

## 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 60～70 代に多く発症し、進行性かつ系統的な運動ニューロン変性脱落をきたす、難治性神経疾患の代表である。国内 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で、その調査研究は厚生労働行政においても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、新規家系をくわえた自験 151 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 47%（71 家系）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 6 家系を加えた全 151 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クエンス解析を実施し、63 家系においてエクソーム解析をおこなった。Sanger シークエ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 法で解析した。

#### （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* における 26 変異を 45 家系に同定した。平均発症年齢 48.6 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。1 家系に新規 4 塩基重複バリエーションを同定した。

*FUS* 変異は 15 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。*p.Q519E* および *p.S513P* 変異を有する家系は高齢かつ下肢発症、進行がやや遅い点で表現型が異なった。続いて *TARDBP* 変異を全 4 家系 (*p.G357S* 変異 2 家系、*p.N345S*、*p.G376D* 変異各 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た。

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 の表現型を呈し得る。沖縄出身の下位運動ニューロン障害型 ALS に *TFG* 変異を同定した。同胞に類症ある緩徐進行・下肢遠位筋優位型では *VRK1* ホモ接合性変異を検出した。*TBKI*、*NEFH*、*ANXA11*、*SPG11* において ALS 既知のレアバリエントを検出した。ALS および MND 関連遺伝子の新規バリエントとして、病的意義の可能性ある *VCP* 変異を見出した。*C9ORF72* のリピート伸長変異は 2 家系に同定し、いずれも前頭側頭型認知症の合併を認めた。

#### D. 考察

本邦における家族性 ALS の遺伝学的背景を 47.0% (71 家系) で明らかにした。*SOD1* 変異が最多 (29.8%)、ついで *FUS* 変異 (9.9%)、*TARDBP* 変異 (2.6%) と続き、残る既知変異はいずれも少数と、頻度は昨年度までとほぼ同様である。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 (2021/4/1～2022/3/31 発表)

##### 1. 論文発表

Matsumoto Y, Ohyama A, Kubota T, Ikeda K, Kaneko K, Takai Y, Warita H, Takahashi T, Misu T, **Aoki M**. MOG Antibody-Associated Disorders Following SARS-CoV-2 Vaccination: A Case Report and Literature Review. *Front Neurol*. 2022; 13: 845755.

Soga T, Suzuki N, Kato K, Kawamoto-Hirano A, Kawauchi Y, Izumi R, Toyoshima M, Mitsuzawa S, Shijo T, Ikeda K, Warita H, Katori Y, **Aoki M**, Kato M. Long-term outcomes after surgery to prevent aspiration for patients with amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Neurol*. 2022; 22(1): 94.

Koshiba Y, Ikeda R, Suzuki J, Honkura Y, Funayama Y, Ikeda K, Warita H, Aoki M, Kawase T, Katori Y. Malignant otitis externa presenting cerebral infarction from pseudoaneurysm: A case report and a review of the literature. *Clin Case Rep*. 2022; 10(2): e05276.

Li Y, Chen W, Ogawa K, Koide M, Takahashi T, Hagiwara Y, Itoi E, Aizawa T, Tsuchiya M, Izumi R, Suzuki N, **Aoki M**, Kanzaki M. Feeder-supported in vitro exercise model using human satellite cells from patients with sporadic inclusion body myositis. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 1082.

Tohnai G, Nakamura R, Atsuta N, Nakatochi M, Hayashi N, Ito D, Watanabe H, 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, Ishihara T, Kawata A, Yokota T, Hasegawa K, Nagano I, Yabe I, Tanaka F, Kuru S, Hattori N, Nakashima K, Kaji R, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Mutation screening of the DNAJC7 gene in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*. 2021: S0197-4580(21)00358-4.

Ezura M, Kikuchi A, Okamura N, Ishiki A, Hasegawa T, Harada R, Watanuki S, Funaki Y, Hiraoka K, Baba T, Sugeno N, Yoshida S, Kobayashi J, Kobayashi M, Tano O, Ishiyama S, Nakamura T, Nakashima I, Mugikura S, Iwata R, Taki Y, Furukawa K, Arai H, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, Takeda A, **Aoki M**. <sup>18</sup>F-THK5351 Positron Emission Tomography Imaging in Neurodegenerative Tauopathies. *Front Aging Neurosci*. 2021; 13: 761010.

Kato H, Sato H, Okuda M, Wu J, Koyama S, Izumi Y, Waku T, Iino M, **Aoki M**, Arawaka S, Ohta Y, Ishizawa K, Kawasaki K, Urano Y, Miyasaka T, Noguchi N, Kume T, Akaike A, Sugimoto H, Kato T. Therapeutic effect of a novel curcumin derivative GT863 on a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2021: 1-7.

Okada Y, Izumi R, Hosaka T, Watanabe S, Shijo T, Hatchome N, Konishi R, Ichimura Y, Okiyama N, Suzuki N, Misu T, **Aoki M**. Anti-NXP2 antibody-positive dermatomyositis developed after COVID-19 manifesting as type I interferonopathy. *Rheumatology* (Oxford). 2021: keab872.

Akaishi T, Misu T, Fujihara K, Takahashi T,

Takai Y, Nishiyama S, Kaneko K, Fujimori J, Ishii T, **Aoki M**, Nakashima I. Relapse activity in the chronic phase of anti-myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *J Neurol*. 2021 Nov 25. online ahead of print.

Akaishi T, Misu T, Fujihara K, Nakaya N, Nakamura T, Kogure M, Hatanaka R, Itabashi F, Kanno I, Takahashi T, Kuroda H, Fujimori J, Takai Y, Nishiyama S, Kaneko K, Ishii T, Aoki M, Nakashima I, Hozawa A. White blood cell count profiles in multiple sclerosis during attacks before the initiation of acute and chronic treatments. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 22357.

Konomatsu K, Izumi R, Suzuki N, Takai Y, Shiota Y, Saito R, Kuroda H, **Aoki M**. A rare case of sporadic inclusion body myositis and rheumatoid arthritis exhibiting ectopic lymphoid follicle-like structures: a case report and literature review. *Neuromuscul Disord*. 2021; 31(9): 870-876.

Matsumura T, Takada H, Kobayashi M, Nakajima T, Ogata K, Nakamura A, Funato M, Kuru S, Komai K, Futamura N, Adachi Y, Arahata H, Fukudome T, Ishizaki M, Suwazono S, **Aoki M**, Matsuura T, Takahashi MP, Sunada Y, Hanayama K, Hashimoto H, Nakamura H. A web-based questionnaire survey on the influence of coronavirus disease-19 on the care of patients with muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2021; 31(9): 839-846.

Akaishi T, Himori N, Takeshita T, Misu T, Takahashi T, Takai Y, Nishiyama S, Fujimori J, Ishii T, **Aoki M**, Fujihara K, Nakazawa T, Nakashima I. Five-year visual outcomes after optic neuritis in anti-MOG antibody-associated disease. *Mult Scler Relat Disord*. 2021; 56: 103222.

Hasegawa T, Hosaka T, Harada R, Kawahata I, Hoshino K, Sugeno N, Kikuchi A, **Aoki M**. Case Report: Guitarist's cramp as the initial manifestation of dopa-responsive dystonia with a novel heterozygous *GCHI* mutation. **Aoki M**. 2021; 10: 361.

Nakajima T, Sankai Y, Takata S, Kobayashi Y, Ando Y, Nakagawa M, Saito T, Saito K, Ishida C, Tamaoka A, Saotome T, Ikai T, Endo H, Ishii K, Morita M, Maeno T, Komai K, Ikeda T, Ishikawa Y, Maeshima S, **Aoki M**, Ito M, Mima T, Miura T, Matsuda J, Kawaguchi Y, Hayashi T, Shingu M, Kawamoto H. Cybernic treatment with wearable cyborg Hybrid Assistive Limb (HAL) improves ambulatory function in patients with slowly progressive rare neuromuscular diseases: a multicentre, randomised, controlled crossover trial for efficacy and safety (NCY-3001). **Orphanet J Rare Dis**. 2021; 16(1): 304.

Aizawa H, Kato H, Oba K, Kawahara T, Okubo Y, Saito T, Naito M, Urushitani M, Tamaoka A, Nakamagoe K, Ishii K, Kanda T, Katsuno M, Atsuta N, Maeda Y, Nagai M, Nishiyama K, Ishiura H, Toda T, Kawata A, Abe K, Yabe I, Takahashi-Iwata I, Sasaki H, Warita H, **Aoki M**, Sobue G, Mizusawa H, Matsuyama Y, Haga T, Kwak S. Randomized phase 2 study of perampanel for sporadic amyotrophic lateral sclerosis. **J Neurol**. 2022; 269(2): 885-896.

Mitsuzawa S, Suzuki N, Akiyama T, Ishikawa M, Sone T, Kawada J, Funayama R, Shirota M, Mitsunashi H, Morimoto S, Ikeda K, Shijo T, Ohno A, Nakamura N, Ono H, Ono R, Osana S, Nakagawa T, Nishiyama A, Izumi R, Kaneda S, Ikeuchi Y, Nakayama K, Fujii T, Warita H, Okano H, **Aoki M**. Reduced PHOX2B stability causes axonal growth impairment in motor neurons with

TARDBP mutations. **Stem Cell Reports**. 2021; 16(6): 1527-1541.

Akaishi T, Takahashi T, Misu T, Kaneko K, Takai Y, Nishiyama S, Ogawa R, Fujimori J, Ishii T, **Aoki M**, Fujihara K, Nakashima I. Difference in the Source of Anti-AQP4-IgG and Anti-MOG-IgG Antibodies in CSF in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. **Neurology**. 2021; 97(1): e1-e12.

Nogami M, Ishikawa M, Doi A, Sano O, Sone T, Akiyama T, **Aoki M**, Nakanishi A, Ogi K, Yano M, Okano H. Identification of hub molecules of FUS-ALS by Bayesian gene regulatory network analysis of iPSC model: iBRN. **Neurobiol Dis**. 2021; 155: 105364.

Kikuchi A, Yoneda M, Hasegawa T, Matsunaga A, Ikawa M, Nakamura T, Ezura M, Baba T, Sugeno N, Ishiyama S, Nakamoto Y, Takeda A, **Aoki M**. High prevalence of serum anti-NH<sub>2</sub>-terminal of  $\alpha$ -enolase antibodies in patients with multiple system atrophy and corticobasal syndrome. **J Neurol**. 2021; 268(11): 4291-4295.

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; 66(10): 965-972.

Takai Y, Misu T, Suzuki H, Takahashi T, Okada H, Tanaka S, Okita K, Sasou S, Watanabe M, Namatame C, Matsumoto Y, Ono H, Kaneko K, Nishiyama S, Kuroda H, Nakashima I, Lassmann H, Fujihara K, Itoyama Y, **Aoki M**. Staging of astrocytopathy and complement activation in neuromyelitis optica spectrum disorders. **Brain**. 2021; 144(8): 2401-2415.

Akaishi T, Himori N, Takeshita T, Fujihara K, Misu T, Takahashi T, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, Nakazawa T, Nakashima I. Optic neuritis after ocular trauma in anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Brain Behav.* 2021; 11(5): e02083.

Takai Y, Kuroda H, Misu T, Akaishi T, Nakashima I, Takahashi T, Nishiyama S, Fujihara K, Aoki M. Optimal management of neuromyelitis optica spectrum disorder with aquaporin-4 antibody by oral prednisolone maintenance therapy. *Mult Scler Relat Disord.* 2021; 49: 102750.

Akaishi T, Takahashi T, Fujihara K, Misu T, Fujimori J, Takai Y, Nishiyama S, Abe M, Ishii T, Aoki M, Nakashima I. Impact of comorbid Sjögren syndrome in anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol.* 2021; 268(5): 1938-1944.

## 2. 学会発表

Suzuki N, Kawada J, Akiyama T, Mitsuzawa S, Kato M, Warita H, Fujii T, Eggen K, Okano H, Aoki M. Motor nerve organoid is useful tool to analyze axonal degeneration of ALS. 第 62 回日本神経学会学術大会 (62st Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology) (京都・web) 2021 年 5 月 20 日

Mitsuzawa S, Suzuki N, Akiyama T, Ishikawa M, Sone T, Kawada J, Funayama R, Mitsuhashi H, Nishiyama A, Ikeda K, Shijo T, Nakamura N, Ono Y, Ono R, Izumi R, Ohno A, Nakagawa T, Nakayama K, Warita H, Okano H, Aoki M. Axonal growth impairment in iPS-derived motor neurons with *TARDBP* mutations. 同上.

Mitsuzawa S, Suzuki N, Akiyama T,

Ishikawa M, Sone T, Kawada J, Mitsuhashi H, Morimoto S, Ikeda K, Shijo T, Ohno A, Nakamura N, Ono H, Ono R, Nishiyama A, Izumi R, Kato M, Warita H, Okano H, Aoki M. Reduced PHOX2B stability causes axonal growth impairment in motor neurons with *TARDBP* mutations. PACTALS 2021 (Nagoya) 17–18 September, 2021.

Mitsuzawa S, Suzuki N, Akiyama T, Ishikawa M, Sone T, Kawada J, Mitsuhashi H, Morimoto S, Ikeda K, Shijo T, Ohno A, Nakamura N, Ono H, Ono R, Nishiyama A, Izumi R, Kaneda S, Ikeuchi Y, Nakayama K, Fujii T, Warita H, Okano H, Aoki M. Reduced PHOX2B stability causes axonal growth impairment in motor neurons with ALS-linked *TARDBP* mutations. ISSCR 2021 Tokyo (Tokyo) 27–29 October, 2021.

Mitsuzawa S, Suzuki N, Akiyama T, Ishikawa M, Sone T, Kawada J, Funayama R, Shirota M, Mitsuhashi H, Morimoto S, Ikeda K, Shijo T, Ohno A, Nakamura N, Ono H, Ono R, Nishiyama A, Izumi R, Kaneda S, Ikeuchi Y, Nakayama K, Fujii T, Kato M, Warita H, Okano H, Aoki M. Axonal growth impairment in motor neurons with *TARDBP* mutations were mediated by PHOX2B downregulation. 32th international symposium on ALS/MND (web) 7–10 December, 2021.

望月秀樹, 青木正志, 池中建介, 井上治久, 岩坪威, 宇川義一, 岡澤均, 小野賢二郎, 小野寺理, 北川一夫, 齊藤祐子, 下畑享良, 高橋良輔, 戸田達史, 中原仁, 松本理器, 水澤英洋, 三井純, 村山繁雄, 勝野雅央, 青木吉嗣, 石浦浩之, 和泉唯信, 小池春樹, 島田斉, 高橋祐二, 徳田隆彦, 中嶋秀人, 波田野琢, 三澤園子, 渡辺宏久, 水澤英洋, 阿部康二, 宇川義一, 梶龍兒, 亀井聡, 神田隆, 吉良潤一, 楠進, 鈴木則宏, 祖父江

元, 高橋良輔, 辻省次, 中島健二, 西澤正豊, 服部信孝, 福山秀直, 峰松一夫, 村山繁雄, 望月秀樹, 山田正仁, 日本神経学会将来構想委員会. 脳神経疾患克服に向けた研究推進の提言 2020、総論. 臨床神経学 2021; 61(11): 709-721.

青木正志, 西山亜由美. 【神経疾患を克服する-わが国の戦略(1)】 研究手法の最新の話 題 遺伝子・ゲノム医療. Clinical Neuroscience 2021; 39(9): 1103-1108.

青木正志, 井泉瑠美子, 鈴木直輝. 遠位型ミオパチーのシアル酸治療. BIO Clinica 2021; 36(9): 838-842.

割田仁, 池田謙輔, 青木正志. 【多系統蛋白質症に関する最近の進歩】 RNP 顆粒生成・分解からみた多系統蛋白質症. 脳神経内科 2021; 95(1): 112-120.

青木正志. Digest シリーズ ALS 創薬の現状 (Vol.1) 「ALS 創薬の現状」連載によせて. Medical Science Digest 2021; 47(8): 397-399.

## 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