

## 研究題目 精神、神経筋疾患発症に関与する新規原因遺伝子の探索

### 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

精神、神経筋疾患の病態解明、新規の遺伝子診断法や治療薬の創出、ゲノム医療実装を目指して、新規の疾患原因（易罹患性）遺伝子の単離を目的とする。例えば、現在までエクソームシーケンシング (exome sequencing) を用いた新規原因遺伝子の発見率は、世界中で約 30-40%と言われている。本研究ではコーディング領域の解析のみならず、イントロンや調節領域の病因性バリエーション、さらにはエキソームシーケンシングでは見つからない大規模な染色体構造異常も探索する。

#### [1-2]研究の方法・経過

検体は、当研究施設で保存、管理している疾患患者由来の核酸を用いた。方法は、独自した開発した遺伝性筋疾患パネルによるターゲットリシーケンシング、エクソームシーケンシング、全ゲノムシーケンシング、サザンブロット法、リピードプライム PCR 法、DNA フラグメント解析法及びサンガーシーケンシングを用いた。情報解析は、当施設に解析パイプライン、疾患遺伝子データベースを構築して使用した。候補遺伝子（病因性バリエーション）については、follow up sequencing や追加検体を用いた解析を行ない、変異頻度を解析した。さらに臨床・病理学的解析並びに追加の PCR 実験 (RT-PCR や定量的<含染色体コピー数>PCR)、さらには in vitro 細胞系を用いた変異タンパク質の機能解析を行なった。

### 【2】研究成果

#### [2-1]本共同研究で明らかになった研究成果

#### (1. OPDM 研究)

眼咽頭遠位性ミオパチー (OPDM) は、常染色体優性遺伝形式を呈する筋疾患で、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、構音障害を呈する。病理学的には縁取り空胞を伴う筋繊維が観察される。

昨年度、我々は北京大学との国際共同研究により第二の原因遺伝子 *GIPCI*、第三の OPDM 原因遺伝子 *NOTCH2NLC* を報告した。病因メカニズムは 2019 年に発見されていた *LRP12* とともに *GIPCI*、*NOTCH2NLC* の 5'UTR の CGG/GGC リピートの異常伸長であった。

本研究では、208 例の OPDM について臨床病理、*LRP12* の遺伝子解析を行ない、OPDM の詳細な臨床像、病理像を報告した。縁取り空胞を持つ OPDM 症例の 64%に *LRP12* の CGG 異常伸長を認めた。ついで変異頻度の高い遺伝子は *NOTCH2NLC* で 11%、*GIPCI* の 8%であった。最終的に OPDM と診断されて、筋線維内に rimmed vacuole が認められた場合、約 80%の患者で 3 遺伝子のいずれかに原因があることが明らかになった。

一方、皮膚生検の病理解析を用いて、神経核内封入体病のみならず OPDM でも核内封入体が検出できることを示した。

#### (2. 新規筋疾患原因遺伝子の発見)

世界に先駆けて、常染色体優性遺伝形式を呈する近位型関節拘縮症の新規原因遺伝子 *TNNI1* (トロポニン II) の発見を報告した。トロポニン II は、トロポニン複合体の抑制サブユニットである。病因性バリエーションは c.523A>T (p.K175\*)であり、C 末端領域のトロポミオシン結合領域内に生じていた。

コアミオパチーを発症する 3 家系についてゲノム解析を行ない、3 家系に共通する *ACTN2* (アクチニン 2) の病因性バリエーション c.1439A>G (p.Asn480Ser) を発見した。

#### (3. コラーゲン VI 遺伝子群の疾患バリエーションプロファイル)

日本人コラーゲン VI ジストロフィー-147 症例に於ける *COL6A1*、*COL6A2*、*COL6A3* の病因性バリエーションプロファイルを作成した。

#### (4. 症例報告)

*LRP12*\_OPDM と先天性筋無力症候群の症

例報告を発表した。

[2-2]本共同研究による波及効果及び今後の発展性

OPDM 研究成果から、現在、国内外の医療機関から検体を受付け、臨床現場の後方支援、臨床ゲノム医療実装を視野に入れながら、OPDM の筋病理診断、遺伝子診断サービスを行なっている。

### 【3】主な発表論文等

[3-1]論文発表（本研究で支援を受けた分のみ）

- (1) Kumutpongpanich T, Ogasawara M, Ozaki A, Ishiura H, Tsuji S, Minami N, Hayashi S, Noguchi S, **Iida A**, Nishino I, OPDM\_LRP12 Study Group: **Clinicopathological features of oculopharyngodistal myopathy with LRP12 CGG repeat expansions-Comparison with other oculopharyngodistal myopathy subtypes**, *JAMA Neurology*, 1;78:853-863, 2021.
- (2) Inoue M, Saito Y, Yonekawa T, Ogawa M, **Iida A**, Nishino I and Noguchi S: **Causative variant profile of collagen VI-related dystrophy in Japan**, *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 24;16:284, 2021.
- (3) Matsubara T, Saito Y, Kurashige T, Higashihara M, Hasegawa F, Ogasawara M, Iida A, Nishino I, Adachi T, Kubota A, and Murayama S: **Neuropathy/intranuclear inclusion bodies in oculopharyngodistal myopathy: a case report**, *eNeurologicalSci*, 24:100348, 2021.
- (4) Inoue M, Noguchi S, Sonehara K, Nakamura-Shindo K, Taniguchi A, Kajikawa H, Nakamura H, Ishikawa K, Ogawa M, Hayashi S, Okada Y, Kuru S, **Iida A**, and Nishino I: **A recurrent homozygous ACTN2 variant associated with core myopathy**, *Acta Neuropathologica*, 142:785-788, 2021.
- (5) Saito M, Ogasawara M, Inaba Y, Osawa Y, Nishioka M, Yamauchi S, Atsumi K, Takeuchi S, Imai K, Motobayashi M, Misawa Y, **Iida A** and Nishino I: **Successful treatment of congenital myasthenic syndrome caused by a novel compound heterozygous variant in RAPSN**, *Brain and Development*, 44:50-55, 2022.
- (6) Nishimori Y, **Iida A**, Ogasawara M, Okubo M, Yonenobu Y, Kinoshita M, Sugie K, Noguchi S and Nishino I: **TNNI1 mutated in autosomal dominant proximal arthrogyrosis**, *Neurology Genetics*, e649, 2022.

- (7) Ogasawara M, Eura N, Nagaoka U, Sato T, Arahata H, Hayashi T, Okamoto T, Takahashi Y, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Nakamura A, Shimazaki R, Sano T, Kumutpongpanich T, Minami N, Hayashi S, Noguchi S, **Iida A**, Takao M and Nishino I: **Intranuclear inclusions in skin biopsies are not limited to neuronal intranuclear inclusion disease but can also be seen in oculopharyngodistal myopathy**, *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 48:e12787, 2022.

[3-2]学会発表

1. 小笠原真志、**飯田有俊**、Theerawat Kumutpongpanich、尾崎文美、林晋一郎、野口悟、西野一三：遺伝学的診断が確定した眼咽頭遠位型ミオパチーの臨床病理学的特徴、第 62 回、日本神経学会学術大会、シンポジウム 16、神経核内封入体病と類縁疾患 update、S-16-4、2021 年、京都
2. 齊藤真規、小笠原真志、稲葉雄二、大澤由寛、西岡誠、山内翔子、渥美香奈、竹内史穂子、今井憲、本林光雄、三澤由佳、**飯田有俊**、西野一三：RAPSN 遺伝子のスプライシング異常により先天性筋無力症候群を呈した小児例、第 63 回日本小児神経学会学術集会、2021 年
3. 西森裕桂子、**飯田有俊**、小笠原真志、大久保真理子、米延友希、木下允、杉江和馬、野口悟、西野一三：常染色体優性遺伝形式を呈する近位型関節拘縮症の新規原因遺伝子 *TNNI1*、日本人類遺伝学会第 66 回大会、2021

[3-3]成果資料等

NCNP ANNUAL REPORT（年報）2020-2021  
[https://www.ncnp.go.jp/e-book/book/ncnp\\_2021/?pNo=10](https://www.ncnp.go.jp/e-book/book/ncnp_2021/?pNo=10)

### 【4】今後の課題等

トランスクリプトーム解析を含めたヒトゲノム情報解析パイプラインの開発、拡張、効率化を図る。