## 114 多系統萎縮症で同定された遺伝子変異の解析

広島大学 ゲノム編集イノベーションセンター　　多田　有似

**【研究の背景】**多系統萎縮症（multiple system atrophy : MSA）は自律神経障害・錐体外路症状・小脳性運動失調の 3 つの症状がさまざまな割合で出現することを特徴とする進行性の神経変性疾患である。MSA はオリゴデンドログリア細胞質内の不溶化したα-シヌクレインからなる封入体（グリア細胞質内封入体 : GCI）を特徴とし、α-シヌクレオパチーに属する。一方で他のα-シヌクレオパチーであるパーキンソン病（PD）やレビー小体型認知症（DLD）ではα-シヌクレインがレビー小体として神経細胞に蓄積する。さらにクライオ電子顕微鏡を用いた最新の研究でも、蓄積したα-シヌクレインの構造が PD や DLD と MSA で異なることも明らかになってきた。また、PD では 20 個以上の原因遺伝子が見つかっているが、MSA が関与する遺伝子は不明であり、原因解明のために MSA 発症に関わる遺伝子を明らかにする必要がある。

**【目的】**MSA の発症に関与する遺伝子を同定する。

**【方法】**MSA 患者、血族婚家系より同定した遺伝子 A に関して、約 600 検体を対象にスクリーニングを実施する。次世代シーケンサー（Ion Proton system）を用いて遺伝子 A のエクソン領域に対してターゲットシーケンシングを実施し、ミスセンス変異を同定する。健常人検体でも同様のスクリーニングを実施し、発症者が変異を保有する頻度と健常人での頻度とを比較する。網羅的に変異を検索する。またロングリードシークエンスを用いて、遺伝子 A 周辺のリピート配列等も検索する。

**【結果】**MSA 患者 600 人に関して、正常コントロール 1,000 人に対してターゲットシークエンスにより、遺伝子の変異を検索したが、同様な変異は見出せなかった。さらに MSA 患者 12 人に関して、ロングリードシークエンスによる全ゲノム解析、特に遺伝子 A 周辺のリピート配列に関して、解析したが、有意な変化を認めなかった。

**【考察】**MSA 血族婚家系から見出した遺伝子変異に関して、正常コントロールも含めて、新たに変異を見出せなかった。したがって、この変異が MSA の原因であっても、極めて稀であることがわかった。一方で、この遺伝子変異を導入したマウスでは、運動失調を含む行動異常、および GCI 様封入体の出現を一部のマウスで見出しており、モデルマウスのさらなる解析により、遺伝子 A の変異が MSA を引き起こすのか、単なる表現模写に過ぎないのか、検討していく必要がある。