

## 家族性 ALS における遺伝子解析

研究分担者氏名： 青木正志<sup>1)</sup>  
共同研究者氏名： 加藤昌昭<sup>1)</sup>、割田 仁<sup>1)</sup>、鈴木直輝<sup>1)</sup>、  
井泉瑠美子<sup>1)</sup>、西山亜由美<sup>1)</sup>、  
島倉奈緒子<sup>1)</sup>、安藤里紗<sup>1)</sup>

所属：<sup>1)</sup>東北大学大学院 医学系研究科 神経・感覚器病態学講座 神経内科学分野

### 研究要旨

〔目的〕 家族性 ALS としてこれまでに収集された DNA 検体および新規患者検体において、既知の ALS 関連遺伝子の検索を行い、遺伝子変異の種類、頻度を検討する。また、遺伝子型と臨床型との関係を明らかにする。

〔方法〕 家族性 ALS と考えられる（常染色体優性遺伝形式が疑われる）125 家系について、SOD1、FUS/TLS、TARDBP(TDP-43)、VCP、C9ORF72、PFN1 について遺伝子解析を行った。

〔結果および考察〕 その結果、31 家系（25%）に SOD1 遺伝子変異を、12 家系（9%）に FUS/TLS 遺伝子変異、1 家系（1%）に TDP-43 遺伝子変異を認めた。

SOD1 遺伝子変異としては、下位運動ニューロン優位、下肢発症が多い H46R、L126S 変異が複数家系に認められ、それ以外にも様々な臨床型を呈する変異が認められた。FUS/TLS 遺伝子変異は若年発症で進行が速く、上肢や頸部からの発症例が多い特徴がある。

〔結論〕 家族性 ALS の遺伝子解析を行った。今後も継続的な解析と、今後新たな検体の収集、解析手段の確立が重要である。

### A.研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS) は上位および下位運動ニューロンを侵す神経変性疾患であり、その5~10%に原因として遺伝子異常が報告されている。家族性 ALS としてこれまでに収集された DNA 検体および新規患者検体において、既知の ALS 関連遺伝子の検索を行い、遺伝子変異の種類、頻度を検討する。また、遺伝子型と臨床型との関係を明らかにする。

### B.研究方法

当科にて1991年から家族性 ALS の遺伝子検体を収集しており、2014年12月現在までに125家系の遺伝子検体を集積している。

この125家系について、SOD1、FUS/TLS、TARDBP(TDP-43)、VCP、C9ORF72、PFN1、

について遺伝子解析を行った。

(倫理面への配慮)

すべての遺伝子操作は東北大学 DNA 組換え実験指針に従い、個人を同定できない形で発表し、個人情報には鍵のかかる戸棚に保管、DNA は連結可能匿名化で保存している。東北大学倫理委員会の承認を受けている。

### C.研究結果

家族性 ALS と考えられる（常染色体優性遺伝形式が疑われる）125 家系中 31 家系（25%）に SOD1 遺伝子変異を、12 家系（9%）に FUS/TLS 遺伝子変異、1 家系（1%）に TDP-43 遺伝子変異を認めた。

SOD1 遺伝子変異は、31 家系 16 変異が同定さ

れた。下位運動ニューロン優位、下肢発症が多い H46R、L126S 変異や、家系内でも発症年齢、進行速度が異なり浸透率の低い N86S 変異等が複数家系に認められた。

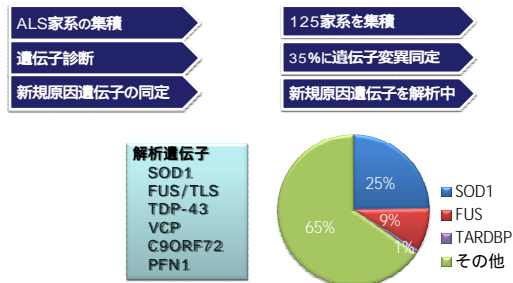
FUS/TLS 遺伝子変異は 11 家系 9 変異が同定された。平均発症年齢 37 歳、罹病期間 2.7 年と若年発症で進行が速く、上肢や頸部からの発症例が多い特徴が認められた。

TDP-43 遺伝子変異は 1 家系で認められ、p.G357S 変異を認めた。臨床系は 60 代発症、下位運動ニューロン主体であった。

(図)

臨床情報・生体試料の収集と解析 ALS

### 家族性ALSにおける遺伝子解析



## D. 考察

SOD1、FUS 遺伝子変異を持つ家系に関しては、遺伝子変異と臨床系にはある程度の関連が認められた。

今後の研究として、遺伝子変異が同定されていない残りの 65%の家系について、既知の ALS 原因遺伝子についてターゲットリシーケンスのための Haloplex パネルを作成し解析を開始している。

## E. 結論

家族性 ALS の遺伝子解析を行った。これまでに集積した 125 家系の解析の結果としては、SOD1 変異が約 25%、FUS 変異が約 10%、TDP43 変異が約 1%程度といった結果であり、従来の報

告と矛盾しない割合であった。残りの約 65%の家系では解析した範囲では遺伝子異常は認められず、その他の遺伝子の関与が考えられた。

今後も継続的な解析と、今後新たな検体の収集、解析手段の確立が重要である。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

加藤昌昭、割田仁、井泉瑠美子、西山亜由美、青木正志

FUS/TLS 遺伝子変異型と ALS 表現形の関連について

第 55 回日本神経学会総会 2014 年 5 月 21 日~24 日 福岡

## 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 なし