

# 論文内容要旨

## 論文題目

髄鞘型 Charcot-Marie-Tooth 病の病態

: 常染色体劣性遺伝を示す病型について

責任講座: 小児科学講座

氏名: 林 真貴子

## 【内容要旨】(1,200 字以内)

Charcot-Marie-Tooth (CMT) 病は最も頻度の高い遺伝性ニューロパチーであり、主に末梢神経系の運動および感覚神経が緩徐進行性に傷害される疾患である。電気生理学的検査により髄鞘型および軸索型に分類される。また、遺伝形式により常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、X連鎖性遺伝に分類され、今までに 30 以上の病因遺伝子が明らかとなっている。日本人 CMT 病の分子病態を解明するために、頻度が高いとされる優性遺伝形式を示す髄鞘型 CMT 病の病因遺伝子を主に解析してきたが、約半数の患者では病因遺伝子を特定することができなかった。今回は、劣性遺伝形式を示す髄鞘型 CMT 病 (CMT4) の関与を明らかにするために、既知の病因遺伝子を網羅的に検索した。

対象は、髄鞘型 CMT 病 227 例のうち優性遺伝 CMT 病 93 例、X連鎖性遺伝 CMT 病 19 例、*PRX* 変異 5 例そして検体が枯渇した 7 例を除いた非血縁の 103 例であり、うち 10 例には両親に血族婚を認めた。検索対象遺伝子は、CMT4 の病因遺伝子 *GDAP1*, *MTMR2*, *SBF2/MTMR13*, *NDRG1*, *SH3TC2/KIAA1985*, *FGD4*, *FIG4* である。各遺伝子の翻訳領域について、直接塩基配列を決定した。

結果として、*GDAP1* 変異 1 例、*MTMR2* 変異 1 例、*SH3TC2/KIAA1985* 変異 2 例、*FGD4* 変異 3 例および既報の *PRX* 変異 5 例を含め 12 例を CMT4 と診断した。*GDAP1* 変異を除き、全て新規の変異であった。*GDAP1* 変異の 1 症例では、ゲノム DNA による検索により母由来の 1 つの変異を検出したが、父由来の変異は検出されなかった。白血球から mRNA を抽出し、RT-PCR 法により塩基配列を決定したが、父由来のアリルから転写された mRNA が検出出来ず、mRNA を欠失ないし不安定化する変異の存在が示唆された。*FGD4* 変異の 2 症例に検出された 3 変異については、RT-PCR 法によりスプライス異常を確認した。

劣性遺伝を示す髄鞘型の病因遺伝子を検索し、220 例中 12 例 (5.5%) のみに変異を検出した。日本人 CMT 病においても頻度は高くないことが明らかにされた。また、検出された変異では、フレームシフト変異が多く、loss of function として作用することが示唆された。loss of function としての作用は、早期に発症するが緩徐進行性であるという臨床的特徴を説明しうるものと考えられた。

日本人髄鞘型 CMT 病では、未だ病因が同定されないものが 96 例 (約 45%) 存在し、次世代シーケンサーを含めた解析が必要と考える。

平成 24 年 1 月 / 〇 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 林 真貴子

論文題目：髄鞘型 Charcot-Marie-Tooth 病の病態：常染色体劣性  
遺伝を示す病型について

審査委員：主審査委員

鈴木氏夫



副審査委員

北中千史



副審査委員

早 乙 子



審査終了日：平成 25 年 1 月 7 日

### 【論文審査結果要旨】

Charcot-Marie-Tooth (CMT) 病は最も頻度の高い遺伝性ニューロパチーであり、主に末梢神経系の運動および感覚神経が緩徐進行性に障害される疾患である。原因遺伝子として、今までに 30 以上の遺伝子が報告されている。本研究者のグループはこれまでに日本人 CMT 病の分子病態を解明するために、髄鞘型 CMT 病 227 例を対象に優性遺伝形式を示すタイプの病因遺伝子を主に解析してきた。本研究はその一連の研究の 1 つに位置づけられる研究であり、今回は、劣性遺伝形式を示すタイプの頻度を明らかにするために、原因遺伝子が明らかになっていない患者 103 例（検体が枯渇した 7 例を除く、すべて非血縁。）について、これまでに原因遺伝子として報告されている病因遺伝子を網羅的に検索した。（具体的には CMT4 の病因遺伝子である *GDAP1*, *MTMR2*, *SBF2/MTMR13*, *NDRG1*, *SH3TC2 / KIAA1985*, *FGD4*, *FIG4* の各遺伝子変異を解析した。）

その結果、*GDAP1* 変異 1 例、*MTMR2* 変異 1 例、*SH3TC2/KIAA1985* 変異 2 例、*FGD4* 変異 3 例および既報の *PRX* 変異 5 例を含め 12 例を劣性遺伝性髄鞘型 CMT 病 (CMT4) と遺伝子診断した。*GDAP1* 変異を除き、全て新規の変異であった。以上の結果より、今回の研究で上記原因遺伝子のいずれかの変異によって発症する CMT4 は日本人髄鞘型 CMT 病の 5.5% に過ぎず、その頻度は高くないことが明らかになった。

本研究は、日本人 CMT 病患者の遺伝子を解析し、6 種類の新規遺伝子変異を明らかにすると共に、髄鞘型 CMT 病のうち既報告の病因遺伝子の変異によって生じる CMT4 は 5.5% を占めるマイナータイプであることを新知見として報告し、さらに未だ病因遺伝子が同定されない症例が 96 例（約 45%）存在することから新たな主な原因遺伝子の存在を示唆している。これまでに CMT の原因遺伝子を体系的・網羅的に解析した研究報告は無いことから、本研究結果は今後の日本人 CMT 患者の診断・診療においても貴重な資料となるものと考えられる。なお、研究に用いられた方法論およびその手法、考察は適切であった。

よって本審査会は、本研究は学位（医学博士）を十分に値するものと判断した。