

別添 1

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

沖縄型神経原性筋萎縮症の介入研究基盤としての重症度分類作成

平成 3 0 年度 総括研究報告書

研究代表者 諏訪園 秀吾

令和 1 (2 0 1 9) 年 5 月

別添 2

目 次

I . 総括研究報告 沖縄型神経原性筋萎縮症の介入研究基盤としての重症度分類作成 諏訪園秀吾	----- 3
II . 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 6

別添 3

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)）
総括 研究報告書

沖縄型神経原性筋萎縮症の介入研究基盤としての重症度分類作成

研究代表者：諏訪園秀吾

独立行政法人国立病院機構沖縄病院 脳・神経・筋疾患研究センター センター長

研究要旨

背景：沖縄型神経原性筋萎縮症は神経難病としての特徴を備えているとみなせるが、どの疾患範疇に含めるべきか、その位置づけはまだ意見が分かれるところである。昨年度、本研究班において97例の自然史を検討報告し、進行期には気管切開が必要となる病態に至ることを確認した。

目的：本疾患がどのような疾患枠組みに含まれるべきかを検討していくために、最も比較対象とされるべき筋萎縮性側索硬化症との比較においてMRI検査で検討できる脊髄萎縮の程度を検討する

方法と研究デザイン：脊椎MRIが施行されたHMSN-P患者22例の頸胸髄の萎縮を視察にて検討した。ALS患者4例(発症7-25年)と比較検討した。萎縮の程度を評価するために、良質なMRIが得られたHMSN-P患者14例とALS患者4例について、C6で脊髄を囲む関心領域(ROI)を設定し、左右の前方後方の4部位についてROIを円として近似した場合の曲率半径をそれぞれ推定した。この推定値について、診断名を被験者間要因とし、左/右および前方/後方を被験者内要因とした3要因分散分析を行った。

結果：前後の要因のみ主効果が有意で($F_{13.181}$, $p < 0.01$)、その他は交互作用を含めて有意とならなかった。

結語：本症の脊髄はC6において比較的進行した時期のALSとほぼ同等に萎縮している。

A. 研究目的

沖縄型神経原性筋萎縮症(HMSNO または HMSN-P, OMIM # 604484)は常染色体優性遺伝

形式をとり、臨床症状としては筋萎縮性側索硬化症(ALS)や脊髄性筋萎縮症やシャルコー・マリー・トゥース病に似た側面を持ち、

沖縄県や関西地方で発症が報告されているが症例数は多く見積もっても全国で150例程度と推測される希少疾患であり、原因遺伝子とされるもの(TRK-fused gene (TFG), p.Pro 285 Leu mutation)は報告されているが詳細な発病メカニズムは不明で治療法については定まったものがない。その経過は緩徐進行性で晩期には寝たきりで気管切開・人工呼吸器管理となりうるため、神経難病としての特徴を備えているとみなしうる。この疾患の位置づけをどのようにとらえ、どのような枠組みで臨床研究を組んでどのように治療方法を探っていくべきかについて、昨年度は自然史を主として検討した。その結果、1)本疾患はおおよそ50歳までは比較的単一の経過をたどり、単一遺伝子異常を原因として想定した場合に矛盾しない経過と考えられた。

2)本疾患においては50歳以降で経過が症例により大きく変動しており、経管栄養や呼吸管理といった積極的介入の有無やそのタイミングが長期予後を左右しうる可能性が示された。

この結果を踏まえて本年度は、病態について最も比較対象とすべき筋萎縮性側索硬化症(ALS)との異同を検討する目的で、脊髄の萎縮についてMRI所見がどの程度ALSと異なるか(例えば、ALSのほうがより萎縮が強いのか、本疾患では脊髄前方と脊髄後方とを比較した際にどちらにおいて萎縮がより強いのか)を比較検討することを目的とした。

B．研究方法

対象：脊椎MRIが施行されたHMSN-P患者22例と対照群としてALS患者4例(発症7-25年)

方法：脊椎MRIが施行されたHMSN-P患者22例の頸髄の萎縮を視察にて検討した。ALS患者4例(発症7-25年)において頸椎単純MRIが施行されていた症例との比較検討も行った。萎縮の程度を評価するために、良質なMRIが得られ

たHMSN-P患者14例とALS患者4例についてC6で脊髄を囲むregion of interest(ROI)をOsirix Lite version10.0.1を用いてポリゴンとして作成し、このポリゴンを左右の前方後方の4部位に分け、それぞれを円として近似した場合の曲率半径を推定した。この値について、診断名を被験者間要因とし、左/右および前方/後方を被験者内要因とした3要因分散分析を行った。

(倫理面への配慮)本研究は当院の倫理委員会により議論され承認された(#2019-7)。後方視的検討であり各患者についてインフォームドコンセントを得ることは行われなかった。

C．研究結果

HMSN-P患者22例の全例でMRI所見の視察により、頸髄の前方・後方ともに扁平化し、著明な場合には直線化する萎縮が認められた。C6で最も頻度が高くかつ著明であり、上位はC3まで下位ではTh2まで萎縮が確認できる症例もあった。罹病期間とともに萎縮範囲が拡大する傾向はあったが、ADLとの関連は強いものは認められなかった。ALS患者では全般的に脊髄萎縮を認めていたが、前方の萎縮がより強く後方は比較的保たれていた。扁平化の統計学的評価では、前後の要因のみ主効果が有意で($F_{13,181}$, $p < 0.01$)、その他の「患者群」や「左右」の要因は交互作用を含めて有意とならなかった。

D．考察

脊髄MRI画像の扁平化についてALSとHMSN-Pとの間に今回の検討では差が見出せずほぼ同等であり、両者とも全体として前方(前角and/or前索)の萎縮のほうが強い可能性が示唆された。また本症においては、罹病期間とともに萎縮範囲が拡大する傾向はあったが、ADLとの関連は強いものは認められず、発症後数年

以内に、ある程度の範囲に脊髄萎縮が存在している可能性が示唆された。ただし今回の比較において含まれた症例は限られたものであり、ALS についてはかなり進行期の症例を比較対象としていることは留意すべきである。すなわち、歩行障害の程度や徒手筋力テストなどといった指標において同レベルの患者群を比較したわけではなく、そのような厳密な比較を行った場合には萎縮の程度についてどちらの疾患がより強いかに関する結果は、異なったものが得られる可能性も十分にある。今後、症例数を増やして十分な検討を積み重ねていく必要性がある。

本疾患は現在のところ単一遺伝子異常による疾患として理解されている。そのタンパク質レベルでの異常はゴルジ体から小胞体への移送において重要な COP II システムにおいて、TFG 遺伝子産物が重要な役割を果たしているため、様々な細胞機能維持に必要なタンパク質合成に障害がきたされるメカニズムが想定されている。しかしながら、具体的にどのように神経細胞変性がどの部位にどのように起きていくのかについてはまだ確たる知見は提示されておらず、どのように治療を組み立てるべきかについてもまだ決定的な方向性がつかめないのが現状である。このような状況下において、本症の脊髄の萎縮の程度・あり方について定量的に検討することは、いずれ本症における進行度測定や、治療的介入の効果を定量的に評価するためなどに役立つと考えられ、同時に、ALS や多発性硬化症などのような脊髄が萎縮する他の疾患の診療へも役立つことができる試みであると考えられる。

E . 結論

沖縄型神経原性筋萎縮症では、筋萎縮性側索硬化症とほぼ同程度に、C6 が萎縮している。

F . 健康危険情報

特記すべきことなし。

G . 研究発表

1. 論文発表

・沖縄型神経原性筋萎縮症の自然史 約 90 例の検討と一般医に留意してほしいこと
諏訪園秀吾, 藤崎なつみ, 中地亮, 藤原善寿, 城戸美和子, 渡嘉敷崇, 妹尾洋, 立田直久, 赤嶺博行. 沖縄医学会雑誌 57(3)43, 2018 年

2. 学会発表

・ 19th International Congress of Neuropathology (ICN2018) 011-6 An autopsy case of hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P, or HMSN Okinawa type)
Shugo Suwazono, Tomoyasu Matsubara, Ryo Nakachi, Eriko Atsumi, Yuishin Izumi, Miwako Kido, Takashi Tokashiki, Ryuuji Kaji, Mari Yoshida, Shigeo Murayama. 2018/9/26, Keio Plaza Hotel

・平成 30 年度神経変性疾患(中島班)班会議
村山繁雄, 諏訪園秀吾, 熱海恵理子, 中地亮, 藤原善寿, 藤崎なつみ, 城戸美和子, 渡嘉敷崇, 松原知康, 和泉唯信, 齊藤祐子. 沖縄型神経原性筋萎縮症 4 剖検例の臨床・病理学的検討. 2018/12/14, 千代田区平河町

H . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

別添 4

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ
諏訪園秀吾, 藤崎なつみ, 中地亮, 藤原 善寿, 城戸美 和子, 渡嘉敷 崇, 妹尾洋, 立田直久, 赤 嶺博行	沖縄型神経原性筋萎縮症の自然史 約 90 例の検討と一般医に留意してほ しいこと	沖縄医学会雑誌	57(3)	43

令和1年5月27日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人国立病院機構沖縄病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 川畑 勉



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 沖縄型神経原性筋萎縮症の介入研究基盤としての重症度分類作成（H29-難治等(難)-一般-005
- 研究者名 （所属部局・職名） 独立行政法人国立病院機構沖縄病院・脳・神経・筋疾患研究センター・センター長
（氏名・フリガナ） 諏訪園秀吾・スワゾノシュウゴ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

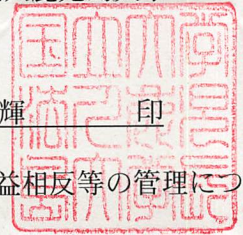
2019年5月14日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人鹿児島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 佐野 輝 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 沖縄型神経原性筋萎縮症の介入研究基盤としての重症度分類作成（H29-難治等(難)-一般-005）
- 研究者名（所属部局・職名） 鹿児島大学大学院・医歯学総合研究科神経病学講座・教授
（氏名・フリガナ） 高嶋博・タカシマヒロシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

平成31年 1月 23日

機関名 京都府公立大学法人
京都府立医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 竹中 洋



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 沖縄型神経原性筋萎縮症の介入研究基盤としての重症度分類作成
(H29-難治等(難)-一般-005)
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医研究科・教授
(氏名・フリガナ) 中川 正法・ナカガワ マサノリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。