

総 合 研 究 報 告 書

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業)
「希少難治性神経疾患の疫学、病態解明診断・治療法の開発に関する研究」班
(総合)研究報告書

希少難治性神経疾患の疫学、病態解明、診断・治療法の開発に関する研究

(H24-難治等(難)一指定-002)

京都府立医科大学附属北部医療センター 中川正法

研究要旨

Charcot-Marie-Tooth (CMT) 病は、四肢遠位部の筋力低下と感覚障害を示す希少神経難病である。本研究では、CMT 患者実態調査、下肢装着型補助ロボット (HAL-HN01) の医師主導治験、CMT 療養マニュアルの刊行・普及、ホームページ作成、市民公開講座、分子疫学研究を行った。文科省疾患特異的 iPS 細胞拠点と協力し iPS 細胞作成等が進行中である。本研究の継続により、わが国における CMT 研究と CMT 患者の診療・生活環境をより高いレベルに引き上げることが期待される。

研究分担者：

産業医科大学リハビリテーション科 蜂須賀研二
札幌医科大学整形外科 山下 敏彦

CMT に関する啓発活動：CMT 診療マニュアルの普及、ホームページの充実、市民公開講座を開催する。CMT 相談活動を CMT 患者会と協力して行う。

A. 研究目的

希少難治性神経疾患である Charcot-Marie-Tooth (CMT) 病は、四肢遠位部の筋力低下と感覚障害を示す疾患である。わが国でも CMT の遺伝子診断は大きな進展が見られ、最近、関連疾患の原因遺伝子 TFG 遺伝子が同定された。しかし、遺伝子診断、治療法開発、リハビリテーション等に関する情報が医療関係者、CMT 患者に普及していると言いつても、単純に「CMT の治療法はない」と思い込んでいる医療関係者、CMT 患者が多いと思われる。本研究では、神経内科医、整形外科医、リハビリテーション医、CMT 患者会などと協力して、CMT に関する情報を医療関係者と CMT 患者が共有するシステムと CMT の病態解明と治療法開発を主目的とする。

労支援活動：就労上の問題点に関する医学的支援を行う。

ロボットスーツ HAL® (CYBERDYNE 株) の CMT 患者への装着および改良の取り組み：「希少性難治性疾患 - 神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット (HAL-HN01) に関する医師主導治験の実施研究」(研究代表者中島 孝先生) と共同で行う。

CMT 1A 患者に対するアスコルビン酸投与前後での末梢神経軸索興奮性 (Qtrac による測定) の検討：アスコルビン酸 20mg/kg/日、48 週間の経口投与前後での Qtrac を用いた末梢神経軸索興奮性に関する検討を行う。

B. 研究方法

CMT 患者診療状況の調査：神経内科・小児科・リハビリテーション科の教育関連施設、足の外科学会関連施設にアンケート調査を行う。

CMT 患者の手・足変形に対する外科的療法、リハビリテーション、装具療法のガイドライン化への取り組み。

関連研究班との共同による CMT の遺伝子診断・分子疫学研究の推進：既知の遺伝子異常がない CMT については次世代シーケンサー、エキソーム解析等を用いて、その原因遺伝子を解明する。

CMT の病態解明・治療法開発：iPS (京都大学 iPS センターとの共同研究) 細胞、動物モデル (ショウジョウバエ：京都工芸繊維大学等との共同研究、マウスなど) 等を用いて、その発症メカニズムを解明し治療法を開発する。

(倫理面への配慮)

本研究計画は京都府立医科大学臨床倫理委員会で承認されている (C-818)。

C. 研究結果

CMT 患者診療状況の調査：CMT 患者 131 名 (3 歳～81 歳、中央値 52 歳、男：女 = 71:60) から回答を得た。その結果、CMT は若年発症群と中年以降発症群の 2 相性分布をとる、3/4 が下肢症状で発症するが上肢症状で発症する一群も存在する、患者の 76% は歩行可能 (< modified Rankin Scale: mRS 3)、就労をあきらめている患者は mRS が高い傾向にある、mRS 4-5 であっても就労している患者もいる、CMT 患者の 7 割は自分の CMT 病型について知らない、原因遺伝子が判明している患者は全体の約 3 割、罹病期間と ADL は必ずしもは関連しないなどが明らかとなった。

CMT に関する啓発活動：CMT 診療マニュアルは 2010 年に 3000 部作成したがほぼ完売した。市民公開講座を札幌、仙台、沖縄、東京で開催し、計 100 名以上の参加者があった。東京会場では装具の展示会も行った。CMT の遺伝相談を横浜、京都で CMT 患者会と協力して行った。



平成 26 年 1 月 26 日の CMT 市民公開講座東京会場では、補助装具の展示と整形靴技術士による説明会を行った。

労支援活動：就労上の問題点に関する医学的支援を外来診療の中で行った。

「希少性難治性疾患 - 神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット (HAL-HN01) に関する医師主導治験」を 2 例の CMT 患者で完了した。

CMT 1A 患者に対するアスコルビン酸投与 1 年間前後での末梢神経軸索興奮性の検討を 7 名の CMT 患者で行い、60 歳未満の CMT 患者では進行が抑制されている可能性が示唆された。

CMT 患者の手・足変形に対する外科的療法、リハビリテーション、装具療法のガイドライン化への取り組み：十分な症例数がなくガイドライン化は出来なかった。

関連研究班との共同による CMT の遺伝子診断・分子疫学研究の推進：TFG 遺伝子解析をはじめ、計 400 例以上の遺伝子解析を行った。

CMT の病態解明・治療法開発：文科省疾患特異的 iPS 細胞拠点である京都大学 iPS センターと協力し、iPS 細胞作成等が進行中である。現在、MFN2 患者 4 例、CMT1A 患者 1 例の末梢血より、iPS 細胞を作成し、神経細胞に分化誘導することに成功した。現在、その機能解析および治療薬剤スクリーニングを行っている。

D. 考察

本研究により、CMT 患者の実態がある程度解明された。CMT に関する患者・患者家族および医療関係者の理解度の向上がある程度計られたと考える。ロボットスーツ HAL 改良型を用いた医師主導臨床試験（現在進行中）を行ったこと、次世代シーケンサーによる遺伝子診断の進展、CMT の iPS 細胞作成と神経細胞に分化誘導の成功は学術的にも社会的にも評価されると考える。しかし、就労支援、外科手術適応の標準化などは不十分な結果になった。

本研究班および関連研究班の努力により、わが国における CMT 研究は明らかに進展していると考えられる。本研究を継続することにより、CMT に関するわが国発の治療法開発が期待される。わが国における CMT 研究と CMT 患者の診療・生活環境を少しでも世界の先進国レベルに近づけ、さらにより高いレベルに引き上げるために継続的な研究が必要と考える。

E. 結論

本研究により、CMT に関する患者・患者家族および医療関係者の理解度の向上、ロボットスーツ HAL 改良型を用いた医師主導臨床試験への貢献、CMT の遺伝子診断の進展、CMT 患者血液から iPS 細胞作成・神経細胞への分化誘導などの成果を得た。本研究の継続により、わが国における CMT 研究と CMT 患者の診療・生活環境をより高いレベルに引き上げることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Noto Y, Misawa S, Nakagawa M, Kuwabara S, et al. Awaji ALS criteria increase the diagnostic sensitivity in patients with bulbar onset. Clin Neurophysiol 123(2): 382-385, 2012

Ishiura H, Sako W, Nakagawa M, Kaji R, Tsuji S, et al. The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement. Am J Hum Genet. 91(2):320-329, 2012

Sasayama H, Shimamura M, Tokuda T, Azuma Y, Yoshida T, Mizuno T, Nakagawa M, Fujikake N, Nagai Y, Yamaguchi M. Knockdown of the Drosophila Fused in Sarcoma (FUS) Homologue Causes Deficient Locomotive Behavior and

Shortening of Motoneuron Terminal Branches. PLoS ONE 7(6):e39483, 2012

Shiga K, Noto Y, Mizuta I, Hashiguchi A, Takashima H, Nakagawa M. A novel EGR2 mutation within a family with a mild demyelinating form of Charcot-Marie-Tooth disease. J Peripher Nerv Syst 17(2):206-209, 2012

Shiga K, Tanaka E, Isayama R, Mizuno T, Itoh K, Nakagawa M. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy due to the administration of pegylated interferon α -2b: a neuropathology case report. Intern Med 51(2):2017-221, 2012

Shiga K, Tsuji Y, Fujii C, Noto Y, Nakagawa M. Demyelinating features in sensory nerve conduction in Fisher syndrome. Intern Med 51(17):2307-2312, 2012

中川正法。Charcot-Marie-Tooth 病 1. 病態・治療。最新医学 別冊 新しい診断と治療の ABC75 末梢神経障害。152-160, 2012

Noto Y, Nakagawa M, Kuwabara S et al. Prominent fatigue in spinal muscular atrophy and spinal and bulbar muscular atrophy: evidence of activity-dependent conduction block. Clin Neurophysiol 124(9):1893-1898, 2013

Nakamura R, Atsuta N, Imai T, Nakagawa M, Tsuji S, Kaji R, Nakano I, Sobue G, et al. Neck weakness is a potent prognostic factor in sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 84(12):1365-1371, 2013

Tomita M, Koike H, Nakagawa M, Sobue G, et al. Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma. Brain. 136 (Pt 8): 2563-2578, 2013

Noto Y, Shiga K, Tsuji Y, Kondo M, Tokuda T, Mizuno T, Nakagawa M. Contrasting chogenicity in FDP-FCU: A diagnostic ultrasound pattern in sporadic inclusion body myositis. Muscle Nerve 2013 Aug 27. doi: 10.1002/mus.24056. [Epub ahead of print], 2013

中川正法。シャルコー・マリー・トウス病とは、どんな病気ですか。健。42(4):8-10, 2013

中川正法。Charcot-Marie-Tooth 病。Clinical Neuroscience 31(8):980-981, 2013

中川正法。Charcot-Marie-Tooth 病の治療戦略。Brain Medical 25(3):243-250, 2013

中川正法、高嶋 博。近位筋優位運動感覚ニューロパチーの疾患概念の確立。神経内科 79(6):726-731, 2013

中川正法。Charcot-Marie-Tooth 病に対する治療の進歩。編集 鈴木則宏他。Annual review 神経 2013, 中外医学社, 東京 2013, 211-222

中川正法。多巣性運動ニューロパチー。編集 山口 徹他。今日の治療指針。医学書院、東京、2013、831

2.学会発表

第 97 回日本神経学会近畿地方会

中川正法, 水田依久子, 田邑愛子, 笠井 高士, 吉田 誠克, 上道 知之。TFG 遺伝子異常が確認された HMSN-P の 1 例。2012 年 12 月 8 日、大阪

第 97 回日本神経学会近畿地方会

徳田 直輝, 嶋本 早希, 森井 芙貴子, 濱野 愛, 能登 祐一, 村西 学, 笠井 高士, 滋賀 健介, 水田 依久子, 中川 正法。MPZ 遺伝子変異を認めた Adie 瞳孔を伴った軸索型 Charcot-Marie-Tooth 病(CMT2J)の一例。2012 年 12 月 8 日、大阪

第 54 回日本神経学会学術集会

中川正法。教育講演「遺伝子変異 Up date」平成 25 年 5 月 31 日 東京国際フォーラム、東京

第 54 回日本神経学会学術集会

中川正法、能登祐一、水田依久子、滋賀健介、高嶋 博、橋口昭大。「遺伝性ニューロパチー 75 例の臨床的、遺伝学的研究」平成 25 年 5 月 31 日 東京国際フォーラム、東京

The morning lecture in Sao Paulo University, Department of Neurology.

Masanori Nakagawa.

「What are the news in HMSN-P?」

Aug 8 (Fri), 2013. Sao Paulo, Brazil.

第 66 回日本自律神経学会総会

丹羽 文俊, 徳田 直輝, 笠井 高士, 栗山 長門, 中川 正法。軸索型 Charcot-Marie-Tooth 病(CMT2J)の一例における心拍変動スペクトル解析を用いた自律神経障害の評価。2013 年 10 月 24 日 名古屋

1. 特許取得 該当なし

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他

研究協力者

渡邊 耕太 札幌医科大学整形外科

早坂 清 山形大学医学部小児科

阿部 暁子 山形大学医学部小児科

小野寺 理 新潟大学脳研究所

服部 直樹 豊田厚生病院神経内科

井上 治久 京都大学 iPS 細胞研究所

山口 政光 京都工芸繊維大学

松嶋 康之 産業医科大学

リハビリテーション医学

高嶋 博 鹿児島大学医学部神経内科

滋賀 健介 京都府立医科大学医学教育

大原 亮 京都府立医科大学神経内科

能登 祐一 京都府立医科大学神経内科

小泉 英貴 京都府立医科大学神経内科

奥田 求己 京都府立医科大学

リハビリテーション部

大竹 弘哲 CMT 友の会・前橋赤十字病院

リハビリテーション科

山田 隆司 CMT 友の会副代表・

楠メンタルホスピタル

H.知的所有権の取得状況(予定を含む)

{ (総合) 研究報告書【H24-H25】}