

本邦家族性 ALS の臨床像と遺伝学的背景

研究分担者：青木 正志

東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis, ALS）は 60 歳代に多く発症し、進行性の運動ニューロン変性脱落をきたす神経変性疾患であり、難治性疾患の代表である。ALS 患者が増加しているにもかかわらず根本的治療法は未確立なことから、その調査研究は厚生労働行政においてきわめて重要である。ALS 全体の 5~10%を占める家族性 ALS は人種差が知られ、本邦における頻度、臨床像、遺伝学的背景を明らかにする必要がある。家族性 ALS の臨床情報と生体試料を継続的に収集し、新規 11 家系をくわえた自験 145 家系を対象に臨床像と網羅的な遺伝子解析をおこなった結果、その 63%において遺伝学的背景を明らかにした。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は運動ニューロンが選択的変性・脱落をきたす成人発症の神経変性疾患であり、その 5~10%は家族性に発症する（家族性 ALS）。現在まで 30 近くの家族性 ALS 関連遺伝子が同定されているが、本邦における頻度、臨床像、遺伝学的背景は十分解明されていない。本研究では日本人家族性 ALS の遺伝学的背景を解明し、その臨床像を明らかにして両者の関連を探索する。

B. 研究方法

これまで集積した日本人家族性 ALS 家系に新たな 11 家系を加えた全 145 家系を対象とした。そのうち 111 家系においては全 35 遺伝子を解析、26 家系においては全 63 遺伝子を対象としたターゲットリシーケンス解析を実施し、57 家系においてエクソーム解析をおこなった。サンガーシーケンスで結果を確認し、臨床型と遺伝子型を比較解析

した。なお、欧米で頻度の高い *C9ORF72* リピート異常伸長の有無は repeat-primed PCR 法で確認した。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従って実施された。また、東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会にて承認されている。

C. 研究結果

SOD1 遺伝子における 25 変異を 43 家系に同定した。平均発症年齢 48.9 歳で孤発例に比べやや若年、下肢発症、長期経過例が多くみられた。8 家系に同定した H46R 変異が最多で、下位運動ニューロン障害主体、下肢発症型という特徴があった。次にホモ接合性は急速進行、ヘテロ接合性は比較的長期経過を示すという特徴を有する L126S 変異を 6 家

系に認めた。家系内でも表現型が多様で低浸透率を呈する N86S 変異を 4 家系に認めた。

FUS 変異は 14 家系に同定し、若年、上肢・頸部発症で進行が速いという特徴がみられた。新たに同定した p.Q519E ヘテロ接合性変異を有する家系は p.S513P を有する家系と同様に高齢発症、進行速度がやや遅く、下肢発症であった点で *FUS* 関連 ALS の表現型に多様性を認めた。

続いて *TARDBP* 変異を全 4 家系 (p.G357S 変異を 2 家系、p.N345S、p.G376D 変異を各 1 家系) に同定した。さらに *OPTN*、*ANG* 変異を各 1 家系に同定し、*OPTN* 変異例で認知機能障害を認めている。また、1 家系に遺伝性痙性対麻痺で報告のある *ALDH18A1* 変異を同定し、そのヘテロ接合性変異が ALS の表現型を呈する可能性を見出している。さらに沖縄出身の下位運動ニューロン障害型 ALS では *TFG* 変異を同定した。

ALS における既知のレアバリエントは *TBKI*、*NEFH*、*ANXA11* に検出された。ALS および運動ニューロン疾患関連遺伝子における新規のバリエントとしては、病的意義の可能性を有する *VCP* 変異を見出した。

D. 考察

本邦における家族性 ALS の遺伝学的背景を 43.4% (63 家系) で明らかにした。*SOD1* 変異が最多 (29.7%)、ついで *FUS* 変異 (9.7%)、*TARDBP* 変異 (2.8%) と続き *OPTN* や *ANG* 変異は少数と、頻度は昨年度までの報告と同様である。今後も新たな試料と正確な臨床情報の収集を継続し本研究を継続することで、本邦における家族性 ALS の遺伝学的背景と遺伝子型－表現型関連を解明する必要がある。

E. 結論

本研究調査により、日本人家族性 ALS の臨床症状 (表現型) と遺伝学的背景の解明がさらに進んだ。このような多様性が解明されることで、ALS 診断基準の改訂にもつながると期待される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表 (2020/4/1～2021/3/31 発表)

1. 論文発表

Ono H, Suzuki N, Kanno SI, Kawahara G, Izumi R, Takahashi T, Kitajima Y, Osana S, Nakamura N, Akiyama T, Ikeda K, Shijo T, Mitsuzawa S, Nagatomi R, Araki N, Yasui A, Warita H, Hayashi YK, Miyake K, **Aoki M**. AMPK Complex Activation Promotes Sarcolemmal Repair in Dysferlinopathy. **Mol Ther** 2020; 28(4): 1133-1153.

Suzuki N, Akiyama T, Warita H, **Aoki M**. Omics Approach to Axonal Dysfunction of Motor Neurons in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). **Front Neurosci** 2020; 14: 194.

Li Y, Ikeda A, Yoshino H, Oyama G, Kitani M, Daida K, Hayashida A, Ogaki K, Yoshida K, Kimura T, Nakayama Y, Ito H, Sugeno N, **Aoki M**, Miyajima H, Kimura K, Ueda N, Watanabe M, Urabe T, Takanashi M, Funayama M, Nishioka K, Hattori N. Clinical characterization of patients with leucine-rich repeat kinase 2 genetic variants in Japan. **J Hum Genet** 2020; 65(9): 771-781.

Izumi R, Takahashi T, Suzuki N, Niihori T, Ono H, Nakamura N, Katada S, Kato M, Warita H, Tateyama M, Aoki Y, **Aoki M**. The genetic profile of dysferlinopathy in a cohort of 209 cases: Genotype-phenotype

relationship and a hotspot on the inner DysF domain. **Hum Mutat** 2020; 41(9): 1540-1554.

Kakinuma K, Baba T, Ezura M, Endo K, Saito Y, Narita W, Iizuka O, Nishio Y, Kikuchi A, Hasegawa T, **Aoki M**, Suzuki K. Logopenic aphasia due to Lewy body disease dramatically improved with donepezil. **eNeurologicalSci** 2020; 19: 100241.

Leventoux N, Morimoto S, Hara K, Nakamura S, Ozawa F, Mitsuzawa S, Akiyama T, Nishiyama A, Suzuki N, Warita H, **Aoki M**, Okano H. Generation of an ALS human iPSC line KEIOi001-A from peripheral blood of a Charcot disease-affected patient carrying *TARDBP* p.N345K heterozygous SNP mutation. **Stem Cell Res** 2020; 47: 101896.

Shibuya K, Sawai S, Sugiyama A, Koide M, Nishiyama A, Aoki M, Kuwabara S. Facial onset amyotrophic lateral sclerosis with K3E variant in the Cu/Zn superoxide dismutase gene. **Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener** 2020 Jul 30: 1-3.

Ishigaki S, Riku Y, Fujioka Y, Endo K, Iwade N, Kawai K, Ishibashi M, Yokoi S, Katsuno M, Watanabe H, Mori K, Akagi A, Yokota O, Terada S, Kawakami I, Suzuki N, Warita H, **Aoki M**, Yoshida M, Sobue G. Aberrant interaction between FUS and SFPQ in neurons in a wide range of FTL spectrum diseases. **Brain** 2020; 143(8): 2398-2405.

Nakamura R, Tohnai G, Atsuta N, Nakatochi M, Hayashi N, Watanabe H, Yokoi D, Watanabe H, Katsuno M, Izumi Y, Taniguchi A, Kanai K, Morita M, Kano O, Kuwabara S, Oda M, Abe K, **Aoki M**, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hattori N, Nakashima K, Kaji R, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research

(JaCALs). Genetic and functional analysis of *KIF5A* variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. **Neurobiol Aging** 2021; 97: 147.e11-147.e17.

Watanabe Y, Nakagawa T, Akiyama T, Nakagawa M, Suzuki N, Warita H, **Aoki M**, Nakayama K. An Amyotrophic Lateral Sclerosis-Associated Mutant of C21ORF2 Is Stabilized by NEK1-Mediated Hyperphosphorylation and the Inability to Bind FBXO3. **iScience** 2020; 23(9): 101491.

Nakamura R, Misawa K, Tohnai G, Nakatochi M, Furuhashi S, Atsuta N, Hayashi N, Yokoi D, Watanabe H, Watanabe H, Katsuno M, Izumi Y, Kanai K, Hattori N, Morita M, Taniguchi A, Kano O, Oda M, Shibuya K, Kuwabara S, Suzuki N, **Aoki M**, Ohta Y, Yamashita T, Abe K, Hashimoto R, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hasegawa K, Okada Y, Ishihara T, Onodera O, Nakashima K, Kaji R, Kamatani Y, Ikegawa S, Momozawa Y, Kubo M, Ishida N, Minegishi N, Nagasaki M, Sobue G. A multi-ethnic meta-analysis identifies novel genes, including ACSL5, associated with amyotrophic lateral sclerosis. **Commun Biol** 2020; 3(1): 526.

Kitajima Y, Suzuki N, Yoshioka K, Izumi R, Tateyama M, Tashiro Y, Takahashi R, **Aoki M**, Ono Y. Inducible Rpt3, a Proteasome Component, Knockout in Adult Skeletal Muscle Results in Muscle Atrophy. **Front Cell Dev Biol** 2020; 8: 859.

Suzuki N, Soga T, Izumi R, Toyoshima M, Shibasaki M, Sato I, Kudo Y, **Aoki M**, Kato M. Hybrid Assistive Limb® for sporadic inclusion body myositis: A case series. **J Clin Neurosci** 2020; 81: 92-94.

Oikawa Y, Izumi R, Koide M, Hagiwara Y, Kanzaki M, Suzuki N, Kikuchi K,

Matsuhashi T, Akiyama Y, Ichijo M, Watanabe S, Toyohara T, Suzuki T, Mishima E, Akiyama Y, Ogata Y, Suzuki C, Hayashi H, Kodama EN, Hayashi KI, Itoi E, **Aoki M**, Kure S, Abe T. Mitochondrial dysfunction underlying sporadic inclusion body myositis is ameliorated by the mitochondrial homing drug MA-5. **PLoS One** 2020; 15(12): e0231064.

Amato AA, Hanna MG, Machado PM, Badrising UA, Chinoy H, Benveniste O, Karanam AK, Wu M, Tankó LB, Schubert-Tennigkeit AA, Papanicolaou DA, Lloyd TE, Needham M, Liang C, Reardon KA, de Visser M, Ascherman DP, Barohn RJ, Dimachkie MM, Miller JAL, Kissel JT, Oskarsson B, Joyce NC, Van den Bergh P, Baets J, De Bleecker JL, Karam C, David WS, Mirabella M, Nations SP, Jung HH, Pegoraro E, Maggi L, Rodolico C, Filosto M, Shaibani AI, Sivakumar K, Goyal NA, Mori-Yoshimura M, Yamashita S, Suzuki N, **Aoki M**, Katsuno M, Morihata H, Murata K, Nodera H, Nishino I, Romano CD, Williams VSL, Vissing J, Zhang Auberson L; RESILIENT Study Extension Group. Efficacy and Safety of Bimagrumab in Sporadic Inclusion Body Myositis: Long-term Extension of RESILIENT. **Neurology** 2021; 96(12): e1595-e1607.

Inoue-Shibui A, Niihori T, Kobayashi M, Suzuki N, Izumi R, Warita H, Hara K, Shirota M, Funayama R, Nakayama K, Nishino I, **Aoki M**, Aoki Y. A novel deletion in the C-terminal region of HSPB8 in a family with rimmed vacuolar myopathy. **J Hum Genet** 2021 Mar 20. doi: 10.1038/s10038-021-00916-y. Epub ahead of print.

鈴木 直輝, 井泉 瑠美子, **青木 正志**. 【筋炎の診断と治療の新たな展開】増えてきた

封入体筋炎. **神経治療学** 2020; 37(2): 135-140.

青木 正志, 割田 仁. 【神経難病の治療開発 update】筋萎縮性側索硬化症(ALS)の治療薬開発の現状. **BIO Clinica** 2020; 35(8): 712-716.

山下 賢, **青木 正志**. 【エイジング】加齢と神経疾患 運動ニューロン疾患. **Clinical Neuroscience** 2021; 39(1): 91-94.

園生 雅弘, 北川 一夫, **青木 正志**. 脳神経疾患最新の治療 2021-2023. 南江堂 2021.2.

2. 学会発表

久原 真, 津田 笑子, 鈴木 秀一郎, 松村 晃寛, 石川 亜貴, 櫻井 晃洋, 西山 亜由美, 元池 育子, **青木 正志**, 青木 洋子, 下濱 俊. 異なる臨床病型を呈し母に FUS 遺伝子変異の mosaicism が示唆された家族性 ALS の親子例. 第 106 回日本神経学会北海道地方会 (札幌) 2020.9.5.

鈴木 直輝, 曾我 天馬, 井泉 瑠美子, 豊嶋 昌弥, 芝崎 美和子, 佐藤 いつみ, 工藤 悠, **青木 正志**, 加藤 昌昭. 封入体筋炎に対する HAL 治療の有効性について. 第 6 回日本筋学会学術集会 (名古屋) 2020.12.18~20.

曾我 天馬, 井泉 瑠美子, 鈴木 直輝, 川内 裕子, 加藤 健吾, 香取 幸夫, **青木 正志**, 加藤 昌昭. 当院における ALS 患者に対する誤嚥防止術 5 例の長期経過. 第 61 回日本神経学会学術大会 (岡山) 2020.8.31.~9.2.

松本 有史, 石橋 渚子, 関本 聖子, 遠藤 久美子, 鈴木 直輝, 加藤 昌昭, **青木 正**

志, 永野 功. 在宅侵襲的人工呼吸器装着筋萎縮性側索硬化症患者の施設間情報共有の試み. 第 61 回日本神経学会学術大会 (岡山) 2020.8.31.~9.2.

鈴木 直輝, 芝崎 美和子, 佐藤 いつみ, 工藤 悠, 曾我 天馬, 井泉 瑠美子, 青木 正志, 加藤 昌昭. 封入体筋炎に対する HAL 治療の有効性について. 第 61 回日本神経学会学術大会 (岡山) 2020.8.31.~9.2.

寒川 真, 中村 尚子, 平野 牧人, 森川 みゆき, 坂田 花美, 西野 一三, 井泉 瑠美子, 鈴木 直輝, 黒田 宙, 滋賀 健介, 青木 正志, 楠 進. PNPLA2 遺伝子関連中性脂肪蓄積病の臨床像. 第 61 回日本神経学会学術大会 (岡山) 2020.8.31.~9.2.

井泉 瑠美子, 高橋 俊明, 鈴木 直輝, 新堀 哲也, 小野 洋也, 中村 尚子, 堅田 慎一, 加藤 昌昭, 割田 仁, 堅山 真規, 青木 洋子, 青木 正志. ジスフェルリン異常症 209 家系の臨床遺伝学的特徴. 第 61 回日本神経学会学術大会 (岡山) 2020.8.31.~9.2.

高橋 俊明, 井泉 瑠美子, 鈴木 直輝, 八木沼 智香子, 島倉 奈緒子, 大矢 寧, 佐橋 功, 小野 洋也, 大城 咲, 谷口 さやか, 下瀬川 康子, 馬場 徹, 大泉 英樹, 田中 洋康, 吉岡 勝, 割田 仁, 新堀 哲也, 武田 篤, 青木 洋子, 青木 正志. 日本人一般集団に高頻度で見出される dysferlin 遺伝子の c.3725G>A(p.R1242H) の検討. 第 61 回日本神経学会学術大会 (岡山) 2020.8.31.~9.2.

林 直毅, 熱田 直樹, 横井 大知, 中村 亮一, 勝野 雅央, 和泉 唯信, 金井 数明, 服部 信孝, 谷口 彰, 森田 光哉, 狩野

修, 澁谷 和幹, 桑原 聡, 鈴木 直輝, 青木 正志, 織田 雅也, 饗場 郁子, 梶 龍兒, 祖父江 元. 多施設共同前向きコホートでみた ALS 患者の非侵襲的人工換気療法に関する予後の検討. 第 61 回日本神経学会学術大会 (岡山) 2020.8.31.~9.2.

中村 亮一, 熱田 直樹, 藤内 玄規, 林 直毅, 勝野 雅央, 和泉 唯信, 金井 数明, 服部 信孝, 谷口 彰, 森田 光哉, 狩野 修, 澁谷 和幹, 桑原 聡, 鈴木 直輝, 青木 正志, 阿部 康二, 石原 智彦, 小野寺理, 梶 龍兒, 祖父江 元. 日本における SOD1 遺伝子変異陽性筋萎縮性側索硬化症患者の臨床的特徴. 第 61 回日本神経学会学術大会 (岡山) 2020.8.31.~9.2.

加藤 昌昭, 鈴木 直輝, 井泉 瑠美子, 曾我 天馬, 川内 裕子, 青木 正志. 入院終末期対応を行った ALS の現状と問題点について. 第 61 回日本神経学会学術大会 (岡山) 2020.8.31.~9.2.

青木 正志, 井泉 瑠美子, 鈴木 直輝. まるごと 2 時間封入体筋炎~up to date と pitfall~ 高齢化社会で重要性を増す封入体筋炎:疫学データを中心に. 第 61 回日本神経学会学術大会 (岡山) 2020.8.31.~9.2.

青木 正志, 鈴木 直輝, 井泉 瑠美子, 割田 仁, 森 まどか, 山下 賢, 橋口 昭大, 梶 龍兒, 村田 顕也, 杉江 和馬, 西野 一三. 知っておきたい!進化する難治性筋疾患の新展開 封入体筋炎の診断と新たな治療に向けて. 第 61 回日本神経学会学術大会 (岡山) 2020.8.31.~9.2.

青木 正志, 井泉 瑠美子, 高橋 俊明. 中国四国地域発で世界的に展開した学術業績 三好型遠位型筋ジストロフィー 原

因遺伝子の発見後. 第 61 回日本神経学会
学術大会 (岡山) 2020.8.31.~9.2.

青木 正志. ALS の新たな展開 ALS の
病態および治療法の開発. 第 50 回 日本
臨床神経生理学会学術大会・日本神経治
療学会・日本神経学会との関連学会合同
シンポジウム (京都) 2020.11.27.

小野 洋也, 鈴木 直輝, 菅野 新一郎, 川
原 玄理, 割田 仁, 林 由起子, 三宅 克
也, **青木 正志.** シンポジウム 2 「骨格筋
疾患の動物モデルの実験的治療」
Dysferlinopathy に対する治療法の開発.
第 38 回神経治療学会 (新宿) 2020.10.28.
~30.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(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