

KIF5A変異をもつALS患者の臨床遺伝学的検討

研究分担者 辻 省次 東京大学医学部附属病院分子神経学

研究要旨

日本人のALS患者におけるKIF5A変異の頻度とその臨床病型について検討する。

A. 研究目的

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。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。最近欧米でKIF5A遺伝子が新規のALS病因遺伝子として報告された。KIF5AのN末端のドメインの変異はSPG10およびCMT2の原因として従来報告されていたが、今回新たにC末端のドメインの変異がALSの原因となることが見出された。日本人のALSにおけるKIF5A変異の頻度とその臨床病型について検討する。

B. 研究方法

ALSの既知の病原性変異が同定されていない、43例のFALS症例（家系発端者）と444例のSALS症例を解析対象とした。全症例でexome解析（Illumina HiSeq2500）を実施し、KIF5A遺伝子における非同義、挿入・欠失、スプライス部位のレアバリエント（アレル頻度 <0.1%）について検討した。同時に1163例の健常対照者のexome解析結果と併せて、バリエントの頻度を比較した。今回検出されたALS症例におけるKIF5A遺伝子の機能喪失型（LoF）変異とその臨床病型について、既報告と併せて検討した。

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. 結果およびD. 考察

KIF5A遺伝子のレアバリエントは、FALS症例の2例（2.3%）、SALS症例の5例（0.56%）、健常対照者の11例（0.47%；いずれもアレル頻度）に検出された。このうちLoF変異は、FALS症例の2例にのみ認められ、いずれもKIF5A遺伝子のC末端のドメインに位置するスプライス部位の変異であった。この2症例はいずれも50歳前後に発症し、上位運動ニューロン障害が目立つ症例であった。欧米の既報告では、SPG10およびCMT2に見られるのがN末端のドメインの非同義変異であるのに対して、ALSではC末端のドメインのスプライス部位の変異

が複数同定されており、既報告に合致する結果であった。

E. 結論

KIF5A遺伝子のALSの病原性変異のhot spotに位置する変異として、2種のスプライス部位の変異を日本人のFALSの2例で同定した。KIF5A遺伝子変異における表現型の拡大、および日本人のALSの病因におけるKIF5A遺伝子変異の寄与を示す結果であった。

G. 研究発表

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 May;20(2):65-71.

H. 知的財産権の出願・登録状況：特記事項なし