

## 本邦における DM2 調査研究

研究分担者 松浦 徹<sup>1)</sup>

### 研究要旨

筋強直性ジストロフィー 2 型 (DM2) の遺伝子変異は、ZNF9 遺伝子イントロン 1 上の CCTG リピート異常伸長である。DM2 はヨーロッパ系白人に認めることが多いが、本邦を含めたアジアでの実態調査は十分になされていない。DM2 の臨床症状は幅広く、その程度は DM1 に比べ遥かに軽度であることから、見過ごされている症例が少なからず存在する可能性がある。全国の神経内科関連施設から DM1 遺伝子変異を否定され、臨床的に DM2 を疑われた症例の、DM2 遺伝子診断を継続して行っている。これまでのところ DM2 3 家系を見出している。現時点で、本邦における DM2 は稀少疾患であるが、その実態を明らかにする臨床遺伝研究が急務である。

### A. 研究目的

日本の筋強直性ジストロフィーはタイプ 1 (DM1) しかないと考えられてきたが、2008 年に筋強直性ジストロフィータイプ 2 (DM2) も本邦に存在することを我々は初めて報告した (Saito T et al. *Neurogenetics* 2008)。そこで、本邦における DM2 頻度、臨床症状の特徴を調査すると共に、DM2 として神経・筋疾患患者登録センター (Remudy) 患者情報登録を目指す。

### B. 研究方法

全国の神経内科関連施設より臨床的に DM2 を疑われた症例から抽出された DNA を用いて、DM2 リピートの PCR 解析、repeat-primed PCR 法を用いて DM2 遺伝子変異の有無を前年度に引き続き検索した。DM2 リピート PCR 解析で異なるリピート数を持つヘテロ症例はその時点で DM2 を除外し、単一アレルを示す症例に repeat-primed PCR 法を施行し、CCTG 伸長変異の有無を検討した。この結果 CCTG 伸長変異の存在を確認した症例に、サザンブロット解析を施行し、伸長変異サイズ (リピート数) を解析した。

(倫理面への配慮)

遺伝子診断にあたり、各施設のヒトゲノム研究審査委

員会などにて全て承認済みであった。遺伝子診断時にすべての患者から同意を文書にて取得した。研究への参加は患者の自由意思に基づくこと、同意の撤回が自由にできること、連結可能匿名化を行い個人情報保護に最大限の配慮をすることなど、文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」などを遵守し行った。

### C. 研究結果

DM1 と比較した DM2 の臨床的特徴は、成人高齢発症が多く、その筋障害が近位筋優位であること、ミオトニア現象が経過を通じて目立たない事が多いことである。また、症状に多様性があることに注意を要する。これまでのところ、本邦には DM2 の 4 家系が存在し、7 症例を確認している。糖尿病や白内障の浸透率は 100% に近く、両症を合併し DM1 が否定された患者には積極的に遺伝子診断することが、DM2 診断に重要であると思われる。

### D. 考察

これまでの調査から、DM2 は稀少疾患であると考えられるものの、本邦にも複数家系が存在する事が確認されている。Remudy 患者情報登録部門では、2014 年 10 月

2 日より筋強直性ジストロフィーの登録を開始しており、DM2 患者 1 名が登録された。

#### E. 結論

本邦にも DM2 の複数家系が存在している。欧米症例との臨床遺伝学的な比較検討が必要である。DM1 に比べその臨床症状がマイルドで、臨床診断が困難であること、遺伝子診断施行率の低さが、その診断を妨げている。Remudy における患者登録を通して、本邦 DM2 の正しい理解に努めたい。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Chen G, Masuda A, Konishi H, Ohkawara B, Ito M, Kinoshita M, Kiyama H, Matsuura T, Ohno K. Phenylbutazone induces expression of MBNL1 and suppresses formation of MBNL1-CUG RNA foci in a mouse model of myotonic dystrophy. **Sci Rep**. 2016 Apr 29;6:25317. doi: 10.1038/srep25317.
- 2) Mashiko T, Sakashita E, Kasashima K, Tominaga K, Kuroiwa K, Nozaki Y, Matsuura T, Hamamoto T, Endo H. Developmentally-regulated RNA-binding Protein 1 (Drb1)/RNA-binding Motif Protein 45 (RBM45), a Nuclear-cytoplasmic Trafficking Protein, Forms TAR DNA-binding Protein 43 (TDP-43)-mediated Cytoplasmic Aggregates. **J Biol Chem** 2016; 291:14996-15007.

##### 2. 学会発表

- 1) Shimazaki H, Matsuura T. Novel compound heterozygous mutations of SPG11 gene in sporadic spastic paraplegia with thin corpus callosum. The 13th International Congress of Human Genetics. Kyoto, Japan, April 3-7, 2016.
- 2) Mashiko T, Sakashita E, Kasashima K, Tominaga K, Kuroiwa K, Matsuura T, Endo H. Inhibition of nuclear-cytoplasmic trafficking of Drb1/RBM45 induces toxic cytoplasmic aggregates. The 21st Annual Meeting of the RNA Society. Kyoto, Japan, June 28-July 2, 2016.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし