

LRP12のCGGリピート伸長は筋萎縮性側索硬化症の原因となる

川上 秀史 原爆放射線医学研究所 分子疫学研究分野 教授

久米 広大 原爆放射線医学研究所 分子疫学研究分野 准教授



筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、運動神経の変性により、筋力低下、呼吸筋麻痺をきたす神経変性疾患です。これまでに我々が2010年に同定したOPTN（ALS12）をはじめ20個以上の原因遺伝子が報告されていますが、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おり、ALSの病態も完全には解明されていません。私達は、ALSの新規原因変異（ALS28）としてLRP12の5'非翻訳領域のCGGリピート伸長を同定しましたのでご報告します。

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、ALS発症者がLRP12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患者に対してスクリーニングを行い、家族性ALS3家系、孤発例2例にリピート伸長を認めました。このCGGリピート伸長は眼咽頭遠位型ミオパチー（OPDM）の原因であり、OPDM患者では通常100リピートを超えるとされていましたが、ALS患者のCGGリピート長は100リピート以下でした。リピート長による病態の違いを明らかにするために、筋とiPS細胞由来運動神経を用いた解析を行いました。ALS患者の筋では、LRP12のRNA発現量は増加する傾向にあり、筋およびiPS細胞由来運動神経では、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。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。以上のようにLRP12のCGGリピートは、リピート長の違いにより、異なる病態でALS、OPDMを引き起こすことを明らかにしました（図2）。

本研究で同定したLRP12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。

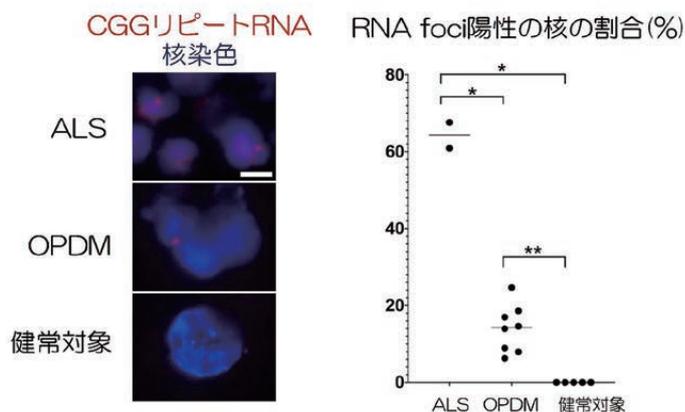


図 1

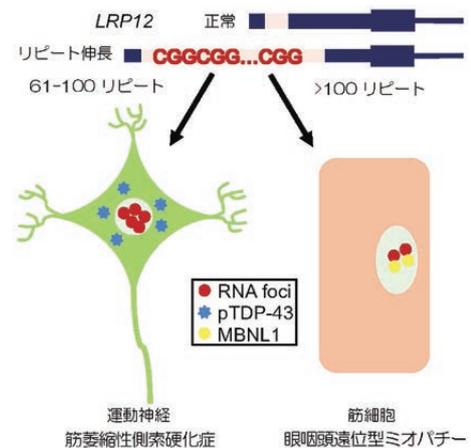


図 2

[論文情報]

雑誌名：American Journal of Human Genetics

論文タイトル：CGG repeat expansion in LRP12 in amyotrophic lateral sclerosis

著者名：Kodai Kume*, Takashi Kurashige*, Keiko Muguruma*, Hideshi Kawakami**, et al.

(*共同筆頭著者、**責任著者)

DOI番号：10.1016/j.ajhg.2023.05.014.