

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： 木島 一己

【内容要旨】

【緒言】 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。四肢遠位筋の筋力低下と萎縮、アキレス腱反射の消失、尖足および凹足などの足の変形がみとめられる。CMT 病は遺伝形式や連鎖部位により分類され、また、電気生理学のおよび病理学的に髄鞘型と軸索型に分類される。CMT 病には、多数の病因遺伝子が存在するため検索が容易ではない。私達の教室では CMT 病の分子病態を解明するため、多数の症例を検索してきたが、日本人は欧米人と異なり病因不明の症例が多い。本研究では、簡便で感度の高い遺伝子スクリーニングシステム、Denaturing High Performance Liquid Chromatography (DHPLC) 法を確立し、既知の病因遺伝子をスクリーニングし、病因不明の症例については、いくつかの候補遺伝子についても検索したので結果を報告する。

【対象】 1) 髄鞘型 CMT 病で *PMP22*, *Po*, *Cx32* および *EGR2* に変異をみとめなかった 67 例を対象として、既知の病因遺伝子 *LITAF*, *GDAP1*, *MTMR2*, *PRX*, 候補遺伝子 *DRP2* の変異の有無を検索した。2) 軸索型 CMT 病 (分類不能の 15 例及び軸索型 CMT 病類似疾患の distal hereditary motor neuropathy (dHMN) を含む) のうち *PMP22*, *Po*, *Cx32* に変異を認めなかった 74 例を対象として、既知の病因遺伝子 *MFN2*, *HSP27*, *HSP22*, 候補遺伝子 *MFN1*, *DRP1* の変異の有無を検索した。3) 錐体路徴候を呈する CMT 病 (pyramidal CMT) のオーストラリア人の家系 24 例を対象に、候補遺伝子として *KIF1B*, *MFN1*, *MFN2*, *DRP1* を検索した。4) 小脳症状を呈する CMT 病の 8 例を対象として、既知の病因遺伝子 *TDPI*, 候補遺伝子 *SCN8A* の変異の有無を検索した。5) 2002 年 10 月より 2005 年 9 月までに新規に遺伝子検索を依頼された 57 例を対象に、*PMP22*, *Po*, *Cx32* を検索した。

【方法】 各遺伝子の翻訳領域について、ゲノム情報をもとに PCR で増幅し、DHPLC を用いて遺伝子異常をスクリーニングした。Heteroduplex が検出された断片の塩基配列を直接もしくはサブクローニング後、決定した。

【結果】 1) *PRX* の新規の 2 種の変異を 4 例に検出した。*LITAF*, *GDAP1*, *MTMR2*, *DRP2* には、多型と考えられる変異のみ検出した。2) *MFN2* の 7 種の変異 (新規の変異 6 種) を 7 例に、*HSP27* の新規の変異を dHMN の 1 例に検出した。*HSP22*, *MFN1*, *DRP1*, *KIF1B* には多型と考えられる変異のみ検出した。3), 4) 多型と考えられる変異のみ検出した。5) *PMP22* の既報の変異を 1 例に、*Po* の既報の 2 種の変異を 3 例に、*Cx32* の新規の変異を 1 例に検出した。

【考察】 今回確立した DHPLC 法は、CMT 病の遺伝子スクリーニングに有用であった。しかし髄鞘型の 45%、軸索型の 85%では病因遺伝子を未だ特定できず、日本人 CMT 病の分子病態の解明のために、今後もさらなる検索が必要である。

平成 18 年 2 月 3 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： 木島 一己

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

加藤 宏司



副審査委員

内藤 輝



審査終了日：平成 18 年 1 月 16 日

【 論文 審査 結果 要 旨 】

Charcot-Marie-Tooth 病 (以下、CMT 病) には多数の臨床亜型があり、病因となる遺伝子も多数同定されており、さらに同じ遺伝子でも多種類の変異が報告されている。本疾患は遺伝性ニューロパチーの中では最も頻度の高い疾患ではあるが、一般に、個々の臨床医が経験する症例数は少ないため、本邦での臨床亜型と遺伝子変異との対応やその頻度は不明な点が多い。そこで木島一己氏は 304 例の CMT 病について、Denaturing High Performance Liquid Chromatography 法を用いて遺伝子解析を行った。その結果、以下の点が明らかとなった。

1. 髄鞘型 CMT 病 (67 例) では、*PRX* 遺伝子に新規 2 種の変異を 4 例に検出した。
2. 軸索型 CMT 病 (74 例) では、*MNF2* 遺伝子に 7 種の変異を 7 例に検出した。また、*distal hereditary motor neuropathy* の 1 例では *HSP27* 遺伝子に新規の変異を検出した。
3. Pyramidal CMT 病 (24 例) では候補遺伝子として *KIF1B*, *MFN1* および *DRP1* を、小脳失調症状を合併した CMT 病 (8 例) では既知の候補遺伝子として *SCN8A* を検索したが、遺伝子多型のみ検出し、病因となる遺伝子変異は認められなかった。
4. 遺伝子検索を新規に依頼された症例 (57 例) では、1 例に *PMP22* 遺伝子変異, 3 例で *P0* 遺伝子に 2 種の変異, 1 例で *GJB1* 遺伝子に新規の変異を検出した。
5. 欧米の報告と同様、本邦でも *PMP22* 遺伝子変異が最多であったが、欧米での頻度 (USA: 57.5%、イタリア: 58.8%) と比べると、本邦での頻度 (本研究: 33.1%) は低かった。
6. 病因遺伝子不明例の頻度は本研究では 45.3% であり、欧米での頻度 (USA: 34.9%、イタリア: 31.8%) と比べると高かった。

木島一己氏の研究は地味ではあるが、臨床医学的に重要な新知見を含んでおり、また、種々の質問にも適切に回答した。したがって、審査委員会 (主査、副査) は本研究が学位 (医学博士) 授与に値するものと判断した。

(1, 200 字以内)