

# 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発
2. 研究開発代表者： 倉恒 弘彦（関西福祉科学大学 健康福祉学部）
3. 研究開発の成果

**目的：**慢性疲労症候群（CFS）の病因病態を明らかにするとともに、病因に直結したバイオマーカーを確立し、診断・治療法を開発する。

## 研究成果：

### 1. 病因・病態の解明

ア) **脳分子イメージング解析.** [<sup>11</sup>C]PK-11195 を用いた PET 検査により、CFS 患者では視床、中脳、橋、海馬、扁桃体、帯状回において神経炎症が存在していることが判明した。視床、中脳、扁桃体での炎症が強い場合は認知機能の障害が強く、帯状回や視床の炎症の強さと頭痛や筋肉痛などの痛みの程度が相関し、そして海馬での炎症が強いほど抑うつ症状が強いことが明らかとなった。この発見は、米国で発表された CFS に関する世界 10 大発見（2014 年）の 1 つとして大きく取り上げられており、米国やヨーロッパの CFS 患者を対象とした臨床試験が始まっている。今後、脳内炎症の PET 診断により、客観的な指標に基づく診断法の確立や、新規治療法の開発につながることを期待できる。

### イ) 新規バイオマーカー探索

- a. **酸化ストレス解析.** CFS 患者では、酸化ストレス (d-ROMs) の上昇と抗酸化力 (BAP) の低下が確認され、BAP は診断的有用性が高かった (カットオフ値 2551.0  $\mu\text{mol/L}$ 、感度 75%、特異度 75%)。
- b. **メタボローム解析.** CFS 患者では、TCA 回路におけるクエン酸 $\rightarrow$ イソクエン酸への移行が半減しているとともに、尿素回路においてオルニチン $\rightarrow$ シトルリンへの移行が低下しオルニチン/シトルリン比が上昇していることを見出した (特許取得)。
- c. **ミトコンドリア DNA(mtDNA).** CFS 患者の mtDNA 量は健常者に比較し有意に高値を示し、特に血液中の酸化ストレス度を示す dROM 値と正の相関がみられることが判明した。
- d. **エクソソーム、EV(Extracellular vesicle).** CFS 患者群では健常者群と比較して EV 数の有意な上昇が認められた。EV 値は高感度 CRP と有意な正の相関がみられており、CFS における炎症病態と関係している可能性が考えられた。
- e. **唾液・血液の生物学的評価.** 唾液中 HHV-6、HHV-7 量が生理的疲労と病的疲労を判別可能なバイオマーカーとなり、疲労の出現早期における診断に有用であることが示唆された。
- f. **SNP 解析.** 染色体 4 番の遺伝子間領域に存在する SNP (rs7683827) において最も強い関連 ( $P=2.34 \times 10^{-7}$ ) を認めたが、ゲノムワイドレベルで有意な関連を認める候補領域は認められなかった。

2. **実態調査.** 全国 5 施設の患者 244 名を対象に患者の背景因子、臨床情報、症状、症状に伴う日常生活の困難さに関する調査を実施し、患者の実態、病状に伴う状況が引き起こす諸問題が明らかとなった。

### 3. 新たな CFS 診断基準の作成

医師が医療現場で用いる診断基準としての簡便性、利便性の高い臨床 ME/CFS 診断基準を作成した。また、症状の重い CFS 患者に対する公的な支援制度の導入に向けて、客観的評価として 24 時間活動量評価 (感度 91.7%、特異度 90.3%) を決定した。研究用 CFS 診断基準では CFS を層別に解析できる基準を考案した。

### 4. 治療法の開発

細胞毒性を有すトキシシンを用いた評価ではミトコンドリア電子伝達系機能の抑制が抗酸化剤の同時作用によって弱まることが判明した。集学的治療評価では、治療のポイントの「証」は異なっており、「証」に従った漢方治療によって、有意な改善効果を認めた。心療内科の検討ではネガティブな心理状態の改善の程度が大きい程、疲労の改善の程度が大きいことが明らかになった。

## 将来展望

臨床 ME/CFS 診断基準は、簡便性、利便性、グローバルスタンダードの観点を重視して考案し、健常者の慢性疲労とは区別が可能な評価項目を設定した。今後、プライマリ・ケアを担っている医療現場や公的な支援制度の導入において活用される。CFS 病態における脳内ミクログリアの活性化の発見は、CFS における器質的な変化を客観的に診断する重要な所見の 1 つであり、CFS 治療薬の開発においても活用が期待される。