

日本人の孤発性筋萎縮性側索硬化症と ATXN2 の intermediate-length repeat の関連解析

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 SALS における ATXN2 の intermediate-length repeat の関連解析と、日本人と海外の集団の ATXN2 の CAG リピート数の分布を検討する。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症（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。ALS の大多数を占める孤発性 ALS（SALS）の疾患感受性遺伝子は十分には解明されていない。脊髄小脳失調症 2 型（SCA2）の病因遺伝子である ATXN2 の intermediate-length repeat が SALS の発症リスクになることが、海外の各集団で報告されている。日本人の SALS における ATXN2 の intermediate-length repeat の関連解析と、日本人と各集団の ATXN2 の CAG リピート数の分布を明らかにする。

B. 研究方法

SALS 群の 394 例と健常者群の 490 例を解析対象とした。Exome 解析，repeat-primed PCR 法による解析で ALS の既知の病因遺伝子の変異が検出された症例は解析対象から除外している。フラグメント解析により ATXN2 の CAG リピート数を調べた。ALS risk alleles を既報告から 29- 33 リピートのアレルと定義し，SALS 群，健常者群で関連解析を実施した。さらに日本人と海外の集団について SALS 群，健常者群における " large normal alleles "（24- 33 リピートのアレル）の分布に違いがあるかを既報告の結果と併せて検討した。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。

C. 研究結果

ALS risk alleles の頻度は SALS 群で 31 リピートが 1 例，健常者群で 30 リピートが 2 例であり，両群でキャリアー頻度に有意な関連は認めなかった。

SALS 群，健常者群での large normal alleles の分布を検討したところ，日本では欧米よりも large normal alleles の頻度が有意に低く（adjusted p value = 0.006），同様に中国・台湾・韓国・トルコ・ブラジルの各集団よりも日本で large normal alleles の頻度が低い結果であった。我々は各集団における CAG リピートの large normal alleles の頻度が疾患発症頻度と相関することを報告している。日本人集団で ATXN2 の large normal alleles の頻度が低いことが本結果に寄与した可能性がある。

D. 考察

日本人の SALS における ATXN2 の intermediate-length repeat の関連解析を実施し，日本人の SALS 群と健常者群の間で ATXN2 の ALS risk alleles のキャリアー頻度に有意な関連は認めなかった。集団における large normal alleles の分布の違いが今回の結果の背景にある

可能性が考えられた。

E.結論

近年の研究の進歩に伴う、パーキンソン病の病態の精緻な理解に基づき、しかも指定難病の診断基準として広く普及させるための新しいパーキンソン病の診断基準の作成に向けて、改善点を引き続いて検討する必要がある。

F.健康危険情報

該当なし

G.研究発表

1.論文発表

Naruse H, Matsukawa T, Ishiura H, et al. Association of ATXN2 intermediate-length CAG repeats with amyotrophic lateral sclerosis correlates with the distributions of normal CAG repeat alleles among individual ethnic populations. Neurogenetics. 2019 (in press)

2.学会発表

該当なし

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

1.特許取得

該当なし

2.実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし