

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 3 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21406026

研究課題名（和文）わが国で発見された遺伝性運動感覚ニューロパチーの海外学術調査とその病態解明

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

研究代表者 中川 正法（NAKAGAWA MASANORI）  
京都府立医科大学・医学研究科・教授  
研究者番号：50198040

## 研究成果の概要（和文）：

本研究は、われわれが発見した hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominancy(HMSN-P)の国際的な疫学調査およびその病態解明と治療法開発を目指すものである。HMSN-P に罹患した日系ブラジル人家系 2 家系の計 10 名に関して、サンパウロ大学 Clinicas 病院神経内科 Marchiori 教授の研究チームと連携して研究を行った。同大学関連の遺伝子解析施設（RDO:Molecular biology lab）で遺伝子解析を行う体制を整えた。2011 年 8 月 5 日には同大学で HMSN-P に関する教育講演を行った。

米国ウイソコンシン州のウイソコンシン医科大学神経内科 Collins 准教授より HMSN-P 類似の家系があるとの連絡を受け、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。現在、遺伝子解析を含む詳細な調査を継続している。今回の調査にて、ブラジルの神経内科学グループに加えて、新たにウイソコンシン医科大学神経内科学グループとの共同研究を進めることが出来たことは、HMSN-P を含む遺伝性ニューロパチーの研究発展に大いに寄与したと考える。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。今後、韓国における調査を予定している。国内においては HMSN-P の新たな剖検例を共同研究者が報告し、家族性 ALS 類似の病態を明らかにした。HMSN-P 原因遺伝子は第 3 染色体セントロメア近傍にマッピングしているが現時点では特定できていない。

## 研究成果の概要（英文）：

The hereditary motor sensory neuropathy with proximal dominancy (HMSN-P) is an autosomal dominant slowly progressive neuromuscular disease that we first described in patients from Okinawa, Japan. The gene locus of HMSN-P has been mapped to an overlapping centromeric region on chromosome 3. The purpose of this research is to clarify the global epidemiology, pathomechanism and therapeutic strategy for HMSN-P.

We studied 10 patients in two Japanese Brazilian families with Japanese ancestry in collaboration with Prof. Paulo Euripedes Marchiori and Dr. Maria Teresa Alves Hirata in Sao Paulo University. The gene analysis system of the families has been established in RDO Molecular biology lab that is a collaboration facility of Sao Paulo University. I gave an educational lecture on HMSN-P at Aug. 5<sup>th</sup>, 2011 in the University.

We studied a large family with German ancestry in collaboration with Dr. Michel Collins in Department of Neurology, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, USA. In the family, there are at least 10 patients in 4 generations suggesting autosomal dominant inheritance. They have some

similar clinical aspects of HMSN-P and have been diagnosed as Charcot-Marie-Tooth disease or Friedreich ataxia. We examined them neurologically in detail and obtained the saliva from three patients with informed consent to obtain DNA.

In Korea, we have some information suggesting that patients with HMSN-P like symptoms are in Korea. No detail neurological study, however, has been done.

Fujita K et al reported an autopsy case of HMSN-P. They proposed that HMSN-P could be considered as a form of FALS with sensory involvement, based on the neuropathological findings of brainstem and spinal cord motor neuron involvement with optineurin, which is a new causative gene of FALS. The clinicopathological features of HMSN-P are similar to those of SOD1 mutated FALS. From the foregoing studies, one may cast some doubt on the classification of this entity as HMSN. While proposed that it might be better regarded as FALS with sensory neuronopathy, the nomenclature of HMSN-P may actually belong to a new subclass under the nosology of ALS.

It is conceivable that patients with HMSN-P may exist worldwide carrying a diagnosis of FALS, adult onset SMA or Charcot-Marie-Tooth disease type 2. The quest for the exact pathomechanism of HMSN-P may contribute to clarification of other neurological diseases, such as FALS and SMA.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
21年度	5,200,000	1,560,000	6,760,000
22年度	3,000,000	900,000	3,900,000
23年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
年度			
年度			
総計	12,100,000	3,630,000	15,730,000

研究分野：医歯薬学B

科研費の分科・細目：神経内科学

キーワード：(1)脳神経疾患 (2)遺伝子 (3)神経科学 (4) HMSN-P (5)日系ブラジル人  
(6)シャルコー・マリー・トゥース病 (7)酸化ストレス (8)第3染色体

### 1. 研究開始当初の背景

われわれは沖縄県において、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、常染色体優性遺伝などの臨床的、病理学的特徴を示す新しい遺伝性運動感覚ニューロパチー (hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominancy: HMSN-P) 家系を報告し、その遺伝子座が第3染色体セントロメア近傍にあることを明らかにした。さらに、この沖縄家系に臨床的、電気生理学的特徴が極めて類似している大家系を滋賀県に見出し、遺伝子連鎖解析の結果、沖縄家系と滋賀家系とはきわめて近い場所に遺伝子座を持つことを明らかにした。両病型ともに、家族性の筋萎縮性側索硬化症 (ALS) や脊髄性筋萎縮症との鑑別を必要とする疾患であり、進行性で長期間の医療を必要とし、人工呼吸器使用を余儀なくされることも少なくない。臨床診断として、「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ある。

HMSN-P は、成人発症の常染色体優性遺伝であり、本人の発症時点ですでに遺伝的リスクが次世代に広がっている可能性が高く、血縁者への適切な遺伝カウンセリングが必要とされる遺伝性神経疾患である。

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「家族性 ALS」と診断されていたことである。したがって、HMSN-P は、海外においても他の類似疾患と診断されている可能性が高く、沖縄県、滋賀県以外の国内のみならず、世界中にひろく存在する可能性が高い。

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、ボリビアに約1万人、カナダに1,500人、メキシコに650

人、その他の国々に約7,250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。

## 2. 研究の目的

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、1) ブラジルを中心に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、2) ブラジルなどの海外のHMSN-P患者の神経組織の分子病理学的検討を行い、3) 海外とわが国のHMSN-Pとの分子生物学的比較検討を行い、原因遺伝子を明らかにし、4) モデル動物の作成および治療法の開発を目指すものである。

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、ブラジルをはじめとする諸外国のHMSN-P家系の遺伝学的検討を行うことにより原因遺伝子の解明が確実に進むものと考えられる。また、これまでの研究でHMSN-P患者の病理解剖所見を検討し、脊髄前角細胞脱落と後索障害が特徴的であることを報告しているが、海外の剖検例も含めて神経組織における酸化ストレスに関連する分子の免疫組織学的、分子生物学的検討も平行して行うことにより、HMSN-Pの発症病態の解明、治療法の開発を目指す。

## 3. 研究の方法

1) ブラジルを中心に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する。

2) ブラジルなどの海外のHMSN-P患者の神経組織の分子病理学的検討を行う。

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

4) モデル動物の作成および治療法の開発を目指す。

## 4. 研究成果

ブラジルのサンパウロ大学神経内科のPaulo Euripedes Marchiori教授の研究チームと共同研究を行い、HMSN-Pに罹患した日系ブラジル人家系2家系の計10名に関して、2010年8月25日第24回ブラジル神経学会 (Neuro2010 Rio, Rio Janeiro) で「The international collaboration study between Brazil and Japan for hereditary motor sensory

neuropathy with proximal dominancy (HMSN-P) originated in Japan」のポスター発表を行った。サンパウロ大学関連の遺伝子解析施設 (RDO:Molecular biology lab) で遺伝子解析を行う体制を整えた。2011年8月5日には同大学でHMSN-Pに関する教育講演を行った。

イラン国マシュハド大学神経内科グループともHMSN-Pに関する情報交換を行った。

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Collins准教授よりHMSN-P類似の家系があるとの連絡を受け、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。現在、遺伝子解析を含む詳細な調査を継続している。今回の調査にて、ブラジルの神経内科学グループに加えて、新たにウイスコンシン医科大学神経内科学グループとの共同研究を進めることが出来たことは、HMSN-Pを含む遺伝性ニューロパチーの研究発展に大いに寄与したと考える。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。今後、韓国における調査を予定している。

国内においてはHMSN-Pの新たな剖検例を共同研究者が報告し、家族性ALS類似の病態を明らかにした。今後、HMSN-Pが感覚障害を伴うALSとして分類される可能性が指摘されている。

今回の3年間の研究では、HMSN-P原因遺伝子の特定までには至らなかったが、引き続き遺伝子解析を進めていく必要がある。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計14件)

1. 中川正法、滋賀健介。Charcot-Marie-Tooth病の治療の現状と展望。神経内科70(4):366-372,2009
2. Noto Y, Tokuda T, Shiga K, Tsuchiya A, Yazaki M, Matoba S, Nakagawa M. Cardiomyopathy in a Japanese family with the Glu61Lys transthyretin variant: a new phenotype. Amyloid 16(2):99-102, 2009
3. 中川正法。Hereditary Motor Sensory Neuropathy (HMSN)の広がり。臨床神経学49:950-952, 2009
4. Noto Y, Kanai K, Misawa S, Shibuya K, Iose S, Nasu S, Sekiguchi Y, Fujimaki Y,

- Nakagawa M, Kuwabara S. Distal motor axonal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 302(1-2):58-62, 2011
5. Noto Y, Shibuya K, Sato Y, Kanai K, Misawa S, Sawai S, Mori M, Uchiyama T, Ise S, Nasu S, Sekiguchi Y, Fujimaki Y, Kasai T, Tokuda T, Nakagawa M, Kuwabara S. Elevated CSF TDP-43 levels in amyotrophic lateral sclerosis: Specificity, sensitivity, and a possible prognostic value. *Amyotroph Lateral Sclerosis* 12(2):140-143, 2011
  6. Ohara R, Hata K, Yasuhara N, Mehmood R, Yoneda Y, Nakagawa M, Yamashita T. Axotomy induces axonogenesis in hippocampal neurons by a mechanism dependent on importin  $\beta$ . *Biochem Biophys Res Commun*. 405(4):697-702, 2011
  7. 中川正法, 滋賀健介. Charcot-Marie-Tooth 病の治療。 *神経治療学* 28:129-133, 2011
  8. 中川正法. Charcot-Marie-Tooth 病の診断と治療・ケア。 *Peripheral Nerve* 22(2):125-131, 2011
  9. 中川正法. Charcot-Marie-Tooth 病の治療戦略。 *臨床神経* 51:1015-1018, 2011
  10. Shiga K, Tanaka E, Isayama R, Mizuno T, Itoh K, Nakagawa M. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy due to the administration of pegylated interferon  $\alpha$ -2b: a neuropathology case report. *Intern Med* 51:217-221, 2012
  11. Ohara R, Fujita Y, Hata K, Nakagawa M, Yamashita T. Axotomy induces axonogenesis in hippocampal neurons through STAT3. *Cell Death Dis*. 2, e175, 2011
  12. Nakagawa M. Optinurin inclusions in proximal hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN-P): familial amyotrophic lateral sclerosis with sensory neuronopathy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82:1299-1299, 2011
  13. Nakagawa M. A commentary on Molecular diagnosis and clinical onset of Charcot-Marie-Tooth disease in Japan. *J Hum Genet*. 56(5):341-342, 2011
  14. Noto Y, Misawa S, Kanai K, Sato Y, Shibuya K, Ise S, Nasu S, Sekiguchi Y, Fujimaki Y, Ohmori S, Nakagawa M, Kuwabara S. Activity-dependent changes in impulse conduction of single human motor axons: A stimulated single fiber electromyography study. *Clin Neurophysiol* 122:2512-2517, 2011

[学会発表] (計 5 件)

1. 中川正法. Hereditary Motor Sensory

Neuropathy (HMSN)の広がり。第50回日本神経学会総会 2009年5月22日 仙台市

2. Nakagawa M, Shiga K, Kaji R, Izumo S, Takashima H, Maeda K. The international collaboration study between Brazil and Japan for hereditary motor sensory neuropathy with proximal dominancy (HMSN-P) originated in Japan. 第24回ブラジル神経学会 Aug. 25, 2010. Rio Janeiro, Brazil.
3. 中川正法. シンポジウム17「難治性末梢神経疾患の治療戦略」第52回日本神経学会総会 2011年5月19日 名古屋
4. 中川正法. 特別講演2 「Charcot-Marie-Tooth 病の診断と治療・ケア」第22回日本末梢神経学会学術集会 2011年9月3日 沖縄
5. Nakagawa M. Hereditary neuropathy: CMT and HMSN-P. Morning Lecture in Division of Neurology of the Hospital das Clinicas of the University of Sao Paulo School of Medicine. August 5<sup>th</sup>, 2011, Sao Paulo, Brazil

[図書] (計 1 件)

中川正法他、CMT 診療マニュアル編集委員会編。シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル。金芳堂、京都、2010 総ページ 155 ページ

[その他]

ホームページ等

関連ホームページ:

<http://www.cmt-japan.com/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中川 正法 (ナカガワ マサノリ)  
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 (イズモ シュウジ)  
鹿児島大学・医歯学総合研究科・教授  
研究者番号: 30143811

梶 龍児 (カジ リュウジ)  
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 (タカシマ ヒロシ)  
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 (シガ ケンスケ)  
京都府立医科大学・医学研究科・助教  
研究者番号：90336751

(3)連携研究者  
なし