

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、蓄積を進めた。引き続き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トタンパク質の発現量の関係を検証し、診断および診療の手引きを整備していく。

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、診断基準を見直した。継続的に神経内科学会より承認された診断の手引き書を関連領域学会に展開し、症例蓄積するとともに、整備していく。

（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

これまで神経内科以外の診療科より発掘された dyssegmental dysplasia (DD)の長期生存例について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、情報を集約した。遺伝子解析で、4例に共通した *HSPG2* 変異が検出され、この変異をホモ接合で持つ症例は骨変化が重度であり、臨床的に DDSH と診断されていた。

D : 考察

DD と SJS は perlecan 欠損に起因する疾患スペクトラムと考えられるが、現時点では DD と SJS の鑑別基準が不明確である。本研究においては、遺伝子およびタンパク発現レベルは重症度と相関する可能性が見出された。

E : 結論

臨床所見に加えて、perlecan の遺伝子・タンパク質発現レベルによる疾患分類を再検証することで、稀少疾患に対する難病申請や治療開発に役立つものと思われた。骨軟骨領域では DDSH の良性型として Dyssegmental dysplasia Rolland-Desbuquois type (DDR) という疾患概念があり、SJS との関連性も診療科横断的にする必要があると思われた。

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

- 1 Ikeuchi T, de Vega S, Forcinito P, Doyle AD, Amaral J, Rodriguez IR, **Arikawa-Hirasawa E**, Yamada

Y.Extracellular Protein Fibulin-7 and Its C-Terminal Fragment Have In Vivo Antiangiogenic Activity. *Sci Rep.* 2018 Dec 5;8(1):17654. doi: 10.1038/s41598-018-36182-w.

- 2 Yamashita Y, Nakada S, Yoshihara T, Nara T, Furuya N, Miida T, Hattori N, **Arikawa-Hirasawa E**. Perlecan, a heparan sulfate proteoglycan, regulates systemic metabolism with dynamic changes in adipose tissue and skeletal muscle. *Sci Rep.* 2018 May 17;8(1):7766. doi:10.1038/s41598-018-25635-x.
- 3 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.* 2018 Apr 10;17(2):138-144. doi: 10.2463/mrms.mp.2017-0031. Epub 2017 Dec 7. [Epub ahead of print]PMID: 29213008
- 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. 2018 Apr
10;17(2):138-144 doi:
10.1007/s00383-017-4181-5.
- 5 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. 2018Feb;34(2):137-141. Doi
10.1007/s00383-017-4180-6.

2 : 学会発表

1. Susana de Vega, Akihito Kondo,
Mario Suzuki, Eri Arikawa-Hirasawa
and Yasunori Okada Fibulin-7
overproduction contributes to glioma
vascularization via interaction with
angiopoietin-1 第 107 回日本病理学会総
会. 平成 30 年 6 月 2-23 日札幌
2. 加藤可那、ケレベール オレリアン、鈴木
佑治、平澤恵理 自閉症モデルマウス大
脳皮質体性感覚野におけるコンドロイチ
ン硫酸構造の欠損とオリゴデンドロサイ
ト分化パターンの関連平成 30 年 6 月 29-
30 日 50 回日本結合組織学会 福岡
3. 大野竜暉、吉村祐輔、辻裕介¹オレリア
ン・ケレベール、平澤(有川)恵理 脱細胞
脳組織を用いた 3 次元神経新生モデルの
最適化 平成 30 年 6 月 29-30 日 第 50
回日本結合組織学会 福岡
4. 須藤壘、厚澤雄二、下野知性、服部俊治
水野一乗、中田智史、平澤恵理関節構造
を残した脱細胞化マウス骨格筋標本の作
製平成 30 年 6 月 29-30 日 第 50 回日本
結合組織学会 福岡

5. 中田智史、山下由莉、秋葉星哉、平澤(有
川)恵理 脱細胞骨格筋を用いた筋細胞 3D
培養系技術の開発 第 4 回日本筋学会、
倉敷 平成 30 年 8 月 10-11 日

H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1 : 特許取得

なし

2 : 実用新案登録

なし

3 : その他

なし