

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 8 日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2012～2013

課題番号：24890044

研究課題名(和文) 常染色体劣性遺伝性痙性対麻痺の原因遺伝子の同定に基づく病態解明研究

研究課題名(英文) Identification of causative gene for autosomal recessive hereditary spastic paraplegia

研究代表者

石浦 浩之 (Ishiura, Hiroyuki)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40632849

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円、(間接経費) 690,000円

研究成果の概要(和文)：常染色体劣性遺伝と考えられる遺伝性痙性対麻痺症例16例についてエクソーム解析を行った。SPG11に加え、SPG15など稀な病型を見出した。網膜色素変性症を伴う遺伝性痙性対麻痺3症例からは共通する遺伝子にそれぞれホモ接合性の変異を認め、さらに症例を増やして病源性について検討する必要があると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Exome analysis for 16 patients with autosomal recessive hereditary spastic paraplegia was performed. Among them, I found a patient with SPG15, a rare form of autosomal recessive spastic paraplegia. Three homozygous mutations was found in a gene in 3 patients with hereditary spastic paraplegia with retinitis pigmentosa. Further studies are needed to characterize the mutations.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：神経内科学

キーワード：遺伝性痙性対麻痺 エクソーム解析

1. 研究開始当初の背景

遺伝性痙性対麻痺は下肢の痙性麻痺による歩行障害を主徴とする神経変性疾患である。臨床的には、下肢痙性と軽度の深部覚低下、膀胱直腸障害に症状が限局した純粋型と、それ以外に認知機能障害、精神発達遅滞、ニューロパチー、網膜色素変性症、黄斑変性症、視神経萎縮、皮膚症状などを合併する複合型に分類されている。

遺伝性痙性対麻痺の症例の約半数には家族歴もしくは近親婚が認められ、遺伝性の要素が強いと考えられている。現在まで 50 以上の原因遺伝子が同定されているものの、未だに常染色体優性遺伝例では 35%程度、常染色体劣性遺伝例では 80%以上で遺伝子変異が認められず、未知の原因遺伝子が数多く残されていると考えられ、その解明は遺伝性痙性対麻痺の病態の解明に大きく寄与すると考えられる。

2. 研究の目的

今回、大規模リソースを背景に、常染色体劣性遺伝と考えられる家系に関してエクソーム解析を行い、分子疫学について考察を行う。

また、新規の原因遺伝子を単離することを通して遺伝性痙性対麻痺の病態を解明することを目的とする。

3. 研究の方法

現在までに収集した約 250 例の検体の中から、16 例の常染色体劣性遺伝と考えられる症例について、エクソーム解析を行った。常染色体劣性遺伝と考えられる基準については、両親に近親婚があり同胞発症がある 両親に近親婚がある 同胞発症があり両親には発症を認めない 孤発であ

るが複合型を呈する、の 4 条件のいずれかに当てはまる症例とした。エクソーム解析は、genomic DNA 3 μ g に対して SureSelect V5+UTR を用いてエクソン領域のキャプチャーを行い、HiSeq2500 を用いてペアエンド 101 塩基の塩基配列解析を行った。得られたデータについては、BWA を用いて参照配列にアラインメントを行い、SAMtools を用いて variant を抽出した。抽出された variant については、refseq と dbSNP を用いて意義付けを行った。抽出された変異に関して、既知の遺伝性痙性対麻痺の原因となる 56 遺伝子について検討を行った。

4. 研究成果

平均して約 80~100 のカバレッジのデータを得ることができ、十分なエクソーム解析ができたと考えられた。

1 例で *SPG11*、1 例で *ZFYVE26* 変異を同定し、それぞれ *SPG11*、*SPG15* として合致する所見と考えられた。両者とも脳梁菲薄化と認知機能障害を認め、既報告と合致すると考えられた。

カバレッジの増減より、大きな欠失・重複変異が見出される可能性が考えられたが、今回の解析からは明らかに欠失・重複と考えられるシグナルは得ることができなかった。

網膜色素変性症を伴う 3 症例については、エクソームから得られたデータを用いて連鎖解析を行ったところ、ある染色体に高い LOD スコアを呈する領域を認めた。エクソームのデータを解析したところ、その領域内の 1 つの遺伝子にそれぞれ別個のホモ接合変異を見出した。本変異はコントロール 373 例には認めなかった。これが原因遺伝子であることをさらに検討す

るためには、類似の症例を収集し同遺伝子について検討を行う必要があると考えられ、症例を収集しているところである。今後、本遺伝子についての検討を行うことで、錐体路と網膜に共通する病態生理の解明が見込まれる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0件)

Ishiura H, Takahashi Y, Hayashi T, Saito K, Furuya H, Watanabe M, Murata M, Suzuki M, Sugiura A, Sawai S, Shibuya K, Ueda N, Ichikawa Y, Kanazawa I, Goto J, Tsuji S. Molecular epidemiology and clinical spectrum of hereditary spastic paraplegia in the Japanese population based on comprehensive mutational analyses. J Hum Genet 2014;59:163-72.

Landoure G, Ishiura H, et al. Hereditary spastic paraplegia type 43 (SPG43) is caused by mutation in C19orf12. Hum Mutat 2013;34:1357-60.

Shimazaki H, Ishiura H, et al. Autosomal-recessive complicated spastic paraplegia with a novel lysosomal trafficking regulator gene mutation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014 epub ahead of print.

Ichikawa Y, Ishiura H, et al. Exome analysis reveals a Japanese family with spinocerebellar ataxia, autosomal recessive 1. J Neurol Sci 2013;331:158-60.

〔学会発表〕(計 0件)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等 特になし

6. 研究組織

(1)研究代表者

石浦浩之 (東京大学)

研究者番号: 40632849

(2)研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者 ()

研究者番号 :