

厚生労働科学研究費補助金（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<sup>1)</sup>

共同研究者：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、診療領域を超えて、症例の発掘、調査、診断、蓄積を進めた。症状に基づく治療方法の開発や検証のための基盤とするため、ここで収集した情報を解析し、診断および診療の手引きを整備し発信していく。

### A：研究目的

パールカンの機能部分欠損疾患である軟骨異栄養性筋強直症(Schwartz-Jampel 症候群：以下 SJS)は、筋症状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、骨軟骨の症状から 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、SJS 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調査することを目的とする。

### 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。機能完全欠損である Silverman-Handmaker type of dyssegmental dysplasia (DDSH)との症状の異同を検証し、パールカン欠損に起因する疾患スペクトラムを明らかにするため、診療領域を超えて症例の発掘、調査、診断、蓄積を進める。

（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

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

これまでに、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、診断基準の見直しと、これまで SJS と診断されてこなかった患者の発掘を目的とした診療の手引きを作成した。神経内科学会で内容を検証の上、小児期の患者を発掘、調査するため他の臨床領域（小児神経科、遺伝学、産婦人科、整形外科を想定）の研究者と情報交換を行い、共通変異を有する 3 症例（ヘテロ接合か 2 症例、ホモ接合 1 症例）を得た。また、これまでの検証に引き続き、モデルマウの解析結果を合わせて、SJS の発症、病態機序を予測し、パールカン欠損に起因する疾患スペクトラムを提示するとともに、治療開発のためのモデル細胞系を作成した。

#### D：考察

DD と SJS はパールカン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、パールカンの遺伝子・タンパク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 D)

という疾患概念があり、原因遺伝子に関する報告が十分ではない。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 Yoshimura Y, Ishijima M, Ishibashi M, Liu L, Arikawa-Hirasawa, Machida S, Naito H, Hamada C, Kominami E A nationwide observational study of locomotive syndrome in Japan using the ResearchKit: The Locomonitor study. Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association 2019 nov 24(6) 1094 - 1104 doi:10.1016/j.jos.2019.08.009
- 2 Yamada T, Kerever A, Arikawa-Hirasawa E Aging of Extracellular Matrix in Adult Neurogenesis Juntendo Medical Journal 2019 65(1)39-42 doi: 10.14789/jmj.2019.65. JMJ18-R19
- 3 Nakamura K, Ikeuchi T, Nara K, Rhodes CS, Zhang P, Chiba Y, Kazuno S, Miura Y, Ago T, Arikawa-Hirasawa, Mukouyama Y, Yamada Y Perlecan regulates pericyte dynamics in the maintenance and repair of the blood-brain barrier. The Journal of

- cell biology 2019 218(10) 3506 – 3525 doi: 10.1083/jcb.201807178
- 4 de Vega S, Kondo A, Suzuki M, Arai H, Jiapaer S, Sabit H, Nakada M, Ikeuchi T, Ishijima M, Arikawa-Hirasawa, Yamada Y, Okada Y Fibulin-7 is overexpressed in glioblastomas and modulates glioblastoma neovascularization through interaction with angiopoietin-1 2019 Mar. Int J Cancer 145(8):2157-2169 doi: 10.1002/ijc.32306
- 5 Suzuki Y, Kerever A, Tanaka T, Higashi K, Arikawa-Hirasawa E. The Structural and Compositional Changes of Chondroitin Sulfate Chains in the Aged Mouse Hippocampus 2019 Juntendo Medical Journal 2019. 65(1), 64-70 doi: 10.14789/jmj.2019.65. JMJ18-OA13
- 2 : 学会発表**
1. 秋葉 星哉、中田 智史、山下 由莉、須藤 壘、水野 一乗、平澤 恵理 3次元筋細胞培養における細胞外マトリックスの役割. 第 51 回日本結合組織学会学術大会 (口頭発表) 東京 5.31-6.1, 2019
2. 山下由莉、山田崇弘、右田王介、大西聡、大橋博文、野中里紗、大野欽司、西村玄、池川志郎、服部信孝、平澤恵理 Perlacan 分子からみた Schwartz-Jampel syndrome と Dyssegmental dysplasia 分類の検討. 第 60 回日本神経学会学術大会(口頭発表) 大阪 5.22-25, 2019.
3. Aurelien Kerever、田中貴大、加藤可那、鈴木佑治、平澤 恵理 Chondroitin sulfate structure bound to immature oligodendrocyte impacts dendritic spine morphology in the somatosensory cortex. 第 51 回日本結合組織学会学術大会(ポスター発表) 東京 5.31-6.1, 2019
4. Chondroitin sulfate structure bound to immature oligodendrocyte impacts dendritic spine morphology in the somatosensory cortex.
5. 平澤 恵理、山下 由莉、中田 智史 細胞外マトリックスの運動刺激シグナル受容と老化への関与 19<sup>th</sup> Scientific Meeting of the Japanese Society of Anti-Aging Medicine(口頭発表) 横浜 6.14-15, 2019
6. 中田 智史、島 猛、山下 由莉、平澤 恵理 C2C12 筋管細胞培養を用いた神経筋接合部モデル構築と解析の試み 日本筋学会第 5 回学術集会(ポスター発表) 東京, 8.2-3, 2019
7. Kerever A, Nagahara F, Keino-Masu K, Masu M, Toin van Kuppevelt T, Arikawa-Hirasawa E. Endosulfatases modify the heparan sulfate composition of fractones in the subventricular zone neurogenic niche. Proteoglycans2019(Poster) Kanazawa 8.29-9.3,2019
8. Kato K, Suzuki Y, Kerever A, Arikawa-Hirasawa E Oligodendrocyte cell line culture on decellularized brain tissue: a new

model to investigate cell/ECM  
interaction. Proteoglycans2019  
(Poster) Kanazawa 8.29-9.3,2019

9. Suzuki Y, Kato K, Toyoda M, Kerever A,  
Arikawa-Hirasawa E Chondroitin  
sulfate chain: a new marker for  
immature oligodendrocyte in the brain.  
Proteoglycans2019  
(Oral )Kanazawa8.29-9.3,2019
10. Tanaka T, Kerever A, Suzuki Y, Kato  
K, Toyoda M, F. Saito F, Suzuki F, Hioki  
H, Hirasawa E Investigating the  
effects of chondroitin sulfate on  
dendritic spines of pyramidal neurons  
Neuroscience meeting (Poster),  
Chicago USA Oct. 10-23 2019,  
Chicago USA

**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。