

＜シンポジウム 11—1＞末梢神経障害の研究—最近の進歩—

遺伝性ニューロパチーの病態と治療

中川 正法

(臨床神経, 48 : 1019—1022, 2008)

Key words : 遺伝性ニューロパチー, アスコルビン酸, クルクミン, ハイスループット診断システム

遺伝性ニューロパチーの中でも, Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) は正中神経運動神経伝導速度 (MCV) 38m/sec を目安として脱髄型 CMT と軸索型 CMT に分けられる¹⁾. その中間に位置するものもあり, 中間型 (intermediate form) CMT と分類されている. 遺伝性ニューロパチーの原因遺伝子は 30 遺伝子以上報告されており, 同じ遺伝子でも脱髄型, 中間型, 軸索型のいずれの表現型をも示すばあいがある (Fig. 1)²⁾. 本稿では, CMT に関する最近の病態解明研究, 治療法, 診断システムについて概説する.

脱髄型 CMT

脱髄型 CMT は, 生下時より呼吸不全をしめす congenital hypomyelinating neuropathy (CHN) から, 比較的軽症の Hereditary Neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) まで多様であり, その原因遺伝子は, 髄鞘, 軸索, シュワン細胞などに広く分布している. 最近, ホスホイノシチド代謝異常と CMT4 との関連が注目されている³⁾.

ホスホイノシチド代謝異常と CMT4

ホスホイノシチドは小胞輸送に関連したシグナル伝達分子であり, これまでに myotubular myopathy と *MTM1*, CMT と *MTMR2*, *MTMR13/SBF2* との関連が報告されている. 最近, ホスホイノシチド代謝に関係する *FIG4* と *CMT4J* との関連が明らかとなった. CMT の自然発症モデルマウスである pale tremor mouse は, 中枢神経・末梢神経障害をきたすマウスである. このマウスは神経細胞内に空胞形成をみとめ, 空胞は LAMP-2 陽性であり, late endosome/lysosome であることが示唆される. Positional cloning により *fig4* のイントロン 18 に early transposon β が挿入されていることがわかった. *FIG4* は, PI3P と PI(3,5)P₂ の脱リン酸化, リン酸化に関与している分子である. このマウスでは末梢神経障害が明らかであることから, Baylor 大学 J. Lupski 研究室の CMT cohort のスクリーニングをおこない, 4 家系に *FIG4* の複合ヘテロ接合変異をみとめた. いずれの家系も SAC domain 内かその上流の null 変異と I41T との組み合わせであった. I41T は機能解析で partial loss of function mutation であることが示された. これまでの CMT4B1, CMT4B2 に加えて, 今回, CMT 4J がホスホイノシチド代謝に関連した *FIG4* の異常によるこ

とが明らかとなった (Fig. 2).

軸索型 CMT

軸索型 CMT においても多数の原因遺伝子が解明されている. 最近, ミトコンドリア関連遺伝子である *MFN2* と *GDAP1* による CMT2 の病態が注目されている. CMT2A の遺伝子座は 1 番染色体上にあり, 原因遺伝子としてごく近傍にある *KIF1 β* と *MFN2* が報告されている. CMT2A の多くは *MFN2* 変異によるものであり, *MFN2* 変異を示す CMT2A は, 10 歳以下発症の重障型と 10 歳以降発症の軽症型に分類される. 視神経萎縮や大脳白質病変を示す例もあり, ミトコンドリアの形態異常をみとめる. *MFN2* はミトコンドリア外膜に位置して, ミトコンドリアのトランスポートに関与している⁴⁾. CMT2 の約 25% が *MFN2* 変異によるものと推定されている. *GDAP1* はミトコンドリアの分裂に関与している遺伝子で, その変異により脱髄型, 軸索型いずれの表現型も示す⁵⁾. *MFN2* と *GDAP1* は両者ともミトコンドリア外膜に局在し, ミトコンドリアの融合と分裂に関与し, ミトコンドリアの数や形態調節に関与していると考えられている.

CMT の治療

アスコルビン酸と *PMP22* 重複 CMT (CMT1A)

CMT1A は *PMP22* 重複による疾患で CMT の中でもっとも頻度が高い. アスコルビン酸が CMT1A モデルマウスに有効であるとの報告があり注目されている⁶⁾. 難治性ニューロパチー研究班として臨床試験をおこなっている. 現在まで CMT1A20 例が本試験を終了しているが, 投与群では, 投与前に比較して右握力が有意に改善している. しかし, 左握力, CMT neuropathy score, 尺骨神経 CMAP, MCV には 2 群間で差はなかった. 現在, イタリアで 2 年間の二重盲検試験がおこなわれている. なお, 作用機序としては, アスコルビン酸が adenylate cyclase 活性抑制を介して, *PMP22* 発現を抑制するのではないかと推察されている.

クルクミンと *PMP22* 点変異 CMT

クルクミンは秋ウコンにふくまれる自然の黄色色素であり, カレー粉にも多くふくまれている. Dejerine-Sottas syn-

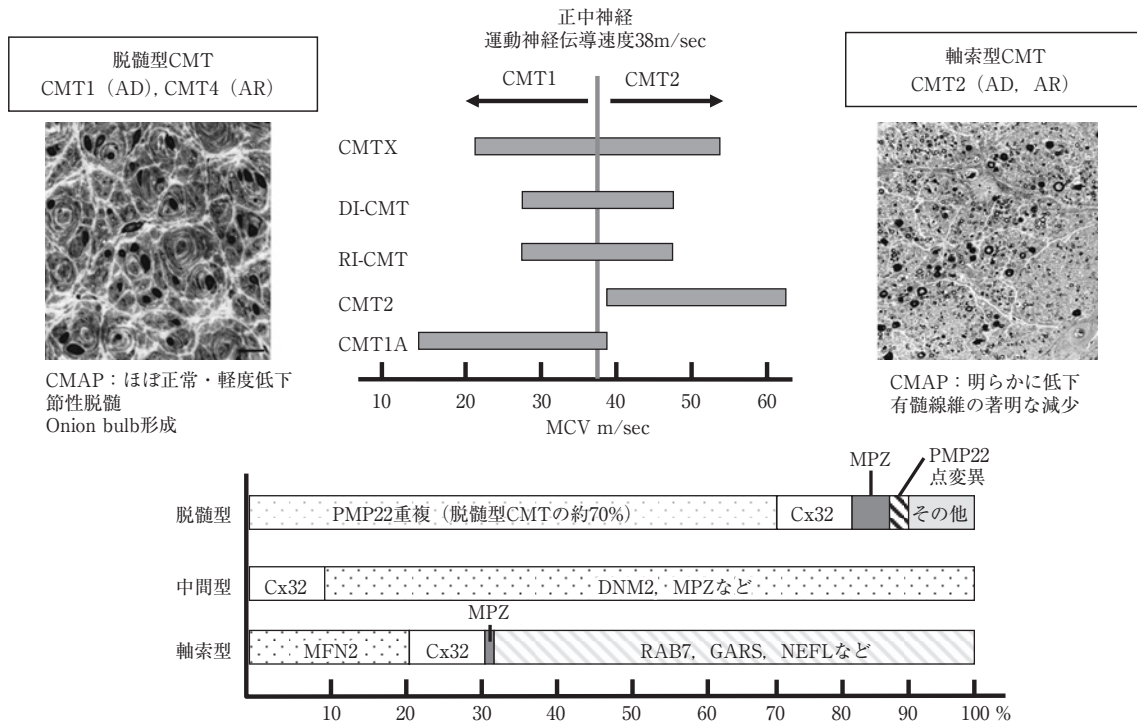


Fig. 1 Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) の分類と頻度

CMTは正中神経運動神経伝導速度 (MCV) 38m/secを目安として脱髄型CMTと軸索型CMTに分けられる。その中間に位置するものもあり、中間型 (intermediate form) CMTと分類されている。AD : autosomal dominant, AR : autosomal recessive, CMTX : X-linked CMT, DI-CMT : autosomal dominant intermediate form, RI-CMT : autosomal recessive intermediate form, CMAP : compound muscle action potential, MCV : motor conduction velocity, PMP22 : peripheral myelin protein 22, Cx32 : connexin 32, MPZ : myelin protein zero, DNМ2 : dynamin-2, MFN2 : Mitochondrial fusion protein mitofusin 2, RAB7 : Ras-associated protein RAB7, GARS : glycyl tRNA synthetase, NEFL : myelin protein zero. 下段の頻度図は文献2より引用改変。

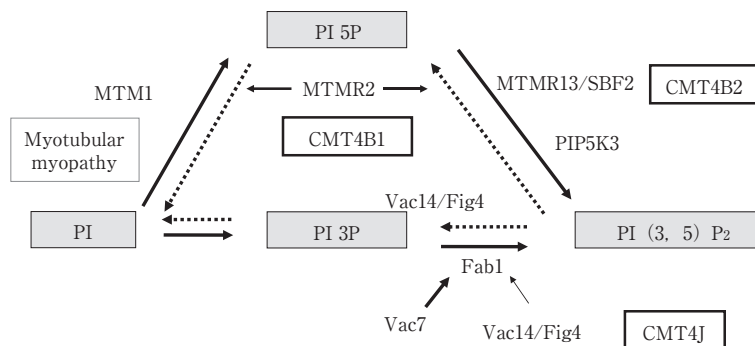


Fig. 2 ホスホイノシチド代謝とCMT

ホスホイノシチド代謝は末梢神経機能において重要な役割を果たしており、CMT4B, CMT4Jの病態に関与している。MTM1 : myotubularin, MTMR2 : myotubularin-related protein 2, MTMR13 : myotubularin-related protein 13, SBF2 : SET-binding factor 2, PI : phosphatidylinositol, PI3P : phosphatidylinositol-3-phosphate, PI5P : phosphatidylinositol-5-phosphate, PI (3, 5) P2 : phosphatidylinositol-3, 5-bisphosphate.

dromeやCHNなどの重症型のPMP22点変異では、dominant negative effectが推定されている。変異pmp22をもつ

trembler Jマウスの研究から、変異PMP22蛋白が小胞体 (ER) に停留して細胞膜に局在できず、ERストレス誘発性ア

ポトーシスをきたすと考えられている。Khajaviらは、クルクミンが変異 PMP22 蛋白を細胞膜へ解放し、変異 PMP22 発現によるアポトーシスを減少させることを報告した⁷⁾。動物レベルにおいてもクルクミンは容量依存的に運動機能を改善させている。病理学的にも、クルクミンは坐骨神経の軸索径を増加させ、シュワン細胞におけるアポトーシスを減少させている。以上の検討からクルクミンが *pmp22* 点変異マウスに有効であることが示された。ヒトの PMP22 点変異症例にもクルクミンの有効性が期待される。

新しい遺伝子診断システム

CMT の原因遺伝子は 30 種類以上であり、臨床病態との関係はきわめて複雑であり、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。厚生労働省科学研究費補助金事業として、Affimetrix 社 resequencing array システムによる遺伝子診断 DNA チップが開発された。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。コスト面においても従来法の 1/20 程度の費用でスクリーニングが可能である。正中神経 MCV が 38 m/sec 以下であれば PMP22 のコピー数を FISH 法（委託検査として可能）で検査し、重複/欠失がみとめられないばあいにはこの DNA チップによるスクリーニングの適応となるが、慎重な臨床診断を踏まえた上でおこなわなければならない。本システムの活用により、遺伝性ニューロパチーデータベースの構築、オーファンドラッグとしての治療法開発の推進が期待される。

謝辞：本研究は、鹿児島大学医学部神経内科高嶋 博先生、有村公良先生の研究グループ、京都府立医科大学神経内科滋賀健介先

生の研究グループ、Baylor 大学 Lupski 先生の研究グループとの共同研究であり、ここに深謝します。

文 献

- 1) 中川正法：遺伝性ニューロパチーの病態と治療。末梢神経 2007；18：1—13
- 2) Szigeti K, Nelis E, Lupski JR: Molecular diagnostics of Charcot-Marie-Tooth disease and related peripheral neuropathies. *Neuromolecular Med* 2006; 8: 243—254
- 3) Chow CY, Zhang Y, Dowling JJ, et al: Mutation of *FIG4* causes neurodegeneration in the pale tremor mouse and patients with CMT4J. *Nature* 2007; 448: 68—72
- 4) Baloh RH, Schmidt RE, Pestronk A, et al: Altered axonal mitochondrial transport in the pathogenesis of Charcot-Marie-Tooth disease from mitofusin 2 mutations. *J Neurosci* 2007; 27: 422—430
- 5) Niemann A, Ruegg M, La Padula V, et al: Ganglioside-induced differentiation associated protein 1 is a regulator of the mitochondrial network: new implications for Charcot-Marie-Tooth disease. *J Cell Biol* 2005; 170: 1067—1078
- 6) Passage E, Norreel JC, Noack-Fraissignes P, et al: Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Med* 2004; 10: 396—401
- 7) Khajavi M, Shiga K, Lupski JR, et al: Oral curcumin mitigates the clinical and neuropathologic phenotype of the Trembler-J mouse: a potential therapy for inherited neuropathy. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 438—453

Abstract**Hereditary neuropathy: recent advance**

Masanori Nakagawa, M.D.

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

Hereditary neuropathies are classified into Charcot-Marie-Tooth disease (CMT), familial amyloid polyneuropathy (FAP), hereditary motor neuropathies (HMN) and hereditary sensory (and autonomic) neuropathies (HSAN). CMTs are furthermore classified into demyelinating neuropathies (CMT1), axonal neuropathies (CMT2) and intermediate form. Duplication of PMP22 (CMT1A) accounts for about 70% of CMT1 and MFN2 mutations account for 25% of CMT2. Genes involved in phosphoinositide regulation cause CMT4; MTMR2 mutation in CMT4B1 and MTMR13/SBF2 mutation in CMT4B2. In addition to these genes, FIG4, which is a causative gene of pale tremor mouse, is newly identified as a gene for CMT4J. MFN2 and GDAP1 cause CMT2 or CMT4. These genes regulate mitochondrial fusion and fission. Altered axonal mitochondrial transport is suggested as the pathogenesis of the CMT. In animal model with pmp22 duplication, ascorbic acid seems to be effective to prevent disease progression. Nationwide trial of ascorbic acid therapy for CMT1A is now ongoing by the intractable neuropathy study group. Curcumin treatment educes apoptosis of cells that express PMP22 point mutation and partially mitigates the severe neuropathy phenotype of Trembler-J mouse model in a dose-dependent manner. Curcumin treatment may have a potential therapeutic role in CMT with PMP22 point mutation in humans. The high throughput system of diagnosis for CMT has been developed by employing a resequencing array system.

(Clin Neurol, 48: 1019—1022, 2008)

Key words: hereditary neuropathies, ascorbic acid, curcumin, high throughput diagnosis system
