

# 研究題目 包括的ゲノム解析による遺伝性精神、神経筋疾患原因遺伝子の探索

## 研究組織

研究代表者：飯田 有俊（国立精神・神経医療研究センター メディカル・ゲノムセンター）

共同研究者：片桐 豊雅（徳島大学先端酵素学研究所）

## 【1】研究の概要

### [1-1]本研究の目的・概要

遺伝性精神、神経筋疾患は、進行性の希少難病であり、臨床的、遺伝学的に異質性が高い。それゆえ、原因の究明や根本的治療法の開発のためには、多数の未診断確定例の検体を用いて新規の原因遺伝子を発見し、疾患の病態経路を明らかにすることが必要である。本研究では、(1) 国立精神・神経医療研究センター (NCNP) メディカル・ゲノムセンター (MGC) で管理されている疾患検体を用いて包括的なゲノム解析を行うことにより、新規の疾患原因遺伝子を単離すること、(2) 新しい疾患概念の確立や変異遺伝子の生物学的特性の解明、疾患遺伝子データベースを構築することを目指した。

### [1-2]研究の方法・経過

検体は、主に NCNP で保存、管理している疾患患者由来の核酸を用いた。方法は、オリジナルの遺伝性筋疾患パネルを用いたターゲットリシーケンス法、エクソームシーケンス法、全ゲノムシーケンス法、サザンブロッティング法、リピープライムド PCR 法、DNA フラグメント解析法及びサンガーシーケンス法で行った。ゲノム解析パイプライン、疾患遺伝子データベースは、MGC に構築して使用した。本研究は、NCNP 倫理委員会にて承認されている。

## 【2】研究成果

### [2-1]本共同研究で明らかになった研究成果

主な研究成果は、眼咽頭遠位型ミオパチー (OPDM) に於ける 2 つの新規原因遺伝子 (*GIPCI* と *NOTCH2NLC*) の発見と小児発症型進行性ミオパチーに於ける新規原因遺伝子 *UNC-45B* の発見である。

### (1. OPDM 研究)

OPDM は、常染色体優性遺伝形式を呈する筋疾患である。主な臨床像は、進行性の遠位筋の筋力低下、眼瞼下垂、眼球運動障害、嚥下障害、構音障害である。病理学的には、縁取り空胞を伴う筋繊維が観察される。

原因遺伝子の一つは、2019 年に東京大学の石浦らにより発見された *LRP12* である。同遺伝子の 5'UTR 領域にある CGG リピートの異常伸長と OPDM の関連が明らかとなった (Ishiyama et al. Nat Genet, 2019)。

本年度 (2020 年)、我々は北京大学との国際共同研究により、2 つ目の OPDM 原因遺伝子 *GIPCI* を報告した (下記、文献 1)。さらに、石浦らの上記の論文に於いて、神経核内封入体病の原因遺伝子として同定されていた *NOTCH2NLC* が、第 3 の OPDM 原因遺伝子でもあることを報告した (文献 6)。

これらの結果から、OPDM は、*LRP12*、*GIPCI*、*NOTCH2NLC* に於ける CGG リピートの異常伸長を原因とする共通の病因メカニズムにより発症することが明らかとなった。OPDM は、もはや、リピート病としてカテゴライズされる。

### (2. 進行性ミオパチー研究)

国際共同研究体制により、小児発症型の進行性ミオパチーの新規原因遺伝子 *UNC-45B* を発見した (文献 7)。*UNC-45B* は、ミオシン特異

的シャペロンをコードする遺伝子である。発見した病因性バリエーションは、ホモ接合性ミスセンスバリエーション c.2261G>A (p.Arg754Gln)であった。臨床、病理学的解析の他、*in vitro*、*C. elegans*を用いた機能解析により、UNC-45Bの欠損による本疾患を新規のシャペロン病として報告した。

### (3. 知的障害症例のゲノムシーケンス)

日本人知的障害 45 例について、全ゲノムシーケンスを行った(文献 8)。本研究に於いて、まずはコーディング領域だけを検索する段階的スクリーニングを行った。12 遺伝子に病因性バリエーションを発見し、そのうちの 4 バリエーションが新規であった。さらに、1 例に於いて、*DYRK1A*のエクソン 1 と 2 を含む 75.8 kb の欠失を発見した。遺伝子型と表現型の関連を詳細に解析した。

[2-2]本共同研究による波及効果及び今後の発展性

本年度、国内外の研究施設との共同研究で 2 つの筋疾患に於いて、3 種の新規原因遺伝子を同定した。特に OPDM については本研究成果を受けて、弊所で長年に亘って全国の医療機関に対して行ってきた「筋疾患診断後方支援サービス」に於いて、3 原因遺伝子の遺伝子診断が可能となった。その他、新規の病因性バリエーションの発見、臨床像との関連研究は、精神・神経筋疾患ゲノム医療実装への基盤構築の一端を担う成果でもある。これら病因性バリエーション情報は公的臨床ゲノムデータベース MGeND に登録している。

### [3] 主な発表論文等

[3-1]論文発表

本共同利用で支援を受けた研究で発表した英文原著論文についてのみ列挙した。

英文原著論文 (全て査読有)

1) Deng J, Yu J, Li P, Luan X, Cao L, Zhao J, Yu M, Zhang W, Lv H, Xie Z, Meng L, Zheng Y, Zhao Y, Gang Q, Wang Q, Liu J, Zhu M, Guo X, Su Y, Liang Y, Liang F, Hayashi T, Maeda MH, Sato T, Ura S, Oya Y, Ogasawara M, **Iida A**, Nishino I, Zhou C, Yan C, Yuan Y, Hong D and Wang Z.

**Expansion of GGC repeat in GIPC1 is**

**associated with oculopharyngodistal myopathy.** *American Journal of Human Genetics*, Jun 4;106(6): 793-804, 2020.

2) Cotta A, Carvalho E, da-Cunha-Junior AL, Navarro MM, Menezes MM, Paim JF, Valicek J, Lima MI, Velloso-Filho R, Freire-Lyra MH, Takata RI, Inoue M, Okubo M, **Iida A** and Nishino I.

**Clinical, imaging, morphologic, and molecular features of X-linked VMA21-related myopathy in two unrelated Brazilian families.** *Journal of the Neurological Sciences*, Aug 15;415: 116977, 2020.

3) Ohara M, Saito Y, Watanabe M, Mizutani S, Kobayashi M, **Iida A**, Nishino I and Fujigasaki H.

**An adult nemaline myopathy patient with respiratory and heart failure harboring a novel NEB variant.** *eNeurologicalSci*, Aug 26; 21:100268, 2020.

4) Indraati LA, **Iida A**, Tanaka Y, Honma Y, Mizoguchi K, Yamaguchi T, Ikawa M, Hayashi S, Noguchi S and Nishino I.

**Two Japanese LGMDR25 patients with a biallelic recurrent nonsense variant of BVES.** *Neuromuscular Disorders*, Aug;30(8): 674-679, 2020.

5) Saito Y, Nishikawa A, **Iida A**, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Ishiyama A, Komaki H, Nakamura S, Fujikawa S, Kanda T, Yamadera M, Sakiyama H, Hayashi S, Nonaka I, Noguchi S and Nishino I.

**ADSSL1 myopathy is the most common nemaline myopathy in Japan with variable clinical features.** *Neurology*, Sep 15;95(11): e1500-e1511, 2020.

6) Ogasawara M, **Iida A**, Kumutpongpanich T, Ozaki A, Oya Y, Konishi H, Nakamura A, Abe R, Takai H, Hanajima R, Doi H, Tanaka F, Nakamura H, Nonaka I, Wang Z, Hayashi S, Noguchi S and Nishino I.

**CGG expansion in NOTCH2NLC is associated with oculopharyngodistal myopathy with neurological manifestations.** *Acta Neuropathologica Communications*, Nov 25;8(1): 204, 2020.

7) Donkervoort S, Kutzner CE, Hu Y, Lornage X,

Rendu J, Stojkovic T, Baets J, Neuhaus SB, Tanboon J, Maroofian R, Bolduc V, Mroczek M, Conijn S, Kuntz NL, Töpf A, Monges S, Lubieniecki F, McCarty RM, Chao KR, Governali S, Böhm J, Boonyapisit K, Malfatti E, Sangruchi T, Horkayne-Szakaly I, Hedberg-Oldfors C, Efthymiou S, Noguchi S, Djeddi S, **Iida A**, di Rosa G, Fiorillo C, Salpietro V, Darin N, Fauré J, Houlden H, Oldfors A, Nishino I, de Ridder W, Straub V, Pokrzywa W, Laporte J, Foley AR, Romero NB, Ottenheijm C, Hoppe T and Bönnemann CG.

**Pathogenic Variants in the Myosin Chaperone UNC-45B Cause Progressive Myopathy with Eccentric Cores.** *American Journal of Human Genetics*, Dec 3;107, 1078–1095, 2020.

- 8) Abe-Hatano C, **Iida A**, Kosugi S, Momozawa Y, Terao C, Ishikawa K, Okubo M, Hachiya Y, Nishida H, Nakamura K, Miyata R, Murakami C, Takahashi K, Hoshino K, Sakamoto H, Ohta S, Kubota M, Takeshita E, Ishiyama A, Nakagawa E, Sasaki M, Kato M, Matsumoto N, Kamatani Y, Kubo M, Takahashi Y, Natsume J, Inoue K and Goto YI.

**Whole genome sequencing of 45 Japanese patients with intellectual disability.** *American Journal of Medical Genetics, Part A* Feb 24. doi: 10.1002/ajmg.a.62138, 2021.

#### 書籍

- 1) **飯田有俊**、西野一三、遺伝性筋疾患の包括的ゲノム解析、In: 池川志郎編、『生体の科学』、[特集] ビックデータ時代のゲノム医学、医学書院、東京、71 巻(2) 158—163 頁、2020 年

#### [3-2] 学会発表、その他

- 1) Inoue M, **Iida A**, Watanabe K, Hosoi Y, Miyajima H, Hayashi S, Inoue Y, Inoue T, Noguchi S and Nishino I.  
**A dominant variant in DNAJB4 causes a myofibrillar myopathy.** World Muscle Society 25, Virtual Congress, Oct 1<sup>st</sup>, 2020.
- 2) 長岡詩子、村山明希、菅谷慶三、宮本和人、松原四郎、小森隆司、小笠原真志、尾崎文美、**飯田有俊**、西野一三、高橋一司

パーキンソンニズムを伴った GIPC1 遺伝子の CGG リピート異常伸長による眼咽頭遠位型ミオパチーの一例、日本人類遺伝学会 第 65 回大会、Web 開催、11 月 18 日—12 月 2 日、2021 年

- 3) 田端健士郎、**飯田有俊**、竹下絵里、住友典子、本橋裕子、石山昭彦、齋藤貴志、小牧宏文、中川栄二、佐藤典子、佐々木征行、井上健、後藤雄一  
Chiari 奇形 I 型様の MRI 所見を呈した Malan 症候群の一例、第 72 回日本小児神経学会関東地方会、Web 開催、10 月 3 日、2020 年
- 4) 村松剛、井上貴美子、井上道雄、**飯田有俊**、西川達哉、西野一三、藤村晴俊  
肥大型心筋症とミオパチー、多発性腫瘍を認めた filaminopathy の 1 例、第 6 回日本筋学会学術集会、Web 会議、12 月 8 日—12 月 20 日、2020 年
- 5) Luh Ari Indrawati, Hiroaki Mitsuhashi, **Aritoshi Iida**, Madoka Mori-Yoshimura, Shinichiro Hayashi, Satoru Noguchi and Ichizo Nishino  
Recessive variant of POPDC3 causes a nuclear envelopathy 第 6 回日本筋学会学術集会、Web 会議、12 月 8 日—12 月 20 日、2020 年
- 6) **飯田有俊**、  
包括的ゲノム解析による遺伝性精神、神経筋疾患原因遺伝子の発見  
2020 年度 徳島大学先端酵素学研究所共同利用・共同研究拠点 成果報告会、オンライン開催、2 月 5 日、2021 年

#### 【4】今後の課題等

今後の課題、その他等

今年度、OPDM に於いて、ノンコーディング領域のトリプレットリピート配列に異常伸長をきたす遺伝子変異を報告した。これまで、コーディング領域内に於ける病因性バリエーションの発見は、30—40%程度である。今後は、全ゲノムシーケンシングや RNAseq を駆使して、イントロンや調節領域、ノンコーディングエクソンまで領域を拡大して解析を行う。