

論文審査の要旨

報告番号	総研第 494 号	学位申請者	田邊 肇
審査委員	主査	久保田 龍二	学位
	副査	熊本 一郎	副査
	副査	橋口 照人	副査
			博士 (医学)
			武田 泰生
			中村 雅之

Clinical and genetic features of Charcot-Marie-Tooth disease 2F and hereditary motor neuropathy 2B in Japan

(日本におけるシャルコー・マリー・トゥース病 2F 及び遺伝性運動ニューロパチー 2B の臨床的ならびに遺伝学的特徴)

Charcot-Marie-Tooth 病 (以下 CMT) は遺伝性の運動感覚性ポリニューロパチーの総称であり、原因遺伝子は現在までに 80 種以上が知られている。Heat shock protein beta-1 (HspB1) の由来遺伝子 *HSPB1* は、運動障害が目立ち、感覚障害が比較的軽度な CMT2F、純粹に運動障害のみを呈する hereditary motor neuropathy 2B (以下 HMN2B) の原因遺伝子として知られており、原則常染色体優性 (顕性) の遺伝形式を取る。今回学位申請者は、1030 症例を対象にマイクロアレイ法ならびに次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析により、CMT2F/HMN2B と診断し得た症例につき、その臨床的ならびに遺伝学的特徴を検討した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 1030 症例中 13 症例 (1.3%) に *HSPB1* 変異を検出し、これは既報告の検出頻度とほぼ同定度であった。病型別では、CMT2F を 7 家系、HMN2B を 6 家系に認めた。
- 2) 既知の遺伝子変異 (P39L, R127W, S135C, R140G, K141Q, T151I, P182A) を 12 家系で、病的意義不明の変異 (K123*) を 1 家系で同定した。
- 3) 発症年齢は 52.6 ± 11.9 歳 (mean \pm SD) と比較的高齢であり、平均罹病期間は CMT2F で 11.8 ± 8.6 年、HMN2B で 6.3 ± 5.8 年、CMT2F で有意に長かったが、いずれも過去の報告と同様であった。
- 4) 発症の男女比は 11:2 と男性優位であり、男性の方が重症化しやすい傾向がみられた。更に過去の論文をレビューし、本研究の家系も含めて、発症者の男女比が 67:26、非発症者の男女比が 73:78 と、男性優位に発症していることが判明した。
- 5) 耐糖能異常あるいは糖尿病が 13 例中 7 例と一般的な日本人の有病率よりも高率にみられた。

常染色体優性 (顕性) 疾患であるにも関わらず男女の発症率に差が生じる理由是不明だが、男女の下肢長差やヒラメ筋における *HspB1* の発現量の差が影響しており、女性は未発症でキャリアとなっている可能性が高いと考察した。また、耐糖能異常や糖尿病が高率に発症する点に関しては、一般的に Heat shock protein はインスリン抵抗性を改善させる作用を有するので、その関連遺伝子である *HSPB1* 変異を生じることにより、インスリン抵抗性が増す可能性が考えられた。

本研究により学位申請者らは大規模な包括的遺伝子解析を行い、本邦における CMT2F/HMN2B の臨床的ならびに遺伝学的特徴を明らかにした。

よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。