

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）は運動神経の変性による筋力低下、呼吸筋麻痺を呈する神経変性疾患である。現在、進行を停止させる治療法は無く、病態の解明が望まれる。およそ10%が家族性といわれ、*SOD1*ははじめとしていくつかの遺伝子が同定されてきた。しかしながら、未だ30~50%程度の多くの家族性ALSの遺伝子が不明であり、これらの解明に新規なアプローチが求められている。本研究では、多数例の解析と患者由来 iPS 細胞を用いた機能解析により、新規リピート伸長変異がどのように筋萎縮性側索硬化症に関わるかについて明らかにする。

【方法】遺伝子未同定の2家系を連鎖解析、ショートリードシーケンサーおよびロングリードシーケンサーにより解析した。また患者末梢血より iPS 細胞を樹立し、運動ニューロンに分化させ、組織化学的に検討した。

【結果】2家系に共通して、患者特異的に、新規遺伝子 A のリピートの伸長を認めた。さらに広島大学の ALS コホート 1,000 人をスクリーニングすると、3 人で 60~90 内でリピートの伸長を認めた。うち、2 人は孤発性で 1 人は、家族性であった。患者由来 iPS 細胞から分化させた運動ニューロンでは、核外にリン酸化 TDP-43 を認め、さらに核内には、リピートを含む RNA 封入体を認めた。ALS 発症に関するリピート伸長を新規に同定し、RNA リピートを介した神経細胞死が関与する可能性を明らかにした。

ALS に見られるリピート伸長

