

令和 6 年 9 月 24 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02842

研究課題名(和文) Charcot-Marie-Tooth病の治療を見据えた分子遺伝学的研究

研究課題名(英文) Molecular genetic research with a view to treating Charcot-Marie-Tooth disease

研究代表者

高嶋 博 (Takashima, Hiroshi)

鹿児島大学・医歯学域医学系・教授

研究者番号：80372803

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、遺伝性末梢神経障害患者において、CANVASの原因であるRFC1 遺伝子のGGCリピートの延長、神経核内封入体病(NIID)の原因NOTCH2NLC遺伝子のリピートの延長を調べた。遺伝性ニューロパチー患者2780名中23例にNOTCH2NLC、18例にRFC1のリピート伸長を見出し、両疾患ともに末梢神経障害のみがみられている例も多いことも判明した。我々は、この結果をJNNP誌、Front Neurol誌など4編の論文にまとめた。さらにニューロパチー患者において、新しいミトコンドリア関連の遺伝性ニューロパチーの原因となる4遺伝子を発見し、報告した(J Neurol 2022)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は、2003年以来、本邦のCMTの包括的遺伝子診断システムを開発し、遺伝子検査を提供してきた。年間250例を引き受け、3000例を超えるまでになった。次世代シーケンサーと大規模エクソームにより、900例以上のCMTの原因を同定した。2800例の症例解析はでは、NEFH変異のCMT2型、RFC1関連疾患のまとめや新規のミトコンドリア関連ニューロパチーの原因の報告、NOTCH2NLCの位置づけの報告を行った。

研究成果の概要(英文)：We investigated the expansion of GGC repeats in the RFC1 gene, which is the cause of CANVAS, and the expansion of pentanucleotide repeats in the NOTCH2NLC gene, which is the cause of neuronal intranuclear inclusion disease (NIID), in patients with hereditary peripheral neuropathy. We found repeat expansions in NOTCH2NLC in 23 cases and RFC1 in 18 cases out of 2,780 patients with hereditary neuropathy, and also found that many cases of both diseases showed only peripheral neuropathy. We summarized these results in four papers, including JNNP and Front Neurol. Furthermore, we discovered and reported four genes that cause new mitochondrial-related hereditary neuropathy in patients with neuropathy (J Neurol 2022).

研究分野：脳神経内科

キーワード：Charcot-Marie-Tooth リピート伸長 RFC1 NOTCH2NLC

1. 研究開始当初の背景

遺伝性ニューロパチー (IPNs) は多様で、Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT)、ATTRv アミロイドーシス (ATTRv-FAP) など様々なタイプがあるが、原因の発見とともに遺伝子診断は確実に進化している。我々は、世界で最も優れた遺伝子検査を提供しており、年間 250 名以上の検査依頼に迅速に対応し、本邦の遺伝子診断に寄与してきた。我々は、大規模ゲノムデータ、ロングリードシーケンズデータの解析手法の改良をし、ガイドラインに則した病的変異の検出を半自動化し、世界でもトップレベルの精度の高い遺伝子解析を行っている。

具体的には、我々の強みは、世界で最も多くの IPNs 患者の DNA 検体を持つ施設であると同時に、本邦の臨床検査データの正確さや解析能力の高さから来る豊富な臨床データを有している。さらに我々は、20 年以上の長期にわたってゲノム解析を行い、新規原因遺伝子の発見などの実績から十分な解析能力を有しているといえる。さらに東京大学ゲノム医学センター辻省次教授との連携でエクソーム解析と含めたゲノム解析チームとの連携がとれていることも重要である。我々の提供している IPNs のファーストスクリーニング遺伝子パネルは、IPNs と臨床型が似た疾患も広く網羅する形で作製しており、Ion PROTON シーケンサーを用いてのその実際のコストも 1 検体あたり 1 万円程度まで下げることに成功している。

また、遺伝子診断でもっとも難しいところはシーケンズ後の配列の分析であり、発見されたバリエーションが多型なのか実際の病気に関わっているのかの判定にかなりの経験と知識を要する。それを解決するために我々は世界の変異データベースを極限まで利用すると同時に、多数の信頼できる病的変異判定プログラムを組み合わせることで精度を上げ、さらにその変異判定をできる限り自動化してきた。さらなる改良のため継続したアップデートを本研究で成し遂げた。IPNs の遺伝子や臨床型、プログラミングに習熟している研究者が在籍しており、このノウハウが世界をリードする重要なポイントであり、これらを用いて研究を進めた。

2. 研究の目的

今回の研究は、進歩を続けるゲノム解析を駆使して、継続して世界最先端の IPNs の包括的遺伝子診断を提供することにより、個別の CMT 病患者の正確な診断をする。加えて本邦の正確な分子疫学データを創出し、治療提供や治療法開発のための基礎データを構築する。さらには IPNs の新規原因遺伝子の同定を行い、さらにはモデル動物などを用いて治療法開発のための病態解明を行うことである。

3. 研究の方法

我々は、本邦において世界で最も優れた遺伝子検査を提供し、年 250 例の遺伝子診断を行っている。本研究では、さらなる遺伝子診断率の向上を目指して、既知原因遺伝子変異の効率的なスクリーニングを実践、改良し、遺伝子診断を提供した。加えて、新規の遺伝的原因の発見を目指して、ゲノム解析、エクソーム解析、ロングリード解析により遺伝的原因の同定や病態解明を行った。すなわち治療に向けた病態解析研究を進めた。

具体的には、エクソーム解析データから新規原因遺伝子を発見するための、我々が新開発した ESVD システムを用いて新規原因遺伝子の発見を行った。ESVD システムは、エクソーム解析にて、一人あたり 100-200 個程度の強い変異を抜きだし、家系間で比較し共通の遺伝子異常を見いだして、新規 CMT 関連遺伝子を発見する方法である。

4. 研究成果

我々は、本邦において世界で最も優れた遺伝子検査を提供し、世界で最も詳細な分子疫学データを報告した。(Biomedicines. 2022) さらに新しい遺伝的原因を念頭において探索し、ミトコンドリア関連 4 遺伝子 (J Neurol 2022) を報告した。さらに近年、末梢神経障害に加えて小脳失調や前庭障害を合併する常染色体潜性疾患 CANVAS の原因として RFC1 遺伝子の GGC リピートの延長、(Ando et al. Front Neurol. 2022) (Yuan et al Front Neurol. 2022) 大脳障害と自律神経障害を引き起こす神経核内封入体病 (NIID) の原因として NOTCH2NL1 遺伝子のペンタヌクレオチドリピートの延長が報告され、我々は、本邦の CMT や HSN 患者に、上記のリピート伸長をスクリーニングし、多

数の患者がみられることをみいだした。(Ando JNNP. 2023)

具体的には、図に遺伝子診断の解析結果を示したが、総合的な診断率は34.5%で、IPNs患者2780名中23例にNOTCH2NLC、18例にRFC1のリピート伸長を見いだし、両疾患ともに末梢神経障害のみがみられている例も多いことも判明し、本邦の末梢神経障害の原因としてリピート伸長が重要であることが明らかとなった。我々は、広範囲の種々の遺伝性ニューロパチーの仕事を24編の英文原著論文にまとめ報告した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Higuchi Yujiro, Takashima Hiroshi	4. 巻 68
2. 論文標題 Clinical genetics of Charcot-Marie-Tooth disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 199 ~ 214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-022-01031-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ando Masahiro, Higuchi Yujiro, Yuan Jun Hui, Yoshimura Akiko, Kitao Ruriko, Morimoto Takehiko, Taniguchi Takaki, Takeuchi Mika, Takei Jun, Hiramatsu Yu, Sakiyama Yusuke, Hashiguchi Akihiro, Okamoto Yuji, Mitsui Jun, Ishiura Hiroyuki, Tsuji Shoji, Takashima Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Novel de novo POLR3B mutations responsible for demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Clinical and Translational Neurology	6. 最初と最後の頁 747 ~ 755
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acn3.51555	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ando Masahiro, Higuchi Yujiro, Takashima Hiroshi et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 Novel heterozygous variants of SLC12A6 in Japanese families with Charcot-Marie-Tooth disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Clinical and Translational Neurology	6. 最初と最後の頁 902 ~ 911
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acn3.51603	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ando Masahiro, Higuchi Yujiro, Yuan Junhui, Yoshimura Akiko, Taniguchi Takaki, Kojima Fumikazu, Noguchi Yutaka, Hobara Takahiro, Takeuchi Mika, Takei Jun, Hiramatsu Yu, Sakiyama Yusuke, Hashiguchi Akihiro, Okamoto Yuji, Mitsui Jun, Ishiura Hiroyuki, Tsuji Shoji, Takashima Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Comprehensive Genetic Analyses of Inherited Peripheral Neuropathies in Japan: Making Early Diagnosis Possible	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 1546 ~ 1546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines10071546	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ando Masahiro, Higuchi Yujiro, Yuan Junhui H., Yoshimura Akiko, Higashi Shuntaro, Takeuchi Mika, Hobara Takahiro, Kojima Fumikazu, Noguchi Yutaka, Takei Jun, Hiramatsu Yu, Nozuma Satoshi, Sakiyama Yusuke, Hashiguchi Akihiro, Matsuura Eiji, Okamoto Yuji, Nagai Masahiro, Takashima Hiroshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Genetic and clinical features of cerebellar ataxia with RFC1 biallelic repeat expansions in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2022.952493	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yuan Jun-Hui, Higuchi Yujiro, Ando Masahiro, Matsuura Eiji, Hashiguchi Akihiro, Yoshimura Akiko, Nakamura Tomonori, Sakiyama Yusuke, Mitsui Jun, Ishiura Hiroyuki, Tsuji Shoji, Takashima Hiroshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Multi-type RFC1 repeat expansions as the most common cause of hereditary sensory and autonomic neuropathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2022.986504	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nozaki Ichiro, Hashiguchi Akihiro, Takashima Hiroshi, Yamashita Yoko, Higashide Tomomi, Iwasa Kazuo, Ono Kenjiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Charcot-Marie-Tooth Disease with A Novel Variant in Gap Junction Protein Beta 1; Presenting with Visual Field Defects	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.1403-22	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ando Masahiro, Higuchi Yujiro, Yuan Jun-Hui, Yoshimura Akiko, Dozono Mika, Hobara Takahiro, Kojima Fumikazu, Noguchi Yutaka, Takeuchi Mika, Takei Jun, Hiramatsu Yu, Nozuma Satoshi, Nakamura Tomonori, Sakiyama Yusuke, Hashiguchi Akihiro, Matsuura Eiji, Okamoto Yuji, Sone Jun, Takashima Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Clinical phenotypic diversity of NOTCH2NLC-related disease in the largest case series of inherited peripheral neuropathy in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jnnp-2022-330769	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Salih MAM, Takashima H, Boerkoel CF.	4. 巻 PMID: 20301284
2. 論文標題 Spinocerebellar Ataxia with Axonal Neuropathy Type 1	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 GeneReviews174; Seattle (WA):	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Higuchi Yujiro, Takashima Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Clinical genetics of Charcot-Marie-Tooth disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-022-01031-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiramatsu Yu, Okamoto Yuji, Yoshimura Akiko, Yuan Jun-Hui, Takashima Hiroshi et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Complex hereditary peripheral neuropathies caused by novel variants in mitochondrial-related nuclear genes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neurology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00415-022-11026-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Beppu Shohei, Ikenaka Kensuke, Hashiguchi Akihiro, Takashima Hiroshi, Mochizuki Hideki et al.	4. 巻 62
2. 論文標題 A case of sporadic amyotrophic lateral sclerosis (ALS) with Senataxin (SETX) gene variant	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Rinsho Shinkeigaku	6. 最初と最後の頁 205 ~ 210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5692/clinicalneuroi.cn-001675	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ando Masahiro, Higuchi Yujiro, Okamoto Yuji, Yuan Junhui, Yoshimura Akiko, Takei Jun, Taniguchi Takaki, Hiramatsu Yu, Sakiyama Yusuke, Hashiguchi Akihiro, Matsuura Eiji, Nakagawa Hiroto, Sonoda Ken, Yamashita Toru, Tamura Akiko, Terasawa Hideo, Mitsui Jun, Ishiura Hiroyuki, Tsuji Shoji, Takashima Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 An NEFH founder mutation causes broad phenotypic spectrum in multiple Japanese families	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-022-01019-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ando Masahiro, Higuchi Yujiro, Takeuchi Mika, Hashiguchi Akihiro, Takashima Hiroshi	4. 巻 43
2. 論文標題 The first case of infantile-onset multisystem neurologic, endocrine, and pancreatic disease caused by novel PTRH2 mutation in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 2133 ~ 2136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10072-021-05817-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Taniguchi Takaki, Ando Masahiro, Okamoto Yuji, Yoshimura Akiko, Higuchi Yujiro, Hashiguchi Akihiro, Matsuda Nozomu, Yamamoto Mamoru, Dohi Eisuke, Takahashi Makoto, Yoshino Masanao, Nomura Taichi, Matsushima Masaaki, Yabe Ichiro, Sanpei Yui, Ishiura Hiroyuki, Mitsui Jun, Nakagawa Masanori, Tsuji Shoji, Takashima Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Elderly patients with suspected Charcot-Marie-Tooth disease should be tested for the TTR gene for effective treatments	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-021-01005-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Maeda Kengo, Yamamoto Yutaka, Ohuchi Masatsugu, Sakashita Takuto, Shiohara Masanori, Namura Tomo, Shintaku Masayuki, Matsuura Eiji, Takashima Hiroshi	4. 巻 25
2. 論文標題 Pathological evidence of demyelination in the recurrent laryngeal, phrenic, and oculomotor nerves in Charcot-Marie-Tooth disease 4F	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eNeurologicalSci	6. 最初と最後の頁 100358 ~ 100358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ensci.2021.100358	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shirakawa Shunichi, Murakami Tatufumi, Hashiguchi Akihiro, Takashima Hiroshi, Hasegawa Hiroshi, Ichida Kimiyoshi, Sunada Yoshihide	4. 巻 -
2. 論文標題 A Novel PRPS1 Mutation in a Japanese Patient with CMTX5	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.8029-21	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kimura Yasuyoshi, Nishikawa Akira, Hashiguchi Akihiro, Etoh Masaki, Yoshimura Akiko, Asai Kanako, Miyashita Noriko, Takashima Hiroshi, Sumi Hisae, Naka Takashi	4. 巻 -
2. 論文標題 An MFN2-related Charcot-Marie-Tooth Disease Patient with Optic Nerve Atrophy, Neurogenic Bladder Dysfunction, and Diaphragmatic Weakness	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.6487-20	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Higuchi Yujiro, Ando Masahiro, Yoshimura Akiko, Hakotani Satoshi, Koba Yuki, Sakiyama Yusuke, Hiramatsu Yu, Tashiro Yuichi, Maki Yoshimitsu, Hashiguchi Akihiro, Yuan Junhui, Okamoto Yuji, Matsuura Eiji, Takashima Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Prevalence of Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome in Patients with Cerebellar Ataxia in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Cerebellum	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12311-021-01323-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aoki Sho, Nagashima Kazuaki, Shibata Makoto, Kasahara Hiroo, Fujita Yukio, Hashiguchi Akihiro, Takashima Hiroshi, Ikeda Yoshio	4. 巻 60
2. 論文標題 Sibling Cases of Charcot-Marie-Tooth Disease Type 4H with a Homozygous FGD4 Mutation and Cauda Equina Thickening	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 3975 ~ 3981
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.7247-21	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	樋口 雄二郎 (Higuchi Yujiro) (10867724)	鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・助教 (17701)	
研究分担者	安藤 匡宏 (Ando Masahiro) (60896976)	鹿児島大学・鹿児島大学病院・特任助教 (17701)	
研究分担者	橋口 昭大 (Hashiguchi Akihiro) (70760560)	鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・講師 (17701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------