

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))
希少難治性筋疾患に関する調査研究班 分担研究報告書

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: 中田智史²⁾、山下由莉¹⁾、大野 欽司³⁾

- 1 順天堂大学大学院医学研究科
- 2 順天堂大学大学院スポーツ健康科学研究科
- 3 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

パールカン機能部分欠損疾患である Schwartz-Jampel 症候群(SJS)と機能完全欠損である Silverman-Handmaker type of dyssegmental dysplasia (DDSH)の疾患スペクトラムを明らかにするため、症例の発掘、調査、診断、蓄積を進める。このための診断の手引きを製作した。得られた患者情報より、疾患重症度と細胞外でのパールカンタンパク質の発現量の関係を検証することを継続していく。

A: 研究目的

軟骨異栄養性筋強直症(Schwartz-Jampel 症候群、SJS)は、細胞外マトリックス分子パールカンの機能部分欠損疾患であり、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全身疾患である。本疾患は効果的対症療法、根治療法が確立しておらず、かつ筋、骨格の症状から ADL を著しく障害する難治性疾患である。分担研究者らを含むこれまでの国内外の研究により、Schwartz-Jampel 症候群の病態、原因遺伝子が明らかになりつつある。本研究の目的は、SJS の臨床診断・遺伝子診断方法の確立、支援とそれによる症例の蓄積である。機能完全欠損である Silverman-Handmaker type of

dyssegmental dysplasia (DDSH)の臨床情報と合わせ、重症度の異なるパールカン疾患スペクトラムを明らかにする必要がある。将来的には、分子病態解明と画期的治療開発を目指す。基礎研究の成果を患者治療へ繋ぐことことに貢献できる。

B: 研究方法

これまでに論文などで報告された国外症例の情報と我々が作成したモデルマウスから得た分子病態結果を合わせ、診断基準を見直し、さらに診断のための手引き書を作成した。

(倫理面への配慮)

Schwartz-Jampel 症候群調査に関しては、医学部倫理委員会の承認を得ている。組み換え

DNA 実験と動物実験は順天堂大学及び名古屋大学の承認を得ている。動物実験は、カルタヘナ法、ならびに、順天堂大学の動物実験委員会の承認を得て動物実験指針を遵守して研究進めている。

C: 研究結果

今年度は、研究分担者のグループおよび諸外国で行われた研究成果を検証し、診断基準の見直しを行った。また、診断の手引きを作成することで、これまで Schwartz-Jampel 症候群と診断されず見逃されてきた患者の発掘が可能になったと考える。手引きの内容は神経内科学会で検証を行っているが、Schwartz-Jampel 症候群のような遺伝子変異疾患は小児期からの発掘が重要であることから、小児科や小児歯科、麻酔科、産婦人科、整形外科を始めとした他領域へも門戸を広げ、早期診断、治療を目指す。

また、本研究と連携して、今年度は、本調査班で発掘した1例から iPS 細胞を樹立することで、治療開発のためのモデル細胞系作成に成功した。現在、この iPS 細胞に由来する筋細胞の興奮性をカルシウムイメージングで評価する方法を検証している。この評価系を用いることで既知の薬剤ライブラリから、Schwartz-Jampel 症候群の筋細胞の興奮異常を正常化する薬剤のスクリーニングが可能になると考えている。

E: 結論

今年度診断の手引きを作成した。この手引きを小児科や小児歯科、麻酔科、産婦人科、整形外科に門戸を広げ患者を発掘することができる。今後得られる情報を重ね、診療の手引書も作成する。

F: 健康危険情報

特になし。

G: 研究発表

1: 論文発表

- 1 Kamagata K, Kerever A, Yokosawa S, Otake Y, Ochi H, Hori M, Kamiya K, Tsuruta K, Tagawa K, Okazawa H, Aoki S, Arikawa-Hirasawa E. Quantitative Histological Validation of Diffusion Tensor MRI with Two-Photon Microscopy of Cleared Mouse Brain. *Magn Reson Med Sci*. 2016 Mar 30.
- 2 Sadatsuki R, Kaneko H, Kinoshita M, Futami I, Nonaka R, Culley KL, Otero M, Hada S, Goldring MB, Yamada Y, Kaneko K, Arikawa-Hirasawa E, Ishijima M. Perlecan is required for the chondrogenic differentiation of synovial mesenchymal cells through regulation of Sox9 gene expression. *J Orthop Res*. 2016 May 30. doi: 10.1002/j
- 3 Kanako Sato, Aurelien Kerever, Koji Kamagata, Kohei Tsuruta, Ryusuke Irie, Kazuhiko Tagawa, Hitoshi Okazawa, Eri Arikawa-Hirasawa, Nobuhiro Nitta, Ichio Aoki and Shigeki Aoki *Acta Radiologica Open* 6(4) 1-6 2017

2: 学会発表

- 1 Yuri Yamashita, Risa Nonaka, Nobutaka Hattori, Eri Arikawa-Hirasawa. The role of perlecan in lipid dynamism. Gordon Research Conference. Andover, NH. 2016年7月11, 12日
- 2 Yuji Suzuki, Aurelien Kerever, Taihei Yamada, Yusuke Yoshimura, Kyohei Higashi, Toshihiko Toida, Nobutaka Hattori, Eri Arikawa-Hirasawa. The structural and compositional changes of chondroitin sulfate in the aged hippocampus. Gordon Research Conference:

- Proteoglycans. NH Andover, 2016年7月10日～15日
- 3 Taihei Yamada, Aurelien Kerever, Yusuke Yoshimura, Yuji Suzuki, Kyouhei Higashi, Toshihiko Toida and Eri Arikawa-Hirasawa. Age-Associated Changes in Heparan Sulfate Structures Impair FGF-2 Signaling in Neurogenesis Gordon Research Conference: Proteoglycans. NH Andover, 2016年7月10日～15日
- 4 Aurelien Kerever Eri Arikawa-Hirasawa Immunohistochemical analysis of ECM structures in postnatal brain development of a mouse model of autism NH Andover, 2016年7月10日～15日
- 5 Taihei Yamadaa, Aurelien Kerevera, Yuusuke Yoshimuraa, Toshihiko Toidab, Kyohei Higashib and Eri Arikawa-Hirasawa Sulfated Glycosaminoglycans Analysis in the Aged Mouse Subventricular Zone The 3rd International Symposium on Glycol-Neuroscience. 淡路島, 2016年1月14日～16日
- 6 Yuji Suzuki, Aurelien Kerever, Kyohei Higashi, Toshihiko Toida, Eri Arikawa-Hirasawa. Analysis of Chondroitin Sulfate in the aged mouse hippocampus. The 3rd International Symposium on Glycol-Neuroscience. 淡路島, 2016年1月14日～16日
- 7 吉村祐輔, 山田泰平, ケレベール オーレリアン, 東恭平, 戸井田敏彦, 服部信孝, 平澤恵理マウス成体神経新生領域の老化におけるヘパラン硫酸鎖の変化 2016.5.18-21 (神戸)
- 8 青木茂樹, 鎌形康司, Aurelien Kerever, 佐藤香菜子, 堀正明, 岡澤均, 平澤恵理 MRIで透明脳をみる Different visualization of transparent brain by MR imaging 57回 日本神経学会学術大会 2016.5.18-21(神戸)

H:知的所有権の取得状況(予定を含む)

1:特許取得

特になし。

2:実用新案登録

特になし。

3:その他

特になし。