

分担研究報告書

筋萎縮性側索硬化症のゲノム基盤

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

日本人の ALS のゲノム基盤について exome 解析を用いて明らかにする。

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 の約 5% は家族性 (familial ALS: FALS) であるが、残りの大多数は孤発性 (Sporadic ALS: SALS) である。遺伝的病因は、当科の FALS の約 6 割、SALS の約 5% の症例で同定されているが、人種による差も大きく、その病態は十分に明らかになっていない。特に SALS の大部分は病因・病態が未解明であり、日本人の ALS のゲノム基盤について exome 解析を用いて明らかにする。

B. 研究方法

87 例の FALS 症例 (家系発端者) と 377 例の SALS 症例を解析対象とした。Exome 解析 (Illumina HiSeq2500) から、ALS の病因遺伝子 (17 個) の非同義、挿入・欠失、スプライス部位のバリエーションについて検討した。特に機能予測から有害性が高いと推定される希なバリエーションを抽出し、ALS の臨床病型との関連について検討し、分子疫学としてまとめた。さらに、最近関連解析から同定された *TBKI*, *NEKI* 遺伝子の機能喪失型 (LoF) バリエーションについて本邦の SALS 症例でも関連があるか検討した。

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。

B. 結果および D. 考察

Exome 解析の結果から、FALS 症例の 56 例 (64.4%)、SALS 症例の 78 例 (20.7%) に ALS の病因遺伝子の希なバリエーションを検出した。そのうち *SOD1* の病原性変異は、FALS の 32 例、SALS の 6 例といずれも最も多く見られた。希なバリエーションが 2 個以上重複して検出された症例は、FALS の 7 例、SALS の 6 例で認め、その臨床病型についてまとめた。SALS 症例の LoF バリエーションに着目した解析では、SALS 群の 6 例 (*NEK1* 5 例、*TBKI* 1 例)、正常対照群の 1 例 (*NEK1* 1 例) に検出され、SALS 群で有意に多くの LoF バリエーションが検出される結果であった ($p=0.004$, Fisher's exact test)。

E. 結論

ALS の分子疫学について exome 解析結果を踏まえまとめた。有害性が高いと推定される希なバリエーションの重複や、特定遺伝子の LoF バリエーションは、ALS の病態に関与する可能性があり、これらの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

1.論文発表

Naruse H, Ishiura H, Mitsui J, et al.
Molecular epidemiological study of familial amyotrophic lateral sclerosis in Japanese population by whole-exome sequencing and identification of novel HNRNPA1 mutation. *Neurobiol Aging*. 2018;61:255.

2.学会発表

Naruse H, Ishiura H, Mitsui J, et al.
Mutational analysis of sporadic amyotrophic lateral sclerosis (ALS) with loss of function mutations in ALS-related genes in the Japanese population. The XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017). Kyoto, October 2017.

H . 知的財産権の出願・登録状況

: 特記事項なし