

令和 5 年 6 月 16 日



## 筋萎縮性側索硬化症の新規原因リピート伸長を同定

### 論文掲載

#### 【本研究成果のポイント】

- リピート伸長病はゲノム DNA の繰り返し配列が長くなることが原因となる疾患です。筋萎縮性側索硬化症(ALS)の一部がリピート伸長病であることが知られていましたが、今回新たに *LRP12* 遺伝子の 5' 非翻訳領域の CGG リピート伸長が ALS の原因となることを発見しました。
- 健常人では通常 10 から 20 リピートである CGG リピートが 61 から 100 リピートに伸長すると ALS を引き起こし、100 リピート以上では眼瞼下垂、外眼筋麻痺等といった症状がみられる眼咽頭遠位型ミオパチーを発症させる分子メカニズムの違いを明らかにしました。
- この研究成果は、ALS の病態の一端を明らかにし、新たな治療法の開発につながることを期待されます。

#### 【概要】

広島大学原爆放射線医科学研究所分子疫学研究分野 川上秀史教授、久米広大准教授、独立行政法人国立病院機構呉医療センター脳神経内科 倉重毅志医長、関西医科大学 iPS・幹細胞応用医学講座 六車恵子教授らの研究グループは、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の新規原因として *LRP12* 遺伝子の 5' 非翻訳領域の CGG リピート伸長変異を同定しました(注 1)。このリピートが 100 リピート以上の時、眼咽頭遠位型ミオパチー (OPDM, 注 2)を引き起こすことは知られていましたが、ALS 患者では 61 から 100 リピートと OPDM より短いリピート伸長を認めました。ALS 患者由来の iPS 細胞(注 3)から分化させた運動神経では、より多くの RNA foci(注 4)が形成され、ALS の病理学的特徴であるリン酸化 TDP-43 の細胞質内局在を認めました。一方、OPDM 患者由来の運動神経では、リン酸化 TDP-43 の異常局在を認めず、OPDM 患者の筋で MBNL1 と RNA foci の共局在を認めました。以上より、CGG リピート長の違いが、異なる分子機序によって ALS と OPDM の原因となることが明らかになりました。本研究により ALS の病態の一端が明らかとなり、新規治療法の開発につながることを期待されます。

なお本研究は、東北大学大学院医学研究科神経内科学分野 青木正志教授、徳島大学臨床神経科学 和泉唯信教授、同遺伝情報医学 森野豊之教授他との共同研究として行われました。

本研究成果は、日本時間 2023 年 6 月 20 日 (火) 午前 1 時に、学術誌

「American Journal of Human Genetics」に掲載されました。

### 【掲載論文】

• タイトル：CGG repeat expansion in *LRP12* in amyotrophic lateral sclerosis

• 著者：Kodai Kume<sup>1\*</sup>, Takashi Kurashige<sup>2\*</sup>, Keiko Muguruma<sup>3\*</sup>, Hiroyuki Morino<sup>1,14</sup>, Yui Tada<sup>1</sup>, Mai Kikumoto<sup>1,4</sup>, Tatsuo Miyamoto<sup>5,15</sup>, Silvia Natsuko Akutsu<sup>5</sup>, Yukiko Matsuda<sup>1</sup>, Shinya Matsuura<sup>5</sup>, Masahiro Nakamori<sup>4</sup>, Ayumi Nishiyama<sup>6</sup>, Rumiko Izumi<sup>6</sup>, Tetsuya Niihori<sup>7</sup>, Masashi Ogasawara<sup>8</sup>, Nobuyuki Eura<sup>8</sup>, Tamaki Kato<sup>9</sup>, Mamoru Yokomura<sup>9</sup>, Yoshiaki Nakayama<sup>10</sup>, Hidefumi Ito<sup>10</sup>, Masataka Nakamura<sup>11</sup>, Kayoko Saito<sup>9</sup>, Yuichi Riku<sup>12</sup>, Yasushi Iwasaki<sup>12</sup>, Hirofumi Maruyama<sup>4</sup>, Yoko Aoki<sup>7</sup>, Ichizo Nishino<sup>8</sup>, Yuishin Izumi<sup>13</sup>, Masashi Aoki<sup>6</sup>, Hideshi Kawakami<sup>1\*\*</sup>

• 共同筆頭著者、\*\*責任著者

- 1：広島大学原爆放射線医科学研究所分子疫学研究分野
  - 2：独立行政法人国立病院機構呉医療センター脳神経内科
  - 3：関西医科大学 iPS・幹細胞応用医学講座
  - 4：広島大学大学院医系科学研究科脳神経内科学
  - 5：広島大学原爆放射線医科学研究所放射線ゲノム疾患研究分野
  - 6：東北大学大学院医学研究科神経内科学分野
  - 7：東北大学大学院医学研究科遺伝医療学分野
  - 8：国立精神神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部
  - 9：東京女子医科大学遺伝子医療センター
  - 10：和歌山県立医科大学脳神経内科
  - 11：関西医科大学神経内科学講座
  - 12：愛知医科大学加齢医科学研究所神経病理部門
  - 13：徳島大学大学院臨床神経科学分野
  - 14：徳島大学大学院遺伝情報医学分野
  - 15：山口大学大学院分子細胞生理学講座
- 掲載雑誌：American Journal of Human Genetics online  
• DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2023.05.014>

### 【背景】

ALSは、運動神経の変性により、四肢の筋力低下、構音障害、嚥下障害、呼吸筋麻痺をきたす神経変性疾患です。これまでに30個以上の原因遺伝子が報告されていますが、これらの原因遺伝子変異を持っていないALS患者は多く、まだ同定されていない原因遺伝子は多く存在すると考えられています。またALSの病理学的な特徴であるリン酸化TDP-43の細胞質局在は病態の中心とされ、盛んに研究されてきましたが、ALSの病態は完全には解明されていません。

### 【研究成果の内容】

私達は、家族性ALSの2家系を対象にロングリードシーケンサーによる全ゲノム解析を行いました。そして、ALS発症者が*LRP12*遺伝子の5'非翻訳領域のCGGリピート伸長を有していることを見出しました。このリピート伸長をALS患者1039名に対してスクリーニングを行い、3名にリピート伸長を認めました。また、東北大学コホートの家族性ALS40家系を用いたスクリーニングでは、2家系がリピート伸長を有していることが明らかになりました。さらに、これらの患者のCGGリピート長が100リピート以下であり、通常100リピート以上であるOPDM患者より短いリピート伸長であることを発見しました。

リピート長の違いがどのような機序でALSとOPDMの違いを生み出すのかを明ら

かにするため、筋および iPS 細胞から分化させた運動神経を用いた解析を行いました。ALS 患者の筋では、*LRP12* 遺伝子の RNA 発現量は増加する傾向にあり、筋および運動神経では、ALS が OPDM より多くの RNA foci を形成していました(図 1)。また、ALS 患者由来の運動神経のみに細胞質内のリン酸化 TDP-43 を認めました(図 2)。一方、OPDM 患者由来の筋では、筋の機能維持に重要と考えられている MBNL1 タンパクがリピート RNA と共に蓄積していました。この所見は ALS 患者の筋では認めませんでした。

以上のように、*LRP12* 遺伝子の CGG リピート伸長が ALS の原因となること、リピート長の違いが ALS と OPDM それぞれを異なる機序で発症させることを明らかにしました(図 3)。

### 【今後の展開】

本研究で同定した *LRP12* 遺伝子の CGG リピート伸長に対する遺伝子治療の開発を行うことにより、ALS の一部が治療可能となる可能性があります。また、CGG リピート伸長がリン酸化 TDP-43 の細胞質内局在をきたす機序を解明すれば、*LRP12* 遺伝子以外の原因による ALS の病態の解明や治療法の開発につながる可能性があると考えます。

### 注 1:

本研究は、日本学術振興会 (JSPS) 科学技術研究費助成事業 基盤研究(A)「筋萎縮性側索硬化症の新規原因遺伝子の同定と解析 (研究代表者: 川上秀史、研究分担者: 六車恵子)」、同基盤研究 (B)「変性疾患における小脳・大脳神経細胞の脆弱性の解析 (研究代表者: 六車恵子)」、同挑戦的研究 (萌芽)「複合オルガノイドによるヒト脳領域間ネットワークの形成 (研究代表者: 六車恵子)」、大樹生命厚生財団、武田科学振興財団、土谷記念医学振興基金、上原記念生命科学財団、せりか基金、先進医薬研究振興財団、ノバルティス科学振興財団研究奨励金「複雑系脳オルガノイドによるヒト脳発生の解明と中枢神経疾患への応用 (研究代表者: 六車恵子)」による助成を受けて行われました。

### 【参考資料】

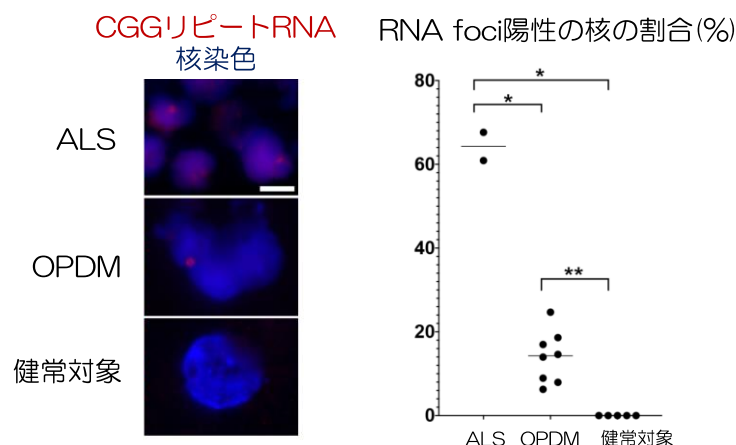


図 1. iPS 細胞由来運動神経の RNA foci

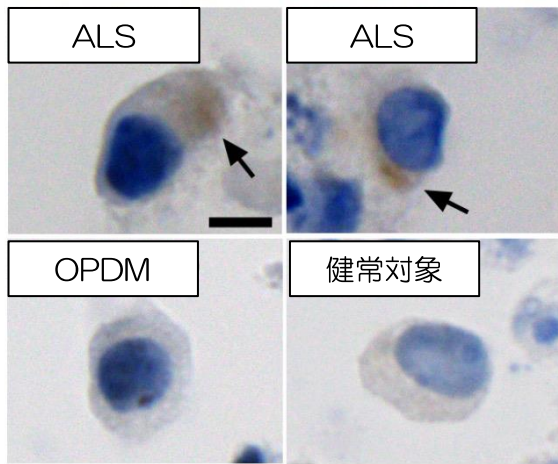


図 2. iPS 細胞由来運動神経の細胞質内リン酸化 TDP-43

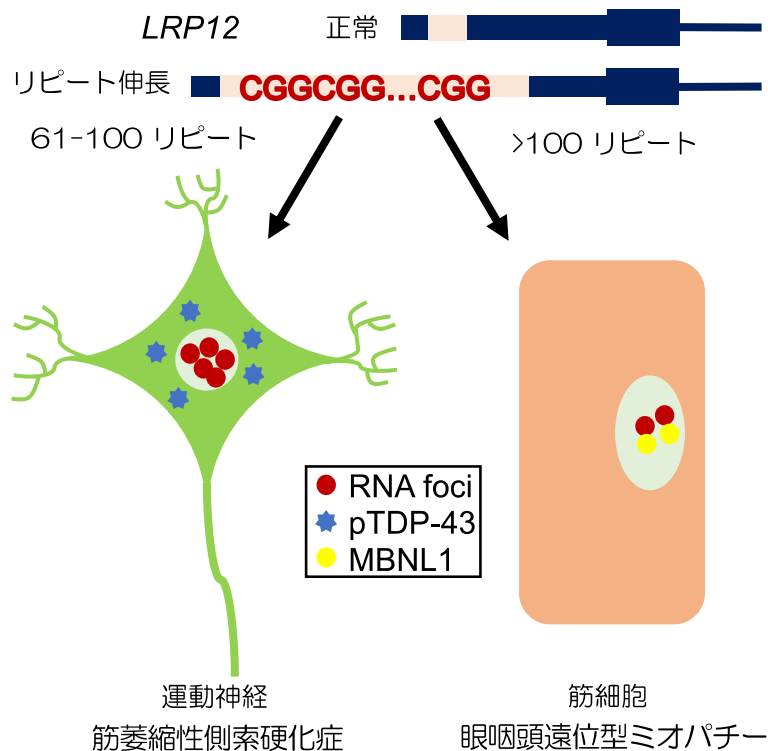


図 3. 本研究の概要

【用語解説】

注 2 眼咽頭遠位型ミオパチー (Oculopharyngodistal myopathy; OPDM)

眼瞼下垂、外眼筋麻痺、咽頭筋障害、四肢遠位筋障害をきたす筋疾患。

注 3 iPS 細胞

人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell) のことを指す。皮膚や血液などの体細胞に、ごく少数の因子を導入し、培養することで、様々な組織や臓器の細胞に分化する能力 (多能性) をもち、未分化なまま試験管内で培養してほぼ無限に増殖することができる細胞。

注 4 RNA foci

異常なリピート伸長をもつ RNA が細胞核内で凝集したものの。

【お問い合わせ先】

＜研究に関すること＞

広島大学原爆放射線医科学研究所 分子疫学研究分野  
教授 川上 秀史

Tel : 082-257-5850 FAX : 082-257-5848

E-mail : hkawakam@hiroshima-u.ac.jp

国立病院機構呉医療センター 臨床研究部

Tel : 0823-22-3111 FAX : 0823-21-0478

E-mail : shitakubo.yoshimi.mn@mail.hosp.go.jp

関西医科大学 iPS・幹細胞応用医学講座

教授 六車 恵子

Tel : 072-804-0101

E-mail : muguruke@hirakata.kmu.ac.jp

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

Tel : 022-717-7189

E-mail: aokim@med.tohoku.ac.jp

＜広報に関すること＞

広島大学広報室

Tel : 082-424-4383 FAX : 082-424-6040

E-mail : koho@office.hiroshima-u.ac.jp

国立病院機構呉医療センター 臨床研究部

Tel : 0823-22-3111 FAX : 0823-21-0478

E-mail : shitakubo.yoshimi.mn@mail.hosp.go.jp

関西医科大学広報戦略室

Tel : 072-804-2128 FAX : 072-804-2638

E-mail : kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

東北大学病院 広報室

Tel : 022-717-7149 FAX : 022-717-8931

E-mail : press@pr.med.tohoku.ac.jp

発信枚数：A4版 5枚（本票含む）

