

200926072A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

慢性炎症性脱髄性多発神経炎の臨床情報・

生体試料バンクの構築

(H21-難治-一般-017)

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小池 春樹

(名古屋大学医学部附属病院助教)

平成 22 (2010) 年 3 月

# 目次

I. 総括研究年度終了報告	
慢性炎症性脱髄性多発神経炎の臨床情報・生体試料バンクの構築	
小池 春樹	1
II. 分担研究年度終了報告	
1. 慢性炎症性脱髄性多発神経炎の臨床情報・生体試料バンクの構築	
飯島 正博	7
2. 慢性炎症性脱髄性多発神経炎の臨床情報・生体試料バンクの構築	
楠 進	10
3. 慢性炎症性脱髄性多発神経炎の臨床情報・生体試料バンクの構築	
桑原 聡	13
4. 慢性炎症性脱髄性多発神経炎の臨床情報・生体試料バンクの構築	
高嶋 博	16
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	19
IV. 研究成果の刊行物・別刷	21

# I . 総括研究年度終了報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
研究年度終了報告書

慢性炎症性脱髄性多発神経炎の  
臨床情報・生体試料バンクの構築

研究代表者 小池 春樹 名古屋大学医学部附属病院

**研究要旨**

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の新規治療法開発の一助を目的に、臨床情報と血清および DNA サンプルを前向きに収集し、臨床表現型や治療反応性に関連するバイオマーカーの探索を計画した。初年度は各共同研究者の所属機関の倫理委員会による審査と承認を目指すとともに、それぞれの分担研究者で実績のある研究分野や手法の本研究への応用の可否を検討し、可能な部分について自験例をもとにしたパイロットスタディを行った。

名古屋大学では CIDP の治療反応性に関わる候補遺伝子の決定を目的に、主に免疫機序に関わる分子や末梢神経への分布が知られる分子について治療反応性をもとに一塩基多型（single nucleotide polymorphism, SNP）解析を施行した。その結果、軸索-シュワン細胞間の情報伝達への関与が指摘される TAG-1 の重要性が示唆された。この結果を受けてシュワン細胞における網羅的な遺伝子発現を確認するため、生検末梢神経における cDNA マイクロアレイ解析に着手した。

千葉大学では軸索障害が CIDP の難治性要因であるのに着目し、実験マウスにヒト CIDP の血清で免疫することによる軸索への影響を検討した。その結果、後根神経節におけるニューロンの軸索伸長が抑制されること、その抑制効果は Rho-kinase inhibitor で阻害されることから、CIDP における血清 Rho-kinase 活性が軸索障害機序に関連している可能性が示唆された。

近畿大学では、従来よりギラン・バレー症候群やフィッシャー症候群をはじめとする免疫性末梢神経疾患に抗ガングリオシド抗体が関与していることを明らかにしてきた実績がある。さらに2種類以上のガングリオシド（ガングリオシド複合体）に特異的に反応する抗体についても解析を進めつつある。

鹿児島大学では、末梢神経疾患における遺伝子変異の有無を迅速かつ正確に診断するための、ハイスループットのマイクロアレイ解析を可能にする系の開発を行っている。例えば代表的な遺伝性末梢神経疾患としてシャルコー・マリー・トゥース病が挙げられるが、すべての関連遺伝子の変異を解析するのは現行の方法ではほぼ不可能な状況にある。今回パイロット版として既知の遺伝子変異をすべて検出可能なマイクロアレイを開発・作成し、実際に解析を施行しつつある。

以上のパイロット的な解析より、今後収集する予定の臨床情報・生体試料の有効的な活用が可能ことが確認され、必要な倫理的側面を充足させる倫理委員会への申請を計画した。それに基づき各施設の倫理委員会に提出する臨床情報提供書のテンプレート作成と各種書式は倫理委員会の審査を経て承認された（一部の施設では申請中）。生体試料の処理担当部門では共通のスピッツと符号化処理の手続きを完了させた。以上を完了したところで、本研究は開始1年間の中途での中止となった。

## A. 研究目的

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

(CIDP) は緩徐進行性ないし再発寛解型の形式をとる自己免疫性末梢神経疾患である。多くの症例は中等度以上の運動感覚障害をきたし、慢性の増悪機転をとることから ADL 障害が目立つ疾患といえる。治療には副腎皮質ステロイド、血液浄化療法、経静脈免疫グロブリン (IVIg) 療法がランダム化比較試験で有効性が確認されているが、治療抵抗性を示す症例群の存在が明らかとなっている。我々が過去に報告した難治性 CIDP 症例の臨床的特徴として、軸索障害機序の合併（筋萎縮、電気生理所見で CMAP の低下）が重要であることが国内外でコンセ

ンサスを得ている。今回は CIDP の治療反応性に影響するバイオマーカー探索を目的として、多数例の臨床情報ならびに生体試料の蓄積を試みた。それと平行して、それぞれの分担研究者で実績のある研究分野や手法の本研究への応用の可否を検討し、可能な部分について自験例をもとにしたパイロットスタディを行うことを初年度の目的とした。

## B. 研究方法

アメリカ神経学会や EFNS/PNS による診断基準により、CIDP と診断可能な症例を本研究の臨床情報・生体試料収集の対象とした。これらの症例に対し、臨床表現型（運動優位型、感覚優位型）、発症様式（再発寛解型、慢性進行型）、症状極期の ADL

(Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, INCAT による overall disability sum score)、選択した治療法、合併症の有無等を含む臨床情報をデータベース化するとともに、症状極期の血清、DNA の生体試料の収集を試みた。同時に関連施設で用いる共通のフォーマットに基づく臨床情報入力用のテンプレートを作成し、収集する情報の共通化をはかった。

### C. 研究結果

各分担研究者に、本研究のプロトコール開示と各施設間の臨床情報・生体試料の移動を可能とするよう各分担研究者の施設における倫理委員会の審査と承認を得るよう依頼した。分担研究者の所属内で使用可能な試料収集は一部の施設ではすでに完了しており、それを利用したパイロットスタディは個々の施設でスムーズに進められた。

名古屋大学では CIDP の治療反応性に関わる候補遺伝子の決定を目的に、免疫機序に関わる分子や末梢神経への分布が知られる分子の治療反応性にかかわる SNP 解析を施行した。スクリーニングのアミノ酸置換をきたしうる (nonsynonymous) SNP に限った解析からは 2 つの候補遺伝子が判明し、連鎖不平衡ブロックの検出からは TAG-1 の重要性が示唆された。ブロック内の SNP ハプロタイプ/ディプロタイプ解析からは TAG-1 の治

療反応性との関連性が統計的に有意であることが示され、今後の解析対象として TAG-1 の重要性が確認された。TAG-1 は軸索-シュワン細胞間の情報伝達への関与が指摘されており、現在はシュワン細胞における網羅的な遺伝子発現を確認するため、生検末梢神経における cDNA マイクロアレイ解析に着手している。

千葉大学では治療反応性の影響因子である軸索障害機序を明らかにするため、実験マウス由来の後根神経節にヒト CIDP の血清を付加することで、軸索への影響を検討した。ヒト CIDP 血清で免疫した後根神経節では軸索伸長が抑制され、これは Rho-kinase inhibitor である Y27632 で阻害されることから、CIDP における血清 Rho-kinase 活性が軸索障害に関連している可能性が示唆された。

近年複数の抗ガングリオシド抗体の免疫性末梢神経疾患への関与が注目されている。近畿大学では様々な免疫性末梢神経疾患に抗ガングリオシド抗体が関与していることを明らかにしてきた実績があることから、ガングリオシド抗体やガングリオシド複合体に対する新規抗体の可能性について解析を進めている。

多数の遺伝子変異の関与が知られる遺伝性末梢神経疾患の遺伝子変異の検出には、従来より FISH 法や southern blot hybridization 法が主

に用いられてきた。しかしこれには多くの労力と時間を要することが問題であり、現実的には1つの施設ですべてを網羅することはほぼ不可能な状況であった。これを解決するため鹿児島大学では、関連する遺伝子変異やSNPを迅速かつ正確に診断するための診断用マイクロアレイチップの開発を行ってきた。シャルコー・マリー・トゥース病の診断を受けながら対応する遺伝子変異が明らかでない症例を対象に、遺伝性疾患の責任遺伝子変異として既知のものをすべて検出可能とするマイクロアレイを新規に開発し、実際に複数の遺伝子変異の検出に成功しつつある。

以上のパイロットスタディから、個々の分担研究者による解析法の有用性が確認された。本研究を開始するにあたり、複数の施設間で生体試料の移動を可能にするための倫理審査と、臨床情報共有を容易にするための個人情報保護に留意した情報収集テンプレートの開発を進めた。

#### D. 考察

分担研究者が個々に行ったパイロットスタディから、臨床情報、血清学的検討、DNAを用いた治療反応性を予測するための候補遺伝子の検出、さらにそれをもとにした診断用マイクロアレイの開発が可能なが示された。治療反応性にかかわる要因として軸索障害機序の合併が重要であるこ

とは国内外で共通の認識になりつつあり、それをきたす病態解明の必要性が裏付けられる結果といえる。今後は継続的かつより多くの症例で追試験する必要があると考えられる。

#### E. 結論

CIDPの新規治療法開発を目的とした臨床情報・生体試料バンクの構築のための体制を整えた。各分担研究者が行ったパイロットスタディで得た結論を展開、深化させるためには、本研究を実際に稼働させ、継続的なサンプル収集とサンプル移動を可能にする環境整備が必要である。本研究は当初3年間を予定しており、初年度の計画にある臨床情報・生体試料収集の体制づくりと臨床情報収集のためのテンプレート作成、各施設における倫理委員会への承認（一部は申請中）までは完了した。

#### F. 健康危険情報

無し

#### G. 研究発表

- Kaida K, Kusunoki S. Antibodies to gangliosides and ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: Mini-review. *J Neuroimmunol*. 2010. [Epub ahead of print]
- Kaida K, Kusunoki S. Guillain-Barré syndrome: update on immunobiology and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2009; 9:

1307-19.

- Iijima M, Tomita M, Morozumi S, et al. Single nucleotide polymorphism of TAG-1 influences IVIg responsiveness of Japanese patients with CIDP. *Neurology*. 2009; 73: 1348-52.
- Kuwabara S. Put the right person in the right place: Segmental evaluation of the peripheral nerve for a diagnosis of CIDP. *Clin Neurophysiol*. 2010; 121: 1-2.
- Taniguchi J, Sawai S, Mori M, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy sera inhibit axonal growth of mouse dorsal root ganglion neurons by activation of Rho-kinase. *Ann Neurol*. 2009;66: 694-7

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得  
無し
2. 実用新案登録  
無し
3. その他  
無し



## II. 分担研究年度終了報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
（分担）研究年度終了報告書

## 慢性炎症性脱髄性多発神経炎の 臨床情報・生体試料バンクの構築

研究分担者 飯島 正博 名古屋大学大学院医学系研究科

### 研究要旨

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の新規治療法開発の一助を目的に、臨床情報と血清および DNA サンプルを前向きに収集し、臨床表現型や治療反応性に関連するバイオマーカーの探索を計画した。初年度の各施設における倫理委員会審査のための準備をすすめるとともに、パイロットスタディとして、治療反応性に関わる遺伝子候補決定のため一塩基多型（single nucleotide polymorphism, SNP）解析を施行した。その結果、軸索-シュワン細胞間の情報伝達への関わりが推定されている TAG-1 の重要性が示された。

### A. 研究目的

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）は緩徐進行性ないし再発寛解型の形式をとる自己免疫性末梢神経疾患である。多くの症例は中等度以上の運動感覚障害をきたし、慢性の増悪機転をとることから ADL 障害の目立つ疾患といえる。治療には副腎皮質ステロイド、血液浄化療法、経静脈免疫グロブリン（IVIg）療法がランダム化比較試験で有効性が確認されているが、治療抵抗性を示す症例群の存在が明らかとなっている。我々が過去に

報告した難治性 CIDP 症例の臨床的特徴として、軸索障害機序の合併（筋萎縮、電気生理所見で CMAP の低下）が重要であることが国内外でコンセンサスを得ている。今回は末梢神経の軸索への分布が知られる各種候補分子に着目し、これらの治療反応性に対応する候補遺伝子の検出を目的に SNP ハプロタイプ/ディプロタイプ解析によるパイロットスタディを施行した。

### B. 研究方法

本研究で収集する CIDP の臨床情

報・生体試料の対象となる症例は、アメリカ神経学会と EFNS/PNS による診断基準に拠った。臨床情報の収集テンプレートは個人情報を含まないものを作成し、符号化することで個人情報の保護を徹底した。

パイロットスタディでは、治療反応性を症状極期と治療 4 週間後の

Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) group の overall disability sum score の差異で評価、決定した。以上をもとに治療反応性による候補遺伝子の SNP を治療反応性別の有意性を検定した。なお SNP genotyping には MALDI-TOF 法による質量解析で決定した。

#### C. 研究結果

候補遺伝子の nonsynonymous SNPs によるスクリーニングから、2 候補遺伝子 (CLEC10A、TAG-1) に含まれる SNPs の治療反応性別の有意性が明らかとなった。さらに対象 SNPs を拡大して連鎖不平衡ブロックの有無を検定したところ、TAG-1 のみにブロックを確認した。ブロック内の SNP ハプロタイプ/ディプロタイプ解析からは、TAG-1 SNPs と治療反応性との関連性が統計的に示される結果を得た。

#### D. 考察

パイロットスタディから、治療反応性に関わる遺伝子多型を有する候補遺伝子の存在が示唆された。TAG-1 は

軸索-シュワン細胞に分布する接着因子であり、中枢内では多発性硬化症のニューロン障害への関与も示唆されている。末梢における類似疾患である CIDP でも病態への関与が推定されることから、今後も継続的かつより多くの症例で追試験する必要があると考えられる。

#### E. 結論

CIDP の新規治療法開発を目的として、治療反応性にかかわる分子の抽出を試みた。小規模な症例解析ではあるものの、末梢神経に分布する分子の有意性が明らかとなったことから、今後も継続的なサンプル収集の必要性が示されたといえる。また本研究は 3 年間で予定しており、当初の予定通り倫理委員会の審査と承認を得た。

#### 健康危険情報

無し

#### F. 研究発表

- Iijima M, Tomita M, Morozumi S, et al. Single nucleotide polymorphism of TAG-1 influences IVIg responsiveness of Japanese patients with CIDP. *Neurology*. 2009; 73: 1348-52.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得  
無し
2. 実用新案登録  
無し

3. その他  
無し

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
（分担）研究年度終了報告書

慢性炎症性脱髄性多発神経炎の  
臨床情報・生体試料バンクの構築

研究分担者 楠 進 近畿大学大学院医学系研究科

**研究要旨**

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の新規治療法開発の一助を目的に、臨床表現型と血清および DNA サンプルを前向きに収集し、臨床情報や治療反応性に関連するバイオマーカーの探索を計画した。同じく自己免疫性神経疾患としてギラン・バレー症候群（GBS）やフィッシャー症候群に対するガングリオシド抗体やガングリオシド複合抗体の CIDP への関与を検討すべく、準備作業を行った。

**A. 研究目的**

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）は、緩徐進行性ないし再発寛解型の形式をとる自己免疫性末梢神経疾患である。多くの症例は中等度以上の運動感覚障害をきたし、慢性の増悪機転をとることから ADL 障害の目立つ疾患といえる。治療には副腎皮質ステロイド、血液浄化療法、経静脈免疫グロブリン（IVIg）療法がランダム化比較試験で有効性が確認されているが、治療抵抗性を示す症例群の存在が明らかとなっている。我々が過去に報告した難治性 CIDP 症例の臨床的特徴として、軸索障害機序の合併（筋萎縮、電気生理所見で CMAP の

低下）が重要であることが国内外のコンセンサスを得ている。ガングリオシド抗体は多くの種類が知られており、それぞれが疾患特異性や末梢神経における障害特異性と関わっていることが知られている。GBS の一亜型として知られる AMAN (acute motor axonal neuropathy) の病態に抗 GM1 IgG 抗体等の関与や、フィッシャー症候群や失調型ニューロパチーとの関連が知られる抗 GQ1b IgG 抗体の重要性は共通の認識となっている。我々は CIDP をはじめとする末梢神経疾患の軸索障害にかかわる抗ガングリオシド抗体の解明を目指している。

**B. 研究方法**

アメリカ神経学会と EFNS/PNS による診断基準により CIDP と診断された症例を本研究の対象とした。症例は臨床情報・生体試料を連結可能匿名化し、連結表は各施設内でのみ保管する。臨床情報は個人情報の記載を要さない形式の共通テンプレートを使用して情報管理部へ郵送し、サンプルは臨床情報と個人情報を含まない番号で符号化した上、株式会社 SRL へ送付する。そこで血清と DNA は分離され、DNA は一部を B cell 株化してバンク事業を可能とするよう手配する。ガングリオシド抗体測定にかかわる血清は SRL を介して集積された血清を用いる。当研究室では GBS をはじめ全国から送付されたサンプルの解析してきた実績があり、解析に関して新たな障害はない。

#### C. 研究結果

血清を用いたガングリオシド抗体の検出に関しては、現在他の疾患で施行している解析ラインを転用が可能である。

今回の研究をはじめるとあたり、近畿大学倫理委員会の承認を得る必要が生じるため、名古屋大学における研究計画の審査および承認を待って、共通テンプレートを完成させた。さらに SRL に送付するための専用スピッツならびに必要な書式の準備を完了した。

#### D. 考察

今回は血清ガングリオシド抗体の検出ならびに新規複合体抗体の可能性について検討を計画し、その準備を当初の予定通り完了した。しかしその後研究期間の大幅な短縮から、その後の試料収集については中断することとなっている。

#### E. 結論

CIDP の新規治療法開発・病態解明を目的として、血清におけるガングリオシド抗体・複合体の関与の可能性を検討した。当初の計画に従い、測定のための設備準備を完遂した。

#### F. 健康危険情報

無し

#### G. 研究発表

- Kaida K, Kusunoki S. Antibodies to gangliosides and ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: Mini-review. *J Neuroimmunol.* 2010. [Epub ahead of print]
- Kaida K, Kusunoki S. Guillain-Barré syndrome: update on immunobiology and treatment. *Expert Rev Neurother.* 2009; 9: 1307-19.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得  
無し
2. 実用新案登録  
無し

3. その他

無し

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

（分担）研究年度終了報告書

## 慢性炎症性脱髄性多発神経炎の 臨床情報・生体試料バンクの構築

研究分担者 桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院

### 研究要旨

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の新規治療法開発の一助を目的に、臨床表現型と血清および DNA サンプルを前向きに収集し、臨床情報や治療反応性に関連するバイオマーカーの探索を計画した。初年度は軸索障害が CIDP の難治性要因であるのに着目し、実験マウスにヒト CIDP の血清で免疫することで軸索への影響を検討した。その結果、後根神経節におけるニューロンの軸索伸長が抑制されること、その抑制効果は Rho-kinase inhibitor で阻害されることから、CIDP における血清 Rho-kinase 活性が軸索障害に関連している可能性が示唆された。

### A. 研究目的

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）は、緩徐進行性ないし再発寛解型の形式をとる自己免疫性末梢神経疾患である。多くの症例は中等度以上の運動感覚障害をきたし、慢性の増悪機転をとることから ADL 障害の目立つ疾患といえる。治療には副腎皮質ステロイド、血液浄化療法、経静脈免疫グロブリン（IVIg）療法がランダム化比較試験で有効性が確認されているが、治療抵抗性を示す症例群の存在が明らかとなっている。我々が過去

に報告した難治性 CIDP 症例の臨床的特徴として、軸索障害機序の合併（筋萎縮、電気生理所見で CMAP の低下）が重要であることが国内外のコンセンサスを得ている。このため軸索障害機序の病態解明は急務の課題であり、臨床、血清、遺伝子の各情報の収集は不可欠である。

初年度は臨床情報・生体試料の効率的な収集とサンプル移動を可能にするためのテンプレート作成と学内の倫理委員会への申請を準備した。また当施設で行うパイロットスタディとし



て、ヒト CIDP 血清で実験マウス由来の培養後根神経節に付加した際の変化について検討した。

## B. 研究方法

アメリカ神経学会と EFNS/PNS による診断基準により CIDP と診断された症例を本研究の収集対象とした。症例は臨床情報・生体試料を連結可能匿名化し、連結表は各施設内でのみ保管する。臨床情報は個人情報の記載を要さない形式の共通テンプレートを使用して情報管理部へ郵送する。

パイロットスタディには C57BL/6J 系マウス由来の培養後根神経節 (DRG) 細胞に患者血清を付加し、その後の軸索伸長を確認した。

## C. 研究結果

8例のヒト CIDP から抽出した血清をマウス DRG 細胞に付加したところ、著明な軸索伸長の抑制効果が認められた。この傾向は Rho-kinase inhibitor を追加することで解除される傾向であることが示された。

合わせて本研究に必要な多施設共同研究を始めるための必要な手続きとして千葉大学倫理委員会の審査を開始した。SRL に送付するための専用スピッツならびに必要な書式の準備を完了した。

## D. 考察

免疫性疾患である CIDP の血清が神経細胞の軸索伸長に抑制的なはたらきを有することが示されたこと、そし

てそれが Rho-kinase 活性を介して発現していることから、治療抵抗性の病態機序への関与が示唆される。

## E. 結論

CIDP 血清が軸索伸長を抑制することが明らかとなった。

今後の組織的な臨床情報・生体試料収集のために、当初の予定通り倫理委員会の申請を準備したが、本研究期間の大幅な短縮からその後の臨床情報・試料収集については中断している。

## F. 健康危険情報

無し

## G. 研究発表

- Kuwabara S. Put the right person in the right place: Segmental evaluation of the peripheral nerve for a diagnosis of CIDP. Clin Neurophysiol. 2010; 121: 1-2.
- Taniguchi J, Sawai S, Mori M, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy sera inhibit axonal growth of mouse dorsal root ganglion neurons by activation of Rho-kinase. Ann Neurol. 2009;66: 694-7
- 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
  1. 特許取得  
無し
  2. 実用新案登録  
無し

3. その他  
無し

慢性炎症性脱髄性多発神経炎の  
臨床情報・生体試料バンクの構築

研究分担者 高嶋 博 鹿児島大学大学院医学系研究科

**研究要旨**

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の新規治療法開発の一助を目的に、臨床表現型と血清および DNA サンプルを前向きに収集し、臨床情報や治療反応性に関連するバイオマーカーの探索を計画した。本研究で集積した情報をもとに、CIDP と診断された中に既知の遺伝子変異が存在していないか網羅的に解析した。また臨床表現型に影響する候補遺伝子の検出の可能性につき検討した。

**A. 研究目的**

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

（CIDP）は、緩徐進行性ないし再発寛解型の形式をとる自己免疫性末梢神経疾患である。多くの症例は中等度以上の運動感覚障害をきたし、慢性の増悪機転をとることから ADL 障害をきたしやすい疾患といえる。治療には副腎皮質ステロイド、血液浄化療法、経静脈免疫グロブリン（IVIg）療法の有効性がランダム化比較試験で確認されているが、治療抵抗性を示す症例の存在が明らかとなっている。我々が過去に報告した難治性 CIDP 症例の臨床的特徴として、軸索障害機序の合併（筋萎縮、電気生理所見で CMAP

の低下）が挙げられる。当施設は従来の FISH 法や southern blot

hybridization 法より簡便かつ正確な遺伝子解析法として、各種ニューロパチーを対象に既知の遺伝子変異検出のためのマイクロアレイチップを新規に開発し、これを用いたハイスループットな遺伝子解析を可能とする方法を開発した。

**B. 研究方法**

アメリカ神経学会と EFNS/PNS による診断基準により CIDP と診断された症例を本研究の対象とした。症例は臨床情報・生体試料を符号化して連結可能匿名化し、連結表は各施設内でのみ保管する。なお臨床情報は個人情報

の記載を要さない形式の共通テンプレートを使用して情報管理部へ郵送する。生体試料としては全血を、株式会社 SRL を介して血清と DNA に処理した上、今回作成したマイクロアレイで解析し、既知の遺伝性末梢神経疾患の遺伝子変異と候補遺伝子の変異の有無につき評価する。

### C. 研究結果

過去に全国の施設から提供された遺伝性疾患が疑われるにもかかわらず、保険上検索可能な遺伝子変異を認めない症例について独自に候補遺伝子をのせたマイクロアレイチップを用いた新規遺伝子変異の検討を行ってきた。上記のノウハウを利用して、CIDP の鑑別診断の特異性を高め、臨床表現型に影響する候補遺伝子の検出を目的として本研究に主に遺伝子解析の部分で寄与することは可能と判断した。

そこで本研究に必要な多施設共同研究を始めるための必要な手続きとして鹿児島大学倫理委員会の審査のための準備を開始した。あわせて SRL に送付するための専用スピッツならびに必要な書式の準備を完了した。

### D. 考察

CIDP の診断特異性の向上と現在までに明らかとされた既知の遺伝性ニューロパチーの責任遺伝子を網羅したマイクロアレイチップを作成し、その有効性を検討するために大規模なス

クリーニング解析を施行し、本研究の方向性と意義を確認した。従来の検出方法に比べはるかに簡便にもかかわらず、上述の方法では検出不可能な変異についても正確に検出することが可能なことが示された。合わせて臨床情報・生体試料バンクのための準備についても初年度の予定通り遂行した。その後は本研究期間の短縮から、臨床情報・試料収集の開始は中断している。CIDP の病態機序解明のためには今後も本研究の継続が望まれる。

### E. 結論

CIDP の診断特異性の改善と臨床表現型に対応する候補遺伝子を検出するため、既知の全ての候補遺伝子をのせたマイクロアレイチップを作成した。今回は当初の計画に従い、倫理委員会への申請を含むデータ収集のための準備を行った。

### F. 健康危険情報

無し

### G. 研究発表

なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

#### 1. 特許取得

無し

#### 2. 実用新案登録

無し

#### 3. その他

無し