

令和 2 年 7 月 1 日現在

機関番号：10101  
研究種目：基盤研究(C) (一般)  
研究期間：2017～2019  
課題番号：17K09771  
研究課題名(和文) 脊髄空洞症の素因遺伝子解析

研究課題名(英文) Genetic analysis study of syringomyelia

研究代表者

佐々木 秀直 (Sasaki, Hidenao)

北海道大学・医学研究院・名誉教授

研究者番号：80281806

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：脊髄空洞症は、キアリ奇形などの後頭蓋窩や脊椎の奇形を合併する症例も多いことから、その発症には何らかの遺伝素因が関与する可能性が推定される。そこで、本邦における家族性脊髄空洞症の頻度および臨床的特徴を明らかにするために、全国の神経内科、脳神経外科、整形外科、小児科を標榜する病院(各学会認定教育施設)4,158施設を対象に疫学調査を実施した。その結果、2,791施設(回収率67.1%)より回答を得た。家族性脊髄空洞症の診療経験ありとの返事があった施設を対象に二次調査を行ったところ、5家系が家族性脊髄空洞症に該当した。その結果を踏まえて本症の素因遺伝子解析を進捗させた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦における家族性脊髄空洞症の存在を明らかにし、その結果を踏まえて素因遺伝子解析研究を進捗させた。脊髄空洞症の発症原因は未解明であり、手術療法は確立されているものの、疼痛を中心とした感覚障害が後遺症として残存する症例も多く、病態解明とともに治療法開発が期待されている。家族内発症例があることから遺伝素因が関与していることは明らかであるが、世界的に見てもまだ素因遺伝子は見出されていない。素因遺伝子を見出すことができればその遺伝子が新規治療法開発の契機となることが予想される。まだ結論はでていないが、生体試料収集は継続しており、近い将来における病態解明や治療法開発研究の進展が期待される。

研究成果の概要(英文)：Since syringomyelia is often associated with posterior fossa and spinal deformities such as Chiari malformation, it is estimated that some genetic factors may be involved in its onset. Therefore, in order to clarify the frequency and clinical features of familial syringomyelia in Japan, we targeted 4,158 departments advocating neurology, neurosurgery, orthopedics, and pediatrics nationwide. An epidemiological survey was conducted. As a result, responses were received from 2,791 facilities (recovery rate: 67.1%). A secondary survey was conducted at a facility that responded that they had experience of treating familial syringomyelia, and five families were found to have familial syringomyelia. Based on the results, we proceeded with the gene analysis study of this disease.

研究分野：神経内科学、神経遺伝学

キーワード：遺伝子 ゲノム 神経疾患

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

脊髄空洞症は脊髄内部に脳脊髄液が貯留した空洞を形成することで感覚障害や疼痛を呈する疾患で、キアリ奇形、脊髄損傷、脊髄感染症、腫瘍などに関連して生じることが多い。本邦での有病率は人口 10 万人あたり 1.94 人程度であろうと推定されている。症例報告や疫学調査の結果に加えて、キアリ奇形などの後頭蓋窩や脊椎の奇形を合併する症例も多いことから、脊髄空洞症の発症には何らかの遺伝素因が関与する可能性が推定されているが、その病態機序は不明である。

## 2. 研究の目的

脊髄空洞症の家族発症例を全国調査し、その結果を踏まえて本症の素因遺伝子を解明する。

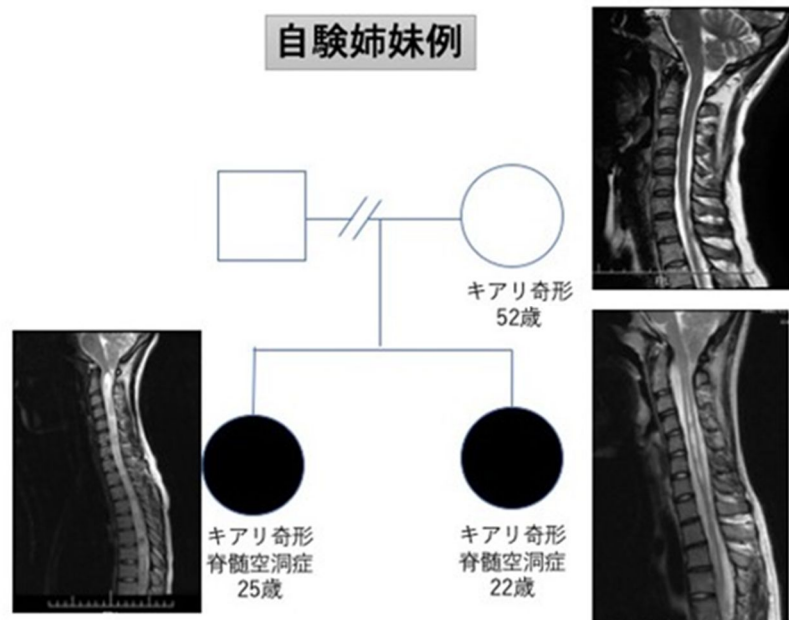
## 3. 研究の方法

家族性脊髄空洞症の全国疫学調査を実施する。同時に生体試料を収集し SureSelect Human All Exon v6 (Agilent) を用いて素因遺伝子を同定する。

## 4. 研究成果

1) 全国の神経内科、脳神経外科、整形外科、小児科を標榜する病院(各学会認定教育施設)4,158 施設を対象に疫学調査を実施した。その結果、2,791 施設(回収率 67.1%)より回答を得た。家族性脊髄空洞症の診療経験ありとの返事があった施設を対象に二次調査を行ったところ、5 家系が家族性脊髄空洞症に該当した。

2) 新たに見出した家系例 1 組(図)、トリオ 2 組、母子 3 組を対象に素因遺伝子解析を進捗させた。



3) 家系例については、表現型は異なるものの母も罹患者である可能性も考慮し、母を患者とした場合としなかった場合の両パターンでフィルタリングを行ったが、明瞭な原因遺伝子変化は見出されていない。

4) CNV については、XHMM (eXome Hidden Markov Model, エクソーム隠れマルコフモデル) による解析を行ったが、現時点で明瞭な結果は得られていない。

5) 既知の神経疾患および代謝性疾患や骨系統疾患の責任遺伝子を特に候補遺伝子として注意を払いつつ, SureSelect Human All Exon v6 (Agilent) でカバーされる全ての遺伝子について検討しているが、現時点で明瞭な結果は得られていない。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 矢部一郎, 関 俊隆	4. 巻 37
2. 論文標題 脊髄空洞症; 中枢神経障による神経障害性疼痛 病態と治療	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1324-1327
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 無
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 Yabe I, Matsushima M, Seki T, Sasaki H	4. 巻 381
2. 論文標題 A nationwide survey of familial syringomyelia in Japan	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Neurol Sci	6. 最初と最後の頁 128-129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.08.3237">https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.08.3237</a>	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 矢部一郎, 佐々木秀直	4. 巻 34
2. 論文標題 脊髄空洞症	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 神経治療学	6. 最初と最後の頁 346-349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.15082/jsnt.34.4_346">https://doi.org/10.15082/jsnt.34.4_346</a>	査読の有無 無
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 寺江 聡, 関 俊隆, 佐々木秀直	4. 巻 66
2. 論文標題 脊髄空洞症の診断と治療の現状	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 新薬と臨床	6. 最初と最後の頁 821-827
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 無
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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 矢部一郎
2. 発表標題 脊髄空洞症に関する最近の話題
3. 学会等名 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 神経変性疾患における基盤的調査研究班 令和元年度ワークショップ（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔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	矢部 一郎  (Yabe Ichiro)  (60372273)	北海道大学・医学研究院・准教授   (10101)	
研究分担者	関 俊隆  (Seki Toshitaka)  (80241446)	北海道大学・大学病院・助教   (10101)	