

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：次世代シーケンサーを用いた孤発性の神経難病の発症機構の解明と治療法開発に関する研究

2. 研究開発代表者： 戸田達史 神戸大学大学院医学研究科 教授

3. 研究開発の成果

パーキンソン病では、エクソーム関連解析にて PD 755 例について、次世代シーケンサーでエクソーム解読をおこない、SNV (single nucleotide variant)を検出した。4つの孤発性 PD 遺伝子のエクソン配列を関連解析 (PD 625 例と control 961 例) したところ、LRRK2 領域に、中等度の強さのリスクとなる 2つのアミノ酸置換を伴う SNV を検出した ($P \sim 10^{-4}$)。さらに孤発性 PD 患者において神経保護効果をもつ薬剤を同定するため、GWAS から同定された孤発性 PD リスク遺伝子、および、それら遺伝子と蛋白質相互作用があることが知られている遺伝子を標的とする薬剤を、データベースから検索した。その結果、細胞実験で神経保護効果を持つ可能性のある薬剤を見いだした。非臨床の POC を得るため動物モデルで検証中であり、比較的よい結果を得ている。

新規優性遺伝性パーキンソン病原因遺伝子 CHCHD2 を単離した。神経病理解析の結果、脳の広範囲にレビー小体を認めた。白人においても CHCHD2 は発症感受性因子になりうることを示した。necdin 遺伝子導入による神経保護治療法の開発にて、AAV-Necdin による MPTP モデルマウスでの神経保護効果を確認し Nature Communication 誌に報告された。新規 HDAC 阻害剤によるパーキンソン病薬の開発にて新規 HDAC 阻害剤の神経保護効果を *in vitro*, *in vivo* モデルで検証を行い Neurobiology of Aging 誌に受理された。昨年度報告した兄弟例は発症者の娘が新たに発症したことが明らかとなり、常染色体性優性遺伝形式(AD)症例として神検索中である。また、今回、同一家系内で PD, PSP を発症し、かつ AD が疑われる家系を報告した。

多施設共同 ALS 患者レジストリシステムである JaCALS において 1170 例の ALS 患者を登録し、合わせてゲノム遺伝子を保存した。登録患者の前向き臨床情報調査を継続している。このゲノム遺伝子リソースを活用し、ALS 患者のエクソーム解析を 717 例で終了した。ALS 患者 508 例について、次世代シーケンサーを用いて 28 個の ALS 関連遺伝子の網羅的シーケンスを実施し、191 例の正常コントロールエクソーム、およびゲノムシーケンスの大規模コントロールデータベースとの比較検討を行った。その結果、孤発性 ALS 患者において 3.0%の例にこれら遺伝子の既知の変異が見いだされた。さらに 6.8%の例で 1~2 個の有害となりうる新規 variant を認め、孤発性 ALS の発症についてもこれら遺伝子の rare variant が寄与している可能性を示した。ターゲットリシーケンスにより hnRNPA1 変異を持つミオパチーの家系を同定し、報告した。hnRNPA1 は他の家系では ALS の原因遺伝子としても知られており、変異細胞を用いた病態解析を行なっている。

PSP, CBS, FTLD については JALPAC に参加して、患者登録をおこなった。今年度は PSP 9 例, CBS 3 例, FTD 3 例である。剖検例は 12 症例であるが、アレキサンダー病 1 例, FTD-P (病理診断で PSP) 1 例, 神経ベーチェット病 1 例, 白質脳症 (病理診断で肉芽腫性リンパ腫) 1 例, PSP2 例, PD3 例, ハンチントン病 1 例, ALS1 例, DRPLA 1 例であった。なお, FTD-P→PSP と病理診断した症例は FTDP-17 関連遺伝子解析を行うこととした。今年度は新たな FTLD- tau として global glial tauopathy の screening を行い、motor neuron disease type 2 例に加え、senile dementia type 1 例を検出できた。