

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 29 年度～ 30 年度 総合研究報告書

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 . 総合研究報告 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	----- 8

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)）
総合研究報告書

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質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り、臨床から得られるデータによりなるべく明らかにすることが必要である。さらに現在可能性のある治療法についても患者からの希望は極めて強い。

目的： 多数例の自然史を検討し既存疾患との類似点・相違点を探る。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。 HAL®医療用下肢タイプの歩行への効果を検討する。

方法と研究デザイン： 97例での診療録における後方視的検討による症状発症順序・進展経過の詳細な検討を行う。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 ALS 患者 4 例との比較検討も行った。萎縮の程度を評価するため、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。自力歩行可能で HAL 装着可能な 5 例において 2-4 回/週の頻度で合計 9 回を目標として HAL®医療用下肢タイプを用いたりハビリを施行し歩行速度などを施行前後で比較評価した。

結果： 50 歳までは比較的均一な経過をたどるが、これ以降は症例により変動が大きい。

前後の要因のみ主効果が有意で、その他は交互作用を含めて有意とならなかった。5 例中 4 例で歩行速度は HAL®医療用下肢タイプを用いたりハビリ前後で改善した。

結語： 本研究により初めて多数例による自然史が明らかとなった。神経変性を基盤とする他疾患にはあまりみられない早期経過の均一性は、単一遺伝子異常を原因とする作業仮説に矛盾しない。神経変性疾患において治療介入研究を計画する際に、本症がモデルとなりうる可能性が示唆された。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。HAL®医療用下肢タイプは本症において一定の効果を示すが、具体的実施方法について今後の詳細な検討が必要である。

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質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は、ひとえに、本疾患がどのような自然史を特徴とし、他疾患と区別されるか否かを検討することから始める必要がある。そこで本症における初めての本格的な研究班となった当班においては、次の3つの研究を行うことを計画した。多数例における自然史の研究、脊髄MRI萎縮程度の研究、特に筋萎縮性側索硬化症との異同の検討、HAL®医療用下肢タイプの効果の研究、である。

第一年度で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な経過をたどり、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第二年度では、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。

さらに患者からの希望が強い治療の試みとして、HAL®医療用下肢タイプの効果についても少数例ではあるが、検討を加えた。

B．研究方法

対象：

自然史研究 当院にて1980年以降HMSN-Pとして診療された130名を超える患者の中で、詳細な診療記録が確認できた97名。

脊髄MRI研究 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)。

HAL®医療用下肢タイプ研究 自力で歩行可能でありHAL®医療用下肢タイプが装着可能な患者4名(男性3例女性2例、53～67歳)。

方法：

自然史研究 様々な症状の頻度・臨床経過などを診療録等から後方視的に評価した。

脊髄MRI研究 脊椎MRIが施行されたHMSN-P患者22例(発症3-35年)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。

HAL®医療用下肢タイプ研究 2 - 4回/週の頻度で HAL®医療用下肢タイプを用いた歩行リハビリを施行し、合計9回を1クールとした。前後での歩行速度などを測定した。

(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(#29-8, #2019-3, #2019-7)。

C . 研究結果

自然史研究 それぞれの症状は発症率が年齢に応じて増加し、S字状のカーブを呈して緩やかに継時的に増加していくさまが可視化できた。50歳前半までの症状についての発症率の曲線は、お互いに近づくことはあっても先に立ち上がった症状が後に立ち上がった症状を追い越すことはなかった。しかし50歳を過ぎると、嚥下障害・呼吸障害による経管栄養状態や気管切開、さらに死亡といったイベントが起こるようになり、これらの発生率は交錯し症例により大きな変動があることが示された。将来、治療的介入を行ってこの傾きを減らしていくためのベースとして貴重なデータをまとめることができたといえる。

脊髄MRI研究 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($F=13.181, p<0.01$)、これ以外の

「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。

HAL®医療用下肢タイプ研究 4例について合計5クール行った。歩行速度が0.1ないし0.3m/s程度改善し、ビデオ評価による歩容は全霊で改善し、自覚的にも多くの症例で改善がみられた。

D . 考察

本研究では97例におよぶ詳細な診療録の精査を行うことにより、世界で初めて、本疾患の詳細な自然史が明らかとなり、極めて驚くべきことに、50歳までは非常に均一な進行過程をたどることが示された。他方で、50歳以降では症例により経過が多彩であることが新たに確認された。経管栄養を導入するのか、呼吸管理を導入するのかなどといった様々な要因が影響しているものと考えられるが詳細は今後の検討を待たねばならない。少なくとも、「この年代になったら要注意にて管理していく必要がある」ということは間違いなくいえるので、この点を実際に患者会においてフィードバックすることができたことは大きな成果であると考えられる。さらに、Orphanet から監訳依頼があったので、その監修も行ったことは広報活動のひとつととらえてよいと考える(Orpha番号 : ORPHA90117, https://www.orpha.net/data/patho/Pro/other/IdenseiundokankakunyuropachiOkinawagata_JP_ja_PRO_ORPHA90117.pdf)

脊髄MRI画像から検討した、脊髄の前後方向の扁平化については、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った。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みられたが、運動障害の程度との関連については強い相関は認められなかったことから、病態の進展の在り方を推測すると、発症後数年以内に、ある程度の範囲に脊髄萎縮が存在し進行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めら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見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。

患者からは現実に現時点で応用可能な治療についての要望は極めて強いところである。このため、最近ロボットスーツを用いた先進的なりハビリテーションが、筋萎縮性側索硬化症やシャルコー・マリー・トゥース病や脊髄性筋萎縮症といった、本症と臨床症状がよく類似している疾患群において試みられているので、倫理委員会の承認を経て、本症においてHAL®医療用下肢タイプを試みた。5例中4例で歩行速度に明らかな改善が得

られ、歩容を介入前後で記録したビデオを比較すると、全症例においてある程度の改善が確認された。症例によっては他覚的のみならず自覚的にも十分に効果があり、継続や反復を希望される症例もあることが確認された。今後強度や頻度などについて慎重な評価と解析を重ねながら検討を継続していく必要があるものと考えられた。

さらに、他の研究班から成果が報告されるものと思われるので本班報告書においては深く触れないが、第二年度においては剖検例3例を当院において得ることができ、現在詳細な解析が進行中であり、その一部については、国際病理学会にて発表した。本症の位置づけについて決定的な所見を与えることが十分に期待される、重要な研究に大成していくべきものと考えている。

なお、明確な結果が出せるところまでには、まだ届いていないが、上記の研究以外にも、iPS細胞を作製する試みやモデル動物を作成する試みについても第二年度において他施設との共同研究を開始し、その一部については実験開始に関するその施設の承認が得られたとの一報を得ている。これらは、今日の研究においては治療を理論的に構築する際に大変重要な所見を与えるものと考えられる。また、これらの研究が進むことにより、病態生理の理解についても、細胞レベルでの特徴が解析できるようになることが期待され、より詳細な理解とこれに基づく疾患への対処方法の検討につながるものと信じる。これらの試みが進展し、十分な成果がいずれ得られれば、新たに治療介入を本格的に目指した研究を開始できるものと考えている。

これらの成果を踏まえて、今後、論文や学会発表によって、さらに広く知らしめるための活動についても、これまで以上に増やしていく必要があるものと考えている。

性筋萎縮症 (HMSN-P) の一部検例 平成30年3月17日 順天堂大学

E. 結論

本症は比較的早期と考えられるおおよそ50歳までは比較的単一の経過をたどるがそれ以降の進行期では症例により大きく経過が異なり、よりよい介入を検討していく必要性がある。本症では、進行した筋萎縮性側索硬化症とほぼ同程度に、MRI で検討した C6 が萎縮している。HAL®医療用下肢タイプは本症において一定の効果がある可能性がある。将来の研究への布石として、剖検複数症例の臨床病理学的検討・iPS細胞作製の検討・モデル動物作成の検討を開始した。

F. 研究発表

1. 論文発表

・ Natsumi Fujisaki, Shugo Suwazono, Masahito Suehara, Ryo Nakachi, Miwako Kido, Yoshihisa Fujiwara, Saki Oshiro, Takashi Tokashiki, Hiroshi Takashima, Masanori Nakagawa. The natural history of hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P) in 97 Japanese patients. *Intractable & Rare Diseases Research*. 2018; 7(1):7-12.

・ 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.

2. 学会発表

・ XXIII WCN 2017 Kyoto. Natsumi Fujisaki, Nakachi Ryou, Kido Miwako, Yoshihisa Fujiwara, Saki Oshiro, Takashi Tokashiki, Shugo Suwazono. NATURAL HISTORY OF HEREDITARY MOTOR AND SENSORY NEUROPATHY, OKINAWA TYPE. 2017/9/17, Kyoto

・ 第118回関東臨床神経病理懇話会 諏訪園秀吾 Short review 沖縄型神経原性筋萎縮症 (HMSN-P) 平成30年3月17日 順天堂大学

・ 第118回関東臨床神経病理懇話会 松原知康, 中地亮, 諏訪園秀吾, 熱海恵理子, 渡嘉敷崇, 城戸美和子, 瓦井俊孝, 和泉唯信, 梶龍兒, 吉田眞理, 村山繁雄 沖縄型神経原

・ 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

・ 第126回沖縄県医学会 諏訪園秀吾 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 2018/12/9, 西原町

・ 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

G. 知的財産権の出願・登録状況

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
Fujisaki N, Suwazono S, Suehara M, Nakachi R, Kido M, Fujiwara Y, Oshiro S, Tokashiki T, Takashima H, Nakagawa M.	The natural history of hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P) in 97 Japanese patients.	Intractable Rare Disease Research	7(1)	7-12
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