

[PRESS RELEASE]

2012年8月3日

東京大学医学部附属病院

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部

新しい運動ニューロン病の原因遺伝子を発見 —筋萎縮性側索硬化症（ALS）の病態解明にもつながる成果—

近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロパチー（Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement, HMSN-P）は、日本に多い遺伝性の運動ニューロン病の一つで、成人期に発症し近位筋（体の中心部に近い筋肉）で顕著にみられる筋力低下が主な症状です。進行期には四肢末端の軽度の感覚の障害を伴うことがあるものの、その中核的な病変は運動ニューロン（運動神経細胞）の進行性的変性で、同じく運動ニューロン病の一つで難病とされる筋萎縮性側索硬化症（ALS）（用語解説1）との類似性が指摘されてきましたが、長らく原因遺伝子が不明でした。今回、東京大学医学部附属病院 神経内科（教授 辻省次）と徳島大学病院 神経内科（教授 梶龍児）との共同研究で、次世代シーケンサー（用語解説2）を駆使することにより、HMSN-Pの原因遺伝子がTRK-fused gene (TFG)であることを世界に先駆けて発見しました。また、HMSN-PとALSの間には共通した運動神経細胞死のメカニズムが存在することも見出され、本研究は運動ニューロン病の病態機序の解明に寄与するものと考えられます。

これらの成果は、米国人類遺伝学雑誌「American Journal of Human Genetics」8月号に掲載されます。

【日 時】 2012年8月3日（金）14時～15時

【発表者】 東京大学医学部附属病院 神経内科 教授 辻 省次
同上 助教 石浦 浩之
同上 特任助教 三井 純
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
臨床神経科学（神経内科） 教授 梶 龍児

【会 場】 東京大学医学部附属病院 最先端臨床研究センター（ゲノム医学センター）
2階 会議室

※記者会見後に、「次世代シーケンサー」もご覧いただけます。

【研究の背景】

近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロパチー (hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement, HMSN-P) は本邦に多い疾患で、成人期に発症し、進行性に生じる近位筋優位の著明な筋力低下と筋萎縮・筋のぴくつき（線維束性収縮）が主要な症状です。進行期には四肢末端の軽度の感覚の障害が見られることもあるものの、病理学的にも、脊髄運動ニューロンの変性が主な所見として観察され、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) との病態の類似性が指摘されており、運動ニューロン病の一つと位置づけられる疾患です。これまでに、HMSN-P に関わる遺伝子が第 3 染色体長腕（用語解説 3）にあることは知られていましたが、原因遺伝子が何であるかは明らかではありませんでした。

【研究の内容】

東京大学医学部附属病院 神経内科（教授 辻省次）と徳島大学病院 神経内科（教授 梶龍児）を中心とした研究グループは、HMSN-P の原因遺伝子の同定に向けた研究を行いました。徳島大学を中心に 2 家系 24 名、東京大学を中心に 2 家系 8 名の HMSN-P 患者の協力を得て、東京大学医学部附属病院ゲノム医学センターにおいて遺伝子解析研究を行いました。具体的には、次世代シーケンサーと呼ばれる高性能の DNA 配列解析機器を用いて患者 DNA の大規模なゲノム配列解析を行い、1 名の患者で 201, 223 個の塩基配列の変化を見出しました。これらの中から、連鎖解析（用語解説 4）による疾患遺伝子座の絞り込みや、ゲノム情報解析を駆使した絞り込み作業により、疾患発症に関わる変異として、1 つの塩基置換にまで絞り込むことに成功しました。この変異が全家系の発症者に共通して観察されることを見出し、TRK-fused gene (TFG) がその原因遺伝子であることを世界に先駆けて明らかにしました。徳島大学における病態生理の解析（用語解説 5）の結果、HMSN-P においては運動神経細胞に TFG タンパクの異常な蓄積が観察され、TFG が病因遺伝子であることを強く支持する結果が得られました。さらに興味深いことに、本疾患の脊髄運動神経細胞において、遺伝性ではない多くの ALS に特徴的であり、その病態機序の上で重要と考えられている、TDP-43 の細胞質への異常な蓄積が観察されました。培養細胞を用いた実験でも変異 TFG を発現する細胞に特異的に、細胞質への TDP-43 の異常蓄積が生じることを観察しました。これまでに、TDP-43 の異常な蓄積は ALS の運動神経細胞死に深く関わっていることが分かっており、本研究の結果は、HMSN-P と ALS において共通の分子メカニズムで運動神経細胞死が起こることを示唆しています。本研究の成果によって、ALS を始めとした運動神経細胞死の病態解明と新規治療法がさらに進むと期待されます。

【用語解説】

用語解説 1：筋萎縮性側索硬化症（ALS）

運動神経が変性することで、全身の筋肉の萎縮と筋力低下をきたす神経難病。アメリカ大リーグのルー・ゲーリックが同病であったとされる。未だ有効な治療法は確立されていない。

用語解説 2：次世代シーケンサー

数年前から実用化された、極めて高速に、大規模に DNA 配列を解析する機器

用語解説 3：第 3 染色体長腕

22 対あるヒトの常染色体のうち 3 番目に大きい染色体の一部

用語解説 4：連鎖解析

遺伝性の疾患において、家族の DNA 情報から疾患遺伝子の位置を効率よく特定する方法

用語解説 5：病態生理の解析

遺伝子変異が疾患を引き起こす機構を明らかにするための研究

【発表雑誌】

掲載雑誌：American Journal of Human Genetics（アメリカ人類遺伝学雑誌）8月号

論文名：The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P).

（近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロパチー（HMSN-P）では TRK-fused gene の変異が認められる）

著者名：Ishiura H, Sako W, Yoshida M, Kawarai T, Tanabe O, Goto J, Takahashi Y, Date H, Mitsui J, Ahsan B, Ichikawa Y, Iwata A, Yoshino H, Izumi Y, Fujita K, Maeda K, Goto S, Koizumi H, Morigaki R, Ikemura M, Yamauchi N, Murayama S, Nicholson GA, Ito H, Sobue G, Nakagawa M, Kaji R, Tsuji S.

【注意事項】

報道の解禁時間は**日本時間 8 月 10 日(金)午前 1 時**（米国東部夏時間：8 月 9 日正午）です。

新聞掲載は**10 日朝刊**以降解禁となりますのでご注意ください。

【参照 URL】

American Journal of Human Genetics ホームページ <http://www.cell.com/AJHG/>

《本件に関するお問合せ先》

東京大学医学部附属病院 神経内科

教授 辻 省次

電話：03-5800-6542（直通）

FAX：03-5800-6844

E-mail：tsuji@m.u-tokyo.ac.jp

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 臨床神経科学（神経内科）

教授 梶 龍児

電話：088-633-7206（直通）

FAX：088-633-7208

E-mail：rkaji@clin.med.tokushima-u.ac.jp, kajkyoto@mbox.kyoto-inet.or.jp

《取材に関するお問合せ先》

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当：小岩井、渡部

電話：03-5800-9188（直通）

E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

徳島大学医歯薬事務部総務課総務係

担当：福川

電話：088-633-9986

E-mail：isysoumu1c@tokushima-u.ac.jp
