

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 18 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24406030

研究課題名(和文)わが国で発見された感覚障害を伴う家族性運動ニューロン病の海外学術調査と病態解明

研究課題名(英文)The overseas scientific research for the elucidation of the mechanism of a novel familial motor neuron disease with sensory neuropathy originated in Japan

研究代表者

中川 正法(Nakagawa, Masanori)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50198040

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究にて、hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominancy(HMSN-P)の原因遺伝子が TRK-fused gene (TFG c.854C>T、p.Pro285-Leu) 変異であることを解明した。TFGの解明は大きな反響を呼び国内外から新たな家系が報告され、HMSN-Pが国内のみならず世界中にひろく存在すること、HMSN-Pの研究がFALSの病態解明につながる事が明らかとなった。2014年8月31日に、ブラジル、米国、韓国および国内の研究者による国際的な学術カンファレンスを京都市内で開催した。

研究成果の概要(英文)：The hereditary motor sensory neuropathy with proximal dominancy (HMSN-P) is a slowly progressive intractable disease and some patients eventually require a tracheostomy with artificial ventilation, mimicking the clinical course of familial amyotrophic lateral sclerosis (FALS). The gene locus has been mapped on the chromosome 3; and the causative gene has been identified, TRK-fused gene (TFG). The purpose of this research is to clarify the global epidemiology, pathomechanism and therapeutic strategy for HMSN-P in collaboration with scientists in Brazil, Italy, USA and Korea. As we expected, new cases with TFG mutations are reported from Germany, Korea, Taiwan, USA and Brazil. We held International Hereditary Neuropathy Symposium in Kyoto at August 31, 2014 and discussed the pathological mechanism of HMSN-P. We agreed with the scientists that TGF mutation closely link with motor neuron disorders like FALS.

研究分野：神経内科学

キーワード：脳神経疾患 遺伝子 神経科学 分子遺伝学 運動ニューロン病 TFG遺伝子

1. 研究開始当初の背景

われわれは沖縄県および滋賀県に多発する感覚障害を伴う常染色体優性遺伝の家族性運動ニューロン病（以下 HMSN-P）家系を報告し、その遺伝子座を第3染色体セントロメア近傍にマッピングした（文献1、2、3）。その特徴は、成人発症の近位筋優位の筋萎縮、運動感覚神経障害、脊髄前角細胞脱落と後索障害、常染色体優性遺伝である。HMSN-P は、家族性筋萎縮性側索硬化症（FALS）や脊髄性筋萎縮症との鑑別を必要とする進行性の疾患であり、人工呼吸器使用を余儀なくされることも少なくない。「家族性 ALS」、「Kugelberg-Welander 病」、「Charcot-Marie-Tooth 病 2 型亜型」などと誤った診断がなされている場合が多い。研究協力者の前田らは、沖縄出身日系ブラジル人家系の HMSN-P を報告した。注目すべき点は、沖縄家系、滋賀家系と同様に、このブラジル人家系も当初は「家族性 ALS」と診断されていたことである。一方、過去3年間の科学研究費補助金海外学術調査（JSPS21406026）にて、ブラジル在住の沖縄出身日系ブラジル人 HMSN-P 家系の調査をサンパウロ大学神経内科と共同で行い、わが国でみられる HMSN-P と臨床的に同一であることを確認した。米国ウイスコンシン州のウイスコンシン医科大学神経内科より HMSN-P 類似の家系がいるとの連絡を受け、同大学の Collins 准教授と現地調査（附属病院での診察および在宅訪問）を行い、HMSN-P 類似の臨床症状を示すドイツ系家系（発症者は少なくとも4世代10名以上）を見いだした。この家系の発症者は、それまで「Charcot-Marie-Tooth 病」あるいは「Friedreich ataxia」と診断されていたが、詳細な検討は全く行われていなかった。

ブラジル移民開始後100年以上経過したが、沖縄県からは1908年以来、ブラジルに約13万人、アメリカ合衆国に約8万人、ペルーに約4万人、アルゼンチンに約3万人が移住している。前述したように、沖縄から移住した先祖をもつ日系ブラジル人の HMSN-P 家系を見出したことは、HMSN-P が単に沖縄県に限定されたものではなく、沖縄県民が移住した国々に広く存在することを示唆している。

韓国においても HMSN-P 類似家系があるとの情報を得ているが詳細な調査は行われていない。

2. 研究の目的

HMSN-P およびその類似症例は、海外に広く存在する可能性が高く本研究の学術的意義は極めて高いと考える。最近、滋賀家系の剖検例において FALS の原因遺伝子のひとつである OPTN 遺伝子産物が神経細胞に蓄積していることを明らかにし

た（参考文献5）。このことは、HMSN-P が感覚障害を伴う家族性運動ニューロン病により近いことを示唆している。われわれはすでに HMSN-P の疾患遺伝子座を明らかにしているが、諸外国の HMSN-P 家系の遺伝学的検討を行うことにより HMSN-P 遺伝子の解明が確実に進むものと考ええる。また、海外の剖検例も含めて神経組織における FALS 関連遺伝子・蛋白を分子生物学的、免疫組織学的に検討することにより、HMSN-P の発症病態の解明、治療法の開発が可能になると考える。本研究は、HMSN-P の解明にとどまらず、家族性運動ニューロン病全体の病態解明と治療法開発に結びつくものである。

3. 研究の方法

本研究は、われわれが発見した HMSN-P の国際的な広がりについて、ブラジルのサンパウロ大学神経内科の Paulo Euripedes Marchiori 教授らの研究チーム、米国ウイスコンシン医科大学神経内科 Michel Collins 准教授らの研究チーム、韓国 Hallym 大学 Eun-Kyoung Choi 教授らの研究チームと共同として以下の点を明らかにする。

1) 北米、南米、アジア諸国での HMSN-P 家系および類似家系の国際疫学調査を行い HMSN-P の疫学を明らかにし、わが国の HMSN-P との臨床症状、神経生理学的所見、神経病理学的所見等の類似点・相違点を明らかにする。

2) ブラジルを中心に沖縄県民が移住した南米諸国の神経内科医を対象として、HMSN-P の臨床病態についての啓発活動を行い、他の類似疾患との異同を明らかにし、関係諸国の神経内科診療・研究ネットワークの構築を目指す。

3) HMSN-P 患者の神経組織における FALS 関連遺伝子の分子病理学的検討を行い、その発症病態を明らかにする。

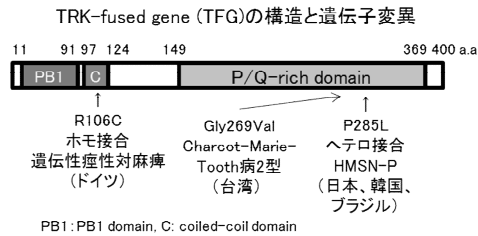
4) 海外とわが国との HMSN-P の分子生物学的比較検討を行い HMSN-P 遺伝子を明らかにする。

5) HMSN-P モデル動物の作成、iPS 細胞の作成等を行い、治療法の開発を目指す。

4. 研究成果

本研究にて、沖縄県と滋賀県に多発する感覚障害を伴う常染色体優性遺伝の家族性運動ニューロン病（hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominancy: HMSN-P）の原因遺伝子が TRK-fused gene（TFG c.854C>T、p.Pro285-Leu）変異であることを解明した（図1）。

図 1 .



TFG の解明は大きな反響を呼び国内外から新たな家系が報告され、HMSN-P が国内のみならず世界中にひろく存在すること、HMSN-P の研究が FALS の病態解明につながる事が明らかとなった。これらの成果をもとに、2014 年 8 月 31 日に、ブラジル、米国、韓国および国内の研究者による国際的な学術カンファレンスを京都市内で開催した。

HMSN-P の原因遺伝子が TFG であること明らかにしたことは、単に本症の解明に留まらず、筋萎縮性側索硬化症をはじめとする他の神経原性筋萎縮症の病態解明にも重要な知見を与えるものと確信する。

参考文献

- 1) Takashima H, Nakagawa M, Izumo S, et al. *Ann Neurol* 41: 771-780, 1997.
- 2) Takashima H, Nakagawa M, Suehara M, et al. *Neuromuscul Disord* 9: 368-371, 1999.
- 3) Maeda K, Kaji R, Takashima H, Nakagawa M, et al. *J Hum Genet* 52: 907-914, 2007.
- 4) Maeda K, Sugiura M, Kato H, et al. *Clin Neurol Neurosurg* 109: 830-832, 2007.
- 5) Fujita K, Yoshida M, Kaji R, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* published online August 11, 2011
- 6) Nakagawa M. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* published online Sep 23, 2011

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 2 1 件)

- 1 Shibuya K1, Misawa S, Kimura H, Noto YI, Sato Y, Sekiguchi Y, Iwai Y, Mitsuma S, Beppu M, Watanabe K, Fujimaki Y, Tsuji Y, Shimizu T, Mizuno T, Nakagawa M, Sawaguchi K, Hanaoka H, Kuwabara S. A single blind randomized controlled clinical trial of mexiletine in amyotrophic lateral sclerosis: Efficacy and safety of sodium channel blocker phase II trial. *Amyotroph Lateral Scler*

Frontotemporal Degener. 2015 May 11:1-6. [Epub ahead of print] (査読有)

- 2 Noto Y, Shiga K, Tsuji Y, Kondo M, Tokuda T, Mizuno T, Nakagawa M. Contrasting echogenicity in FDP-FCU: A diagnostic ultrasound pattern in sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve*. 2014 May;49(5):745-8 doi: 10.1002/mus.24056. (査読有)
- 3 Sekiguchi T, Kanouchi T, Shibuya K, Noto Y, Yagi Y, Inaba A, Abe K, Misawa S, Orimo S, Kobayashi T, Kamata T, Nakagawa M, Kuwabara S, Mizusawa H, Yokota T. Spreading of amyotrophic lateral sclerosis lesions—multifocal hits and local propagation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Jan;85(1):85-91. doi: 10.1136/jnnp-2013-305617. (査読有)
- 4 Azuma Y, Tokuda T, Shimamura M, Kyotani A, Sasayama H, Yoshida T, Mizuta I, Mizuno T, Nakagawa M, Fujikake N, Ueyama M, Nagai Y, Yamaguchi M. Identification of ter94, *Drosophila* VCP, as a strong modulator of motor neuron degeneration induced by knockdown of Caz, *Drosophila* FUS. *Hum Mol Genet*. 2014 Jul 1;23(13):3467-80. doi: 10.1093/hmg/ddu055. (査読有)
- 5 Noto Y, Shiga K, Tsuji Y, Mizuta I, Higuchi Y, Hashiguchi A, Takashima H, Nakagawa M, Mizuno T. Nerve ultrasound depicts peripheral nerve enlargement in patients with genetically distinct Charcot-Marie-Tooth disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Aug 4. pii: jnnp-2014-308211. doi: 10.1136/jnnp-2014-308211.(査読有)
- 6 中川正法. Charcot-Marie-Tooth 病の診療ポイント. *臨床神経* 54:950-952, 2014 (査読無)
- 7 中川正法. 遺伝性ニューロパチー Charcot-Marie-Tooth病. 別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ 27:867-873, 2014 (査読無)
- 8 大原 亮、水野敏樹、中川正法、井上治久. 幹細胞研究と神経変性. *Brain Medical* 26(3):2014-2019, 2014 (査読無)

- 9 Noto Y, Misawa S, Mori M, Kawaguchi N, Kanai K, Shibuya K, Iose S, Nasu S, Sekiguchi Y, Beppu M, Ohmori S, Nakagawa M, Kuwabara S. Prominent fatigue in spinal muscular atrophy and spinal and bulbar muscular atrophy: evidence of activity-dependent conduction block. *Clin Neurophysiol.* 2013 Sep;124(9):1893-8. doi: 10.1016/j.clinph.2012.12.053. (査読有)
- 10 Tomita M, Koike H, Kawagashira Y, Iijima M, Adachi H, Taguchi J, Abe T, Sako K, Tsuji Y, Nakagawa M, Kanda F, Takeda F, Sugawara M, Toyoshima I, Asano N, Sobue G. Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma. *Brain.* 2013 Aug;136(Pt 8):2563-78. doi: 10.1093/brain/awt193. (査読有)
- 11 Nakamura R, Atsuta N, Watanabe H, Hirakawa A, Watanabe H, Ito M, Senda J, Katsuno M, Tanaka F, Izumi Y, Morita M, Ogaki K, Taniguchi A, Aiba I, Mizoguchi K, Okamoto K, Hasegawa K, Aoki M, Kawata A, Abe K, Oda M, Konagaya M, Imai T, Nakagawa M, Tsuji S, Kaji R, Nakano I, Sobue G. Neck weakness is a potent prognostic factor in sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Dec;84(12):1365-1371. 2013 Aug 9. doi: 10.1136/jnnp-2013-306020. (査読有)
- 12 中川正法。シャルコー・マリー・トゥース病とは、どんな病気ですか。健 42(4):8-10, 2013 (査読無)
- 13 中川正法。「Charcot-Marie-Tooth病」。 *Clinical Neuroscience* 31(8): 980-981, 2013 (査読無)
- 14 中川正法。「Charcot-Marie-Tooth病の治療戦略」。 *Brain Medical* 25(3):243-250, 2013 (査読無)
- 15 中川正法、高嶋 博。「近位筋優位運動感覚ニューロパチーの疾患概念の確立」。 *神経内科* 79(6):726-731, 2013 (査読無)
- 16 中川正法。遺伝子変異 up date。 *臨床神経* 53:903-906, 2013 (査読無)
- 17 Shiga K, Tanaka E, Isayama R, Mizuno T, Itoh K, Nakagawa M. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy due to the administration of pegylated interferon α -2b: a neuropathology case report. *Intern Med.* 2012;51(2):217-21. (査読有)
- 18 Sasayama H, Shimamura M, Tokuda T, Azuma Y, Yoshida T, Mizuno T, Nakagawa M, Fujikake N, Nagai Y, Yamaguchi M. Knockdown of the Drosophila Fused in Sarcoma (FUS) Homologue Causes Deficient Locomotive Behavior and Shortening of Motoneuron Terminal Branches. *PLoS ONE* 2012;7(6):e39483. (査読有)
- 19 Shiga K, Noto Y, Mizuta I, Hashiguchi A, Takashima H, Nakagawa M. A novel EGR2 mutation within a family with a mild demyelinating form of Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst.* 2012 Jun;17(2):206-9. doi: 10.1111/j.1529-8027.2012.00403.x. (査読有)
- 20 Ishiura H, Sako W, Yoshida M, Kawarai T, Tanabe O, Goto J, Takahashi Y, Date H, Mitsui J, Ahsan B, Ichikawa Y, Iwata A, Yoshino H, Izumi Y, Fujita K, Maeda K, Goto S, Koizumi H, Morigaki R, Ikemura M, Yamauchi N, Murayama S, Nicholson GA, Ito H, Sobue G, Nakagawa M, Kaji R, Tsuji S. The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement. *Am J Hum Genet.* 2012, 91(2):320-329. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.07.014. (査読有)
- 21 中川正法。Charcot-Marie-Tooth病 1. 病態・治療。最新医学 別冊 新しい診断と治療のABC75 末梢神経障害。152-160、2012 (査読無)
- [学会発表](計12件)
1. 中川正法。レクチャーシリーズ 6 診療に役立つ遺伝性ニューロパチーの話「Charcot-Marie-Tooth病の診療ポイント」。第55回日本神経学会学術集会。2014年5月23日、福岡
- 2 Yukiko Tsuji, Yu-ichi Noto, Kensuke Shiga, Toshiki Mizuno, Masanori

- Nakagawa. The effect of hand dominance on peripheral nerve excitability. The 30th International Congress on Clinical Neurophysiology of the IFCN. 2014年3月22日 Berlin, Germany
- 3 Yukiko Tsuji, Yu-ichi Noto, Kensuke Shiga, Toshiki Mizuno, Masanori Nakagawa. Axonal excitability changes immediately after IVIg in CIDP. The 7th Conference of the Peripheral Nerve Society (PNS)/Inflammatory Neuropathy Consortium (INC). 2014年7月16日 Dusseldorf, Germany
- 4 辻有希子、能登祐一、滋賀健介、水野敏樹、中川正法。慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー患者に対するIVIg投与直後の軸索興奮性評価。第55回日本神経学会学術大会。2014年5月23日 福岡
- 5 辻有希子、能登祐一、滋賀健介、水野敏樹、中川正法。「軸索興奮性測定を行ったacute motor conduction block neuropathyの2症例。」第25回日本末梢神経学会学術集会。2014年8月30日 京都
- 6 辻有希子、能登祐一、滋賀健介、水野敏樹、中川正法。「健常者における利き手、非利き手が軸索興奮性に与える影響の検討。」第44回日本臨床神経生理学会学術大会。2014年11月19日 福岡
- 7 中川正法。教育講演「遺伝子変異 Update」。第54回日本神経学会学術集会。2013年5月31日 東京
- 8 中川正法、能登祐一、水田依久子、滋賀健介、高嶋 博、橋口昭大。「遺伝性ニューロパチー75例の臨床的、遺伝学的研究」第54回日本神経学会学術集会。2013年5月31日 東京
- 9 Masanori Nakagawa. The morning lecture in Sao Paulo University, Department of Neurology. 「What are the news in HMSN-P?」Aug 8 (Fri), 2013. Sao Paulo, Brazil.
- 10 丹羽文俊、徳田直輝、笠井高士、栗山長門、中川正法。軸索型 Charcot-Marie-Tooth病(CMT2J)の一例における心拍変動スペクトル解析を用いた自律神経障害の評価。第66回日本自律神経学会総会。2013年10月24

日 名古屋

- 11 中川正法、水田依久子、田邑愛子、笠井高士、吉田誠克、上道知之。TFG 遺伝子異常が確認されたHMSN-Pの1例。第97回日本神経学会近畿地方会。2012年12月8日、大阪
- 12 徳田直輝、嶋本早希、森井芙貴子、濱野 愛、能登祐一、村西 学、笠井高士、滋賀健介、水田 依久子、中川正法。MPZ 遺伝子変異を認めたAdie瞳孔を伴った軸索型 Charcot-Marie-Tooth病(CMT2J)の一例。第97回日本神経学会近畿地方会。2012年12月8日、大阪

〔図書〕(計 2件)

- 1 森井芙貴子、水野敏樹、中川正法、井上治久。iPS細胞を用いた神経変性疾患病態解析。井村裕夫他 編。脳神経系の再生医学、診断と治療社、東京、pp150-154, 2014
- 2 中川正法。Charcot-Marie-Tooth病に対する治療の進歩。Annual review 神経2013。鈴木則宏他編。211-222、中外医学社、東京、2013

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

中川 正法(Nakagawa, Masanori)
京都府立医科大学・医学研究科・教授
研究者番号：50198040

(2)研究分担者

出雲 周二(Izumo, Shuji)
鹿児島大学・医歯学総合研究科・教授
研究者番号：30143811

梶 龍児(Kaji, Ryuji)
徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・教授
研究者番号：00214304

高嶋 博(Takashima, Hiroshi)
鹿児島大学・医歯学総合研究科・教授
研究者番号：80372803

滋賀 健介(Shiga, Kensuke)
京都府立医科大学・医学研究科・准教授

研究者番号：90336751

(3)連携研究者

なし