

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（総合）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希少性疾患 Schwartz-Jampel 症候群（SJS）の症例の発掘、調査、診断、蓄積を進めてきた。症状に基づく治療方法の開発や検証のための基盤とすべく、引き続き診断および診療の手引きを整備し発信する。診療領域を超えた調査により、機能完全欠損である Silverman-Handmaker type of dyssegmental dysplasia (DDSH) と連続的疾患スペクトラムを形成する可能性も見出した。

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、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、筋、骨軟骨病変の進行により ADL が著しく障害され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 SJS 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。また、パールカン分子異常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、パールカン機能完全欠損である Silverman-Handmaker type of dyssegmental dysplasia (DDSH) を含めた症例の発掘、調査、診断、蓄積を進めた。今後も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、継続的に症例蓄積と治療法開発の基盤を整備していく。

(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

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。これに基づき、神経内科学会承認のもと診療の手引きを作成した。加えて、小児期の患者をみることが多いとされる他の臨床領域（小児神経科、遺伝学、産婦人科、整形外科を想定）の研究者とも情報交換を行うことで、これまで SJS と診断されてこなかった患者の発掘が可能となった。実際、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）が新たに発掘された。これら症例の臨床像の解析に、これまで明らかにしてきたモデルマウスの解析結果を合わせ検証することで、SJS の発症、病態機序の予測やパールカン欠損に起因する疾患スペクトラムの提示を行い、治療開発のための基盤整備となるよう調査を進めた。

D：考察

本調査班で発掘したホモ接合例は、将来 iPS 細胞樹立などの手法を用いる研究班と協力して、治療の評価系を構築することなどに有用となると思われた。興奮異常を正常化する既知分子を検証し治療方法が検討されると期待される。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、診断および診療の

手引きを整備し発信していく。

E：結論

本調査研究班の成果により、パールカン欠損に起因する疾患スペクトラムの広がりが想定され、これまでの疾患分類を再検証する必要があると思われた。今後の本研究の課題と思われた。

F：健康危険情報

特記事項なし

G：研究発表

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 2019 65(1)39-42
doi: 10.14789/jmj.2019.65.
JM18-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 E, 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
- 6 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.
- 7 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.
- 8 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
- 9 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 Feb;34(2):143-147. doi: 10.1007/s00383-017-4181-5
- 10 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.* 2018 Feb;34(2):137-141. doi: 10.1007/s00383-017-4180-6.
- 11 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
- 12 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.
- 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 19th 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

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、

- 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) Kanazawa 8.29-9.3,2019
 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
 11. de Vega S, Kondo A, Suzuki M, Arikawa-Hirasawa E, Okada Y
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22-23日札幌
 12. 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
 13. 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
 14. 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
 15. 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
 16. 中田智史、山下由莉、秋葉星哉、平澤(有川)恵理 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ルカンの役割 平成29年8月4日第3回日本筋学会、東京
 17. 中田智史、町田修一、平澤恵理 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 平成29年6月16日 第49回日本結合組織学会 三重
 18. 須藤壘、厚澤雄二、服部俊治、水野一乗、中田智史、平澤恵理 「脱細胞化マウス筋-関節系の作成」平成29年6月16日 第49回日本結合組織学会 三重
 19. 吉村祐輔、曹叡智、鈴木佑治、オレリアン・ケレベール・平澤恵理 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 平成29年6月16日 第49回日本結合組織学会 三重
 20. Yamashita Y, Nakada S, Yoshihara T, Hattori N, Arikawa-Hirasawa E

Perlecan, a heparan sulfate
proteoglycan regulates metabolic
dynamics Kyoto JAPAN XXIII
world congress of neurology Sep 16-21
2017 Kyoto JAPAN 国内 (国際学会)

21. The role of perlecan in nNOS mediated
mechanotransduction in skeletal
muscle . Arikawa-Hirasawa E.
Nakada S, , Yamashita Y ,Hattori N
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

なし

2 : 実用新案登録

なし

3 : その他

なし