

200833064A

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業

ニューロパチーの病態解明に関する研究

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 高嶋 博

平成 21(2009)年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業

ニューロパチーの病態解明に関する研究

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 高嶋 博

平成 21(2009)年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
ニューロパチーの病態解明に関する研究	3
高嶋 博	
II. 分担研究報告	
1. マイクロアレイ DNA チップによる Charcot-Marie-Tooth 病の遺伝子診断	7
有村 公良	
2. 急性自律性感覚性ニューロパチーの臨床病理学的検討	9
田中 章景	
3. DNA チップを用いた Ataxia-oculomotor apraxia 2(AOA2)の原因遺伝子同定と その病態	12
滋賀 健介	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	15
IV. 研究成果の刊行物・別刷	19

I. 総括研究報告

統括研究報告書

ニューロパチーの病態解明に関する研究

研究代表者 高嶋 博 鹿児島大学医歯学総合研究科 助教

研究要旨

本研究の目的は、原因が多数におよぶ遺伝性ニューロパチーの遺伝子診断はこれまでの手法では実現困難であったが、急速な進歩を遂げているマイクロアレイ技術を用いて、遺伝性ニューロパチー、主に Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) および末梢神経障害を伴う小脳失調症(AOA1, AOA2, SCAN1)において、高速で網羅的な遺伝子診断のシステムを構築、運用し、その病態をあきらかにすることである。さらに、CMT の新規遺伝的原因を明らかにし、免疫性、代謝性、薬剤性のニューロパチーの発症メカニズム、修飾因子についても検討する。我々の開発した DNA チップによる解析により、CMT 症例に多数の既報告および新規の遺伝子異常が同定された。また、小脳失調を伴う AOA2 の症例においても SETX 遺伝子に新規の変異を同定し、その臨床像、病態をあきらかにした。急性自律性感覚性ニューロパチー(AASN)についても、臨床病理学的に病態を解析し、新しい疾患概念となる可能性を指摘した。

研究分担者

有村公良 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
准教授
滋賀健介 京都府立医科大学 学内講師
田中章景 名古屋大学大学院医学系研究科
准教授

もの(SCAN1, AOA1, AOA2)

2. 薬剤性ニューロパチー（主に抗癌剤による）
3. 免疫性ニューロパチー（CIDP, AASNなど）
4. 代謝性ニューロパチー

方法

DNA Chipによる解析の最適化と実践

ヒトDNAを検体として、PCR増幅し、作成した遺伝子診断チップと反応させ、マイクロアレイシステムで解析する。新規の原因遺伝子同定には、連鎖解析、ゲノムシークエンスや実際の病態解明のためタンパク機能解析を行う。また、各症例に病理学的、電気生理学的を加えた。

（倫理的事項）本研究は各大学ヒトゲノム使用研究に関する倫理委員会で承認された。

A. 研究目的

我々が開発した遺伝性ニューロパチー診断DNAマイクロアレイチップを用いて、遺伝性ニューロパチーの診断、分子疫学の調査、解析および新規原因遺伝子の同定を目指す。同チップで末梢神経関連蛋白の遺伝子異常および多型を調べ、薬剤性のニューロパチーの誘因、免疫性、薬剤性、代謝性ニューロパチーの難治化や重症化因子につき検討する。

B. 対象・方法

対象

鹿児島大学神経内科、名古屋大学神経内科、京都府立医大神経内科において収集された。全例において、インフォームド・コンセントを得た。

1. 遺伝性ニューロパチー CMT1, CMT2, DSS (Dejerine-Sottas syndrome), CHN (congenital hypomyelinating neuropathy), Giant axonal neuropathy や小脳失調症など特徴的な症状を持つ

C. 研究結果

遺伝性ニューロパチー診断チップによる遺伝子スクリーニング

CMT診断アレイ実験において、PCRのステップの最適化を行い、586のPCR反応を26本のチューブで増幅することが可能となり、増幅過程が飛躍的に簡素化された。multiplexPCRを導入し最適化し、実験的には、2日で8アレイまで施行可能となっている。

現在まで180例（コントロール36名含む）のアレイ実験が行われ、CMT症例では、PRX, MFN2, MPZ, GJB1, DN2などに、AOA2例では、SETXに病的異常が確認

された。新規原因遺伝子にも異常が見つかっており、新規原因遺伝子の同定をすべく、変異の確認を行っている。SETX 異常の AOA2 については、詳しい臨床病態が報告された。

免疫性ニューロパチーの研究では、急性自律性感覚性ニューロパチー (AASN) について、抗 ganglionic acetylcholine receptor 抗体との関連はなく、autonomic ganglinoathy とは、異なる病態であることが報告された。剖検例を含めた病理学的解析で、自律神経と後根神経節の障害が確認された。遺伝性以外のニューロパチーについては、症例の蓄積を行っている。

D. 考察

我々の調査では、全国各大学病院の神経内科の入院患者のうち、難治性ニューロパチーの患者数は約 10% を占め、比較的頻度が高く難治性のものも多い。また、Charcot-Marie-Tooth 病患者会からのいっそうの研究の発展の要望を受けている。これらの疾患の患者、家族、医療の社会的な負担は莫大であり、本研究は、その根本的または重要な原因を同定し、革新的な治療を旨とするもので、国民のニーズにも合致するものと考えられる。

我々のマイクロアレイチップによる遺伝子解析は、遺伝子異常を調べるコストと時間を飛躍的に小さくし、患者 1 例あたりのスクリーニングの費用は従来の方では 140 万円かかるものを、約 7 万円にまで 20 分の 1 に軽減できた。データの質も良く、今後の症例の蓄積により、遺伝子新診断の速度と精度が改善させるものと思われる。また、新規の候補遺伝子についても、コントロールにはないミスセンスおよびナンセンス変異が見つかっており、今後、新規の CMT の原因の確立が期待される。

E. 結論

Charcot-Marie-Tooth 病の診断 DNA Chip チップは、遺伝子診断に極めて有用であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 高嶋 博、橋口昭大、有村公良ら マイクロアレイ DNA チップによる Charcot-Marie-Tooth 病の遺伝子診断 *Peripheral Nerve* 2008, 19(2):

390-392

- 2) 高嶋 博 シャルコー・マリー・トゥース病の現状と展望 *Charcot-Marie-Tooth 病の病態と治療 基礎医学的に見た 難病と在宅ケア* 2008, 14 巻 6 号 40-44.
- 3) Koike H, Kawagashira Y, Iijima M, Yamamoto M, Hattori N, Tanaka F, Hirayama M, Ando Y, Ikeda SI, Sobue G. Electrophysiological features of late-onset transthyretin Met30 familial amyloid polyneuropathy unrelated to endemic foci. *J Neurol.* 255: 1526-1533, 2008
- 4) Koike H, Ito S, Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Hattori N, Tanaka F, Sobue G. Rapidly developing weakness mimicking Guillain-Barre syndrome in beriberi neuropathy: two case reports. *Nutrition.* 24: 776-780, 2008
- 5) PMP22 遺伝子異常による Charcot-Marie-Tooth 病の分子病態特異的な治療. 滋賀健介, 中川正法, 末梢神経 19: 1-8, 2008.
- 6) シャルコー・マリー・トゥース病の現状 (1) 治療とリハビリテーションと在宅生活の工夫. 滋賀健介, 中川正法. *難病と在宅ケア* 14: 33-36, 2008.

2. 学会発表

日本末梢神経学会 平成 20 年 9 月 名古屋市
高嶋 博, 橋口昭大, 平野隆城, 中村友紀, 有村公良, 祖父江 元, 服部直樹, 田中章景,
中川正法, 滋賀健介
マイクロアレイ DNA チップによる
Charcot-Marie-Tooth 病の遺伝子診断

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

II. 分担研究報告

マイクロアレイ DNA チップによる Charcot-Marie-Tooth 病の遺伝子診断

研究分担者 有村公良 鹿児島大学歯学総合研究科 准教授

研究要旨

遺伝性ニューロパチー（特に Charcot-Marie-Tooth disease; CMT）は、現在まで少なくとも 30 の遺伝的な原因は解明されてきたが、その遺伝子数の多さにより、正確な遺伝子診断に対する費用と労力は膨大であり、個々の患者に対する十分な遺伝子検査は困難であった。しかしながら、近年急速な進歩を遂げているマイクロアレイ技術（resequencing array）により、一度に多数の遺伝子を診断しうるシステムを開発することが可能となってきた。そこで我々は、昨年度までに同定されたほぼすべての遺伝性ニューロパチー（CMT type）の遺伝子異常診断しうる遺伝子チップを開発し、遺伝子検査システムの確立をおこなった。多くの遺伝子異常が同定され、症例が蓄積されつつある。

A. 研究目的

遺伝子異常診断しうる遺伝子チップを開発し、遺伝子検査システムを確立する。また、同時に複数の候補遺伝子についても遺伝子チップに搭載し、新しい原因遺伝子の発見をめざす。

B. 対象・方法

厚生労働省の遺伝性ニューロパチーの研究班において Charcot-Marie-Tooth 病患者の DNA がすでに 1000 検体以上収集されている。全例において、インフォームド・コンセントを得た症例について検査を開始する。具体的には、CMT の半数を占める、CMT1A (PMP22 の重複例) については保険診療の検査である PMP22 の重複同定 FISH 検査を行い、その陰性例において、遺伝子チップによる検査を行う。

DNA Chip の作成と解析

CMT1, CMT2, DSS (Dejerine-Sottas syndrome), CHN (congenital hypomyelinating neuropathy), Giant axonal neuropathy や小脳失調症など特徴的な症状を持つもの (SCAN1, AOA1, AOA2) などの臨床型を示す疾患に対応するべく 27 遺伝子を遺伝子チップに搭載した。さらに、末梢神経関連遺伝子および既知の遺伝子の関連遺伝子の中から、遺伝性ニューロパチーの原因となりうる 10 の候補遺伝子を選択し、遺伝子情報（配列、構造、多型など）を入手し、プライマーを設定した。

DNA Chip には、既知の遺伝子として *PMP22*, *MPZ*, *SIMPLE*, *EGR2*, *NEFL*, *SOX10*, *GDAP1*, *MTMR2*, *SBF2/MTMR13*, *KIAA1985*, *NDRG1*, *PRX*, *GJB1*, *MFN2*,

RAB7, *GARS*, *HSPB1*, *HSPB8*, *LMNA*, *GAN1*, *KCC3*, *APTX*, *SETX*, *TDPI*, *DNM2*, *DHHL*, *YARS* の配列、多型を決定し gene chip に搭載した。臨床報告のあるほぼすべての遺伝子をカバーした。さらに新規遺伝子候補として、10 の遺伝子を搭載し、全配列で 548 エクソン 110, 938 塩基であった。

患者 DNA は、multiplex PCR 法により必要領域が増幅され、1 つのチューブで 15-40 の種類の PCR 反応を行うため、最適化を行った。PCR 反応後、プール後、DNase I で断片化シラベル後、チップとハイブリダイゼーションし、Gene Chip Scanner 3000 によりチップの情報が検出され、Gene Chip DNA Analysis Software (GDAS) により解析した。

C. 研究結果

はじめに、本アレイで実際に遺伝子配列が読めるかどうか検討し、その後 PCR のステップの最適化などを行い、最終的には、最適化を行うことで 586 の PCR 反応を 26 本のチューブで増幅することが可能となり、増幅過程が飛躍的に簡素化された。multiplex PCR を導入し最適化し、実験的には、2 日で 8 アレイまで施行可能となった。

現在までに条件設定を含め、180 例（コントロール 36 名含む）のアレイ実験を行った。症例によっては、エクソン単位で配列がはっきりしない例も認められたが、全般的にはシーケンズ解析より、精度が高いものであった。最高では 99.8% 以上の解読率を得た。

実際、*PRX*, *MFN2*, *MPZ*, *SETX*, *MTMR13* 遺伝子において、病的異常が確認された。ほとんどの遺伝

子において多型または病的と考えられる変異が同定された。

D. 考察

アレイによる遺伝子解析は、遺伝子異常を調べるコストと時間を飛躍的に小さくすると考えられる。実際患者1例あたりのスクリーニングの費用は従来の方法では140万円かかるものが、マイクロアレイ法では約7万円にまで20分の1に軽減できた。Multiplex PCRでも比較的よい結果が得られている。現在の問題点は、遺伝子変異の病原性の決定に時間を要しており、その判定のため、より多くのコントロール検体と、遺伝子解析の蓄積が必要である。

E. 結論

Charcot-Marie-Tooth 病の診断 DNA Chip チップは完成し、本システムで遺伝子異常の検出を効果的に行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

高嶋 博、橋口昭大、有村公良ら マイクロアレイ DNA チップによる Charcot-Marie-Tooth 病の遺伝子診断 *Peripheral Nerve* 2008, 19(2): 390-392

高嶋 博 シャルコー・マリー・トゥース病の現状と展望 *Charcot-Marie-Tooth病の病態と治療 基礎医学的に見た 難病と在宅ケア* 14巻6号 40-44, 2008

2. 学会発表

日本末梢神経学会平成20年9月

高嶋 博、橋口昭大、平野隆城、中村友紀、有村公良、祖父江 元、服部直樹、田中章景、中川正法、滋賀健介
マイクロアレイ DNA チップによる Charcot-Marie-Tooth 病の遺伝子診断

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

急性自律性感覚性ニューロパチーの臨床病理学的検討

研究分担者 田中 章景 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学准教授

研究要旨

急性自律性感覚性ニューロパチー(AASN)の病態解明を目指し、21例の臨床病理学的検討を行った。この結果、AASNでは13例に先行感染、全例に著明な自律神経障害と感覚障害を認めた。感覚障害は表在感覚障害で始まり、進行に伴い深部感覚障害が出現し重症化した。また、自発痛(20例)、嚥下障害(8例)も見られた。髄液蛋白は全例で上昇し、末梢神経伝導検査ではsensory nerve action potentialの低下が認められた。生検腓腹神経では小径線維優位の軸索障害を認めた。深部感覚障害例では大径有髄線維も高度な脱落を呈した。剖検例では後根、後索の神経線維と、交感神経節、後根神経節の神経細胞がほぼ消失しており、ganglionopathyが示唆された。先行感染の存在からは病態に免疫性機序の関与が考えられたが、抗ganglionic acetylcholine receptor抗体は測定例では全例陰性で、Autoimmune autonomic ganglionopathyとは異なる範疇の疾患と考えられた。

A. 研究目的

急性自律性感覚性ニューロパチー(AASN)は比較的まれな疾患であり、症例報告は散見されるが、多数例での検討はされていない。原因、病態については明らかにされておらず、ギランバレー症候群、急性自律性感覚性運動性ニューロパチー(acute autonomic sensory and motor neuropathy)や、近年欧米で報告されている抗ganglionic acetylcholine receptor抗体陽性のautoimmune autonomic ganglionopathyなどとの関係も不明である。今回、剖検例を含めた21例の臨床病理学的特徴を検討した。

B. 研究方法

急性の経過で重度の自律神経障害と感覚障害が完成し、筋力は保たれていたAASN 21症例(29.0±14.9歳、男性6例、女性15例)の臨床症状、血清生化学的所見、髄液検査所見、神経伝導検査所見、末梢神経病理所見等を検討した。

(倫理面での配慮)

腓腹神経生検は、患者へのインフォームド・コ

ンセントの下に施行した。

C. 研究結果

発症に先行して上気道炎などの先行感染症状を21例中13例に認めた。先行感染から発症までの期間は4.1±3.5日であった。全例著明な自律神経障害と感覚障害を認めたが、初発症状は自律神経または表在感覚の障害に関連したものであり、障害が進展するにつれて深部感覚障害も出現し、重症化する傾向があった。自律神経と表在感覚の障害のみにとどまった症例は症状のピークに達する期間が7.0±0.8日であったのに対し、深部感覚障害も有した例では17.3±5.6日と有意に長かった($p < 0.01$)。感覚障害の分布は、ほぼ全身に広がった例が多数を占め、左右差を認める例も多かった。著明な感覚失調を12例に認めた。20例で自発痛の訴えを認め、咽頭や舌周辺の感覚障害のために嚥下障害を認める例が8例あり、誤嚥性肺炎をきたした例が6例あった。

髄液蛋白は全例で上昇していた(151±100mg/dl)。Autoimmune autonomic

ganglionopathy などに関連して報告されている抗 ganglionic acetylcholine receptor 抗体は5例で測定したが、全例陰性であった。末梢神経伝導検査は上下肢ともに motor conduction velocity, compound muscle action potential, sensory nerve conduction velocity は保たれていたが、sensory nerve action potential の低下を認めた。

生検腓腹神経では小径線維優位の軸索障害を認めたが、深部感覚障害を認めた例では大径有髄線維も高度な脱落を呈した。2年以内に、著明な自律神経と全感覚の障害をきたした重症例のうち3例が死亡した。長期間経過を観察しえた例では、自律神経障害の回復は比較的良好であったのに対し、感覚障害は残存する傾向にあった。剖検例では脊髄の後根および後索の神経線維と、交感神経節および後根神経節の神経細胞がほぼ消失していたのに対し、脊髄の前角細胞および前根は保たれていた。

D. 考察

今回の AASN 21 例の検討では、多くの症例に先行感染を認め、何らかの免疫性の機序が示唆された。Autoimmune autonomic ganglionopathy などに関連して報告されている抗 ganglionic acetylcholine receptor 抗体は測定した例では全例陰性であり、この疾患との連続性はなく、異なる範疇に入る疾患であることが示唆された。末梢神経伝導検査は感覚神経に局限した軸索障害型ニューロパチーの所見を呈し、生検腓腹神経では小径線維優位の軸索障害を認めた。感覚障害の分布と剖検例所見からは、自律神経および後根神経節の障害 (ganglionopathy) が示唆された。全例が自律神経または表在感覚の障害という、小径線維の障害を反映する症状から始まっており、時間が経過すると大径線維の障害を反映した深部感覚の障害が出現して重症化していくことと併せると、AASN では小型の神経節細胞から障害され、重症例では大型の神経節細胞の障害に至ると考えられた。

E. 結論

本研究によって AASN の病態の一端が明らかになり、特に抗 ganglionic acetylcholine receptor 抗体陽性の自律神経ニューロパチーとは異なった病態機序の存在が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Koike H, Hattori N, Katsuno M, Tanaka F, Sobue G. Intravenous immunoglobulin treatment for painful sensory neuropathy associated with Sjogren's syndrome. *J Neurol Sci.* in press
2. Koike H, Kawagashira Y, Iijima M, Yamamoto M, Hattori N, Tanaka F, Hirayama M, Ando Y, Ikeda SI, Sobue G. Electrophysiological features of late-onset transthyretin Met30 familial amyloid polyneuropathy unrelated to endemic foci. *J Neurol.* 255: 1526-1533, 2008
3. Koike H, Ito S, Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Hattori N, Tanaka F, Sobue G. Rapidly developing weakness mimicking Guillain-Barre syndrome in beriberi neuropathy: two case reports. *Nutrition.* 24: 776-780, 2008
4. Koike H, Iijima M, Mori K, Yamamoto M, Hattori N, Watanabe H, Tanaka F, Doyu M, Sobue G. Neuropathic pain correlates with myelinated fibre loss and cytokine profile in POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 79: 1171-1179, 2008
5. Iijima M, Koike H, Hattori N, Tamakoshi A, Katsuno M, Tanaka F, Yamamoto M, Arimura K, Sobue G; Refractory Peripheral Neuropathy Study Group of Japan. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: 1040-1043, 2008

2. 学会発表

両角佐織, 富田稔, 川頭祐一, 飯島正博, 小池春樹, 服部直樹, 渡辺宏久, 田中章景, 祖父江元.
シェーグレン症候群に伴うpainful sensory neuropathyに対するIVIgの有効性の検討 第19回日本末梢神経学会、2008年9月名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

DNA チップを用いた Ataxia-oculomotor apraxia 2(AOA2)の原因遺伝子同定とその病態

研究分担者 滋賀健介 京都府立医科大学神経内科学 助教

研究要旨

運動感覚ニューロパチーが前景にたつ常染色体劣性遺伝形式の脊髄小脳変性症 1 家系について、遺伝性ニューロパチー診断 DNA チップを用いて遺伝子スクリーニングを行ったところ、Ataxia-oculomotor apraxia 2 (AOA2)の原因遺伝子である *SETX* の新たな変異 c.2486del A のホモ接合変異を見出した。この変異は、本家系内で疾患と cosegregation しており、疾患関連変異と考えられた。遺伝性ニューロパチー診断 DNA チップは末梢神経障害を伴った脊髄小脳変性症の変異遺伝子スクリーニングにも有用であると考えられた。

A. 研究目的

ニューロパチーが前景にたつ遺伝性脊髄小脳変性症における遺伝性ニューロパチー診断 DNA チップの有用性について明らかにする。

B. 研究方法

1. ニューロパチーが前景にたつ常染色体劣性遺伝脊髄小脳変性症の 1 家系において、遺伝性ニューロパチー診断 DNA チップを用いて疾患遺伝子のスクリーニングを行った。
2. 見出された *SETX* 変異に関して、本家系での segregation を PCR-直接塩基配列決定法を用いて解析した。

C. 研究結果

発端者は 35 歳女性。両親は従兄婚。16 歳頃から歩行障害が出現、20 歳で杖歩行、30 歳で車椅子生活となった。神経学的には、構音障害と注視方向性眼振、遠位優位の筋委縮と感覚低下を認めた。脛骨神経・腓骨神経の運動神経伝導検査では M 波は誘発されず、また感覚神経伝導検査でも感覚神経活動電位 (SNAP) は導出されなかった。頭部 MRI では小脳の著明な委縮を認めた。

患者・家族の同意を得て、患者および父親の白血球より DNA を抽出した。鹿児島大学医学部神経内科で開発された遺伝性ニューロパチー診断 DNA チップを用いて変異遺伝子を検索したところ、*SETX* 遺伝子の c.2486 del A のホモ接合変異を見出した。

父親の遺伝子を PCR-直接塩基配列決定したところ、野生型と c.2486 del A とのヘテロ接合体であった。

D. 考察

SETX c.2486 del A 変異は、未報告の新奇な変異である。父親が本変異と野生型とのヘテロ接合体であったことから、本家系において疾患と本変異との co-segregation があると考えられ、疾患と関連した変異であることが確かめられた。

遺伝性ニューロパチー診断 DNA チップは、Charcot-Marie-Tooth 病の 27 の疾患遺伝子とともにニューロパチーを伴う脊髄小脳変性症の 3 つの疾患遺伝子 (*TDPI*, *APTX*, *SETX*) を搭載している。これらの遺伝子は DNA 修復に関わる蛋白に関与しており、常染色体劣性遺伝形式の脊髄小脳変性症にニューロパチーを合併した場合、遺伝性ニューロパチー診断 DNA チップは有用であると考えられる。

E. 結論

遺伝性ニューロパチー診断 DNA チップは Charcot-Marie-Tooth 病の原因遺伝子検索のみならず、ニューロパチーをともなった遺伝性脊髄小脳変性症の変異遺伝子スクリーニングにも有用である。

F. 健康危険情報

とくになし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. PMP22 遺伝子異常による

Charcot-Marie-Tooth 病の分子病態特異的な治療。滋賀健介、中川正法、末梢神経 19: 1-8, 2008.

2. シャルコー・マリー・トゥース病の現状

(1) 治療とリハビリテーションと在宅生活の工夫. 滋賀健介, 中川正法. 難病と在宅ケア 14: 33-36, 2008.

2. 学会発表

眼球運動失行を認めず遠位筋の筋力低下が特徴的であった AOA2 の 1 例. 田中瑛次郎, 東裕美子, 石井亮太郎, 藤原康弘, 滋賀健介, 徳田隆彦, 橋口昭大, 高嶋博, 有村公良, 水野敏樹, 中川正法, 第 89 回日本神経学会近畿地方会, 2008 年 12 月 6 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
高嶋 博	シャルコー・マリー・トゥース病の現状と展望：基礎医学的に見た CMT 病の病態と治療	難病と在宅ケア	14(6)	40-44	2008
高嶋 博, 橋口昭大, 平野隆城, 中村友紀, 有村公良, 祖父江元, 服部直樹, 田中章景, 中川正法, 滋賀健介	マイクロアレイ DNA チップによる Charcot-Marie-Tooth 病の遺伝子診断	Peripheral Nerve	19(2)	390-392	2008
Koike H, Kawagashira Y, Iijima M, Yamamoto M, Hattori N, Tanaka F, Hirayama M, Ando Y, Ikeda SI, Sobue G	Electrophysiological features of late-onset transthyretin Met30 familial amyloid polyneuropathy unrelated to endemic foci.	J Neurol.	255	1526-1533	2008
Koike H, Ito S, Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Hattori N, Tanaka F, Sobue G	Rapidly developing weakness mimicking Guillain-Barré syndrome in beriberi neuropathy: two case reports.	Nutrition	24	776-780	2008
Koike H, Iijima M, Mori K, Yamamoto M, Hattori N, Watanabe H, Tanaka F, Doyu M, Sobue G	Neuropathic pain correlates with myelinated fibre loss and cytokine profile in POEMS syndrome.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	79	1171-1179	2008
Iijima M, Koike H, Hattori N, Tamakoshi A, Katsuno M, Tanaka F, Yamamoto M, Arimura K, Sobue G Refractory Peripheral Neuropathy Study Group of Japan.	Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	79	1040-1043	2008
Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Koike H, Hattori N, Katsuno M, Tanaka F, Sobue G	Intravenous immunoglobulin treatment for painful sensory neuropathy associated with Sjögren's syndrome.	J Neurol Sci.	279	57-61	2009
滋賀健介 中川正法	PMP22 遺伝子異常による Charcot-Marie-Tooth 病の分子病態特異的な治療	末梢神経	19	1-8	2008
滋賀健介 中川正法	シャルコー・マリー・トゥース病の現状 (1) 治療とリハビリテーションと在宅生活の工夫	難病と在宅ケア	14	33-36	2008

Yumiko Azuma, Kensuke Shiga, Ryotaro Ishii, Tatsuyuki Yamaguchi, Fumitoshi Niwa, Masanori Nakagawa	Polymyositis with atypical pathological features associated with thymic carcinoma	Internal Medicine	48	163-168	2009
--	---	-------------------	----	---------	------

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Charcot-Marie-Tooth 病の病態と治療

～ 基礎医学的に見た ～

鹿児島大学大学院医学総合研究科 神経病学講座
神経内科・老年病学分野 助教

たかしま ひろし
高嶋 博



病気の分類と診断

Charcot-Marie-Tooth 病 (以下、CMT) は、足の変形 (凹足) や逆シャンペンボトルと呼ばれる下肢遠位筋萎縮の症状を特徴とする遺伝性の運動・感覚ニューロパチー (末梢神経障害) であります。疾患頻度は、欧米では約2,500人に1人で比較的頻度の高い神経疾患であります。それにもかかわらず、根治的にも対照的にも有効な治療法がなく、また、働いていることが多く、定期的な通院をされていない場合も多いようです。一方、近年の医学研究の進歩により、原因は次々に明らかにされ、また病態もわかってきています。まだ、試みの状態ではありますが、新しい治療も始まってきました。病気の原因、病態などわかってきていること、および治療の試み、生活での注意などにつき、述べてみたいと思います。

末梢神経とは、神経脊髄から筋肉や皮膚の間の信号の通り道で肉眼では白銀色の糸の集まりであります。その末梢神経は、軸索 (じくさく) とよばれる真ん中の軸の部分と髄鞘 (ずいしょう) と呼ばれる枠の部分からなります。髄鞘に囲まれている神経を有髄神経、枠に囲まれていない神経を無髄神経と呼びますが、CMTでは有髄神経の障害が主体となります (図1,2)。

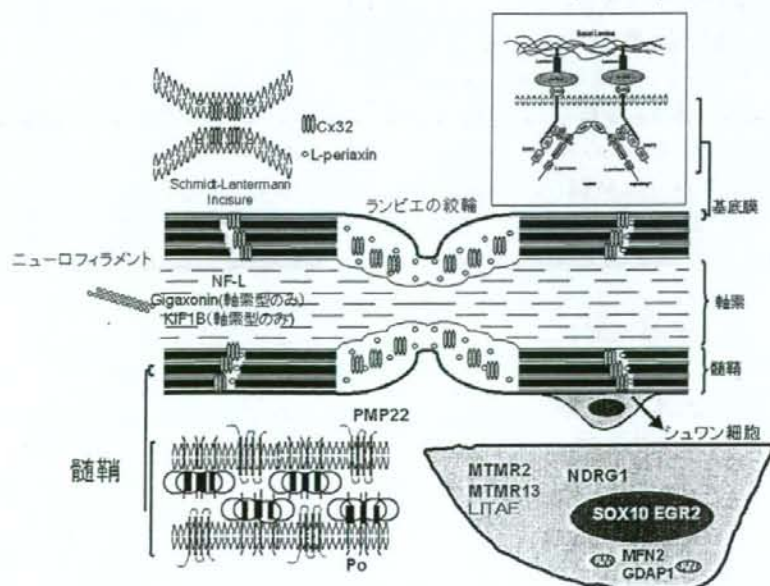


図1 脱髄型 CMTの病態

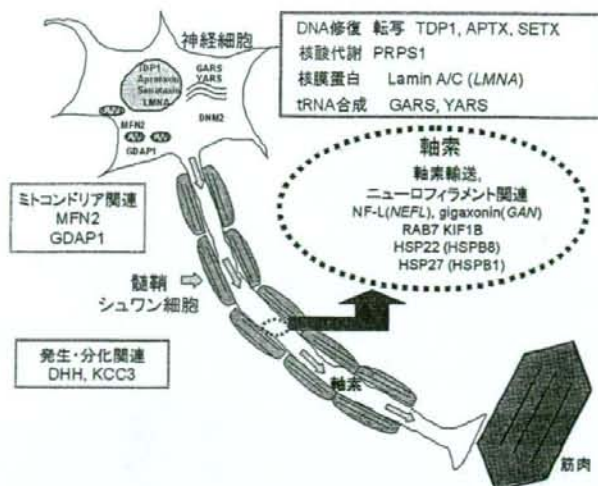


図2 軸索型CMTの病態

CMTの分類には、いくつかあります。CMTの基本的な原因は、末梢神経に関わる様々な蛋白の異常により引き起こされるため、遺伝子異常が原因です。遺伝性の末梢神経障害（ニューロパチー）全体でみた場合には、運動神経と感覚神経が障害されるということからHMSN (Hereditary Motor and Sensory neuropathy; 遺伝性運動性感覚性ニューロパチー)と呼ばれることがあります。また、運動だけ障害されるHMN (Hereditary Motor neuropathy)や感覚神経だけ障害されるHSN (Hereditary Sensory neuropathy)、また自律神経も障害されるHSAN (Hereditary Sensory and Autonomic neuropathy)などに分類されます。

その中でも、遺伝形式やその他の特徴によりさらに細かく分けられます。しかし、現在最も使われているのは、髄鞘の障害か軸索の障害かという点と、遺伝形式により分類されるものであります。髄鞘の障害が主体で常染色体性優性遺伝形式のものはCMT1、髄鞘障害で劣性遺伝形式のものはCMT4、軸索の障害によるものはすべてCMT2と呼ばれています。CMT3は、定義がはっきりせず、使われていません。

髄鞘の障害されることを脱髄（だつずい）と呼びますが、その脱髄型か軸索障害型かは、正中神経の運動神経伝導速度(MCV)38m/secを境に電気生理学的に決定されているため、診断には、電気生理学的検査（神経伝導検査）が必須となります。また、神経生検という神経を直接顕微鏡で見て調べようという検査があり、この検査ではよりはっきりと、それぞれの特徴や病態がわかります。

CMTと似た臨床像の慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP)は、免疫療法が治療の主体となるため、両者の鑑別のため神経生検が必要となることもあります。病理学的には、CMT1は異常な形の髄鞘がみられることが多く、CMT2型は、軸索の脱落を特徴としています。

先ほどのように、脱髄型か軸索型かは、正中神経の運動神経伝導速度(MCV)38m/secを境に電気生理学的に決定されますが、家系の中でもMCVが38m/secの上下にまたがる場合もあり、そのような中間的な伝導速度を呈する型は中間型CMT (intermediate CMT) とよばれます。

一方、脱髄型においては臨床的に発症年齢や重症度でも分類され、先天性で生後から重症呼吸障害を呈する最重症型が先天性髄鞘形成不全CHN (Congenital hypomyelinating neuropathy)、生後から幼少時期（通常2歳以下）に発症する重症型はデジェリン・ソッタス病(DSS; Dejerine-Sottas syndrome)とよばれます。また、圧迫などにより繰り返し起こる脱髄型のニューロパチーは圧脆弱性ニューロパチー (HNPP; Hereditary Neuropathy with liability to pressure palsies)と呼ばれます。

CMTの原因と病態

CMTは、臨床的および遺伝的に多くの型に分けられ、少なくとも28の原因遺伝子に加え、12の遺伝子座が報告されており、多くの型に分けられることがわかっています。遺伝性ニューロパチーの原因別の頻度ですが、最も頻度の高いCMTは、CMT1A