する新知見を報告した。

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 病態メカニズムに関する新知見、Immigrant の初剖検例、Apo E 遺伝子多型と tau および A β 病理との関係、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。

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。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。Apo E 遺伝子多型と tau および Aβ 病理との関係について検討した。

（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%

- 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。
- 2) 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
- 3) 平均発症年齢：1870-1909 生まれ 54.6 歳、1910-1960 年代生まれ 62.3 歳
- 4) 平均死亡年齢：1870-1909 生まれ 57.0 歳、1910-1960 年代生まれ 67.9 歳
- 5) 平均罹病期間：1870-1909 生まれ 2.4 年、1910-1960 年代生まれ 5.6 年
- 6) 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
- 7) 最長期生存例：ALS type 14 年間(呼吸器未使用)、PDC type 25 年間
- 8) 初発症状：MND:P:D=1:1:1
- 9) 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)
- 10) 死因：肺炎 34%、呼吸不全 33%、窒息 11%、食事摂取不良 5%、その他 17%

図 1.

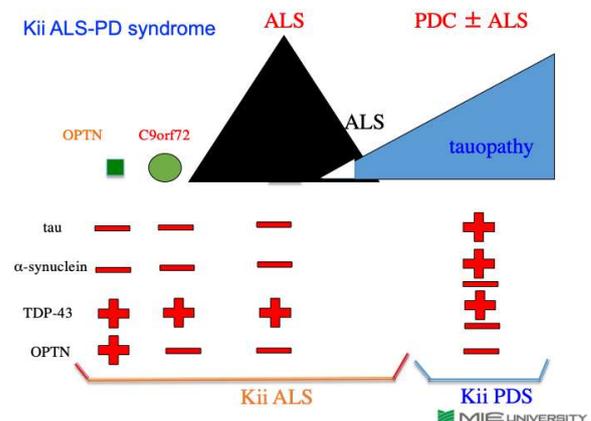
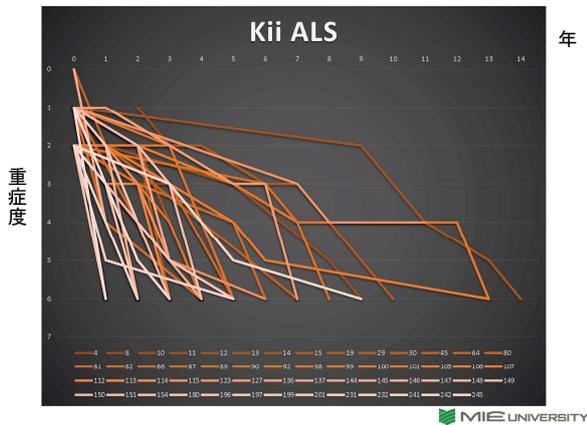
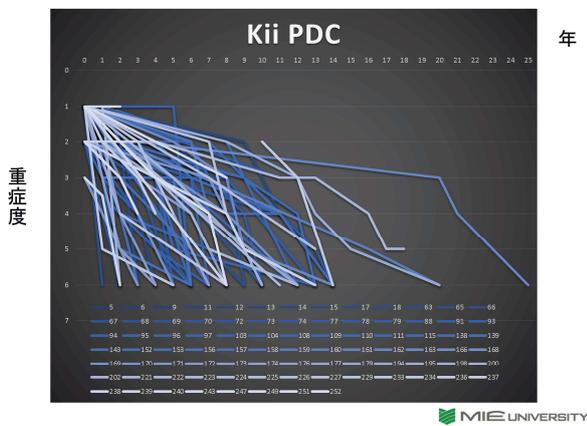


図 2. 紀伊 ALS の自然史



(unpublished data)

図 3. 紀伊 PDC の自然史



(unpublished data)

② 診療情報と生体試料の収集

定期的に現地を訪問し、患者の臨床情報、生体試料の収集を行い、12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)について3例の新規登録を行った。1例の剖検例を得た。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、脳内蓄積蛋白質のcryo電顕解析、患者由来iPS細胞の解析を平行して行っている。

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。

・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。

・紀伊 ALS/PDC では、ApoE2 アレル が tau 病理を促進することが示された。

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、自然史の解析を行った。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。ALS と PDC それぞれの臨床経過表を作成し、多数例における自然史を初めて明らかにした。症例によって進行程度に大きな違いがあることがわかった。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。

・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。

・Apo E 遺伝子多型が ALS/PDC の病理変化に及ぼす影響を明らかにした。tau および Aβ 病理との関係では、ApoE2 アレル が tau 病理を促進することが示され、Neurology 誌に報告した。(図 1～図 5)

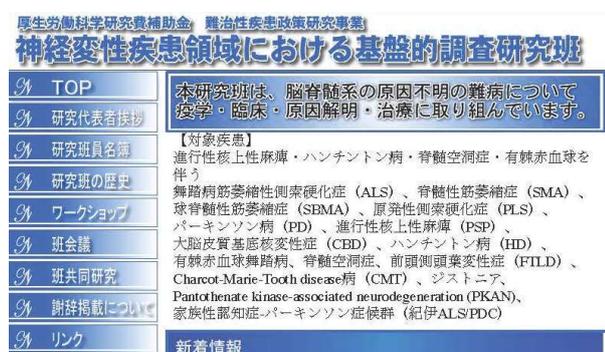


図 4. 神経変性疾患領域における調査研究班：
<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/>



図 5. 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、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

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表 (2020/4/1～2023/3/31 発表)

1. 論文発表

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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

5. Sasaki Ryogen, Morimoto Satoru, Ozawa Fumiko, Okano Hideyuki, Yoshida Mari, Ishiura Hiroyuki, Tsuji Shoji, Kuzuhara Shigeki, Kokubo Yasumasa. APOE alleles with tau and A pathology in patients with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex in Kii peninsula. Neurology. 2022;99(22):e2437-e2442

2. 学会発表

1. 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
2. 小久保康昌. ホットトピックス「疾患概念が拡大するタウオパチーの現在」日本の紀伊半島の ALS とパーキンソン認知症複合(PDC). 第 63 回日本神経学会総会学術研究会.2022
3. 小林博也, 森本 悟, 植田幸嗣, 小久保康昌, 岡野栄之. Kii ALS/PDC 患者 iPS 細胞由来グリアモデルを用いた、エクソソーム中網羅的タンパク質プロファイリング. 第 63 回日本神経学会総会学術研究会.2022
4. 森本悟, 佐々木良元, 小澤史子, 岡野栄之, 吉田眞理, 石浦浩之, 辻省次, 葛原茂樹, 小久保康昌. 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患者の APOE ε 2 対立遺伝子はタウ病理と関連する. 第 65 回日本脳循環代謝学会学術集会.2022
5. S Morimoto, R Sasaki, F Ozawa, H Okano, M Yoshida H Ishiura, S Tsuji, S

Kuzuhara, Y Kokubo. APOE alleles with tau and Aβ pathology in patients with ALS/PDC in Kii peninsula. 第 41 回日本認知症学会.2022

6. 小林博也, 森本 悟, 植田幸嗣, 小久保康昌, 岡野栄之. Kii ALS/PDC アストロサイト由来エクソソーム中タンパク質の特異性. 第 41 回日本認知症学会.2022

H. 知的財産権の出願・登録状況

(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