

## 三重県 ALS/FTD 患者における C9orf72 遺伝子変異

分担者：

とみやまひろゆき  
富山弘幸<sup>1),2)</sup>

順天堂大学脳神経内科<sup>1)</sup>，順天堂大学神経変性疾患病態治療探索講座<sup>2)</sup>

共同報告者：

ないとうゆたか おおがきこうたろう  
内藤 寛<sup>3),4)</sup>，大垣光太郎<sup>1)</sup>，  
りげんてつ ふなやままなぶ たむらあさこ たにくちあきら ささきりょうげん  
李元哲<sup>5)</sup>，船山学<sup>1),5)</sup>，田村麻子<sup>4)</sup>，谷口彰<sup>4)</sup>，佐々木良元<sup>4)</sup>，  
はつりのぶたか くずはらしげき こくぼやすまさ  
服部信孝<sup>1),2),5)</sup>，葛原茂樹<sup>6)</sup>，小久保康昌<sup>4)</sup>

伊勢赤十字病院神経内科<sup>3)</sup>，三重大学神経内科<sup>4)</sup>，  
順天堂大学老人性疾患・病態治療研究センター<sup>5)</sup>，  
鈴鹿医療科学大学保健衛生学部<sup>6)</sup>

### 研究要旨

三重県 ALS/FTD (Amyotrophic Lateral Sclerosis / Frontotemporal Dementia)における C9orf72 遺伝子変異の意義を明らかにすることを目指し、C9orf72 遺伝子変異（イントロン 1 の GGGGCC 繰り返し配列の伸長）の 1 家系の患者の臨床的、遺伝学的意義を、他地域の ALS/FTD 患者および三重県南部に多発する家族性認知症-パーキンソン症候群患者と比較しつつ検討した。

本家系は、三重県北部亀山市出身の ALS 患者 1 名を発端者とし、その同胞に Primary Progressive Aphasia (PPA) を合併していることが後にわかり、同じ遺伝子変異によることが判明した家系であった。その同胞間で臨床像は全く異なり、本 ALS 患者に PPA の合併はなく、また本 PPA 患者に ALS の臨床所見は全く認めなかった。今回の結果から、一見孤発例とみられる症例や、異なる疾患の偶然的合併に見える家系においても C9orf72 遺伝子変異が認められることがある、ということが示された。C9orf72 変異による ALS/FTD は ALS/PDC (Parkinsonism-Dementia Complex) と overlap した症候も認めるが、これまでに既報告の臨床像、病理像を考えると異なる疾患群ではないかと考えられた。

C9orf72 遺伝子変異は白人の創始者効果によって広がったりスクアレルによることがわかっており、ALS、認知症、パーキンソニズムの原因や遺伝的背景となり得ると考えられてきている。三重県南部においては、ALS、FTD、パーキンソニズム症例が地域特異性ももちつつ集積しており、事実古座川地域の ALS 症例において C9orf72 遺伝子変異が複数例で同定されている。さらにその広がり、遺伝的背景を明らかにするため、単なる認知症症例や失語症、パーキンソニズムなどを呈する神経変性疾患においても、疫学調査とともに本遺伝子変異についての検討が望まれる。

## A. 研究目的

三重県 ALS/FTD (Amyotrophic Lateral Sclerosis / Frontotemporal Dementia)における *C9orf72* 遺伝子変異の意義を明らかにし、三重県南部に多発する家族性認知症-パーキンソン症候群との臨床的、遺伝的関連について検討する。

## B. 研究方法

我々は発端者である三重県北部亀山市出身の ALS 患者 1 名、そしてその同胞で Primary Progressive Aphasia (PPA)患者 1 名からなる *C9orf72* 遺伝子変異 (イントロン 1 の GGGGCC 繰り返し配列の伸長) の 1 家系を経験した。その患者の臨床的、遺伝学的意義を検討するとともに、他地域の ALS/FTD 患者および三重県南部に多発する家族性認知症-パーキンソン症候群患者との比較検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究では個人の遺伝情報を取り扱うので、DNA, RNA 検体採取にあたっては研究対象者、研究協力者の不利益・危険性が排除されるよう説明と同意を得た。研究者は個々人の特定ができないように配慮するとともに、得られた個人情報については人権擁護のため法令等を遵守のうえ厳重に管理し、漏洩等のないように十分注意して遺伝子解析、研究を遂行した。これらは倫理委員会の承認に基づいた。

## C. 研究結果

発端者は 65 歳発症の下位運動ニューロン徴候を主体とする、当初家族歴のない孤発性 ALS と考えられていたが、*C9orf72* 遺伝子変異が同定されたことをきっかけに同胞が 57 歳発症の PPA 患者であることが判明し、遺伝子検査を行ったところ同変異を認めた。その同胞間で臨床像は全く異なっており、本 ALS 患者は軽度の認知機能障害と前頭葉機能の低下を認めたものの PPA の合併はなく、また本 PPA 患者に上位下位運動ニューロン徴

候などの ALS の臨床所見は全く認めなかった。

これら *C9orf72* 遺伝子変異症例の臨床所見としては、認知機能障害、運動ニューロン徴候など ALS/PDC (parkinsonism-dementia complex) と overlap した症候も認めたが、ALS/PDC と全てで共通しているわけではなかった。

## D. 考察

今回の結果から、一見孤発例とみられる症例や、異なる疾患の偶然の合併にみえる家系においても *C9orf72* 遺伝子変異が認められることがある、という教訓が得られた。

*C9orf72* 遺伝子変異症例は ALS/PDC (parkinsonism-dementia complex) と overlap した症候も多いものの、これまで報告されている臨床像、病理像を考えると、少なくとも穂原地区の ALS/PDC とは異なる疾患群ではないかと考えられた。

*C9orf72* 遺伝子変異は白人 (フィンランド人) の創始者効果によって広がったリスクアレルによることがわかっており、ALS、認知症、パーキンソニズムの原因や遺伝的背景となり得ると考えられてきている。実際、本家系の発症者 2 名もフィンランド人からの共通リスクハプロタイプを持っていたと考えられた。三重県南部においては、ALS、FTD、パーキンソニズム症例が地域特異性ももちつつ集積しており、事実古座川地域の ALS 症例において *C9orf72* 遺伝子変異が複数例で同定されている。さらにその広がり、遺伝的背景を明らかにするため、単なる認知症症例や失語症、パーキンソニズムなどを呈する神経変性疾患においても、疫学調査とともに本遺伝子変異についての検討が望まれる。

## E. 結論

*C9orf72* 遺伝子変異をもつ三重県 ALS/FTD 患者において、他地域の ALS/FTD 患者および三重県南部に多発する家族性認知症-パーキンソン症候群との臨床的、遺伝的関連について検討した。

*C9orf72* 遺伝子変異は ALS の原因遺伝子として欧米で頻度が高いことが報告されているが、ALS のみならず認知症や失語症などを呈する神経変性疾患においても病態解明から治療法の開発に繋がる可能性のある重要な遺伝子であるといえる。本邦、特に本研究班においても、*C9orf72* 遺伝子変異がどのように孤発性も含む神経変性疾患の発症機序に関与しているのか、さらなる疫学的、分子遺伝学的、病理学的検討が期待される。

## F.健康危険情報

特になし

## G.研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ogaki K, Li Y, Atsuta N, Tomiyama H, Funayama M, Watanabe H, Nakamura R, Yoshino H, Yato S, Tamura A, Naito Y, Taniguchi A, Fujita K, Izumi Y, Kaji R, Hattori N, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research (JaCALS). Analysis of *C9orf72* repeat expansion in 563 Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2012;33:2527.e11-6.
- 2) Ando M, Funayama M, Li Y, Kashihara K, Murakami Y, Ishizu N, Toyoda C, Noguchi K, Hashimoto T, Nakano N, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ogaki K, Yamashita C, Yoshino H, Hatano T, Tomiyama H, Hattori N. *VPS35* mutation in Japanese patients with typical Parkinson disease. *Mov Disord* 2012;27:1413-7.
- 3) Ogaki K, Li Y, Takanashi M, Ishikawa K, Kobayashi T, Nonaka T, Hasegawa M, Kishi M, Yoshino H, Funayama M, Tsukamoto T, Shioya K, Yokochi M, Imai H, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Tomiyama H, Hattori N. Analyses of the *MAPT*, *PGRN*, and *C9orf72* mutations in Japanese patients with FTL, PSP, and CBS.

*Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:15-20.

- 4) 富山弘幸 .パーキンソン病の発症に遺伝子の関与はあるのか？ : あなたも名医！パーキンソン病 Q&A version 2 . 日本医事新報 *jmed mook* 第 23 号 2012;23:17-24.

### 2.学会発表

- 1) H. Tomiyama, H. Yoshino, K. Ogaki, L. Li, C. Yamashita, Y. Li, M. Funayama, R. Sasaki, Y. Kokubo, S. Kuzuhara, and N. Hattori. Mutation analysis for *PLA2G6* in patients with Parkinson's disease / frontotemporal type of dementia. (17 Jun, 2012. Movement Disorders, Dublin, Ireland)
- 2) H. Tomiyama, C. Yamashita, R. Sasaki, Y. Li, M. Funayama, N. Hattori, S. Kuzuhara, and Y. Kokubo. No association between *ATXN2 (SCA2)* CAG repeat expansion and amyotrophic lateral sclerosis /parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula, Japan. (7 Nov, 2012. The American Society of Human Genetics, ASHG 62nd Annual Meeting. San Francisco, USA)

## H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

- 1.特許取得：なし
- 2.実用新案登録：なし
- 3.その他：特になし