

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総合研究報告書

遺伝子診断体制の構築と情報提供

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

神経変性疾患全体に対して、国内の医療機関からの遺伝子診断の依頼に対して迅速に遺伝子診断を実施する体制を整備する。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) を含む、神経変性疾患全体に対して、国内の医療機関からの遺伝子診断の依頼に対して迅速な遺伝子診断を実施する体制を確立する。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。ALS の病因遺伝子は多数同定されているが、その遺伝的病因は、当科の FALS の約 4 割、SALS の大部分の症例で未同定であり、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。日本人の ALS のゲノム基盤を明らかにする。

B. 研究方法

神経変性疾患の遺伝子診断体制を整備し、国内の医療機関から依頼を受けて、遺伝子解析を迅速に実施する体制を整えた。神経変性疾患においては、疾患ごとに、解析すべき遺伝子が多数に上る場合があり、exome 解析による網羅的な解析や、フラグメント解析などの結果を迅速に提供するシステムを構築した。ALS の exome 解析では、FALS 症例の 56 例 (64.4%)、SALS 症例の 78 例 (20.7%) に ALS 病因遺伝子の稀な変異が検出された。

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

ALS の exome 解析から、複数の稀な変異が病態に関与している可能性を見出した。日本人の SALS における *ATXN2* の intermediate-length repeat の関連解析を実施し、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を認めず、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を示した。*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。

E. 結論

ALS の分子疫学を exome 解析、フラグメント解析の結果を踏まえてまとめた。ALS など多数の遺伝子が原因として報告されている神経変性疾患について、網羅的遺伝子解析データに基づき、最新の知見を反映させた再解析により、診断確定率を改善した。

G. 研究発表

1. 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. Naruse H, Ishiura H, Mitsui J, et al. Burden of rare variants in causative genes for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) accelerates age at onset of ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 May;90(5):537-542.
3. 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