

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：山下由莉¹⁾、中田智史²⁾

1. 順天堂大学大学院医学研究科 老化・疾患生体制御学、神経学
2. 順天堂大学大学院スポーツ健康科学科 女性スポーツセンター

研究要旨

Schwartz-Jampel 症候群 (SJS) では、先行課題で発掘した重症例を含めた調査により、**variation** 例を含む多くの症例の発掘と蓄積を促進する。*HSPG2* 遺伝子変異によるパールカン機能完全欠損である重症例との移行例を調査し、パールカン遺伝子欠損疾患スペクトラムとしての連続性を検証する。さらに、得られた調査結果から作成する診療の手引きを小児神経領域や整形外科領域の専門医に向けて広報するため SJS 例の拾い上げのためのアルゴリズム作成の準備を行う。

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、筋症状と骨軟骨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。X線写真において、椎体不分離を観察する *dyssegmental dysplasia (DD)* の疾患群の中にパールカン変異例が存在するを考え、全国の主治医と連携を開始した。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。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、更なる患者発掘、調査のために、小児神経科、遺伝学、産婦人科、整形外科領域の医師、研究者と情報交換を拡大した。また、国際連携のためのネットワーク構築を行い、診断の手引きの英語、中国語への翻訳を行った。加えて、昨年度すでに発掘されているパールカン共通変異を有する3例に新規1例を加えた計4症例(ヘテロ接合か2症例、ホモ接合2症例)に対し、臨床データ解析を行うとともに、診断基準に基づきパールカンの分子学的診断も検討した。また、診断主項目である椎体不分離やミオトニアにおいても、診療科の専門領域や年齢により十分な検討がなされていないことが問題視された。非専門領域の医師にもわかりやすいような診療の手引きの作成に向け、年齢に応じた診察、検査項目を簡易化した概略図を作成した(R3年度に診療の手引きに添付予定)。その他、これまで当研究室で明らかになったモデルマウの解析結果や、細胞モデルを使った研究成果を合わせて、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、治療開発のための基盤となるように調査を進めた。

D : 考察

希少性疾患であるため、基礎研究からわかった情報も疾患のリスクとして共有することが必要であると考えられた。これらの情報の共有を目的とした診療の手引きを作成している

(令和3年度発表予定)。

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を元に、国内外の連携が加速し、情報交換による病態調査が可能になった。希少性疾患であるため、国際共同も重要と考えられた。

F : 健康危険情報

特記事項なし

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 Satoshi Nakada, Yuri Yamashita, Shuichi Machida, Yuko Miyagoe-Suzuki, Eri Arikawa-Hirasawa Perlecan facilitates neuronal nitric oxide synthase delocalization in denervation-Induced muscle atrophy Cells. 2020 Nov 23;9(11):2524 doi: 10.3390/cells9112524
- 2 平澤 恵理[有川], 山下 由莉 難治性疾患(難病)を学ぶ シュワルツ・ヤンペル症候群 遺伝子医学 10(3) 98 - 100 2020年7月

2 : 学会発表

1. 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 第43回日本分子生物学会 フォーラム: 骨格筋細胞研究がリードする新しい健康科学の分子生物学新基軸 第43回日本分子生物学会 12月

- 3日 横浜 神奈川 (ZOOM 開催)
2. 企画シンポジウム「細胞外マトリックスの情報とその読取りメカニズムによる細胞機能の制御と破綻」骨格筋メカノトランスダクション制御機構における細胞外マトリックスによる関与 第93回日本生化学会での企画シンポジウム2020年9月14日 横浜 (ZOOM 開催)
 3. 大野竜暉、オレリアン・ケレベール、平澤(有川)恵理 神経幹細胞分化におけるコンドロイチン硫酸プロテオグリカンの役割 第61回日本神経学会学術大会 岡山 2020年9月2日
 4. 田中貴大, オレリアン・ケレベール, 鈴木佑治, 加藤可那, 齋藤文仁, 鈴木秀典, 平澤恵理 三次元画像解析による自閉症モデルマウスの錐体細胞スパインでの形態異常第61回日本神経学会学術大会 岡山 2020年9月2日
 5. Aurelien Kerever Fumina Nagahara
Kazuko Keino-Masu Masayuki Masu
Toin van Kuppervelt Eri
Arikawa-Hirasawa The heparan sulfate composition of fractone changes with aging and is modified by endsulfatases in the subventricular zone neurogenic niche 第52回日本結合組織学会 名古屋 2020年9月19日 (ZOOM 開催)
 6. 加藤可那、鈴木佑治、オレリアン・ケレベール 平澤(有川)恵理 脱細胞脳組織上で3次元培養したOLP6と産生されるコンドロイチン硫酸の免疫染色パターン 第52回日本結合組織学会 名古屋 2020年9月19日 (ZOOM 開催)
 7. 中田智史、山下由莉、赤澤智宏、馬瀧洋、平澤(有川)恵理 SJSモデルマウス由来

初代筋管細胞培養を用いた疾患神経筋接合部モデル構築 第6回 日本筋学会
12月19日 (ZOOM 開催)

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。