



Charcot-Marie-Tooth病 (CMT) の分子疫学と新規原因遺伝子の発見



研究者所属・職名 : 医歯学域医学系・教授

ふりがな たかしま ひろし

氏名 : 高嶋 博

主な採択課題 :

- [基盤研究 \(B\) 「Charcot-Marie-Tooth病の分子遺伝学的アプローチによる病態解明」 \(2018-2020\)](#)

分野 : 脳神経内科、遺伝学

キーワード : ゲノム解析 / 遺伝子診断 / Charcot-Marie-Tooth病 / 分子疫学

課題

- **なぜこの研究をおこなったのか？ (研究の背景・目的)**

CMTは、遺伝的に末梢神経障害が起こる病気で、上下肢の運動障害や感覚異常になり、車椅子生活を余儀なくされることもある。CMTは80以上の遺伝子が同定され、膨大な解析が必要なため遺伝子診断は困難であった。しかし我々は最新の手法を常に開発し、包括的なCMTの診断法を実践してきた。本研究の目的は、正確で迅速な遺伝子診断の提供、本邦の分子疫学データの構築、同時にCMT病の新規原因遺伝子の同定を行い、治療法開発のためのブレイクスルーとなる病態解明のを行うことである。

- **研究するにあたっての苦労や工夫 (研究の手法)**

遺伝子診断でもっとも難しいところはゲノム解読後の膨大なシーケンス配列を得た後であり、遺伝子変異が多型なのか実際の病気に関わっているのかの判定である。それを解決するために我々は、信頼できる病的変異判定プログラムを開発した。また、数百名のエクソーム解析データから、新規のCMTの原因遺伝子を同定する別のプログラムも作成し、実際に3つの新規疾患原因遺伝子を発見した。

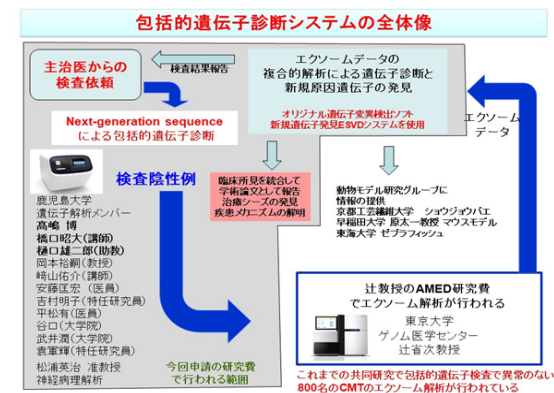


図1 遺伝子解析のイメージ

Charcot-Marie-Tooth病 (CMT) の分子疫学と新規原因遺伝子の発見

研究成果

- どんな成果がでたか？ どんな発見があったか？

CMTの遺伝子診断としては、2018年には、連続1005症例について世界で最も詳細に調べた包括的なCMT遺伝子診断の詳細な解析結果を報告したが、原因遺伝子別の頻度や臨床的な特徴について多方面から解析を行い、CMT研究全体を俯瞰するうえでの最も重要な報告のひとつとなっている。(JNNP 2018)

当科で開発した遺伝子解析プログラム (ESVDシステム) により、2016年にAR-CMT2Tの原因MMEを発見、2018年にはミトコンドリア関連遺伝子COA7が軸索型末梢神経障害を伴う小脳失調症 : SCAN3 (spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy 3) と命名し、その原因となることを突き止め、ショウジョウバエモデルの解析とともに報告した。難病の脊髄小脳変性症やCMTの新しいメカニズムのひとつが解明された。(Brain 2018) その他の新規遺伝子も発見した。

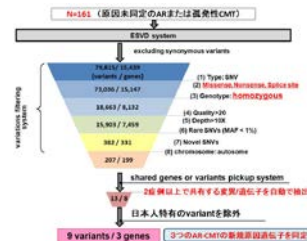


図3 新規の原因遺伝子の同定プロセスとその臨床像

ESVDシステムによる新規原因遺伝子の発見

Gene symbol	MME				Gene X		COA7	
	Exon	Intron	UTR	Other	Exon	Intron	UTR	Other
Protein	+	+	+	+	+	+	+	+
Phenomenon	Adult-onset axonal neuropathy				Sporadic ataxia Axonal neuropathy		Cerebellar ataxia neuropathy	

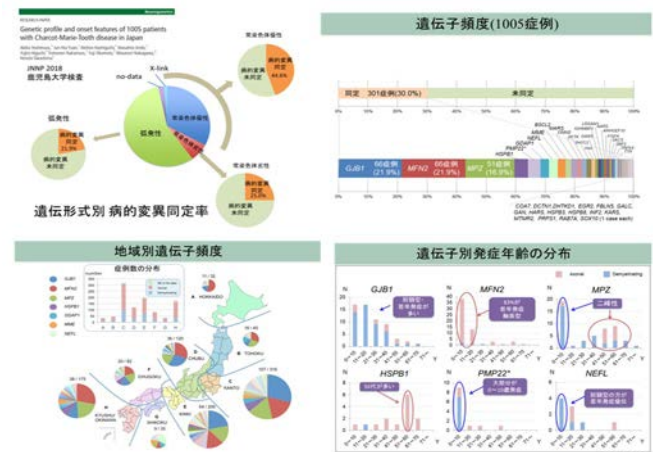


図2 世界最高レベルのCMT遺伝子診断結果

今後の展望

- 今後の展望・期待される効果

正確な遺伝子診断に基づいた、CMTの臨床像を分析して、今後の治療や治験を行う計画を立てる。
新しい原因遺伝子が判明したことから、ミトコンドリア関連の新しい機序が判明した。治療への挑戦が可能となった。