

＜シンポジウム(3)-9-4＞感覚障害を伴う近位筋優位型神経原性筋萎縮症(HMSN-P)：  
疾患確立の歴史と分子病態

琉球型筋萎縮症 (HMSN-P) の病因遺伝子

石浦 浩之<sup>1)</sup> 辻 省次<sup>1)</sup>

要旨：近位筋優位運動感覚ニューロパチー (hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement; HMSN-P) は常染色体優性遺伝の，成人発症で緩徐進行性の近位筋優位の筋力低下，筋萎縮を主徴とする神経変性疾患である．連鎖解析の結果，第3番染色体の31 Mbにわたって，LODスコアが4を超える領域をみだし，さらにハプロタイプ解析をおこなうことで候補領域内に3.3 Mbの創始者ハプロタイプをみだし，これを最少候補領域と考えた．エクソーム解析の結果，*TRK-fused gene (TFG)* のc.854C>T, p.Pro285Leuをみだした．本変異は4家系の発症者全員でみとめられ，日本人対照者に存在しないこと，各種データベースに存在しないこと，ハプロタイプ解析から2つの独立した創始者が想定されたことより，*TFG*がHMSN-Pの原因遺伝子であると結論した．

(臨床神経 2013;53:1203-1205)

Key words：近位筋優位運動感覚ニューロパチー，HMSN-P，エクソーム解析，ハプロタイプ解析，*TRK-fused gene (TFG)*

はじめに

近位筋優位運動感覚ニューロパチー (hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement; HMSN-P) は常染色体優性遺伝の，成人発症で緩徐進行性の近位筋優位の筋力低下，筋萎縮を主徴とする神経変性疾患である<sup>1)</sup>．現在までの連鎖解析により，原因遺伝子座が第3番染色体長腕のセントロメア付近に存在することが示されているものの<sup>1)2)</sup>，原因遺伝子の同定はなされていなかった．われわれは，詳細な連鎖解析，ハプロタイプ解析による候補領域の絞りこみと大規模ゲノム配列解析を組み合わせることにより，原因遺伝子を同定することに成功した<sup>3)</sup>．

連鎖解析と候補領域の同定

すでに報告された関西出身の2つの大家系（発症者9名，非発症者14名<sup>2)</sup>と，新たにみいだされた沖縄出身の2家系（発症者4名，非発症者4名）を対象とした．Genome-wide Human SNP array 6.0 (Affymetrix) をもちいて高密度SNPタイピングをおこなった．パイプラインとしてSNP-HiLink<sup>4)</sup>をもちい，Allegro version 2<sup>5)</sup>によるパラメトリック多点連鎖解析をおこなった結果，第3番染色体の傍セントロメア領域において約31 MbにわたるLODスコアが4を超える領域をみだした．さらなる候補領域の絞りこみを目指し，次に，SNPデータをもとにハプロタイプ解析をおこなった．関西出身の2家系をもちいたハプロタイプ解析では，31 Mbの領

域内で同一ハプロタイプをみとめ，これ以上の絞りこみをおこなうことはできなかったが，沖縄出身の一見血縁関係のない2家系における創始者ハプロタイプを共有すると仮定したハプロタイプ解析をおこなうことで<sup>6)7)</sup>，候補領域内に3.3 Mbの共通ハプロタイプをみだした．以上の結果より，第3番染色体長腕側に存在するこの3.3 Mbの領域を最少候補領域と考えた．

エクソーム解析による *TFG* 変異の同定

次に発症者一名に対してSequence Capture Human Exome 2.1M Array (Nimblegen) をもちいてエキソンキャプチャーをおこない，GAIIX (Illumina)，SOLiD4 (Life Technologies) をもちいてエクソーム解析をおこなった．エクソーム解析により201,223個のvariationがみとめられた．うち，エクソン・スプライス部位に存在するものが14,316個，3.3 Mbの最少候補領域内に存在するものが11個と絞りこまれ，新規のアミノ酸置換をとまなう変異として唯一みいだされた変異が*TRK-fused gene (TFG)* のc.854C>T, p.Pro285Leuであった (Table 1)．*TFG* 遺伝子の全エクソンの解析を他の家系でもおこなったところ，4家系の発症者全員で同一のp.Pro285Leu変異がみとめられた．本変異は非発症者にはみとめず，共分離が確認された．本変異は日本人対照者482名に存在しないこと，Exome Variant ServerやdbSNPなど各種データベースに存在しないこと，*TFG* タンパクの285番目のプロリンは進化的に保存されていることから病的と考えられた．また，エクソーム解析で解析しきれなかった最少候補領域内のエク

<sup>1)</sup> 東京大学神経内科 [〒113-8655 東京都文京区本郷7丁目3-1]  
(受付日：2013年5月31日)

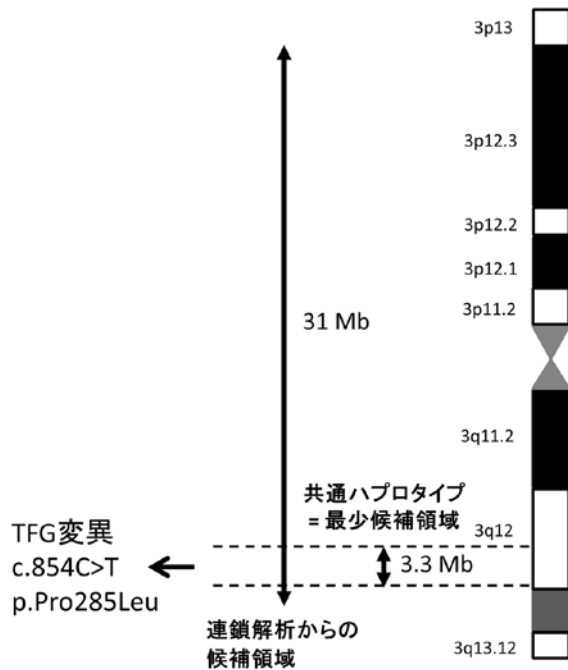


Fig. 1 最少候補領域の同定.

連鎖解析では第3番染色体セントロメア傍セントロメア領域に31 Mbの候補領域をみとめた。ハプロタイプ解析をおこなうことで、その中から3.3 Mbの最少候補領域にまで絞りこんだことがTFG変異の同定につながった。

ソンについては直接塩基配列決定法による解析を加え、TFGの他には明らかな変異をみいださなかったことと、ハプロタイプ解析から、関西出身の家系のハプロタイプと沖縄出身の家系のハプロタイプはことなることが示唆され、2回の独立した同じ部位の変異によって同疾患がひきおこされたことが想定されたことは、TFGがHMSN-Pの原因遺伝子であることを支持すると考えられた。以上のことより、TFGがHMSN-Pの原因遺伝子であると結論した<sup>3)</sup>。

### HMSN-P 研究のこれから

今回、TFGがHMSN-Pの原因遺伝子として同定された。TFGは小胞体のexit siteに存在し、COPII-coated vesicleの輸送に関与するとの報告がある<sup>8)</sup>。ALS2 (ALS2/alsin), ALS8 (VAPB), CMT4J (FIG4) などにおいても小胞輸送と運動ニューロン変性の関与が指摘されており、TFGは細胞内輸送と運動ニューロン変性をつなぐ鍵となる分子の可能性があり、今後病態解明と治療法開発のため、変異TFGが運動

Table 1 エクソーム解析によってみいだされた variant と絞りこみによる TFG 変異の同定.

エクソーム解析	変異の数.
検出された全 variant	201,223
エクソン・スプライス部位	14,316
3.3 Mb の候補領域内	11
データベースに存在しない新規変異	1

(TFG c.854C>T 変異)

ニューロン変性をひきおこすメカニズムについて、さらなる検討が必要である。

謝辞：本研究は、徳島大学 梶 龍児先生をはじめとした多くの先生方との共同研究であり、ここに深謝いたします。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

### 文 献

- 1) Takashima H, Nakagawa M, Nakahara K, et al. New type of hereditary motor and sensory neuropathy linked to chromosome 3. *Ann Neurol* 1997;41:771-780.
- 2) 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.
- 3) Ishiura H, Sako W, Yoshida M, et al. The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement. *Am J Hum Genet* 2012;91:320-329.
- 4) Fukuda Y, Nakahara Y, Date H, et al. SNP HiTLink: a high-throughput linkage analysis system employing dense SNP data. *BMC Bioinformatics* 2009;10:121.
- 5) Gudbjartsson DF, Thorvaldsson T, Kong A, et al. Allegro version 2. *Nat Genet* 2005; 37:1015-1016.
- 6) Miyazawa H, Kato M, Awata T, et al. Homozygosity haplotype allows a genomewide search for the autosomal segments shared among patients. *Am J Hum Genet* 2007;80:1090-1092.
- 7) Taira M, Ishiura H, Mitsui J, et al. Clinical features and haplotype analysis of newly identified Japanese patients with gelsolin-related familial amyloidosis of Finnish type. *Neurogenetics* 2012;13:237-243.
- 8) Witte K, Schuh AL, Hegermann J, et al. TFG-1 function in protein secretion and oncogenesis *Nat Cell Biol* 2011;13:550-558.

**Abstract****Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P) is caused by a mutation in TFG**Hiroyuki Ishiura, M.D. Ph.D.<sup>1)</sup> and Shoji Tsuji, M.D, Ph.D.<sup>1)</sup><sup>1)</sup>Department of Neurology, The University of Tokyo

Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P) is an autosomal dominant neurodegenerative disease characterized by proximal predominant weakness and muscle atrophy accompanied by distal sensory disturbance. Linkage analysis using 4 families identified a region on chromosome 3 showing a LOD score exceeding 4. Further refinement of candidate region was performed by haplotype analysis using high-density SNP data, resulting in a minimum candidate region spanning 3.3 Mb. Exome analysis of an HMSN-P patient revealed a mutation (c.854C>T, p.Pro285Leu) in *TRK-fused gene (TFG)*. The identical mutation was found in the four families, which cosegregated with the disease. The mutation was neither found in Japanese control subjects nor public databases. Detailed haplotype analysis suggested two independent origins of the mutation. These findings indicate that the mutation in TFG causes HMSN-P.

(Clin Neurol 2013;53:1203-1205)

**Key words:** hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement, HMSN-P, exome analysis, haplotype analysis, TRK-fused gene (TFG)

---