

Schwartz-Jampel 症候群の病態解明と調査

研究分担者：平澤恵理¹⁾

共同研究者：野中里紗¹⁾、寧亮¹⁾、大野 欽司²⁾

1) 順天堂大学大学院医学研究科老人性疾患病態治療研究センター

2) 名古屋大学大学院医学系研究科神経遺伝情報学

研究要旨

本研究の目的は、細胞外マトリックス分子パールカン欠損による軟骨異栄養性筋強直症（Schwartz-Jampel 症候群, SJS）の臨床診断・遺伝子診断方法を確立し、本邦における発症者を掌握し、その臨床的特徴、経過などを調査することである。SJS は、筋、骨格の症状から ADL を著しく障害する難治性疾患である。原因遺伝子が明らかになったが、効果的対症療法、根治療法が確立しておらず患者調査が進んでいない。全身の合併症リスクを調査して注意を喚起する必要がある。

A：研究目的

軟骨異栄養性筋強直(Schwartz-Jampel 症候群, SJS) はパールカン欠損疾患であり

(*Nature Genetics*,2001 , *Am.J. Hum Genet.* 2002) 筋の自発持続収縮によるミオトニアと骨格病変を主症状とする。申請者らは、生体におけるパールカンの機能解明のため、遺伝子改変動物を作成し、軟骨発生にパールカンが必須であることを示し(*Nature Genetics*1999, &2001)、アセチルコリンエステラーゼを神経筋接合部に局在させる必須分子であることを示した (*Nature Neuroscience* 2002)。これらの研究成果により、SJS の原因遺伝子が初めて明らかになっ

た。本研究の目的は、細胞外マトリックス分子パールカン欠損による SJS の分子病態解明と画期的治療に向けた基礎研究の成果を活用するため、臨床診断・遺伝子診断を必要とする対象を発掘、調査することを目的とする。

B：研究方法

本邦においては、SJS の調査が十分に行われていないため、まず症例の蓄積を進める必要がある。これまでの研究室規模で進めてきた診断を臨床的に応用できるように、経費と労力を効率化する方法を検討する。これまでに蓄積された筋生検例のうち本疾患が疑われるものには免疫染色にてパールカン関連分子群

の免疫染色でスクリーニングを行った。これにより可能性が高い場合には標本量が十分あればウェスタンブロット等に追加検査を行うこととした。血液などから DNA を採取している場合には、cDNA でのスクリーニング及びゲノム解析を進めた。

(倫理面への配慮)

本研究による遺伝子診断は順天堂大学医学部の承認を受けた後に、患者への説明と文書による同意に基づいて行った。

C : 研究結果

本邦での患者調査のための対象発掘を行った。臨床的に SJS を疑われた症例の免疫染色ではパールカン欠損例及びパールカン関連分子の染色性異常は発見できなかった。SJS の病態機序解明のため、これまでにモデルマウスの表現系から予測した全身合併症を検証し、その周知及び患者調査のための準備を行った。パールカン欠損に起因する疾患スペクトラムを班会議で提案した。これまでに提示された SJS 疾患分類を検証した。1 例に対し遺伝子検査を行い、2 つの新しい遺伝子変異を検出した (論文投稿中)。

D : 考察

幼少時の発症。骨格症状、筋症状、開口障害などの多様な臨床症状を考慮し、小児科、整形外科、神経内科、麻酔科、小児歯科等への疾患の周知とアンケート調査が必要と考えられた。また、SJS 症例の調査と同時に成人後の全身合併症の周知が必要とと考えられた。

E : 結論

SJS の発症機序を解明すると同時に、病態機序から予測されるパールカン欠損に起因する

疾患スペクトラムを提示し、これまでの疾患分類を検証する必要があると考えられた

F : 健康危険情報

特になし

G : 研究発表

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

1 : 論文発表

分担研究者 平澤

- 1 Furuya N, Ikeda SI, Sato S, Soma S, Ezaki J, Trejo JA, Takeda-Ezaki M, Fujimura T, Arikawa-Hirasawa E, Tada N, Komatsu M, Tanaka K, Kominami E, Hattori N, Ueno T. PARK2/Parkin-mediated mitochondrial clearance contributes to proteasome activation during slow-twitch muscle atrophy via NFE2L1 nuclear translocation. *Autophagy*. Apr;10(4):631-41 2014
- 2 de Vega S, Suzuki N, Nonaka R, Sasaki T, Forcinito P, Arikawa-Hirasawa E, Yamada Y. A C-terminal fragment of fibulin-7 interacts with endothelial cells and inhibits their tube formation in culture. *Arch Biochem Biophys*. 2014 Jan 27
- 3 Ning L, Kurihara H, de Vega S,* Ichikawa-Tomikawa n, Xu Z, Nonaka R, Kazuno S, Yamada Y, Miner JH, Arikawa-Hirasawa E, Laminin $\alpha 1$ regulates age-related mesangial cell proliferation and mesangial matrix accumulation through the TGF β

- pathway *The American Journal of Pathology* . 2014 Jun;184(6):1683-94
- 4 Nonaka R, Iesaki T, de Vega S, Daida H, Okada T, Sasaki T, and Arikawa-Hirasawa E Perlecan deficiency causes endothelial dysfunction by reducing the expression of endothelial nitric oxide synthase. *Physiological Reports* in press
- 5 Kerever A, Kamagata K, Yokosawa S, Yosuke Otake Y, Ochi H, Hori M, Nishikori A, Aoki S, Arikawa-Hirasawa E. High-Resolution MRI and Three-Dimensional Imaging of Cleared Mouse Brain: A Preliminary Microstructural Study in a Mouse with callosal agenesis *Magnetic Resonance in Medical Sciences* in press
- 協力研究者 大野**
1. Inaguma Y, Hamada N, Tabata H, Iwamoto I, Mizuno M, Nishimura YV, Ito H, Morishita R, Suzuki M, Ohno K, Kumagai T, Nagata KI. SIL1, a causative cochaperone gene of Marinesco-Sjogren syndrome, plays an essential role in establishing the architecture of the developing cerebral cortex. *EMBO Mol Med* 2014, 6: 155 - 295.
2. Ohkawara B, Cabrera-Serrano M, Nakata T, Milone M, Asai N, Ito K, Ito M, Masuda A, Ito Y, Engel AG, Ohno K. LRP4 third beta-propeller domain mutations cause novel congenital myasthenia by compromising agrin-mediated MuSK signaling in a position-specific manner. *Hum Mol Genet* 2014, 23: 1856-1868.
3. Nakayama T, Nakamura H, Oya Y, Kimura T, Imahuku I, Ohno K, Nishino I, Abe K, Matsuura T. Clinical and genetic analysis of the first known Asian family with myotonic dystrophy type 2. *J Hum Genet* 2014, 59: 129-133.
4. Kokunai Y*, Nakata T*, Furuta M*, Sakata S, Kimura H, Aiba T, Yoshinaga M, Osaki Y, Nakamori M, Itoh H, Sato T, Kubota T, Kadota K, Shindo K, Mochizuki H, Shimizu W, Horie M, Okamura Y, Ohno K, Takahashi M. A Kir3.4 mutation causes Andersen-Tawil syndrome by an inhibitory effect on Kir2.1. *Neurology* 2014, 82: 1058-1064. *Equal contribution.
5. Kobayashi M, Ohno T, Ihara K, Murai A, Kumazawa M, Hoshino H, Iwanaga K, Iwai H, Hamana Y, Ito M, Ohno K, Horio F. Searching for genomic region of high-fat diet-induced type 2 diabetes in mouse chromosome 2 by analysis of congenic strains. *PLoS ONE* 2014, 9: e96271.
6. Yamashita Y*, Matsuura T*, Kurosaki T, Amakusa Y, Kinoshita M, Ibi T, Sahashi K, Ohno K. LDB3 splicing abnormalities are specific to

skeletal muscles of patients with myotonic dystrophy type 1 and alter its PKC binding affinity. *Neurobiol Dis* 2014, 69: 200-205. *Equal contribution.

7. Nasrin F, Rahman MA, Masuda A, Ohe K, Takeda J, Ohno K. HnRNP C, YB-1 and hnRNP L coordinately enhance skipping of human MUSK exon 10 to generate a Wnt-insensitive MuSK isoform. *Sci Rep* 2014, 4: 6841.
8. Azuma Y, Nakata T, Tanaka M, Shen XM, Ito M, Iwata S, Okuno T, Nomura Y, Ando N, Ishigaki K, Ohkawara B, Masuda A, Natsume J, Kojima S, Sokabe M, Ohno K. Congenital myasthenic syndrome in Japan: Ethnically unique mutations in muscle nicotinic acetylcholine receptor subunits. *Neuromuscular Disorders* 2015, 25: 60-69.

2 : 学会発表

- 1 Risa Nonaka, Takafumi Iesaki, Susana de Vega, Yoshihiko Yamada, Eri Arikawa-Hirasawa. The role of the extracellular matrix protein Perlecan in the arterial wall. *Experimental Biology* 4.26-30 2014 San diego, USA
- 2 平澤 恵理、岩田 哲、野中 里紗、服部 信孝、中田 智彦、伊藤 美佳子、大野 欽司 Schwartz-Jampel 症候群の原因遺伝子、パールカンの機能部分欠損変異の機能解析第 55 回日本神経学会学術大会 2014.5.21-24 (福岡)

- 3 野中 里紗、家崎 貴文、Susana de Vega、Aurelien Kerever、山田 吉彦、平澤 (有川) 恵理 大動脈構造や機能におけるパールカンの役割 第 46 回日本結合組織学会・第 61 回マトリックスメカニクス研究会合同学術集会 2014.6.7-8(名古屋)
- 4 Risa Nonaka, Takafumi Iesaki, Susana de Vega., Aurelien Kerever, Yoshihiko Yamada, Eri Arikawa-Hirasawa. Role of Perlecan in the Structural Integrity and Function of the Aorta. Gordon Research Conference on proteoglycan 2014.7.6-11 New Hampshire, USA
- 5 平澤 恵理、野中 里紗、大野 欽司 Schwartz-Jampel 症候群の病態解明と調査希少難治性筋疾患に関する調査研究班 H26 年度班会議 2015.2.6
- 6 Eri Arikawa-Hirasawa Role of Perlecan in Neurogenesis and Ageing" Gordon Research Conference on proteoglycan 2014.7.6-11
- 7 Takenori Inomata, Toru Matsunaga, Nobuyuki Ebihara, Akira Murakami, Eri Arikawa-Hirasawa. Perlecan-deficient Mutation Impairs Homeostasis and Wound Healing in Mouse Corneal Epithelium Gordon Research Conference on proteoglycan 2014.7.6-11
- 8 Susana de Vega, Eimi Seo, Anna Takeda, Nobuharu Suzuki, Risa Nonaka, Kentaro Hozumi, Motoyoshi Nomizu, Yoshihiko Yamada, and Eri Arikawa-Hirasawa Identification

of Fibulin-7 Peptides Active for
Endothelial Cell Adhesion and Tube
Formation 第 46 回日本結合組織学会・
第 61 回マトリックス研究会合同学術
集会 2014.6.7-8(名古屋)

- 9 Liang Ning, Hidetake Kurihara,
Susana de Vega, Risa Nonaka, Eri
Arikawa-Hirasawa, Role of Laminin1
in mesangial cell proliferation and
mesangial matrix accumulation 第 46
回日本結合組織学会・第 61 回マトリッ
クス研究会合同学術集会 2014.6.7-8(名
古屋)

H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1 : 特許取得

特記事項なし。

2 : 実用新案登録

特記事項なし。

3 : その他

特記事項なし。