

## 令和 7 年度 水俣病研究 成果報告書

研究課題名：有機水銀代謝に関わる遺伝的因子の検討

報告者：新潟大学 脳研究所 臨床神経科学部門 脳神経内科学分野 石原 智彦

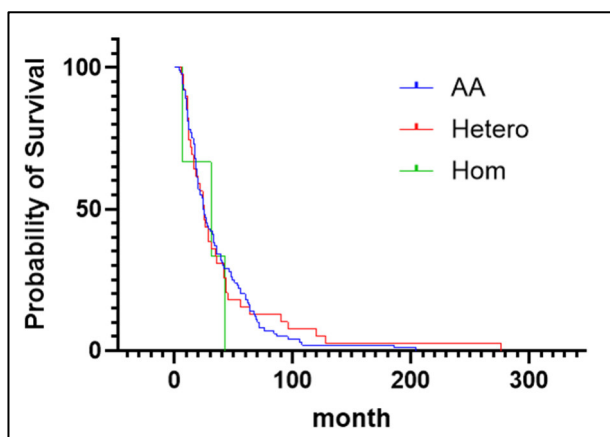
目的：水俣病は有機水銀中毒により発症し、主として中枢神経系が障害される。しかし、その神経障害の詳細な機序は十分には解明されていない。有機水銀の解毒、体外排出に関わる重要な経路として、メチル水銀のグルタチオン結合がある。この反応に関わる酵素 Glutathione S-Transferase は複数知られている。そのうちの一つ、GSTP1 には遺伝子多型が存在し、変異により酵素活性の低下をきたす。同遺伝子多型は神経変性疾患である筋萎縮性側索硬化症（ALS）の予後を悪化させることがブラジルより報告されている<sup>1</sup>。本研究では、GSTP1 多型が本邦の ALS 症例においても、その予後、発症に影響するかを検討する。

方法：新潟大学脳研究所病理学分野にて剖検され、遺伝子網羅的解析（エクソーム検査）を実施した、142 例（男性 87 例、女性 55 例、平均発症年齢 64.7 歳）を対象とした。剖検神経組織の一部から DNA を抽出し、エクソーム解析は外注にて実施した。既報<sup>1</sup>にて ALS の予後との関連が示された GSTP1 遺伝子 rs1695 多型（c.313A>G、p.Ile105Val）を解析対象とした。同変異を持たない例を AA、1 アレルに変異を持つ症例を Hetero、2 アレルの変異を持つ症例を Hom と定義した。

結果：GSTP1 遺伝子 rs1695 多型の遺伝子データベースでの頻度は本邦においては 15%ほどとされる（ExAC EAS 0.187、54KJPN 0.1445）。本解析では AA 100 例、Hetero 39 例、Hom 3 例であった。遺伝子多型頻度からの推定では、142 例中 AA 103 例（ $= (1-0.15)^2 \times 142$ ）、Hom 3 例（ $= 0.15^2 \times 142$ ）であり、予測とほぼ合致した結果であった。

### 1) 予後への影響

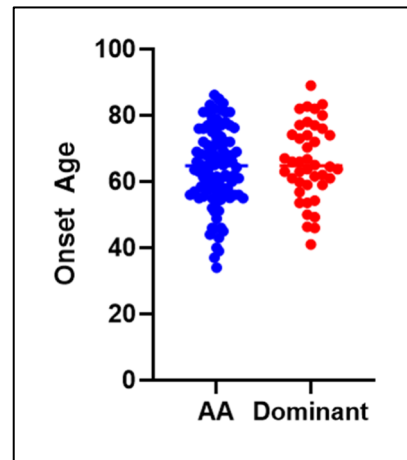
各群の予後中央値は AA 群 24.5 カ月、Hetero 群 20 カ月、Hom 群 33 カ月であった。Hom 群 3 例の予後はそれぞれ、7,31,43 カ月であり、症例による変動が大きくみられた。症例ごとの予後について、 Kaplan-Meier 曲線を右に示す。各群の予後は類似しており、Logrank 解析でも有意差を認めなかった（ $p = 0.82$ ）



## 2) 発症への影響

*GSTP1* 遺伝子 rs1695 多型の発症年齢への影響を検討した。Hom 症例が 3 例と少ないことから、Hetero と Hom を合算し、Dominant 群として計算を行った。

各群の発症年齢中央値は AA 群 64.8 歳、Dominant 群 64.8 歳とほぼ同一であった（右図）。なお Hom 群 3 例の発症年齢はそれぞれ、56.9、70.4、83.4 歳であり、これも症例による変動が大きくみられた。Mann Whitney test にて有意差は認められなかった ( $p=0.52$ )。



## 考察とまとめ：

今回の検討では ALS 症例における *GSTP1* 遺伝子多型の、発症・予後への影響は否定的であった。既報<sup>1</sup>と結果が異なることについては、複数の理由が考えられる。第 1 に地域差・遺伝的背景の違いが考えられる。第 2 に既報、および本研究ともに、変異 Hom 例がごく少数にとどまっており、統計学的検討が十分に行えなかったことが考えられる。

筋萎縮性側索硬化症 ALS は孤発性/遺伝性の難治性運動神経変性疾患である。その発症・予後に関連するものとして、複数の遺伝的因子が報告されている<sup>23</sup>。一方で重金属と ALS の関連についても複数の報告がある<sup>45</sup>。すなわち、重金属による神経障害の発症機序、予後への影響因子についての研究が進んでいる。

本研究の方向性自体は水俣病の予後予測や治療法開発に資する可能性がある。水銀代謝に関わる特定の遺伝子多型が神経変性疾患 ALS の発症、予後に影響するならば、その遺伝子変異は同じく神経系を主たる障害部位とする水俣病においても重要な Key Molecule であることが想定されるためである。水銀代謝が神経障害をきたす理由は完全には解明されておらず、その Key Molecule が特定されることの意義は大きい。

ALS の発症、予後と関連する水銀毒性関連遺伝子としては、*POM*、*GSTM1* なども知られている。PON1 (Paraoxonase 1) は有機リン・酸化ストレス解毒酵素であり、その遺伝子多型が ALS での発症<sup>6</sup>、予後<sup>7</sup>へ影響することが報告されている。*GSTM1* (Glutathione S-transferase Mu 1) は酸化ストレス、環境毒素代謝に対して重要な酵素であり、ALS との関連も研究されている<sup>8</sup>。次年度以降はこれらの遺伝子多型について、自施設データを用いて、引き続き解析を行いたい。

文献：

1. de Sousa Barros JB, de Faria Santos K, da Cruz Pereira Bento D, et al. Influence of GSTP1 rs1695 polymorphism on survival in male patients' amyotrophic lateral sclerosis: a genetic association study in Brazilian population. *Mol Biol Rep* 2022;49(2):1655-59. doi: 10.1007/s11033-021-06724-z [published Online First: 20211008]
2. Al-Chalabi A, van den Berg LH, Veldink J. Gene discovery in amyotrophic lateral sclerosis: implications for clinical management. *Nat Rev Neurol* 2017;13(2):96-104. doi: 10.1038/nrneurol.2016.182 [published Online First: 20161216]
3. Ishihara T, Koyama A, Atsuta N, et al. SMN2 gene copy number affects the incidence and prognosis of motor neuron diseases in Japan. *BMC Medical Genomics* 2024;17(1):1-7. doi: 10.1186/s12920-024-02026-y
4. Callaghan B, Feldman D, Gruis K, et al. The association of exposure to lead, mercury, and selenium and the development of amyotrophic lateral sclerosis and the epigenetic implications. *Neurodegener Dis* 2011;8(1-2):1-8. doi: 10.1159/000315405 [published Online First: 20100804]
5. Ash PEA, Dhawan U, Boudeau S, et al. Heavy Metal Neurotoxins Induce ALS-Linked TDP-43 Pathology. *Toxicol Sci* 2019;167(1):105-15. doi: 10.1093/toxsci/kfy267
6. Slowik A, Tomik B, Wolkow PP, et al. Paraoxonase gene polymorphisms and sporadic ALS. *Neurology* 2006;67(5):766-70. doi: 10.1212/01.wnl.0000219565.32247.11 [published Online First: 20060705]
7. Verde F, Tiloca C, Morelli C, et al. PON1 is a disease modifier gene in amyotrophic lateral sclerosis: association of the Q192R polymorphism with bulbar onset and reduced survival. *Neurol Sci* 2019;40(7):1469-73. doi: 10.1007/s10072-019-03834-2 [published Online First: 20190322]
8. de Faria Santos K, Azevedo RM, Bento DdCP, et al. No association between GSTM1 and GSTT1 deletion polymorphisms and Amyotrophic Lateral Sclerosis: a genetic study in Brazilian patients. *Meta Gene* 2021;30:100979.

## 水俣病、緑内障患者における

### 中心窩閾値、視力、クラスター視野、網膜構造の関係

新潟大学大学院医歯学総合研究科眼科学分野

赤木 忠道

#### <はじめに>

水俣病や緑内障患者では病期の進行により視野障害の悪化を生じる。視野障害が重症化すると中心窩閾値や視力の低下を認め、生活の質（QOL）は低下する。しかし、視力、中心窩閾値、視野の関係性についてはまだ十分に解明されていない<sup>1-3</sup>。

#### <目的と方法>

ハンフリー視野検査 10-2 における各検査点の感度と、中心窩閾値、視力、網膜構造との関連性について検討した。

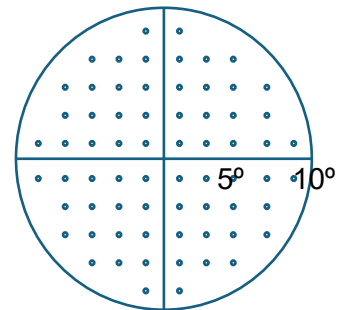
#### <対象>

対象は 20～81 歳、視力が 0.5 以上、視野検査 Mean deviation が -6dB～-20dB の緑内障患者で、2023 年 7 月から 2024 年 2 月に新潟大学医歯学総合病院眼科を受診した者とした。手術既往眼や網膜疾患・非緑内障性視神経症・ぶどう膜炎・眼外傷の既往のある者は除外した。1 名

#### <方法>

ハンフリー静的視野検査(HFA)10-2 SITA Standard を用いて中心 10 度内視野の各測定点(68 検査点、図 1)のトータル偏差(TD)と中心窩閾値を測定した。視力は小数視力を logMAR 換算して使用した。それぞれの相関については Spearman rank correlation analysis を用いて検討し、多重比較については Bonferroni 補正を用いて対応した。

図 1. HFA10-2 の検査



#### <結果>

解析対象は 189 名 189 眼であった。視力と中心窩閾値に相関の高い HFA10-2 測定点が明らかとなった（図 2, 3）。視力と中心窩閾値に有意に相関した測定点は、いわゆる乳頭中

心窩領域に該当する測定点であった。  
視力と中心窩閾値の間にも有意な  
相 関 関 係 を 認 め た （ $r=0.54$ ,  
 $p<0.001$ ）。

<結語>

水俣病患者や緑内障患者では、  
視野障害から視覚の質(QOV)や  
QOL が低下する可能性がある。本  
研究によって、視力と中心窩閾値  
に強く関連する視野検査点を同定  
することができた。10-2 検査点の  
詳細に注意することで QOV 低下  
に注意すべき患者を早期に同定で  
きる可能性がある。

<文献>

1. Flaxel C, et al. Am J Ophthalmol. 2007.
- 2.Suzumura H, et al. Clin Ophthalmol. 2022.
3. Asaoka R, et al. Br J Ophthalmol. 2013.

図 2. 視力と 10-2 測定点との相関

|                      |                |                  |                 |                  |                  |                  |                  |                  |                  |  |  |
|----------------------|----------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--|--|
| Test point<br>r<br>P |                |                  |                 | 02               | 03               |                  |                  |                  |                  |  |  |
|                      |                |                  |                 | -0.16<br>0.031   | -0.14<br>0.054   |                  |                  |                  |                  |  |  |
|                      |                |                  |                 | 05               | 06               | 07               | 08               | 09               | 10               |  |  |
|                      |                |                  |                 | -0.19<br>0.010   | -0.20<br>0.007   | -0.19<br>0.011   | -0.17<br>0.017   | -0.14<br>0.056   | -0.15<br>0.035   |  |  |
|                      |                | 11               | 12              | 13               | 14               | 15               | 16               | 17               | 18               |  |  |
|                      |                | -0.24<br>p<0.001 | -0.24<br>0.001  | -0.21<br>0.004   | -0.23<br>0.002   | -0.18<br>0.016   | -0.16<br>0.032   | -0.10<br>0.164   | -0.14<br>0.055   |  |  |
|                      |                | 20               | 21              | 22               | 23               | 24               | 25               | 26               | 27               |  |  |
|                      |                | -0.23<br>0.001   | -0.26<br>0.0003 | -0.23<br>0.001   | -0.11<br>0.120   | -0.11<br>0.145   | -0.02<br>0.796   | -0.05<br>0.535   | -0.07<br>0.359   |  |  |
| 29                   | 30             | 31               | 32              | 33               | 34               | 35               | 36               | 37               | 38               |  |  |
| -0.10<br>0.177       | -0.17<br>0.020 | -0.15<br>0.046   | -0.12<br>0.112  | -0.01<br>0.868   | 0.33<br>p<0.0007 | 0.35<br>p<0.0007 | 0.35<br>p<0.0007 | 0.20<br>0.007    | 0.08<br>0.274    |  |  |
| 39                   | 40             | 41               | 42              | 43               | 44               | 45               | 46               | 47               | 48               |  |  |
| -0.06<br>0.384       | -0.02<br>0.841 | 0.04<br>0.620    | 0.15<br>0.041   | 0.31<br>p<0.0007 | 0.49<br>p<0.0007 | 0.49<br>p<0.0007 | 0.44<br>p<0.0007 | 0.42<br>p<0.0007 | 0.40<br>p<0.0007 |  |  |
|                      |                | 50               | 51              | 52               | 53               | 54               | 55               | 56               | 57               |  |  |
|                      |                | 0.087<br>0.234   | -0.03<br>0.735  | 0.10<br>0.187    | 0.25<br>p<0.0007 | 0.25<br>0.001    | 0.36<br>p<0.0007 | 0.38<br>p<0.0007 | 0.40<br>p<0.0007 |  |  |
|                      |                | 59               | 60              | 61               | 62               | 63               | 64               | 65               | 66               |  |  |
|                      |                | -0.08<br>0.271   | -0.05<br>0.472  | 0.00<br>0.974    | 0.13<br>0.082    | 0.21<br>0.004    | 0.21<br>0.004    | 0.26<br>p<0.0007 | 0.29<br>p<0.0007 |  |  |
|                      |                |                  |                 | 67               | 68               | 69               | 70               | 71               | 72               |  |  |
|                      |                |                  |                 | -0.06<br>0.408   | -0.11<br>0.150   | -0.08<br>0.272   | 0.04<br>0.606    | 0.03<br>0.722    | 0.07<br>0.336    |  |  |
|                      |                |                  |                 |                  |                  | 74               | 75               |                  |                  |  |  |
|                      |                |                  |                 |                  |                  | -0.11<br>0.132   | -0.09<br>0.217   |                  |                  |  |  |

図 3. 中心窩閾値と 10-2 測定点との相関

|                         |                      |                      |                     |                      |                        |                        |                        |                        |                        |                        |                        |  |
|-------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|--|
| Test<br>point<br>r<br>P |                      |                      |                     | 02<br>-0.13<br>0.070 | 03<br>-0.17<br>0.017   |                        |                        |                        |                        |                        |                        |  |
|                         |                      |                      |                     | 05<br>-0.20<br>0.006 | 06<br>-0.16<br>0.024   | 07<br>-0.17<br>0.023   | 08<br>-0.14<br>0.052   | 09<br>-0.15<br>0.042   | 10<br>-0.16<br>0.025   |                        |                        |  |
|                         |                      |                      |                     | 11<br>-0.18<br>0.014 | 12<br>-0.18<br>0.013   | 13<br>-0.11<br>0.135   | 14<br>-0.17<br>0.019   | 15<br>-0.16<br>0.024   | 16<br>-0.18<br>0.012   | 17<br>-0.13<br>0.077   | 18<br>-0.14<br>0.050   |  |
|                         |                      |                      |                     | 20<br>-0.17<br>0.018 | 21<br>-0.14<br>0.059   | 22<br>-0.11<br>0.136   | 23<br>-0.14<br>0.044   | 24<br>-0.10<br>0.153   | 25<br>-0.05<br>0.502   | 26<br>-0.11<br>0.150   | 27<br>-0.10<br>0.189   |  |
|                         | 29<br>-0.07<br>0.354 | 30<br>-0.04<br>0.593 | 31<br>0.00<br>0.973 | 32<br>-0.06<br>0.406 | 33<br>-0.05<br>0.531   | 34<br>0.41<br>p<0.0007 | 35<br>0.42<br>p<0.0007 | 36<br>0.40<br>p<0.0007 | 37<br>0.27<br>p<0.0007 | 38<br>0.13<br>0.071    |                        |  |
|                         | 39<br>0.00<br>0.957  | 40<br>0.06<br>0.409  | 41<br>0.10<br>0.182 | 42<br>0.20<br>0.007  | 43<br>0.36<br>p<0.0007 | 44<br>0.60<br>p<0.0007 | 45<br>0.57<br>p<0.0007 | 46<br>0.55<br>p<0.0007 | 47<br>0.51<br>p<0.0007 | 48<br>0.46<br>p<0.0007 |                        |  |
|                         |                      |                      |                     | 50<br>0.00<br>0.974  | 51<br>0.03<br>0.691    | 52<br>0.13<br>0.072    | 53<br>0.26<br>0.0003   | 54<br>0.41<br>p<0.0007 | 55<br>0.49<br>p<0.0007 | 56<br>0.48<br>p<0.0007 | 57<br>0.48<br>p<0.0007 |  |
|                         |                      |                      |                     | 59<br>0.03<br>0.701  | 60<br>0.06<br>0.450    | 61<br>0.04<br>0.637    | 62<br>0.16<br>0.033    | 63<br>0.26<br>p<0.0007 | 64<br>0.25<br>p<0.0007 | 65<br>0.30<br>p<0.0007 | 66<br>0.35<br>p<0.0007 |  |
|                         |                      |                      |                     | 67<br>0.01<br>0.940  | 68<br>-0.04<br>0.547   | 69<br>-0.02<br>0.838   | 70<br>0.07<br>0.323    | 71<br>0.07<br>0.331    | 72<br>0.10<br>0.174    |                        |                        |  |
|                         |                      |                      |                     |                      |                        |                        | 74<br>0.00<br>0.953    | 75<br>-0.01<br>0.934   |                        |                        |                        |  |

## 令和 7 年度水俣病研究事業

研究者 堀井 新（新潟大学大学院医歯学総合研究科耳鼻咽喉科頭頸部外科学分野教授）

研究協力者 植木雄志（同准教授）

### 研究要旨①

聴覚伝導路を用いた感覚代行システム開発と平衡リハビリトレーニングプログラムの構築

#### A) 研究目的：

感覚代行とは、失われた感覚機能を他の残された感覚受容体や感覚伝達系で代替する画期的な医工連携技術である。聴覚伝導路を用いた感覚代行システムは、体平衡センサーで得られた平衡情報をヘッドホンやイヤホンから音情報として出力し、前庭機能が低下した患者に平衡情報を前庭神経以外の経路で伝達する。われわれは感覚代行システム機器を実用化し、それらを用いて新たな平衡リハビリテーションプログラムを構築したい。

#### B) 研究方法：

長岡技科大学工学部の和田森 直先生と連携し、感覚代行機器、新たな平衡機能検査機器、めまい管理アプリを開発し、これらを用いて感覚代行装置の装着の有無、リハビリテーション治療の有無による平衡機能検査、めまいの自覚症状を比較し、その治療効果を検討する。

#### C) 研究結果

新規平衡機能検査フォースプレートにより、動的平衡を構成する平衡維持の入力、出力、剛性を分離して解析することが可能となった。健常者 25 例、当科で PPPD と診断された患者 21 例で比較したところ、PPPD は正常に比べ、前後方向では COM 変位の相違を認めず、COM 加速度、Grad は有意に高く、左右方向では COM 変位、加速度ともに大きく、Grad は有意差を認めなかった。また、同様の測定をトレーニングなしの感覚代行機器装着の有無で比較すると、前後左右ともに COM 変位、加速度、Grad に有意差を認めなかった。このシステム機器の有効性を確認できたので、実装にむけたトレーニングの計画を立案し、評価する平衡機能検査の項目や評価時期を含めたトレーニングプログラムの運用を開始した。今後は解析を行い、適切なトレーニングプログラムを構築予定である。

#### D) 考察・まとめ

本研究により、これまで難治とされてきた慢性めまいに対する新規治療開発の礎となるともに、慢性めまいのメカニズム解明に寄与し、水俣病あるいは水俣病の鑑別診断や治療に資する知見に繋がり、高齢化の進む水俣病患者の健康対策に資すると考えている。

## 研究要旨②

### 慢性めまい患者に対する認知行動療法アプリの開発

#### A) 研究目的：

メチル水銀中毒による平衡障害は慢性のふらつきを訴える。3か月以上ふらつきが持続する慢性めまい患者に対する治療として、薬物療法、前庭リハビリテーション、認知行動療法の有効性が示されている。認知行動療法は、専門の臨床心理師が1回あたり1時間かけて患者と対面で行う心理療法の一種であり、近年では薬物療法と同等の有効性が示されている。しかしながら、実施できる施設が非常に限られており、汎用性の低さが課題となっていた。本研究では、認知行動療法の汎用性・利便性を高めるため、個人のスマートフォンを用いて治療の実施が可能なアプリケーションを開発することを目的とした。

#### B) 研究方法：

当科通院中の慢性めまい患者に対して、まずは臨床心理師による対面式の通常の認知行動療法を実施し、当院でのプログラムにおける治療の有効性を検証した。その後、対面式プログラムをスマホアプリとして作成し、製作者である医療者側で動作確認を行った。

#### C) 研究結果

当科を受診した慢性めまい患者20名に対して、対面式での認知行動療法を実施し、治療効果について検討した。対照として薬物療法による慢性めまい治療群22名を設定し、認知行動療法群と薬物療法群で、治療効果について比較した。治療前後で、両群とも有意なめまい症状の改善がみられ、その改善幅は、認知行動療法群と薬物療法群において有意な差を認めず、同等の効果であった。対面式のプログラムをスマホアプリに実装し、8週間の治療用アプリとして医療者側で実際に使用し、動作に問題がないことを確認した。

#### D) 考察・まとめ

慢性めまい患者に対し、対面式認知行動療法は薬物療法と同等の有効性を示した。本プログラムをスマートフォンアプリ化し、動作上の問題なく実装可能であることを確認した。アプリ導入により、専門家不足という課題を克服し、水俣病を含む慢性めまい疾患に対する治療の汎用性とアクセス向上が期待される。