

## 紀伊筋萎縮性側索硬化症・パーキンソン認知症複合（ALS/PDC）の 疾患遺伝子の探索

石浦浩之<sup>1)</sup>、三井純<sup>1)</sup>、Budrul Ahsan<sup>1)</sup>、福田陽子<sup>1)</sup>、後藤順<sup>1)</sup>、辻省次<sup>1)</sup>  
小久保康昌<sup>2)</sup>、葛原茂樹<sup>3)</sup>  
日笠幸一郎<sup>4)</sup>、吉村淳<sup>4)</sup>、土井晃一郎<sup>4)</sup>、森下真一<sup>4)</sup>  
原賢寿<sup>5)</sup>、西澤正豊<sup>5)</sup>、桑野良三<sup>5)</sup>  
豊田敦<sup>6)</sup>、藤山秋佐夫<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup> 東京大学神経内科、<sup>2)</sup> 三重大学神経内科、<sup>3)</sup> 鈴鹿医療科学大学保健衛生学部、  
<sup>4)</sup> 東京大学新領域創成科学研究科、<sup>5)</sup> 新潟大学脳研究所、<sup>6)</sup> 国立遺伝学研究所

### 研究要旨

新たな家系に関する情報をもとに、連鎖解析を update した。また、大家系に属する 2 名の全ゲノム配列解析を追加で施行した。本疾患の遺伝学的な特性を考慮に入れた連鎖解析と、全ゲノム配列解析の結果から、ALS/PDC の発症にかかわる遺伝子の同定を引き続き試みていく。

### A. 研究目的

紀伊 ALS/PDC は、運動ニューロン症状に加えパーキンソニズム、認知症を伴い、病理学的に広範な tau の沈着を認める特徴的な疾患である。家族集積性が認められ、遺伝学的素因が強く発症に関わると推定される。現在まで多数の発症者を認める大家系の存在が知られているが、遺伝形式の点からは常染色体優性遺伝が示唆されるものの不完全浸透の可能性があること、さらには、近親婚が多く含まれていることから、常染色体劣性遺伝の可能性も排除できないことなど、遺伝形式が必ずしも明確でない。さらに、高齢発症であり、他の原因による類似疾患の混入 (phenocopy) の存在を完全には除外できず、単一遺伝子疾患にもとづくパラメトリック連鎖解析で結論を得ることが困難であった。また、大家系に属する剖検例 2 例に加えて、大家系には属していないが、病理

学的に診断が確定した症例 5 例の合計 7 例について全ゲノム配列解析を行ったものの、全例に共通する新規非同義置換は認めていない。

本年は、多発大家系に着目し、連鎖解析の進め方についての再検討を行うとともに、本家系に属する 2 名の発症者についてさらに全ゲノム配列解析を追加した。

### B. 研究方法

大家系（発症者 9 名、非発症者 25 名）については以前の研究でマイクロサテライトマーカーを用いて遺伝子型が決定されている。パラメトリック二点解析（浸透率 90% の不完全浸透優性遺伝モデル、disease allele frequency 1%、phenocopy 3%）を行った。さらに、本疾患の遺伝子座の絞り込みを進める上で最適と考えられる連鎖解析のアプローチについて検討をした。

また、本家系に属する 2 名の末梢血由来の

genomic DNA について、HiSeq2000 (Illumina) を用いて全ゲノム配列解析を行った。

(倫理面への配慮)

東京大学、三重大学において倫理申請を行い承認された研究である。

## C. 研究結果

大家系に属する2名の married-in の発症者に関して姉妹であるという知見が得られ、連鎖解析を計算しなおし、いくつか LOD スコアが上昇したり下降したりするマーカーを見出した。また、affected-persons-only method を用いた解析では、新たに LOD スコアが 2.8 となるマーカーを認め、さらなる確認を行う必要があると考えられた。

追加で施行された2名の全ゲノム配列解析については、シーケンスは終了し、現在情報解析を行っている。

## D. 考察

家系構造に関する追加データにより、連鎖解析を update した。しかしながら、パラメトリック連鎖解析では、phenocopy や低浸透、genetic heterogeneity の影響を強く受けるため、結果の解釈については慎重になるべきであり、確認を行っていく必要があると考えられた。

同一家系に属する発症者については共通する variant を持つ可能性が高いと考えられるため、大家系の発症者2名について全ゲノム配列解析を追加した。これにより、疾患に関連した variant をできる可能性があると考えている。通常の一塩基置換などでは結論がつかない可能性もあり、structural variant や repeat expansion など、次世代シーケンサーで検出困難な variant の検出も積極的に検討していく必要があると考えられる。

## E. 結論

本疾患の遺伝学的な特性を考慮に入れた連鎖解析と全ゲノム配列解析を行うことで、引き続き ALS/PDC の発症にかかわる遺伝因子を探索する。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Ishiura H, Takahashi Y, Mitsui J, Yoshida S, Kihira T, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ranum LP, Tamaoki T, Ichikawa Y, Date H, Goto J, Tsuji S. C9ORF72 repeat expansion in amyotrophic lateral sclerosis in the Kii peninsula of Japan. *Arch Neurol* 2012;69:1154-8.

Majounie E, Renton AE, Mok K, Dopper EG, Waite A, Rollinson S, Chiò A, Restagno G, Nicolaou N, Simon-Sanchez J, van Swieten JC, Abramzon Y, Johnson JO, Sendtner M, Pamphelet R, Orrell RW, Mead S, Sidle KC, Houlden H, Rohrer JD, Morrison KE, Pall H, Talbot K, Ansorge O; Chromosome 9-ALS/FTD Consortium; French research network on FTL/FTLD/ALS; ITALSGEN Consortium, Hernandez DG, Arepalli S, Sabatelli M, Mora G, Corbo M, Giannini F, Calvo A, Englund E, Borghero G, Floris GL, Remes AM, Laaksovirta H, McCluskey L, Trojanowski JQ, Van Deerlin VM, Schellenberg GD, Nalls MA, Drory VE, Lu CS, Yeh TH, Ishiura H, Takahashi Y, Tsuji S, Le Ber I, Brice A, Drepper C, Williams N, Kirby J, Shaw P, Hardy J, Tienari PJ, Heutink P, Morris HR, Pickering-Brown S, Traynor BJ. Frequency of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2012;11:323-30.

Naruse H, Takahashi Y, Kihira T, Yoshida S, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ishiura H, Amagasa M, Murayama S, Tsuji S, Goto J. Mutational analysis of familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis with OPTN mutations in

Japanese population. *Amyotroph Lateral Scler*  
2012;13:562-6.

## **2.学会発表**

石浦浩之、小久保康昌、三井純、福田陽子、日笠幸一郎、吉村淳、斉藤太郎、森下真一、豊田敦、原賢寿、西澤正豊、葛原茂樹、後藤順、辻省次。紀伊筋萎縮性側索硬化症・パーキンソニズム認知症複合（ALS/PDC）の全ゲノム配列解析による疾患遺伝子の探索。日本神経学会学術大会、2012年5月、東京。

## **H.知的所有権の取得状況（予定を含む）**

### 1.特許取得

特になし

### 2.実用新案登録

特になし

### 3.その他

特になし