

家族性および孤発性筋萎縮性側索硬化症の分子疫学
研究分担者 辻 省次 東京大学医学部附属病院神経内科

研究要旨

Exome解析のデータを集計し,ALSの病因遺伝子の網羅的解析結果から,日本人のALSの分子疫学を明らかにする。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis: ALS)は,進行性の運動ニューロン変性をきたす神経変性疾患である。一般にALSの5~10%は家族性(familial ALS: FALS)であるが,残りの9割は孤発性(Sporadic ALS; SALS)である。遺伝的病因は,欧米ではFALSの約2/3,SALSの約11%の症例で同定されているが,人種による差も大きく,本邦においてその病態は十分には明らかになっていない。日本人のALSの分子疫学についてExome解析のデータを用いて明らかにする。

B. 研究方法

76人のFALS患者(家系発端者)と359例のSALS患者を解析対象とした。FALSの一部症例については,*SOD1*,*TARDBP*等の病因遺伝子のDNAマイクロアレイあるいは直接塩基配列解析法を用いた解析を先行して実施し,*C9ORF72*の異常伸長の有無をrepeat-primed PCR法で解析した。全症例に対し,Exome解析(Illumina HiSeq2500)を行い,非同義変異,挿入・欠失変異について検討した。新規塩基置換に対して正常対照800例でスクリーニングを行った。解析結果から,分子疫学としてまとめた。

倫理面への配慮:DNA抽出に際して全研究参加者から文書で同意を得た。本研究は東京大学大学院医学系研究科ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会における承認を受けている。

C. 結果及びD. 考察

FALS症例で,44例(58%)にALSの病原性変異を検出した(*SOD1*(28例),*FUS*(8例),*TARDBP*(2例),*ERBB4*(1例),*C9ORF72*(2例),*VCP*(1例),*TBK1*(1例),*HNRNPA1*(1例))。

FALS症例のExome解析で同定した*HNRNPA1*の新規遺伝子変異は,家系内発症者2名で変異の共分離を確認し,機能解析での検討からも病原性変異と考えられた。一方で日本人のFALS症例の約4割は病因遺伝子が依然として未同定であり,家

系収集と継続した新規の病因遺伝子の探索が必須である。

SALS症例の解析では,11例(3%)に既知のALS遺伝子の病原性変異を検出した(*SOD1*(6例),*FUS*(2例),*TARDBP*(2例),*C9ORF72*(1例))

E. 結論

当科のALSの分子疫学についてまとめた。次世代シーケンサーによる遺伝子解析能力の向上からALSの病因遺伝子が数多く同定されているが,これらの病因遺伝子の網羅的な変異解析に,Exome解析は有用であった。

G. 研究発表

1. 論文発表

瀬川 茉莉, 星 明彦, 成瀬 紘也, et al.
Valosin-containing protein (VCP) 遺伝子変異を認めた家族性筋萎縮性側索硬化症の1例. 臨床神経学. 55:12:pp 914-920:2015

2. 学会発表

Hiroya Naruse, Hiroyuki Ishiura, Jun Mitsui, et al. Mutational and functional studies on *HNRNPA1* mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis in the Japanese population. The 13th International Congress of Human Genetics. Kyoto, April 2016.