



東北大学



2017年1月31日

報道機関各位

東北大学大学院医学系研究科

## 日本人家族性筋萎縮性側索硬化症（ALS）の遺伝的背景を解明

- 原因遺伝子の同定が進み、ALS 病態解明に期待 -

### 【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野の青木 正志（あおき まさし）教授と遺伝医療学分野の青木 洋子（あおき ようこ）教授の共同研究チームは、家族発症歴のある日本人の筋萎縮性側索硬化症（ALS）の原因遺伝子を次世代シーケンサー<sup>注1</sup>によって幅広く解析し、ALS 発症に関わる複数の遺伝子変異を明らかにしました。

国の指定難病である ALS のうち、家族性 ALS の原因遺伝子は 1993 年に *SOD1* 遺伝子が同定されて以降、これまでに 25 種類以上の遺伝子が報告されてきましたが、その頻度や病態は不明です。東北大学神経内科では 1991 年以来 111 家系の日本人家族性 ALS を集め、その原因遺伝子を探索してきました。今回、まだ原因が不明であった 45 家系（患者 51 名）を対象に、ALS および運動ニューロン疾患<sup>注2</sup>の発症に関連する計 35 遺伝子を標的とした解析をおこないました。その結果、すでに発症に寄与すると考えられている 6 つの遺伝子変異と、これまでに同定されていない新しい遺伝子変異を発見しました。111 という大規模な家系で ALS および運動ニューロン疾患の原因遺伝子を網羅的に解析し、その遺伝的背景を明らかにした報告はなく、家族性 ALS の原因となる遺伝子変異の頻度が人種によって異なることを明らかにしました。今後、ALS 病態解明の進展とそれに基づく治療法の開発が期待されます。

本研究成果は 2017 年 1 月 10 日（米国東部時間）に、*Neurobiology of Aging* 誌オンライン版に掲載されました。

### 【研究のポイント】

- 日本人家族性 ALS 45 家系（患者 51 名）を解析し、既知の 6 つの遺伝子変異と、新規の遺伝子変異を発見しました。
- 111 という大規模な家系で ALS および運動ニューロン疾患の原因遺伝子を網羅的に解析し、その遺伝的背景を明らかにした重要な報告です。
- ALS 病態解明のよりいっそうの進展が期待されます。

## 【研究内容】

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は運動ニューロン<sup>注3</sup>の選択的な細胞死をひき起こす成人発症の神経変性疾患です。筋力低下や筋肉の萎縮が全身に広がることで、手足の運動麻痺や飲み込み、発音の障害が進行します。多くは発症からわずか3~5年で呼吸筋の麻痺にいたるため命にかかわる疾患でありながら、今もなお症状を改善する有効な治療法がなく、発症メカニズムの十分な解明が求められています。国内に約1万人、世界で約35万人とされるALS患者の約10%は、家族性に発症がみられます（家族性ALS）。この家族性ALSの原因遺伝子を明らかにする研究によって、ALS発症にかかわる遺伝子が現在25種類以上みつかっており、ALSの病態解明や治療法開発に大きく貢献しています。

これまで東北大学神経内科では日本人家族性ALS 111家系を集積し、直接塩基配列決定法（サンガーシーケンス<sup>注4</sup>）を用いて36家系に*SOD1*変異、12家系に*FUS*変異を同定してきましたが、残る約60%では原因遺伝子が不明でした【参考文献1】。本研究では、遺伝子変異が未同定であった45家系（患者51例）のゲノムDNA<sup>注5</sup>を対象に、次世代シーケンサーを用いてALSおよび運動ニューロン疾患関連35遺伝子のターゲットリシーケンス解析<sup>注6</sup>をおこない、原因遺伝子を探索しました。その結果、6例にこれまでALS関連遺伝子変異として報告のある（既知の）*ANG*、*OPTN*、*SETX*、*TARDBP*変異を同定しました。また、1例にこれまでに同定されていない新しい*ALS2*変異を同定しました。一方、欧米人の家族性ALSで頻度の高い*C9ORF72*変異は同定されませんでした。

本研究成果により、当科で集積してきた日本人家族性ALS家系全体における既知の遺伝子変異の種類と頻度が明らかとなり、*SOD1*、*FUS*、*SETX*、*TARDBP*、*ANG*、*OPTN*変異の頻度は順に32%、11%、2%、2%、1%、1%でした（【図】）。この結果は過去の報告とほぼ合致しており、日本人ALSの家族性発症要因としては*SOD1*変異が最多、ついで*FUS*変異が多く、*TARDBP*および*OPTN*変異は少ないといえます。

欧米人（ヨーロッパ、米国）およびアジア人（韓国、台湾、中国）からの家族性ALSにおける遺伝子解析研究の結果との比較により、人種差が明らかとなりました。欧米人で最多となる*C9ORF72*変異がアジア人で極めてまれである一方、アジア人では*SOD1*変異がもっとも多く、ついで*FUS*変異の頻度が高いことが明らかとなりました。世界的に*TARDBP*変異の頻度は一律に低く、*ANG*変異は非常にまれでした。家族性ALSにおける遺伝的背景には人種差があり、分子病態の多様性が示唆されます。

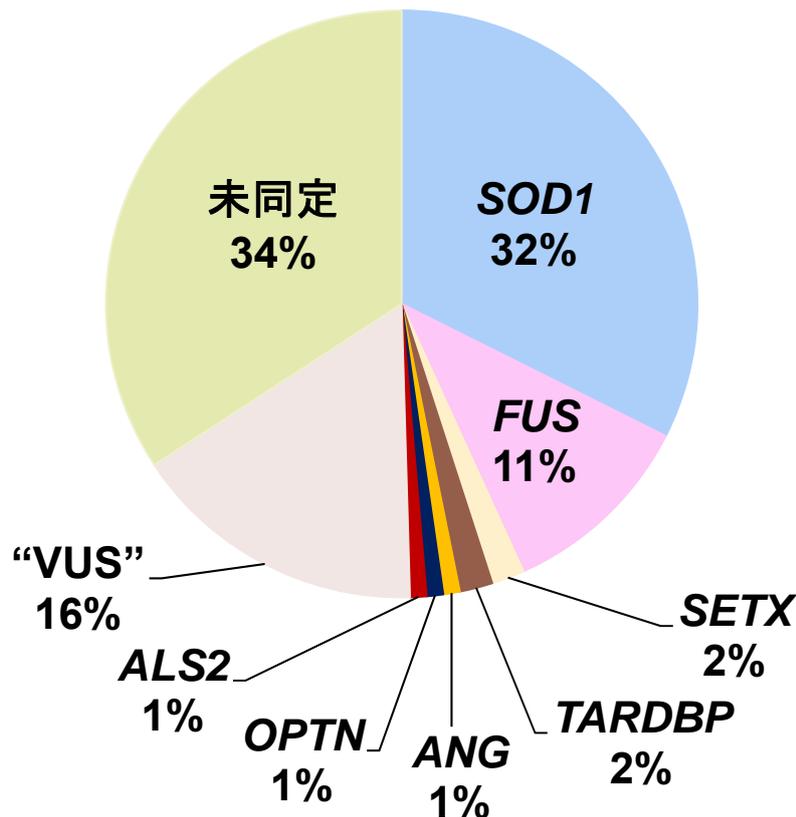
今後も新たな家族性ALS原因遺伝子の探索を続けることでALS発症メカニズムを解明する手がかりを見出し、iPS細胞やゲノム編集など最新の研究手法を駆使して治療法開発につながる病態研究を発展させることが期待されます。

## 【特記事項】

本研究は日本医療研究開発機構研究費（AMED）「筋萎縮性側索硬化症（ALS）新規治療法開発をめざした病態解明（代表・青木正志）」、「小児科・産科領域疾患の大規模遺伝子解析ネットワークとエピゲノム解析拠点（代表・松原洋一）」、難治性疾患克服研究事業「次世代シーケンサーを用いた孤発性の神経難病の解明と治療法開発に関する研究（代表・戸田達史）」、難治性疾患政策研究事業「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班（代表・中島健二）」、科学研究費補助金等の支援によって行われました。

### 【用語説明】

- 注1. 次世代シーケンサー：数千万～数億の DNA 断片の塩基配列を同時並列的に決定することで、短時間でギガ（10 億）単位での塩基配列を決定出来るシーケンサー。
- 注2. 運動ニューロン疾患：運動ニューロン（下記）が障害される神経変性疾患。ALS を代表として、球脊髄性筋萎縮症、おもに小児期に発症する脊髄性筋萎縮症といった複数の疾患の総称。
- 注3. 運動ニューロン：脳から脊髄に広く存在する神経細胞の一種で、筋肉に命令を伝えることで運動機能を直接支配しています。ALS では運動ニューロンが選択的に変性することで筋肉のやせ（萎縮）や筋力の低下がもたらされます。
- 注4. サンガーシーケンス：酵素を用いて末端が特定の塩基に対応する DNA 断片を合成し DNA を構成する塩基配列を決定すること。
- 注5. ゲノム DNA：ある遺伝子もしくは遺伝子の一部の染色体 DNA 配列。
- 注6. ターゲットリシーケンス解析：ゲノム中でシーケンスをおこないたいターゲット領域についてシーケンスを行うことで、既知の参照配列との比較から変異を探すために行われます。



【図】 東北大学神経内科で集積した家族性 ALS 111 家系の原因遺伝子頻度

[注] *SOD1*, *FUS*, *SETX*, *TARDBP*, *ANG*, *OPTN*, *ALS2* はそれぞれ変異が見出された家族性 ALS 原因遺伝子（本文参照）。“VUS”（variants of unknown significance）は、病的意義がまだ確定できないものの、発症に関与する可能性がある変異。

**【参考文献】**

1. Akiyama T, Warita H, Kato M, *et al.* Muscle Nerve 2016; 54: 398-404.

**【論文題目】**

Comprehensive targeted next-generation sequencing in Japanese familial amyotrophic lateral sclerosis

「本邦における家族性 ALS の網羅的ターゲットリシーケンス解析」

著者名：西山亜由美、新堀哲也、割田仁、井泉瑠美子、秋山徹也、加藤昌昭、鈴木直輝、青木洋子、青木正志

Neurobiology of Aging 2017; doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.01.004

**【お問い合わせ先】**

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科

神経内科学分野

教授 青木 正志 (あおき まさし)

助教 割田 仁 (わりた ひとし)

電話番号：022-717-7189

FAX 番号：022-717-7192

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部

広報室

講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

E メール：pr-office@med.tohoku.ac.jp