

## 日本人 ALS における *TFG* 遺伝子変異の解析

|       |    |      |    |             |
|-------|----|------|----|-------------|
| 研究分担者 | 氏名 | 中野今治 | 所属 | 東京都立神経病院    |
| 研究協力者 | 氏名 | 森田光哉 | 所属 | 自治医科大学 神経内科 |
|       | 氏名 | 瓦井俊孝 | 所属 | 徳島大学 神経内科   |
|       | 氏名 | 梶 龍児 | 所属 | 徳島大学 神経内科   |

### 研究要旨

Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMNS-P)は、広範な線維束性収縮と、近位部優位の麻痺と筋萎縮、四肢末梢の感覚障害を主徴とする常染色体優性の遺伝性疾患であり、2012 年に原因遺伝子 *TFG* (*TRK-fused gene*)が同定された。従来 HMNS-P と ALS の異同については議論があり、これらの病態が類似している可能性も指摘されてきた。さらに *TFG* 遺伝子が遺伝性痙攣性対麻痺の原因となっていることも報告されたことから、ALS での同遺伝子変異の関与を明らかにするため、日本人 ALS の遺伝子バンクである JaCALS 検体を用いて解析を行い、2 例にアミノ酸置換を伴う変異を確認した。

### A.研究目的

日本人 ALS における *TFG* 遺伝子変異の関与を明らかにする。

唆されたこと、また正常対照群での同変異の欠如などから、ALS の病態に関与していることが推測された。

### B.研究方法

日本人 ALS の遺伝子バンクである JaCALS より供与を受けた 592 例、および 177 例の正常対照群を対象とした。いずれの症例からも、遺伝子解析について文書で同意を得ている。

*TFG* 遺伝子の coding 領域の変異の有無を HRM(high resolution melting)法でスクリーニングし、direct sequence 法にて確認を行った。

### C.研究結果

2 種類の遺伝子変異 c.882A>C(p.Gln294His)、c.1079G>A (p.Arg360Lys)をそれぞれ 1 例ずつに確認した。これらの遺伝子変異の有無を 177 例の正常対照群で調べたが、同変異を有する者は確認されなかった。

### D.考察

同定された 2 種類の変異について PolyPhen-2 にて解析した結果では、いずれも病的変異である可能性が示

### E.結論

*TFG* 遺伝子変異は ALS の病態に関与していることが示唆されたが、今後さらなる症例の蓄積、剖検症例での検討、さらに in vitro での解析を通じて病的意義について検討することが必要である。

### F.健康危険情報

なし

### G.研究発表

#### 1.論文発表

In preparation

#### 2.学会発表

梶 龍児ほか:TFG 変異による運動ニューロン死のメカニズム 第 54 回日本神経学会学術大会 平成 25 年 5 月 29 日-6 月 1 日 東京

### H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし