

## 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： 鈴木直輝<sup>1)</sup>、加藤昌昭<sup>1)</sup>、割田 仁<sup>1)</sup>、  
井泉瑠美子<sup>1)</sup>、西山亜由美<sup>1)</sup>、秋山徹也<sup>1)</sup>  
島倉奈緒子<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〕 常染色体優性遺伝形式が疑われる家族性 ALS 全 126 家系において、SOD1、FUS/TLS、TARDBP (TDP-43 遺伝子)、VCP、C9ORF72、PFN1、C9ORF72 の遺伝子解析を行った。

〔結果および考察〕 34 家系 (27%) に SOD1 変異、12 家系 (10%) に FUS/TLS 変異、そして 2 家系 (2%) に TARDBP 変異を認めた。残る 61% は未同定で現在検索中である。

SOD1 では、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表現型を呈する変異が認められた。FUS/TLS 変異のうち、2 つがフレームシフト変異、8 つが点変異であった。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った。しかし、例外的に S513P 変異は中年期以降発症、緩徐な進行経過を呈していた。FUS/TLS フレームシフト変異例は 10 代発症で、運動ニューロン症候以外に学習障害と側彎がみられた。本邦の家族性 ALS では FUS/TLS 変異家系が 2 番目に多く、SOD1 同様に一定の遺伝子型 - 表現型関連が示唆された。

〔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を行なう。

### 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、2015 年 12 月現在までに 126 家系の遺伝子検体を集積している。

この 126 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。

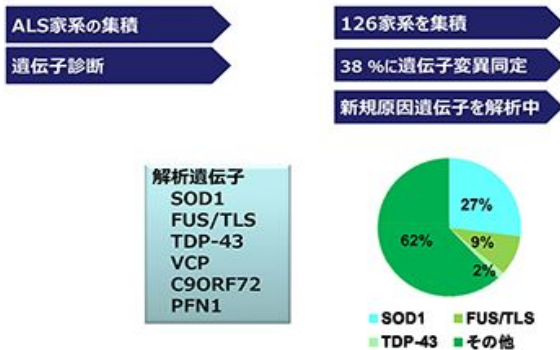
### C. 研究結果

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 34 家系 (27%) に SOD1 遺伝子変異を、12 家系 (10%) に FUS/TLS 遺伝子変異、2 家系 (2%) に TDP-43 遺伝子変異を認めた。

SOD1 では、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表現型を呈する変異が認められた。FUS/TLS 変異のうち、2 つがフレームシフト変異、8 つが点変異であった。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った。しかし、例外的に S513P 変異は中年期以降発症、緩徐な進行経過を呈していた。FUS/TLS フレームシフト変異例は 10 代発症で、運動ニューロン症候以外に学習障害と側彎がみられた。本邦の家族性 ALS では FUS/TLS 変異家系が 2 番目に多く、SOD1 同様に一定の遺伝子型 - 表現型関連が示唆された。

(図)

### 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 62%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 パネルを改訂し解析を開始している。病的意義のある変異かどうかの検討も行なっていく。

#### 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 126 家系の解析の結果は従来の報告と矛盾しない割合であった。残りの約 62%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

##### 1.論文発表

なし

##### 2.学会発表

秋山徹也, 鈴木直輝, 割田仁, 加藤昌昭, 西山亜由美, 井泉瑠美子, 池田謙輔, 小野洋也, 四條友望, 青木正志. Genotype-phenotype correlation with FUS/TLS-linked familial ALS cases in Japan

第 56 回日本神経学会学術集会 2015 年 5 月 18-22 日 新潟

#### 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