

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

日本人SALSにおけるNEK1のLoF変異の関連解析

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**

日本人の孤発性ALS患者におけるNEK1遺伝子のLoF変異の関連解析とその臨床病型について検討する。

**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。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。最近欧米の大規模エクソーム関連解析によりNEK1遺伝子が新規のALSに関連する遺伝子として報告された。その後の検討で欧米や中国でも、特にNEK1遺伝子の機能喪失型（LoF）変異がALSの発症リスクとなることが確認された。日本人のSALSにおけるNEK1遺伝子のLoF変異の関連解析を実施し、同変異を有するSALS症例の臨床病型について検討した。

**B. 研究方法**

ALSの既知の病原性変異が同定されていない、日本人SALS患者446例と、健常対照者1163例を解析対象とした。全例で実施したエクソーム解析データに基づき、NEK1遺伝子におけるLoF変異の頻度を検討した。LoF変異は、ナンセンス変異、スプライス部位の変異（+1, +2, -1, -2）、フレームシフトに至る挿入・欠失変異と定義した。まれなミスセンス変異（MAF < 0.1%）の頻度も併せて検討した。今回検出されたSALS症例におけるNEK1遺伝子のLoF変異の頻度とその臨床病型について、既報告も踏まえて検討した。

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**

NEK1遺伝子のLoF変異は、SALS患者の7例（7/446, 1.57%）、健常対照者の1例（1/1163, 0.09%；いずれもキャリア頻度）に検出された。NEK1遺伝子のLoF変異は、SALS群で健常対照者群よりも有意に多く観察され（OR = 18.5, P = 0.00073, Fisher's exact test）、欧米や中国における既報告に合致する結果であった。両群間で

まれなミスセンス変異の頻度に有意差は認めなかった（SALS群1.1% vs 健常対照者群1.2%, P = 1.00）。NEK1遺伝子のLoF変異を有するSALSの7例の臨床病型について、その初発症状は4例で上肢、3例で球症状であり、下肢発症例はなかった。同7例の発症年齢（中央値64歳）の早期化は明らかでなかった。

**E. 結論**

NEK1遺伝子のLoF変異は、日本人のSALS群で健常対照者群より有意に多く観察された。欧米や中国の集団と同様に、日本人のSALSの病因におけるNEK1遺伝子のLoF変異の寄与が示唆された。一方でNEK1遺伝子のミスセンス変異の関連は観察されず、ミスセンス変異では機能喪失に至らない可能性が考えられた。

**G. 研究発表**

1. Naruse H, Ishiura H, Mitsui J, et al. Loss-of-function variants in NEK1 are associated with an increased risk of sporadic ALS in the Japanese population. *J Hum Genet.* 2021;66(3):237-241.
2. Naruse H, Ishiura H, Mitsui J, et al. Juvenile amyotrophic lateral sclerosis with complex phenotypes associated with novel SYNE1 mutations. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2020 Sep 1:1-3. Online ahead of print.