

研究課題 わが国で発見された感覚障害を伴う家族性運動ニューロン病の海外学術調査と病態解明

研究期間 平成24年度 ~ 平成26年度

研究代表者 中川正法

研究分担者 出雲 周二 鹿児島大学・医歯学総合研究科・教授

梶 龍児 徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

高嶋 博 鹿児島大学・医歯学総合研究科・教授

滋賀 健介 京都府立医科大学・医学研究科・講師

研究の目的

われわれは沖縄県と滋賀県に多発する感覚障害を伴う常染色体優性遺伝の家族性運動ニューロン病 (hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominancy: HMSN-P) 家系を報告し、遺伝子座を第3染色体にマッピングした。最近、滋賀家系の剖検例にて、家族性筋萎縮性側索硬化症 (FALS) の原因遺伝子である OPTN 遺伝子産物が神経細胞に蓄積していることを明らかにした。過去3年間の海外学術調査にて、沖縄県出身日系ブラジル人 HMSN-P 家系の調査をサンパウロ大学神経内科と共同で行った。更に、米国ウイスコンシン州に HMSN-P 類似家系を見だし現地調査をおこなった。HMSN-P は、国内のみならず、世界中にひろく存在する可能性が高い。本研究では、1) 北米、南米、アジア諸国での HMSN-P 家系および類似家系の国際疫学調査、2) HMSN-P 患者の神経組織における家族性 ALS 関連遺伝子の分子病理学的検討、3) HMSN-P 遺伝子の解明、4) HMSN-P モデル動物、iPS 細胞の作成等による病態解明と治療法の開発を目的とする。

研究計画の概要

ブラジルにおける HMSN-P の疫学調査を行うために、サンパウロ大学神経内科 Marchiori 教授らの研究チームと協力して、ブラジル神経内科医と学術カンファレンスを行い、HMSN-P の臨床的、病理学的、分子遺伝学的特徴に関する最新の知見を共有する。その上でブラジルとわが国との HMSN-P の臨床症状、神経生理学的所見、神経病理学的所見等の類似点、相違点を詳細に検討する。同意を得られた家系については、遺伝子解析用の採血または口腔粘膜組織・唾液採取を行う。疫学調査は、カンファレンス参加医師からの紹介とアンケート調査の2つの方法で行う。アンケート調査は、ポルトガル語、スペイン語、英語の調査票を作成し、ブラジルの175医科大学を含めて、神経内科医が勤務している施設に郵送する。「HMSN-P 疑い患者あり」の回答があった施設に直接出向いて診察および電気生理学的検査を行う。また、診断のために腓腹神経生検を行う。

北米、韓国の HMSN-P 家系および類似家系の疫学調査についても、ブラジルと同様の方法でウイスコンシン医科大学神経内科 Collins 准教授らの研究チーム、韓国 Hallym 大学 Choi 教授ら協力して行う。

遺伝子解析は、第3染色体セントロメア領域を中心に解析を行う。候補遺伝子について、DNA シークエンス、遺伝子発現についての検討を行う。

HMSN-P 患者の病理解剖が行われた場合は、脊髄、後根神経節などの組織を中心に神経病理学的検討、TDP-43、OPTN、FUS などの ALS 関連蛋白を中心とする分子病理学的検討を行う。

研究協力者

京都工芸繊維大学応用生物学

山口政光教授

国立病院機構滋賀病院神経内科

前田憲吾医師

京都府立医科大学大学院医学研究科

能登裕一医師、小泉英貴医師(大学院生)

サンパウロ大学神経内科

Paulo Euripedes Marchiori 教授

Wisconsin 医科大学神経内科

Michel Collins 准教授

韓国 Hallym 大学

Eun-Kyoung Choi 教授

調査研究実施予定国

ブラジル、米国、韓国、ペルー、アルゼンチン、などの基幹病院を中心に調査する。