

平成 30 年 5 月 21 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2013～2017

課題番号：25305030

研究課題名(和文) 紀伊半島とグアム島のALS/PDC -共通する環境と遺伝素因の探索-

研究課題名(英文) Common environmental and genetic factors of ALS/PDC between Kii and Guam

研究代表者

小久保 康昌 (KOKUBO, YASUMASA)

三重大学・地域イノベーション学研究所・招へい教授

研究者番号：60263000

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：1960年代以降、グアム島>紀伊半島の順に、特にALSが減少している。紀伊患者脳内においてソテツや藍藻由来の神経毒(BMAA)に有意な蓄積はみられなかった。ゲノムワイド関連解析を行い、5染色体において、ゲノムワイドにsuggestiveとされる、 $p < 10^{-5}$ となるSNPを認めた。C9orf72遺伝子以外のGGGGCC異常伸張についてリピートの伸張は認めなかった。
日本神経学会監修による、紀伊ALS/PDCの臨床診断基準と重症度分類を策定、公表した。神経毒BMAA、小脳病理、OPTN病理、ニトロ化ストレス、に関する論文が国際誌に採択された。

研究成果の概要(英文)：After 1960', ALS/PDC, especially ALS, has been decreasing in the Kii peninsula subsequently to on Guam island. No or only subtle accumulation of BMAA (-Methylamino-L-alanine) in the brains of Kii patients.
GWAS revealed candidate SNPs of 5 chromosomes in the patients with Kii ALS/PDC. The diagnostic criteria and severity index were published under supervision by the Japanese Society of Neurology. New articles regarding neurotoxic BMAA, cerebellar neuropathology, OPTN neuropathology and nitration stress have been accepted by several international journals.

研究分野：医学

キーワード：筋萎縮性側索硬化症 パーキンソン認知症複合 紀伊半島 グアム島 神経変性疾患 難病 認知症
パーキンソン症候群

1. 研究開始当初の背景

紀伊半島南部とグアム島には、認知症を主体としパーキンソン症状や運動ニューロン症状を伴う特異な神経変性疾患（筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合:ALS/PDC）が存在する。ALS/PDC は、1) 特定地域に多発する、2) 家族内発症率が高い、3) パーキンソニズム、認知症、筋萎縮症が同一患者に複合して出現する、4) 病理学的にはタウ蛋白を主要成分とするアルツハイマー神経原線維変化塊（NFT）が広汎に出現する、5) 紀伊半島の他にはグアム島に類似疾患が存在する、といった特徴を持つ神経難病である。紀伊ALS/PDC の罹患者数は100 名未満と稀少疾患であるが、集積地区では有病率が今なお 1,000/10 万人を超えている。平均発症年齢は、66.5歳で、次第に認知障害や運動機能障害が進行し、平均罹病期間7 年6 ヶ月で死亡する。本疾患は、タウオパチーに分類されるが、既存の類似疾患とは異なる独特な疾患である。我々は1992 年以降、紀伊ALS/PDC の疫学、臨床像、神経放射線学的所見、神経病理像、中枢神経系に蓄積するタウ蛋白のリン酸化機序の解明、 α -synuclein の発現解析、酸化ストレスの関与等の研究を行ってきた。これまでに、連鎖解析や候補遺伝子解析などの遺伝子解析、飲料水や食物などの環境要因の探索をおこなったが原因は特定されていない。一方、臨床病理学的に紀伊ALS/PDC と極めて類似しているグアム島のALS/PDC については、1950 年から2000 年代前半まで米国のNIH を中心とした精力的な調査が行われたが、その後予算が打ち切られたため研究の進展はみられていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、グアム島と紀伊半島におけるALS/PDC の現状調査と発症に関与

する環境要因および遺伝要因について検討することである。

グアム島と紀伊半島での患者実態調査：両地域での患者数や臨床病型等の実態調査を行い、実態を把握する。

環境要因調査：我々は、2003 年から2005 年において文部科研費によって紀伊半島とグアム島のALS/PDC 実態調査を行っており、その際の成果を踏まえた上で、過去100 年間に生じた臨床像、疫学像、生活環境の変化を調査し、両地域に共通する環境因を明らかにする。特にALSの発症や自然歴に影響を及ぼし、修飾できる因子の抽出を目指す。また、グアムでは、ソテツやBMAAといった神経毒が発症要因として注目されているが、紀伊症例における関連も明らかにする。

遺伝要因調査：本研究の着想に至った経緯としては、近年の全ゲノム解析手法の発展と2012 年に紀伊半島の一部の患者で、欧米のALS 患者に高頻度に認められる C9orf72 遺伝子変異を発見したこと（Ishiura et al. 2012）がある。ALS/PDC では、高い家族内発症を認めることから遺伝要因の関与は確実であるが、これまでの遺伝子解析では原因遺伝子の同定に至っていない。本研究では、グアム島と紀伊半島の複数のALS/PDC 患者において全ゲノム解析を行うことで、共通変異のある症例が存在するかどうか、グアムALS/PDCにC9orf72 遺伝子変異を有する症例が存在するかどうか、グアムALS/PDCで報告のあるいくつかのリスク遺伝子が紀伊の患者に認められるかどうか、について検討することで両疾患の原因遺伝子を明らかにする。

3. 研究の方法

環境要因：紀伊半島多発地とグアム島においてフィールド調査を行い、現状の把握と疫学像の変遷を追跡した。紀伊半島

多発地患者のレジストリの構築を進め、自然史解明のためのデータとして活用する。両地域に共通する環境要因について患者データベースの情報を元に、過去100年間の疫学像や生活環境、食餌内容や労働環境の変化等を比較することで、両地域に共通するあるいは相違する環境要因について徹底的な洗い出しを行う。特に両地域におけるALSの劇的な減少に影響を及ぼしていると考えられるdisease modifiable factorの抽出を目指す。

グアム島で有力視されているソテツや藍藻由来の神経毒(BMAA)の患者脳内での蓄積の有無について、海外研究協力者でBMAA研究の第一人者である、Paul Alan Cox 博士 (The Institute for Ethno Medicine, Wyoming) の協力の元、質量分析器を用いた解析を行う。

遺伝的要因： これまでの候補遺伝子解析と連鎖解析結果をもとに難病研究拠点施設(辻)との共同研究として次世代シーケンサを用いて発病者の全ゲノム解析を行い、両地域の遺伝学的バックグラウンドを明らかにする。また、両地域の遺伝子バンク検体を用いて、片方で報告のある関連遺伝子異常(C9orf72 遺伝子など)が共通のものであるのかについて検討を進める。

4. 研究成果

環境要因：1) グアム島と紀伊半島での患者実態調査 グアム島での1953年の粗有病率は、ALSが211/10万人、PDCが126/10万人と極めて高率でかつALSの方が多かったと報告されている。その後1970年代以降、ALSとPDCともに患者数は減少に転じた。我々は、今回の調査で、2000年に最後のALS患者が死亡した後、新規患者はみられないことを確認した。また、

PDCについて正確な疫学データはないが、やはり激減していると思われ、我々は、グアム島唯一の神経内科専門医の元に通う最後と思われるPDC患者1名を診察、フォローしている。

紀伊半島古座川地区では、1963年のALS有病率は73.9人/10万人、2002年古座、古座川、串本地区のALSの年齢補正有病率は、52.81/10万人、2000年代の年齢・性調整発症率4.35と報告されている。一方、穂原地区では、1963年にALSだけの粗有病率として152.7人/10万人、1998年の粗有病率では、ALS542人/10万人、PDC881人/10万人、2010年の粗有病率では、ALS86.8人/10万人、PDC954.9人/10万人とALSの減少とPDCの持続が明らかになった。

患者レジストリ整備については、多発地区内の既発症者の追跡調査と新規発症者の登録、過去の発症者のデータ登録を行い、2018年3月の時点で、250名の登録を終了した。現在、集めたデータから発症状況、神経放射線データ、予後、死因などを抽出し疾患の自然史解明に取り組んでいる。ソテツや藍藻由来の神経毒(BMAA)の患者脳内での蓄積の有無について、質量分析器を用いた解析を行った。

両地域に共通する環境要因としては、多発と減少がグアム島>紀伊半島の順に進行していること、減少は過去60年程前からで両地域とも経済発展とともにそれまでの伝統的な生活や労働環境が激変し始めたころに一致する。現時点で、この時期に起こった多くの変化の中のどれが直接的な要因であったかは特定できないが、このような環境の変化が神経変性疾患の病態に大きな影響を与えたことは確実である。

遺伝要因：紀伊患者由来遺伝子バンクおよび地域コントロールを用いてゲノムワイド関連解析を行い、疾患特異的な SNP の抽出を試みた。5 染色体において、ゲノムワイドに suggestive とされる、 $p < 10^{-5}$ となる SNP を認めた。紀伊患者由来遺伝子バンク検体を用いて C9orf72 遺伝子以外の GGGGCC 異常伸張について検討したが、リピートの伸張は認めなかった。

日本神経学会において、紀伊 ALS/PDC の臨床診断基準と重症度分類を策定、承認された。2013 年 8 月にグアム ALS/PDC の世界的権威である Dr. Kwang-Ming Chen をグアム島に訪問し、60 年以上におよぶグアム研究の経緯についてのレクチャーと資料の提供を受けた。2007 年まで NIH のグアム研究リーダーであった、Prof. Galasko と原因遺伝子解析担当の Prof. Schellenberg を、San Diego の UCSD に訪問し、国際セミナーを開催し、意見交換を行った。南部多発地区の一つであるイナラハン村で患者宅を訪問、診察を行った。Guam museum で Chamorro 人の歴史資料を収集した。Immigrant study: 他地域から多発地区に移住後発症した症例の臨床、病理像を明らかにした。三重県南部の新たな ALS 多発地について患者の診察を行った。神経毒 BMAA、小脳病理、OPTN 病理、ニトロ化ストレス、に関する論文が国際誌に採択された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 12 件)

1. Morimoto S, Hatsuta H, Motoyama R, Kokubo Y, Ishiura H, Tsuji S, Kuzuhara S, Murayama S. Optineurin pathology in the spinal cord of amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex patients in Kii peninsula,

Japan. Brain Pathol 2018;28(3):422-426. doi: 10.1111/bpa.12558.

2. Satoru Morimoto, Hiroyuki Hatsuta, Yasumasa Kokubo, Yuta Nakano, Masato Hasegawa, Misao Yoneda, Shigeki Kuzuhara, Taizo Shiraishi and Shigeo Murayama. Unusual tau pathology of the cerebellum in patients with amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex from the kii peninsula, Japan. Brain Pathology . 2018;28(2):287-291. doi: 10.1111/bpa.12500.
3. 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 Kii ALS/PDC patients. Neurology 2017;89:1091-1092. doi: 10.1212/WNL.0000000000004310.
4. 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. 7:311-314, 2017 doi:10.4172/2161-0460.1000311
5. Tameko Kihira, Kazushi Okamoto, Iori Sakurai, Yuya Arakawa, Ikuro Wakayama, Koichi Takamiya, Ryo Okumura, Yuhto Iinuma, 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. doi: 10.2169/internalmedicine.56.8038
6. 三室マヤ、吉田眞理、小久保康昌、葛原茂樹. 紀伊パーキンソン認知症複合 (Kii parkinsonism-dementia complex) Clinical Neuroscience 2016;34:10-11
7. Manabu Funayama, Kenji Ohe, Taku Amo, Norihiko Furuya, Junji Yamaguchi, M.S.; Shinji Saiki, Yuanzhe Li,

- Kotaro Ogaki, Maya Ando, Hiroyo Yoshino, Hiroyuki Tomiyama, Kenya Nishioka, Kazuko Hasegawa, Hidemoto Saiki, Wataru Satake, Kaoru Mogushi, Ryogen Sasaki, Yasumasa Kokubo, Shigeki Kuzuhara, Tatsushi Toda, Yoshikuni Mizuno, Yasuo Uchiyama, Kinji Ohno, Nobutaka Hattori. Identification of a gene associated with autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study. The Lancet Neurology Volume 14, Issue 3, Pages 235-340, March 2015
8. 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-疾患概念の変遷と診断基準の位置づけ-. Brain and Nerve, 67(7):961-966. 2015
 9. T Kihira, I Sakurai, S Yoshida, I Wakayama, K Takamiya, R Okumura, Y Iinuma, K Iwai, Y Kajimoto, Y Hiwatani, J Kohmoto, K Okamoto, Y Kokubo, S Kuzuhara. Neutron activation analysis of scalp hair from ALS patients and residents in the Kii Peninsula, Japan. Biological Trace Element Research. 164(1):36-42 Mar 2015 doi: 10.1007/s12011-014-0202-6.
 10. Shindo A, Ueda Y, Kuzuhara S and Kokubo Y. Neuropsychological study of amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex in Kii peninsula, Japan. BMC Neurology, 14:151. 2014 doi: 10.1186/1471-2377-14-151.
 11. 小久保康昌, 中川十夢, 宮崎光一, 森本悟, 葛原茂樹. 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/Parkinson 認知症複合におけるedaravone を用いた臨床研究. 神経治療学, 31 (1): 50-53. 2014 査読有り
 12. Nakayama Y, Morimoto S, Yoneda M, Kuzuhara S, Kokubo Y: Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Kii Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism-Dementia Complex. Journal of Neurodegenerative Diseases 2013;2013:679089 doi: 10.1155/2013/679089.
- [学会発表] (計 60 件)
1. 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 学術研究会学術総合センター (一橋講堂) (東京都) 2017
 2. 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. CA (USA) 2017
 3. 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. SF (USA) 2017
 4. Y. Kokubo, S. Morimoto, R. Sasaki, 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 XIII World Congress of Neurology (WCN 2017). 国立京都国際会館 (京都市) 2017.
 5. Satoru Morimoto, Kiyohito Okumiya, Indrajaya Manuaba, Shigeki Kuzuhara, Yasumasa Kokubo. Common epidemiological changes of amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism dementia complex in Guam, Papua and Kii peninsula. The XIII World Congress of Neurology (WCN 2017). 国立京都国際会館 (京都市) 2017
 6. Hitoshi Shinotoh, Hitoshi Shimada, Yasumasa Kokubo, Fumitoshi Niwa, Kenji Tagai, Soichiro Kitamura, Shigeki Hirano, Satoru Morimoto, Toru Yamashita, Shigeki Kuzuhara, Naruhiko Sahara, Ming-Rong Zhang, Tetsuya Suhara, Makoto Higuchi. Tau imaging in patients with amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism dementia complex in the Kii Peninsula. The XIII World Congress of Neurology (WCN 2017). 国立京都国際会館 (京都市) 2017
 7. M. Fujisawa, K. Okumiya, E. Garcia del Saz, T. Wada, Y. Hirata, S. Kuzuhara, Y. Kokubo, K. Matsubayashi, I. Manuaba, M.F. Kareth, J.A. Mollet, A.L. Rantetampang, R. Sakamoto. CLINICAL TYPE AND PROGNOSIS OF NEURODEGENERATIVE DISEASES IN PAPUA, INDONESIA: 2001-2017 SURVEY RESULTS. The XIII World Congress of Neurology (WCN 2017). 国立京都国際会館 (京都市) 2017
 8. Yasumasa Kokubo, Ryogen Sasaki,

Satoru Morimoto, Maya Mimuro, Mari Yoshida, Shigeki Kuzuhara.
Immigration study on ALS/PDC of Kii, Japan. 第35回日本神経治療学会総会. (大宮市) 2017

9. 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. Boston (USA) 2017

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等
紀伊半島の筋萎縮性総索硬化症/パーキンソン認知症複合 -Kii ALS/PDC
<http://kii-als-pdc-project.com>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小久保 康昌 (KOKUBO, Yasumasa)
三重大学・地域イノベーション学研究科・
招へい教授
研究者番号：60263000

(2) 研究分担者

葛原 茂樹 (KUZUHARA, Shigeki)
鈴鹿医療科学大学・看護学部・教授
研究者番号：70111383

(3) 連携研究者

辻 省次 (TSUJI, Syouji)
東京大学・医学系研究科・特任教授
研究者番号：70150612

(4) 研究協力者

()