

論文審査の要旨

報告番号	総研第 597 号	学位申請者	谷口 雄大
審査委員	主査	橋口 照人	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	久保田 龍二	副査 中村 雅之
	副査	下堂 菌 恵	副査 武田 泰生

Genetic spectrum of Charcot-Marie-Tooth disease associated with myelin protein zero gene variants in Japan

(日本における myelin protein zero 遺伝子に関連するシャルコー・マリー・トゥース病の遺伝学的な広がり)

Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) は、遺伝性末梢神経障害の中で最も代表的な疾患である。CMT は正中神経運動神経伝導速度にて脱髄型と軸索型に分類されるが、myelin protein zero 遺伝子 (MPZ) 変異は脱髄型、軸索型 CMT の中で頻度が多い一方、MPZ 変異を持つ症例を対象とした大規模研究は限られている。そこで学位申請者らは CMT と診断された 1657 例を対象に、マイクロアレイ法や次世代シーケンサーを用いて CMT 既知遺伝子を解析し、マイクロアレイ法での偽陰性症例に対し全エクソーム解析を行い、MPZ 変異を検出した。得られた新規変異は当研究室のデータベースやコントロールデータベースとの比較、更にコンピューターを用いた変異の病原性解析 (In silico 解析)、分離比解析を行い、American Collage of Medical Genetics and Genomics (ACMG) standards and guideline に従い分類した。さらに、既報告の MPZ 病的変異を持つ症例と ACMG ガイドラインにて Likely pathogenic 以上の病原性が示唆される新規 MPZ 変異を持つ症例を対象として、発症年齢、電気生理学的分類、脳神経障害、クレアチンキナーゼ (CK) 値、髄液蛋白に着目し、MPZ 変異による CMT の臨床像を検討した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) CMT 1657 例中 85 名において MPZ 変異を同定した。
- 2) 既報告 23 変異を 64 症例、新規 17 変異を 21 症例に認めた。
- 3) 既報告変異については、日本と外国で頻度の多い変異に差異を認めた。
- 4) 新規 17 変異のうち 11 変異において ACMG ガイドラインにより病原性が示唆された。
- 5) 発症年齢と電気生理学的分類において、若年発症脱髄型、成人発症軸索型の症例が多かった。
- 6) 脳神経障害を 20 例 (25.9%) に認めた。
- 7) CK 上昇は成人発症者で多かった。
- 8) 髄液蛋白高値群では画像所見において脊椎疾患や神経根、馬尾腫大を認めた。

MPZ 既報告変異では日本と日本国外で頻度の分布に差があり、創始者効果や民族の差異等が影響している可能性を考慮した。病原性が示唆された新規変異の多くは MPZ タンパク細胞外領域に関連する変異であった。さらに、新規変異の中で複合ヘテロ接合性変異が示唆された症例を提示した。CMT における脳神経障害は稀であるが、MPZ 変異例では脳神経障害を伴う症例が比較的多い点を示し、CK 上昇例が成人発症者に多いことについては、成人発症例での軸索変性による脱神経が関与していることを考察した。髄液蛋白上昇例では脊椎疾患や神経根・馬尾腫大により髄液灌流や血液神経関門の障害が生じ、髄液蛋白上昇に寄与していることを示した。本研究により学位申請者らは本邦における MPZ 遺伝子変異を持つ CMT の遺伝的・臨床的特徴を明らかにした。この研究は今後の MPZ 変異を持つ CMT の診断、研究に多に貢献しうるものであり、学位論文として十分な価値を有するものと判定した。