

令和元年5月28日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08620

研究課題名(和文) キュレーションと翻訳後修飾を鍵としたIGTニューロパチーの早期診断法の確立

研究課題名(英文) Establishment of early diagnostic methods for detecting IGT neuropathy based on curation and post-translational modification

研究代表者

大林 光念(OBAYASHI, KONEN)

熊本大学・大学院生命科学研究部(保)・教授

研究者番号：90361899

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、1)蓄積したIGT患者データのキュレーション、2)発症機序を含むIGTニューロパチーの病態解析、3)それらの結果をもとにしたIGTニューロパチーの早期診断基準の確立、を目的とした。結果として、尿中ミオイノシトール+A線維特異的痛覚閾値+血管運動神経機能の評価がIGTニューロパチーの早期診断の核となることが判明した。さらに我々は、この検査の組み合わせを駆使することによって、「準境界型ニューロパチー」という新たな疾患概念を提唱できるのではないかと考察した。この点は、次に採択された研究課題「準境界型ニューロパチーという新疾患概念の提唱と病態に基づく超早期診断法の確立」で検証する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって我々が確立した検査法の組み合わせは、今後日常診療の場で、正確かつ迅速なIGTニューロパチーの診断を実現していくことに大きく貢献するものと思われる。さらに、その延長上で、現在国内だけでも約500万人存在すると推定される糖尿病性ニューロパチー患者に対し、point of no returnに至る前の治療開始を徹底させ、その予後を必ずや向上させるはずである。

研究成果の概要(英文)：It is well known that IGT neuropathy is characterized by early selective involvement of small nerve fibers. However, early diagnosis of the disease is not easy because prominent early diagnostic markers for small fiber neuropathies have not established. Thus, we adopted several methods to evaluate peripheral nerve function accurately for detecting the onset of IGT neuropathy. In particular, the combination of urinary myoinositol levels, A nerve specific pain thresholds, and degree of vasomotor dysfunction had the best results. Moreover, we may be able to advocate a new clinical entity "semi-prediabetic neuropathy" in our next adopted subject using the combination method.

研究分野：臨床検査医学

キーワード：耐糖能異常機能検査 IGTニューロパチー 尿中ミオイノシトール A線維特異的痛覚閾値検査 血管運動神経機能検査

1. 研究開始当初の背景

今や人口の約6分の1にあたる2,050万人が糖尿病、および糖尿病予備軍となった我が国において(2012年国民健康・栄養調査結果(厚生労働省))、耐糖能異常発症後最も早期から、最も高頻度に発症する耐糖能異常(Impaired glucose tolerance: IGT)ニューロパチーをいかに早期に診断し、障害が可逆的な時期に治療するかが大きな課題となっている。

IGTニューロパチーの早期診断法としては、抗PGP9.5抗体を用いた病理組織学的診断法(Koskinen, et al: J Neurol 2005)や申請者らがこれまで考案してきた多数の生理学的手法、および病理組織学的手法(Wixner, Obayashi, et al: Amyloid 2013; Obayashi: Clin Chim Acta 2013; Obayashi, et al: Muscle Nerve 2012; Obayashi, et al: Hypertens Res 2011; Obayashi, et al: Muscle Nerve 2011; Obayashi, Ando, et al: Neurology, 2004; Ando, Obayashi, et al: Lancet, 1994; 他、欧文原著23編)が汎用されている。また、最近では角膜共焦点顕微鏡を用いた角膜内神経線維密度の評価も注目を集めている(Tavakoli, et al. Curr Diab Report, 2005)。しかし、実際にはこれらの方法はいずれも末梢の小径線維の障害を早期から検出するだけに留まり、IGTニューロパチーそのものの診断を確定するには至らない。一方、近年では、IGTニューロパチーの診断に有用な生化学的指標として、NSE(Li, et al: Diabetes Care 2013)やTNF- α (Hussain, et al: Diabetes Metab Syndr 2013)などが次々に提唱され、申請者らも尿中ミオイノシトールをその候補とする論文を最近投稿したばかりである(Obayashi, et al: Diabetes Care, 投稿中)。しかし、残念ながらこれらはいずれも同疾患の早期診断に十分な感度、特異度を備えているとはいえず、各物質とIGTニューロパチーの成因との関係性についても、十分に解明されているとはいえない。むしろ現状は、IGTニューロパチーの臨床的指標として提唱されている検査は多岐にわたりすぎ、過剰検査、情報過多が診断を混乱させているともいえる。そこで本研究では、これまでと視点を変え、下記に掲げる要領で「真に臨床で有用なIGTニューロパチーの早期診断基準」を確立することを最終目標とする。

2. 研究の目的

わが国に500万人以上の患者を抱える耐糖能異常(Impaired glucose tolerance: IGT)ニューロパチーだが、その成因や進行パターン、そしてpoint of no returnについては依然十分解明されておらず、その候補こそ数多く提唱されているものの、際立って有用な指標のない現状では、早期診断、早期治療も容易でない。本研究では、「真に臨床で有用なIGTニューロパチーの早期診断基準」を確立することを最終目標とする。本目標を達成するための具体的な手法の軸は、1. IGT患者情報のキュレーションと2. 蛋白質の翻訳後修飾に着目し、イメージング質量分析法を駆使した病態解析、および診断指標の探索である。本研究が、将来的には「検査の適正化」や「小径線維の可逆的治療」、さらには「IGTニューロパチーの病態解明」に繋がることを目標としている。

3. 研究の方法

IGTニューロパチーの早期診断基準確立を最終目標とし、以下の内容に取り組む。

1. 過去に蓄積したIGT患者のデータに関するキュレーション

早期IGTニューロパチーに関連する項目のみを選択、抽出し、同疾患の早期診断に最も有用な組み合わせを探る。

2. キュレーション後の生理学的、生化学的、あるいは病理組織学的検査によるIGTニューロパチーの発症、進行状況を確認するための前向き調査

3. 翻訳後修飾(リン酸化、糖化)に関する検討(病態解析 新規診断指標の探索)

(1) IGT患者の末梢神経組織に沈着する α -シヌクレインのリン酸化に関する検討

(2) IGT患者の血中、尿中Glycer-AGEs値の推移と末梢神経障害との関連に関する検討

4. IGTニューロパチーの早期診断基準確立

1~3の結果をもとに、至適な指標のみを集めた定量的な診断基準を作成する。

4. 研究成果

本研究では、1)蓄積したIGT患者データのキュレーション、2)発症機序を含むIGTニューロパチーの病態解析、3)それらの結果をもとにしたIGTニューロパチーの早期診断基準の確立、を目的とした。結果として、尿中ミオイノシトール+A線維特異的痛覚閾値+血管運動神経機能の評価がIGTニューロパチーの早期診断の核となることが判明した。本研究によって我々が確立した検査法の組み合わせは、今後日常診療の場で、正確かつ迅速なIGTニューロパチーの診断を実現していくことに大きく貢献するものと思われる。さらに、その延長上で、現在国内だけでも約500万人存在すると推定される糖尿病性ニューロパチー患者に対し、point of no returnに至る前の治療開始を徹底させ、その予後を必ずや向上させるはずである。

さらに我々は、この検査の組み合わせを駆使することによって、「準境界型ニューロパチー」という新たな疾患概念を提唱できるのではないかと考察した。この点は、次に採択された研究課題「準境界型ニューロパチーという新疾患概念の提唱と病態に基づく超早期診断法の確立」で検証する。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 10 件)

- Yamashita T, Ueda M, Misumi Y, Masuda T, Nomura T, Tasaki M, Takamatsu K, Sasada K, Obayashi K, Matsui H, Ando Y. Genetic and clinical characteristics of hereditary transthyretin amyloidosis in endemic and non-endemic areas: experience from a single-referral center in Japan. *J Neurol*, 査読有, 2018; 265: 134-140
- Masuda T, Ueda M, Suenaga G, Misumi Y, Tasaki M, Izaki A, Yanagisawa Y, Inoue Y, Motokawa H, Matsumoto S, Mizukami M, Arimura A, Deguchi T, Nishio Y, Yamashita T, Inomata Y, Obayashi K, Ando Y. Early skin denervation in hereditary and iatrogenic transthyretin amyloid neuropathy. *Neurology*. 査読有, 2017; 88: 2192-2197
- Obayashi K, Ueda M, Yamashita T, Tasaki M, Izaki A, Yanagisawa Y, Masuda T, Misumi Y, Ando Y. Long-term effects of liver transplantation on small-fiber dysfunction in Japanese transthyretin (ATTR) V30M hereditary amyloidosis with polyneuropathy (FAP). *Amyloid*, 査読有, 2017; 24: 99
- Tasaki M, Ueda M, Obayashi K, Kinoshita Y, Matsumoto S, Mizukami M, Masuda T, Misumi Y, Yamashita T, Ando Y. Identification of amyloid precursor protein from autopsy and biopsy specimens using LMD-LC-MS/MS: the experience at Kumamoto University. *Amyloid*, 査読有. 2017; 24: 167-168
- Izaki A, Obayashi K, Suenaga G, Ueda M, Yamashita T, Tasaki M, Yanagisawa Y, Masuda T, Misumi Y, Ando Y. In vitro and in vivo assessment of novel derivatives for detecting various amyloid deposits. *Amyloid*, 査読有, 2017; 24: 17
- 増田曜章, 大林光念, 安東由喜雄. 皮神経に着目して行う小径線維ニューロパチーの早期診断および病態解析. *自律神経*, 査読有. 2017; 54: 230-233
- 大林光念, 増田曜章, 安東由喜雄. Commonな神経疾患における自律神経徴候: IGT ニューロパチー. *自律神経*, 査読有. 2016; 53: 208-211
- Masuda T, Obayashi K, Ueda M, Fujimoto A, Tasaki M, Misumi Y, Ueda A, Nakane S, Yamashita T, Ando Y. Therapeutic effects and prevention of recurrence of acquired idiopathic generalized anhidrosis via intravenous immunoglobulin treatment. *J Dermatol*, 査読有. 2016; 43: 336-337
- Kukidome D, Nishikawa T, Sato M, Igata M, Kawashima J, Shimoda S, Matsui K, Obayashi K, Ando Y, Araki E. Measurement of small-fiber pain threshold values for the early detection of diabetic polyneuropathy. *Diabet Med*, 査読有. 2016; 33: 62-69
- Tasaki M, Ueda M, Obayashi K, Motokawa H, Kinoshita Y, Suenaga G, Yanagisawa A, Toyoshima R, Misumi Y, Masuda T, Yamashita T, Ando Y. Rapid detection of wild-type and mutated transthyretins: a prospective study. *Ann Clin Biochem*, 査読有. 2016; 253: 508-510

[学会発表] (計 9 件)

- Obayashi K, Masuda T, Yanagisawa Y, Izaki A, Sonoda Y, Tasaki M, Ueda M, Ando Y. Serum diacron-reactive oxygen metabolites (d-ROMs) and biological antioxidant potential (BAP) in patients with ATTR-PN. 2018. The XVIth International Symposium on Amyloidosis
- Sonoda Y, Obayashi K, Masuda T, Izaki A, Yanagisawa Y, Tasaki M, Ueda M, Ando Y. Evaluation of myoelectrical activities of descending colon by electrointestinalogram in patients with ATTRm amyloidosis. 2018. The XVIth International Symposium on Amyloidosis
- Izaki A, Yanagisawa Y, Sonoda Y, Masuda T, Ueda M, Tasaki M, Ando Y, Obayashi K. Histological and physiological assessment of small cutaneous nerve fibers in patients with wild-type transthyretin amyloidosis (ATTRwt). 2017, The 29th World Congress of World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine
- Sonoda Y, Izaki A, Yanagisawa Y, Tasaki M, Masuda T, Obayashi K. Electrointestinalogram in human descending colon. 2017, The 29th World Congress of World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine
- Yanagisawa Y, Izaki A, Sonoda Y, Tasaki M, Obayashi K. Impact of 5-HTTLPR and COMT gene polymorphism on gastrointestinal dysfunction in FAP ATTR V30M. 2017, The 29th World Congress of World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine
- 大林光念. 耐糖能異常 (IGT) ニューロパチーのバイオマーカー. 2016, 第 56 回日本臨床化学会年次学術集会
- Obayashi K, Ueda M, Yamashita T, Tasaki M, Izaki A, Yanagisawa Y, Masuda T, Misumi Y, Ando Y. Long-term effects of liver transplantation on small-fiber dysfunction in Japanese transthyretin (TTR)-related familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) ATTR V30M. 2016, The XV International Symposium on Amyloidosis
- 伊崎彩音, 柳澤由佳子, 安樂映美, 藤吉えりか, 比良泰士, 伊達光弘, 田崎雅義, 大林光

念. 耐糖能異常ニューロパチーに関する早期診断指標の探索. 2015, 第 55 回日本臨床化学会年次学術集会

大林光念, 増田曜章, 安東由喜雄. Common な神経疾患における自律神経徴候: IGT ニューロパチー. 2015, 第 68 回日本自律神経学会総会

〔図書〕(計 1 件)

増田曜章, 大林光念, 安東由喜雄. 日本臨床 Suppl 2 新時代の臨床糖尿病学 (下): より良い血糖管理をめざして. 多角的自律神経機能検査 (小径線維障害). 2016, 総ページ数 4, 日本臨床社

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年:
国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等
<http://kumamoto-kouzoukaiseki.com/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 田崎 雅義

ローマ字氏名: (TASAKI, masayoshi)

所属研究機関名: 熊本大学

部局名: 大学院生命科学研究部

職名: 助教

研究者番号 (8 桁): 50613402

(2) 研究協力者

研究協力者氏名:

ローマ字氏名:

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。