

論文内容要旨

論文題目

Charcot-Marie-Tooth 病の分子病態について

責任講座： 小児科学講座

氏名：阿部 暁子

【内容要旨】

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る。CMT 病は電気生理学的および病理学的に大きく髄鞘型と軸索型の 2 つの病型に分類され、多数の病因遺伝子が報告されている。本研究では、日本人 CMT 病の病因解明のために、DHPLC 法および MLPA 法を用いて既知の病因遺伝子の質的および量的変化について解析し、病因の同定、頻度および発症年齢について検討した。

髄鞘型では、CMT1A 重複・欠失を認めなかった症例を対象とし、DHPLC 法を用いてスクリーニングを行った。2005 年以前に検索を依頼され、*PMP22*, *MPZ*, *GJB1*, *LITAF*, *GDAP1*, *MTMR2*, *PRX* 変異を認めなかった 107 例について、*NEFL* を検索した。2006 年以降に依頼された 26 例では、主要な *PMP22*, *MPZ*, *LITAF*, *GJB1*, *GDAP1*, *NEFL* に限定し検索した。上記の遺伝子群に変異を認めない若年発症の 77 例については、*EGR2* も検索した。軸索型では、2005 年以前に検索を依頼され、*PMP22*, *MPZ*, *MFN2*, *HSP27*, *HSP22*, *GJB1* 変異を認めなかった 83 例を対象とし、*NEFL*, *GARS*, *RAB7*, *GDAP1* について検索した。2006 年以降に依頼された 30 例では、上記の 10 遺伝子について検索した。

また、DHPLC 法で変異が検出されなかった症例を対象とし、MLPA 法を用いて量的変化を調べた。髄鞘型 116 例では、*PMP22*, *MPZ*, *LITAF*, *NEFL*, *GJB1*, *EGR2* について、軸索型 100 例では、*MFN2*, *RAB7*, *GARS*, *NEFL*, *HSP27*, *MPZ*, *HSP22*, *GJB1* について検索した。

DHPLC 法により、髄鞘型では *PMP22* 変異 1 例、*MPZ* 変異 5 例、*GJB1* 変異 2 例、*NEFL* 変異 8 例を検出した。軸索型では *MFN2* 変異 7 例、*MPZ* 変異 2 例、*GJB1* 変異 2 例、*GARS* 変異 1 例、*GDAP1* 変異 1 例を検出した。

MLPA 法では、FISH 法などにより検出出来なかった CMT1A 重複を 3 例に、*PMP22* のエクソン 5 の完全欠失を 1 例に検出した。

発症年齢については、CMT1A 重複では主に小児期に発症するが、高齢発症例も存在する。他の遺伝子変異による髄鞘型は、重症例が多く、早期に発症している例が多い。軸索型では、*MFN2* 変異は全て小児期に発症し、*GJB1* や *MPZ* 変異では、発症年齢が比較的高い。

現在までに日本人髄鞘型 CMT 病 227 例を解析し、CMT1A 重複 53 例 (23%)、他の遺伝子異常 62 例を検出した。欧米の報告と異なり、CMT1A 重複は少なく、約半数の病因は不明であった。軸索型 127 例を解析し、*MFN2* 変異は 14 例 (11%) と最も高頻度に検出した。しかし、約 80% の病因は不明であった。遺伝子の量的変化は、MLPA 法により *PMP22* のみで検出され、他の遺伝子においては量的変化の関与は少ないと考える。発症年齢については、早期発症例では、dominant negative 効果、あるいは変異蛋白が gain-of-function として作用するためと考えられる。CMT1A 重複の一部や *GJB1* や *MPZ* 変異による軸索型では、髄鞘の障害に続く軸索の損傷が遅れるため、発症年齢が高くなると考える。日本人の CMT 病の病因解明ためには、既知の病因遺伝子を効率的に解析するとともに、新たな候補遺伝子の検索を行う必要がある。


平成 22 年 / 月 27 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： 阿部 暁子

論文題目： Charcot-Marie-Tooth 病の分子病態について

審査委員：主審査委員 加藤 丈夫 

副審査委員 鈴木 民夫 

副審査委員 中島 修 

審査終了日：平成 22 年 / 月 5 日

【 論文審査結果要旨 】

Charcot-Marie-Tooth (CMT) 病は、遺伝性ニューロパチーの中で最も有病率の高い疾患である。CMT 病は神経生理学的・病理学的に髄鞘型と軸索型の 2 病型に分類されるが、いずれの病型においても多数の病因遺伝子が報告されている。一方、病因遺伝子が同定されていない症例も多い。そこで阿部暁子氏は、日本人 CMT 病を対象として、DHPLC 法や MLPA 法を用いて、既知の病因遺伝子 (*PMP22*, *MPZ*, *GJB1*, *LITAF*, *GDAPI*, *MTMR2*, *PRX*, *NEFL*, *EGR2*, *MFN2*, *HSP27*, *HSP22*, *GARS*, *RAB7*) の質的および量的変化について解析し、病因遺伝子の同定、頻度および発症年齢との関連について検討した。

日本人髄鞘型 CMT 病 227 例の遺伝子解析の結果、CMT1A 重複が 53 例 (23%) と最も多かったが、欧米の報告 (54 - 57%) と比べると、CMT1A 重複の頻度は低かった。髄鞘型 62 例では上記の種々の遺伝子異常 (*PMP22*, *MPZ*, *GJB1*, *PRX*, *NEFL*, *EGR2*) が種々の頻度で認められたが、約半数の 112 例では遺伝子異常は不明であった。一方、軸索型 127 例の解析では、*MFN2* 変異が 14 例 (11%) と最も高頻度であった。*GARS*, *MPZ*, *GDAPI*, *GJB1* の変異も少数例に認められたが、約 80% (100 例) の症例の遺伝子異常は不明であった。発症年齢については、CMT1A 重複では主に小児期に発症するが、高齢発症例もあった。他の遺伝子変異による髄鞘型 CMT 病は重症例が多く、早期発症例が多かった。軸索型 CMT 病では、*MFN2* 変異は全て小児期に発症し、*GJB1* や *MPZ* 変異では発症年齢が比較的高かった。

阿部暁子氏は、多数の日本人 CMT 病患者の遺伝子解析を行い、日本人 CMT 病の病因遺伝子の頻度および遺伝子変異と発症年齢との関連を明らかにした。本研究は臨床的に価値ある研究であり、予備審査委員会 (主査・副査) は医学博士の授与に値するものと判断した。