

Hereditary motor sensory neuropathy (HMSN) の広がり

中川 正法

(臨床神経, 49 : 950—952, 2009)

Key words : 遺伝性運動感覚ニューロパチー, 近位筋優位型, 第3染色体, 自律神経障害, 海外調査

遺伝性運動感覚ニューロパチー (HMSN)/Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) は, 一般的に四肢遠位部優位の筋萎縮・感覚障害を示すが, われわれは近位筋優位の筋力低下を示す常染色体優性遺伝の HMSN を HMSN with proximal dominance (HMSN-P) として報告した¹⁾. 本稿では, 近位筋優位の筋力低下を示す HMSN に関する最近の知見について概説する.

1) 第3染色体連鎖 HMSN-P

第3染色体に遺伝子座をもつ HMSN には, われわれが報告した HMSN-P (3q12-13), Dominant optic atrophy (3q28-29/OPA1), CMT2B (3q13-q22/RAB7), Hereditary sensory neuropathy with chronic cough (3p22-p24) などがある.

第3染色体連鎖 HMSN-P (MIM *604484) の研究は, 1985 年中原らが「沖縄本島に見られる感覚障害を伴う特異な神経原性筋萎縮症 9 例」を厚生省の研究班会議で報告したことに始まる. HMSN-P の臨床的特徴を一言でいえば「軽度の感覚障害をともなった ALS」といえる. 詳細な臨床的, 病理学的検討から, その特徴は, ①常染色体優性遺伝, ②成人発症の四肢近位筋優位の筋力低下, ③緩徐進行性(気管切開・人工呼吸器を必要とするばあいもある), ④有痛性筋痙攣, 線維束性収縮, ⑤深部腱反射の低下・消失, ⑥深部感覚障害を主とする感覚障害, ⑦電気生理学的に軸索優位の運動・感覚神経障害, Neuromyotonia, ⑧高 CK 値血症, ⑨脂質代謝異常症・耐糖能異常の合併, ⑩脊髄前角細胞・後根神経節細胞の脱落, 後索障害, 末梢神経有髄神経の著明な脱落である. 沖縄本島を中心に 100 名以上の HMSN-P 患者がいると推定されている. われわれは, 遺伝子連鎖解析および連鎖不平衡解析より, HMSN-P 遺伝子座を 3q12-13 領域に同定し, 現在, 遺伝子解析をおこなっている.

一方, 滋賀県における HMSN-P の報告は, 高橋ら²⁾, Maeda ら³⁾によりなされている. Maeda K, Kaji R らは, 滋賀県の HMSN-P 家系の遺伝子連鎖解析からその遺伝子座を 3q13.1 に同定し, 関西型 HMSN-P として報告した³⁾. 沖縄型と関西型 HMSN-P は, 臨床的にもきわめて類似しており, 同一の疾患である可能性が高い (Table 1, Fig. 1).

これらの報告とは別に, Maeda らは日系ブラジル移民の

HMSN-P 家系を報告した⁴⁾. 興味深いことに, その日系ブラジル人は「家族性 ALS の疑い」と診断されていた. したがって, HMSN-P は沖縄県, 滋賀県にかぎられた疾患ではなく, 世界中に存在する可能性がある. 1908 年から始まった沖縄移民の人口は, ブラジル約 13 万人, 米国約 8 万人, パルー約 4 万人, アルゼンチンなど他の南米諸国に約 4.5 万人である. したがって, 日系ブラジル人以外にも「家族性 ALS の疑い」と診断されている HMSN-P 日系移民患者が南米, 北米にいる可能性があり, 文部科学省科学研究費を受けて海外学術調査を予定している. 前述したように, 本症は臨床的に筋萎縮性側索硬化症, 脊髄性筋萎縮症と類似した疾患であり, その病態解明は本症のみならず運動ニューロン疾患の病態解明にも重要なインパクトを与えるものと考えている.

2) 第3染色体非連鎖 HMSN-P

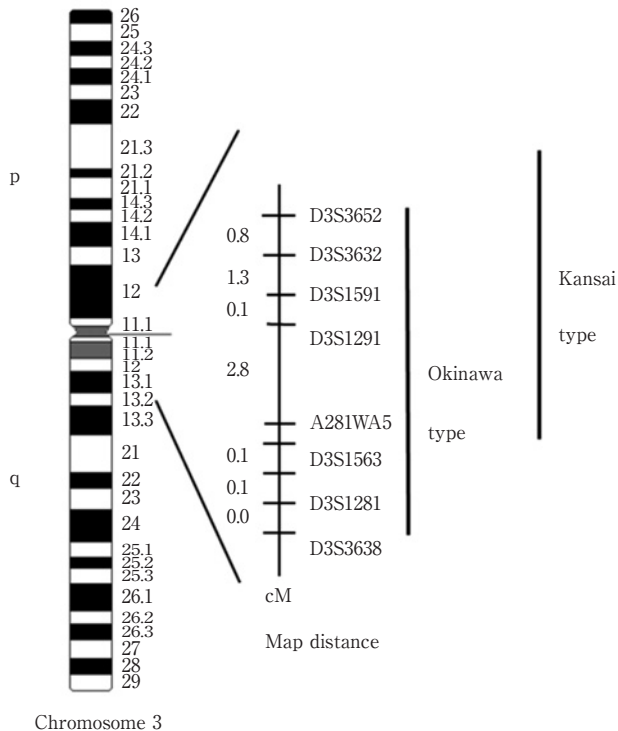
久留米大学の Miura S らは, 下肢近位筋優位の筋力低下, 感覚障害, 腱反射消失, 姿勢時振戦, 有痛性筋けいれん, CK 高値, 発作性空咳, 神経因性膀胱, 常染色体優性遺伝を示す家系の遺伝子連鎖解析をおこない, 第3染色体近傍には連鎖していないことを報告した⁵⁾. オーストラリアの Spring PJ らは, 慢性咳と胃食道逆流をともなう優性遺伝性感覚ニューロパチーの 2 家系の遺伝子連鎖解析をおこない, 3p22-p24 に連鎖していることを報告しているが⁶⁾, Miura らの家系は, この 3p22-p24 とも連鎖をみとめていない.

3) その他の近位筋優位型遺伝性ニューロパチー

Jędrzejowska らは, PMP22 重複と SMN1 exons 7 と 8 の欠失を合併したポーランド家系を報告している⁷⁾. 臨床的には, 脊髄性筋萎縮症の表現型に CMT の足変形を合併しており, 電気生理学的所見では近位筋の慢性神経原性変化と運動・感覚神経伝導検査での脱髄性変化を示している. このような合併は, 1/18,000,000 の確率でおこると推定される. Berciano らは, CMT1A の中には長期の経過とともに下肢近位筋の障害が著明になる例があることを指摘している⁸⁾.

Table 1 HMSN-P の臨床症状・病理所見の比較

| | 沖縄型 | 関西型 | Miura et al |
|-----------------|------------|------------|-------------|
| 遺伝形式 | AD | AD | AD |
| 発症年齢 (歳) | 39.2 ± 9.0 | 37.5 ± 8.0 | 21.2 ± 5.0 |
| 症状・経過 | | | |
| 緩徐進行性 | + | + | + |
| 近位筋優位の筋力低下 | + | + | + |
| 有痛性筋痙攣 | + | + | + |
| 病初期の線維束性収縮 | + | + | - |
| 深部腱反射の低下・消失 | + | + | + |
| 深部感覚障害をともなう感覚障害 | + | + | + |
| 発作性空咳・排尿障害 | - | - | + |
| 電気生理学的検査 | | | |
| 軸索優位の運動・感覚神経障害 | + | + | + |
| 末梢神経有髄神経の著明な脱落 | + | + | 未検 |
| 血清 CK 値の上昇 | + | + | + |
| 高脂血症, 耐糖能異常の合併 | + | + | - |
| 脊髄前角細胞, 後索障害 | + | + | 不明 |
| 疾患遺伝子座 | 3q12-13 | 3q13.1 | 不明 |



Chromosome 3

Fig. 1 HMSN-P 遺伝子は 3p11.2-3q13.1 領域にマッピングされる。

4) HMSN/CMT の治療

HMSN/CMT の治療法には、理学療法、手術療法、薬物治療がある。薬物療法の開発に関しては、(1) Neurotrophin-3 などの神経栄養因子、(2) プロゲステロンの拮抗薬・刺激薬、(3) アスコルビン酸、(4) クルクミン、ユビデカレノンなどの研究が進められている。アスコルビン酸に関しては、イタリ

ア、北米およびわが国 (UMIN000001535) で臨床試験が進行している。遺伝子治療としては、RNA 干渉, antisense oligonucleotides (ASO) などが有効である可能性がある。装具療法、外科治療、リハビリテーションも重要であるが、現時点ではそれらの治療に関する十分のエビデンスはない。生活上の工夫・注意としては、体重のコントロール、神経障害を悪化させる薬剤 (抗腫瘍薬など: http://www.charcot-marie-tooth.org/med_alert.php) を避けることが重要である⁹⁾。

5) HMSN/CMT の診断システム

HMSN/CMT の原因遺伝子は 40 種類以上報告されており、臨床病態との関係はきわめて複雑で臨床症状のみからでは遺伝子異常を推定することが困難となっている。高嶋、有村らは、Affimetrix 社 resequencing array システムによる遺伝子診断 DNA チップを開発した。このチップをもちいて、既知の 28 遺伝子と 11 の候補遺伝子のスクリーニングが可能である。正中神経の運動神経伝導速度 (MCV) が 38m/sec 以下であれば PMP22 のコピー数を FISH 法 (委託検査として保険適応あり) で検査し、重複/欠失がみとめられないばあいこの DNA チップによるスクリーニングの適応となる。当然のことながら、慎重な臨床診断とインフォームドコンセントを踏まえた上で遺伝子診断は行わなければならない。鹿児島大学 CMT 遺伝子診断申し込みメールアドレスは、cmtdiag@m3.kufm.kagoshima-u.ac.jpである。

まとめ

HMSN/CMT は、一般的には四肢遠位部から障害されるが、本稿で述べたように近位部優位に障害される一群が存在する。したがって、HMSN/CMT は“四肢遠位部の運動・感覚障害を示す疾患”という概念だけでは捉えられない広がり

を示している。最近, CMT 友の会 (<http://j-cmt.org/>) が結成されたが, 患者会とも協力して, HMSN/CMT への理解を広げるとともに, その病態解明と治療法の開発に取り組んでいきたい。

謝辞 : 本研究は, 鹿児島大学神経内科高嶋 博先生, 有村公良先生, 沖縄病院神経内科末原雅人先生, 滋賀病院神経内科前田憲吾先生, 徳島大学神経内科梶 龍児先生, 鹿児島大学難治性ウイルス研究センター出雲周二先生, Baylor 大学 Lupski 先生の研究グループおよび京都府立医大神経内科滋賀健介先生との共同研究であり, ここに深謝いたします。

文 献

- 1) Takashima H, Nakagawa M, Nakahara K, et al: A New Type of Hereditary Motor and Sensory Neuropathy linked to chromosome 3. *Ann Neurol* 1997; 41: 771—780
- 2) 高橋光雄, 三井良之, 依藤史郎ら : 滋賀県でみいだされた近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロパチーの臨床報告. *臨床神経* 2007 ; 47 : 571—576
- 3) Maeda K, Kaji R, Yasuno K, et al: Refinement of a locus for autosomal dominant hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominancy (HMSN-P) and genetic heterogeneity. *J Hum Genet* 2007; 52: 907—914
- 4) Maeda K, Sugiura M, Kato H, et al: Hereditary motor and sensory neuropathy (proximal dominant form, HMSN-P) among Brazilians of Japanese ancestry. *Clinic Neurol Neurosurg* 2007; 109: 830—832
- 5) Miura S, Shibata H, Kida H, et al: Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominancy in the lower extremities, urinary disturbance, and paroxysmal dry cough. *J Neurol Sci* 2008; 273: 88—92
- 6) Spring PJ, Kok C, Nicholson GA, et al: Autosomal dominant hereditary sensory neuropathy with chronic cough and gastro-oesophageal reflux: clinical features in two families linked to chromosome 3p22-p24. *Brain* 2005; 128: 2797—2810
- 7) Jędrzejowska M, Ryniewicz B, Kabzińska D, et al: A patient with both Charcot-Marie-Tooth disease (CMT 1A) and mild spinal muscular atrophy (SMA 3). *Neuromuscular Disorders* 2008; 18: 339—341
- 8) Berciano J, Gallardo E, A Garcí'a A, et al: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication with severe paresis of the proximal lower limb muscles: a long-term follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1169—1176
- 9) 中川正法, 滋賀健介 : Charcot-Marie-Tooth 病の治療の現状と展望. *神経内科* 2009 ; 70 : 366—372

Abstract

A wide spectrum of Hereditary Motor Sensory Neuropathy (HMSN)

Masanori Nakagawa, M.D.

Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine

Hereditary neuropathies are classified into HMSN/Charcot-Marie-Tooth disease (CMT), familial amyloid polyneuropathy (FAP), hereditary motor neuropathies (HMN) and hereditary sensory (and autonomic) neuropathies (HSAN). The clinical features of HMSN are generally characterized as distal dominant motor and sensory involvements. However, we have reported a novel HMSN with proximal dominancy (HMSN-P) originated in Okinawa and Shiga prefectures, Japan. The gene locus is located in the centromere region of chromosome 3. In 2008, a new family with the HMSN-P was reported from Brazilians of Japanese ancestry. This Brazilian family was initially diagnosed as having “a familial ALS”. The HMSN-P linked to ch.3 is not limited in Japan, but may be present in the worldwide. The overseas scientific research for the elucidation of the mechanism of HMSN-P supported by JSPS KAKENHI (21406026) is planning. Recently several other types of HMSN-P have been reported; HMSN-P with urinary disturbance and paroxysmal dry cough, a patient with both CMT 1A and mild spinal muscular atrophy and CMT1A with severe paresis of the proximal lower limb muscles. Therefore the clinical concept of HMSN is not limited as the disease with distal dominant motor sensory involvement. HMSN has the wider spectrum from distal to proximal and motor/sensory to autonomic neuropathies.

(*Clin Neurol*, 49: 950—952, 2009)

Key words: Hereditary Motor Sensory Neuropathy, Proximal dominancy, Chromosome 3, autonomic dysfunction, overseas research