

## Schwartz-Jampel 症候群の病態解明と調査

研究分担者：氏名 平澤恵理<sup>1)</sup>

共同研究者：氏名 中田智史<sup>2)</sup>、山下由莉<sup>1)</sup>、大野 欽司<sup>3)</sup>

- 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

骨格筋と骨軟骨系に異常を示す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、原因遺伝子との関連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。

### 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、診断基準を見直していく。さらに診断のための作成した手引き書を神経内科学会および関連領域学会に提出し、症例蓄積に努める。希少性疾患であるため、必要に応じ診療情報を得るため施設を訪問する。

（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

本研究の遂行とともに、これまで神経内科以外の診療科を受診し、機能完全欠損 Silverman-Handmaker type of dyssegmental dysplasia (DDSH)と診断されたうち、長期生存例が確認された。各施設で解析された遺伝子診断情報を得るための倫理申請を整備した。

#### D：考察

臨床情報と合わせ、重症度の異なるパルカン疾患スペクトラムを明らかにし、パ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)の診断を最構築する必要があると思われた。将来的には、分子病態解明と画期的治療開発を目指す。必要に応じ、各施設と倫理申請を整備し、iPS 細胞などの樹立も検討する。

#### E：結論

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。

#### F：健康危険情報

特記事項なし。

#### G：研究発表

##### 1：論文発表

1. Sato K, Kerever A, Kamagata K, Tsuruta K, Irie R, Tagawa K,

Okazawa H, Arikawa-Hirasawa E, Nitta N, Aoki I, Aoki S. Understanding microstructure of The brain by comparison of neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) with transparent mouse brain Acta Radiol Open. 2017 Apr 17;6(4):2058460117703816. doi: 10.1177/205846011770381

2. Fujiwara N, Nakazawa-Tanaka N, Miyahara K, Arikawa-Hirasawa E, Akazawa C, Yamataka A. Altered expression of laminin alpha1 in aganglionic colon of endothelin receptor-B null mouse model of Hirschsprung's disease. Pediatr Surg Int. 2017 Epub Oct 5. 2017 Doi 10.1007/s00383-017-4180-6.
3. Yamada T, Kerever A, Yoshimura Y, Suzuki Y, Nonaka R, Higashi K, Toida T, Mercier F, Arikawa-Hirasawa E. Heparan sulfate alterations in extracellular matrix structures and fibroblast growth factor-2 signaling impairment in the aged neurogenic niche. J Neurochem. 2017 Aug;142(4):534-544. doi: 10.1111/jnc.14081. Epub 2017 Jun 20.
4. Nakazawa-Tanaka N, Fujiwara N, Miyahara K, Nakada S, Arikawa-Hirasawa E, Akazawa C, Urao M, Yamataka A. The

effect of laminin-1 on enteric neural crest-derived cell migration in the Hirschsprung's disease mouse model. *Pediatr Surg Int*. Epub Oct 10. 2017 doi: 10.1007/s00383-017-4181-5.

5. Irie R, Kamagata K, Kerever A, Ueda R, Yokosawa S, Otake Y, Ochi H, Yoshizawa H, Hayashi A, Tagawa K, Okazawa H, Takahashi K, Sato K, Hori M, **Arikawa-Hirasawa E**, Aoki S. The Relationship between Neurite Density Measured with Confocal Microscopy in a Cleared Mouse Brain and Metrics Obtained from Diffusion Tensor and Diffusion Kurtosis Imaging. *Magn Reson Med Sci*. doi: 10.2463/mrms.mp.2017-0031. Epub 2017 Dec 7.

## 2 : 学会発表

1. nNOS 局在変化を介した骨格筋萎縮における基底膜分子パーレカンの役割 平成 29 年 8 月 4 日第 3 回日本筋学会、東京国内
2. 力学的負荷減弱時の骨格筋メカノトランスダクションにおける基底膜分子 Perlecan の役割 中田智史、町田修一、平澤恵理 平成 29 年 6 月 16 日 第 49 回日本結合組織学会 三重 国内
3. 「脱細胞化マウス筋—関節系の作成」須藤壘、厚澤雄二、服部俊治、水野一乗、中田智史、平澤恵

理 平成29年6月16日 第49回日本結合組織学会 三重 国内

4. 脱細胞脳組織におけるニューロスフィア培養—細胞外マトリックスが加齢性の神経新生減弱に果たす役割の解明を目指して 吉村祐輔、曹叡智、鈴木佑治、オーレリアン・ケレバール・平澤恵理 平成29年6月16日 第49回日本結合組織学会 三重 国内
5. Perlecan, a heparan sulfate proteoglycan regulates metabolic dynamics Kyoto JAPAN Yuri Yamashita Satoshi Nakada, Toshinori Yoshihara, Nobutaka Hattori, Eri Arikawa-Hirasawa XXIII world congress of neurology Sep 16-21 2017 Kyoto JAPAN 国内 (国際学会)
6. The role of perlecan in nNOS mediated mechanotransduction in skeletal muscle . Arikawa-Hirasawa<sup>1,2</sup>, S. Nakada<sup>3</sup>, Y. Yamashita<sup>1,2</sup>, N. Hattori<sup>1</sup> XXIII world congress of neurology Sep 16-21 2017 Kyoto JAPAN 国内 (国際学会)

## 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。

