

Analysis of C9orf72 repeat expansion in 563 Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2013-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 大垣, 光太郎 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001352

順天堂大学 博士(医学)

氏名 大垣 光太郎

論文題名 Analysis of *C9orf72* repeat expansion in 563 Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis

(日本人 ALS 患者 563 名における *C9orf72* 遺伝子リピート伸長の解析)

論文内容の要旨

[背景]

2011年9月に DeJesus-Hernandez ら, Renton らにより筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と前頭側頭型認知症の新規原因遺伝子として *Chromosome 9 open reading frame 72* (*C9orf72*) 遺伝子のイントロンにおける6塩基リピートの異常伸長が報告された。欧米では家族性 ALS の23%, 孤発性 ALS の4%でリピート数の伸長を認め、家族性・孤発性ともに ALS の原因遺伝子変異で最も頻度が高いことがわかった。我々は Japanese Consortium of Amyotrophic Lateral Sclerosis (JaCALS) の検体を解析し、本邦の ALS 患者における *C9orf72* 遺伝子の意義を検討した。

[方法]

孤発性 ALS 552例, 家族性 ALS 11例, 正常コントロール197例, 合計760検体の DNA サンプルの *C9orf72* 遺伝子について repeat primed PCR, フラグメント解析を行い、6塩基リピートの異常伸長の有無を確認した。また、リピート伸長を認める本邦の患者においてハプロタイプ解析を行いリスクハプロタイプの有無を確認した。

[結果]

522例の孤発性 ALS 患者のうち2例 (2/22=0.4%) で *C9orf72* 遺伝子リピート伸長を認め、11例の家族性 ALS 患者および197例の正常コントロールではリピート伸長を認めなかった。42か所の SNP のうち、少なくとも24か所の連続する SNP がリスクハプロタイプと一致していた。孤発性 ALS 患者の2家系の家族の *C9orf72* 遺伝子解析を行った。1家系においては、リピート伸長を伴う進行性失語の患者を認め、別の家系ではリピート伸長を伴う76歳の高齢非発症者を認めた。

[結論]

日本人 ALS 患者の大規模解析により、本邦では *C9orf72* 遺伝子の遺伝子リピート伸長を伴う ALS 患者の頻度は欧米と比べ著しく低いことを示した。この結果とハプロタイプ解析結果により、本邦の同遺伝子変異陽性患者において欧米人と同様の共通祖先が存在し、人類遺伝学的に同変異がヨーロッパからアジアへと変異が広がった可能性が示唆された。また本研究で、同一家系内で ALS と進行性失語という異なる臨床型を認めたことから、*C9orf72* 遺伝子変異による新たな家系パターンを見出した。さらには、高齢非発症キャリアの同定により、浸透率についても新たな知見を加えた。