

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：紀伊 ALS/PDC 診療ガイドラインの作製と臨床研究の推進

2. 研究開発代表者：小久保 康昌（国立大学法人三重大学 大学院地域イノベーション学研究科 招聘教授）

3. 研究開発の成果

紀伊半島南部に多発する筋萎縮性側索硬化症とパーキンソン認知症複合（紀伊 ALS/PDC）における、診療ガイドラインの作製を主眼とし、併せて、レジストリ構築・自然史解明と病態解明研究（環境要因、病理、異常蛋白質、遺伝子、画像、iPS 細胞）を進めている。

- 1) 診療ガイドライン作製：2015 年 7 月ガイドライン作製組織（ガイドライン作製チーム、システムティックチーム）の立ち上げ後、2015 年末までにガイドライン作製（スコープ作製、臨床重要事項選定、クリニカルクエスチョン作製）を行った。2016 年初めからは、クリニカルクエスチョンに対してシステムティックレビュー（網羅的文献検索、エビデンス評価）を開始し、システムティックレポートを順次作製中である。
- 2) 臨床研究の推進：2015 年後半から、レジストリ作成（過去の患者の病歴掘り起こしと、闘病中の患者の臨床データの登録、追跡）を開始した。
- 3) 環境要因：ALS 患者と対照者の間で栄養摂取状況の中で酸化物と抗酸化物の摂取頻度および摂取量に加え、食事の摂取パターンの比較を行い、ALS の病状進展にかかわる食事の特性について明らかにした。多発地区住民で血清中亜鉛と SOD1 濃度/活性低下を認めたとことから、血清必須元素の低値と酸化ストレス増大が示唆された。
- 4) 神経病理研究：紀伊 ALS/PDC と CBD 合併例の検索および 10 例の PDC 症例について再検索を行った。今後、タウ、 α -synuclein、TDP-43 蛋白質病理と病変の相関、臨床像との連関について検討し、紀伊 ALS/PDC の病理診断基準の確立を目指す。
- 5) 異常蛋白質解析：14 例の患者脳に蓄積する異常蛋白質（タウ、 α -synuclein、TDP-43）の生化学解析を行った。タウは、AD type または AD+CBD type、 α -synuclein は、PD/DLB type、TDP-43 は、ALS type (type B) であった。
- 6) バイオマーカー研究：紀伊 ALS/PDC に関連する可能性のある遺伝子変異の抽出を試みた。全ゲノム配列解析を行った 9 例について、病原性と考えられる変異は同定できなかった。地域住民 40 例を対象に GWAS を行い suggestive な遺伝子を少なくとも 3 個見いだしている。今後、対象数を増やして確認する。
- 7) 神経放射線学的検索：3 例の紀伊 ALS/PDC 患者についてタウイメージングを含めた PET、及び MRI 検査を行った。タウ蛋白蓄積部位は症例毎で多様だが、蓄積部位と脳萎縮部位に相関が認められ、病変-症状連関が示唆された。
- 8) iPS 細胞：樹立済み Kii ALS/PDC 患者由来 iPS 細胞を用いた疾患表現型の解析、ヒト iPS 細胞からのニューロン・アストロサイトの分化誘導系の構築、新規 Kii ALS/PDC 患者由来 iPS 細胞の樹立・品質評価・神経系分化誘導を行った。