

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 神経筋疾患の原因究明および革新的治療法開発に関する研究
2. 研究開発代表者： 高嶋 博 (国立大学法人鹿児島大学大学院医歯学総合研究科)
3. 研究開発の成果

本研究の目的は、本邦における希少難治性神経疾患の遺伝的原因を決定し、最新のゲノム解析技術を用い、遺伝子診断法を開発、実践し、診断を明確にする。単一遺伝子病 Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT)、遺伝性感覚性ニューロパチー、遺伝性運動性ニューロパチー、ミトコンドリア病、周期性四肢麻痺、先天性ミオトニア、エオジン好性核内封入体病について、新規の原因遺伝子の同定をめざし、治療へのシーズを得る。さらに原因未同定患者の遺伝的原因を発見し、本邦の分子疫学および疾患原因別に病態を明らかにし、治療への道筋を立案する。HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) については、発症関連因子を同定し、発症予測のもとに治療法、予防法を開発することである。また、地域性の疾患の研究として HAM の治療法の開発、地域性の脳炎などの原因究明も遺伝子解析を中心とした手法で行う。それらに向かって研究を実施し、以下のような結果が得られた。

1) 希少難治性神経疾患の遺伝的原因の解明

遺伝性ニューロパチーの研究で、CMT の原因 MME を *Annals of Neurology* 誌に世界で初めて報告した。その遺伝子異常による常染色体劣性遺伝性の CMT を AR-CMT2T と名付けた。MME (ネプリライシン) は、アミロイド β を分解する作用があることで知られており、すでにアルツハイマー病治療のために遺伝子治療ベクターが作製されており、遺伝子治療を共同研究で推進するべく努力している。そのほか、細胞内封入体病、ミトコンドリア病の解析も多数例で行い、遺伝子学的原因や臨床的な特徴が明らかになった。様々なミトコンドリア異常症の治療について、治療法を開発中である。NOTCH3 遺伝子陰性の白質脳症例を多数例解析し、遺伝性脳血管病の臨床症状と画像解析を行った。様々な希少性の神経疾患の分子疫学やその臨床的特徴が明らかになりつつある。

2) CMT ショウジョウバエモデルの解析

治療法の開発に向けてモデル動物の開発は重要であるが、遺伝性ニューロパチーの新規発見遺伝子について、ショウジョウバエモデルが完成し、治療法開発に向けてのモデル動物の表現形を分析している。

3) HAM の発症素因の解明と治療法開発

HAM の新規治療薬の開発に必要な機序を解明し、新規の治療法のシーズを発掘する目的で、HAM の家族例、キャリア検体をゲノム解析した。その結果、いくつかの発症素因の候補が見つかったが、その実際の意義については検討中である。HAM 家族例の検体の蓄積と臨床的解析を継続して行い、家族性 HAM の特徴を明らかにし報告した。また、臨床研究から、HAM に有効な治療法を発見し、特許申請中である。数例の患者で効果が得られており、副作用も少なく有望な治療法と思われる。臨床試験のための基礎データの収集とプロトコール作成に入った。

4) 古細菌性疾患の確立とその病態解明

世界初の新細菌による感染症 (新規の脳炎) を発見報告し、その治療薬について以前に特許申請を行っている。米国治療薬特許も申請した。すでに治療薬 ST 合剤の有効性を確認し、特許申請後論文発表もおこなった。