

## 研究題目 遺伝性精神、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

遺伝性精神、神経筋疾患は、臨床的、遺伝学的に異質性が高い進行性の希少難病である。しかも大半の症例で原因遺伝子が明らかではなく、発症機序の全容も根本的な治療法も確立されていない。そこで、本研究では(1)体系的、網羅的ゲノム解析より未知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疾患遺伝子データベースの構築を目指した。

#### [1-2]研究の方法・経過

検体は、主に国立精神・神経医療研究センター メディカル・ゲノムセンター (MGC) で管理している疾患由来の核酸を用いた。方法は、Sanger シークエンスなどのゲノム解析、MGC内に構築した解析パイプライン、疾患遺伝子データベースを用いた。尚、本ゲノム・遺伝子研究は当所の倫理委員会承認済みである。

### 【2】研究成果

#### [2-1]本共同研究で明らかになった研究成果

(1. レット症候群研究) レット症候群は、ほぼ女兒に生ずる進行性の発達障害である。原因遺伝子は methyl-CpG binding protein 2 をコードする *MECP2* である。49 例のレット症候群の症例についてゲノム解析を行い、10 例で *MECP2* 領域に新規の挿入、欠失を認め、8 例で既知の挿入、欠失を発見した。さらに 31 例に於いて、既知の病因性バリエーションを検出した<sup>(1)</sup>。

(2. Malan 症候群研究) Malan 症候群は、過成長、大頭症、知的障害などを呈する遺伝性疾患である。Chiari 奇形 I 型様の MRI 所見を呈した Malan 症候群の 1 症例について exome

sequencing を行い、臨床ゲノム情報解析と follow up sequencing により *NFIX* に新規の病因性バリエーションを発見した<sup>(2)</sup>。

(3. *ADSSL1* ミオパチー研究) *ADSSL1* ミオパチーは、筋肉特異的 adenylosuccinate synthase をコードする *ADSSL1* の異常が原因となる遺伝性筋疾患である。最近、韓国から報告された。我々は、日本人に於ける *ADSSL1* の遺伝子変異頻度と詳細な臨床病理学を解析するために、MGC の疾患遺伝子データベースを解析し、遺伝子型と臨床型の関連を調べた<sup>(3)</sup>。その結果、*ADSSL1* ミオパチーの臨床病理像は韓国の報告に比べて、実は多様であり、特に全ての症例に共通してネマリン小体の存在を見出した。加えて、脂肪滴の増加と筋原線維の配列異常を発見し、本疾患がネマリンミオパチーの一種であることを突き止めた。遺伝学的には、63 例に 7 種の病因性バリエーションを発見した。そのうちの 2 種 c.781G>A と c.919delA (韓国人の症例で報告済) は、特に日本人で高頻度 (67/126 アレル:53%と 51/126 アレル:41%) であり、5 種類の新規のバリエーションも発見した。*ADSSL1* は、日本人のネマリンミオパチーで最も変異頻度の高い遺伝子であることが判明した。

(4. その他、進行中の疾患遺伝子解析) 現在、肢帯型筋ジストロフィー、NEB ミオパチー、眼咽頭型遠位型ミオパチー、その他の遺伝性筋疾患および知的障害の原因遺伝子探索を行っている。それぞれ候補遺伝子、新規病因性バリエーションを発見している (三論文を投稿、現在審査中)。

[2-2]本共同研究による波及効果及び今後の発展性

ADSSL1 ミオパチー研究に於いて、日本人の筋疾患分野で新しい疾患概念を確立した。又、新規の病因性バリエーションの発見等は、精神・神経筋疾患の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。更に上述した病因性バリエーションについては、MGC 疾患遺伝子データベースの更新のみならず、データシェアリングの目的で、主に公的臨床ゲノムデータベースである MGenD に登録している。

### 【3】主な発表論文等

#### [3-1]論文発表

2019 年度、本共同利用により支援を受けた論文発表のみ列挙した

##### 1) [雑誌]

(1) Takeshita E\*, **Iida A\***, Abe-Hatano C, Nakagawa E, Sasaki M, Inoue K and Goto YI. (\*: **Contributed equally to this work**). Ten novel insertion/deletion variants in MECP2 identified in Japanese patients with Rett syndrome. *Human Genome Variation*, 6:48 (2019)

(2) Tabata K\*, **Iida A\***, Takeshita E, Nakagawa E, Sato N, Sasaki M, Inoue K and Goto YI. (\*: **Contributed equally to this work**). A novel pathogenic NFIX variant in a Malan syndrome patient associated with hindbrain overcrowding. *Journal of Neurological Sciences*, Published on line: February 22 (2020)

(3) 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, in press* (2020)

#### [3-2]学会発表

2019 年度、本共同利用により支援を受けた学会発表のみ列挙した

(1) Okubo M, **Iida A**, Inoue M, Saito Y, Ogasawara M, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: Genetic diagnosis in large Japanese cohort using targeted re-sequencing system. 24th International Congress of the World Muscle Society (Tivoli Concert Hall), Copenhagen, Denmark, 10.4, 2019.

(2) Saito Y, Noguchi S, Nishikawa A, Hayashi S, **Iida A**, Nishino I: ADSSL1 myopathy is a fatigability disease presenting both nemaline bodies and lipid droplets in skeletal muscles-a study of 57

Japanese cases. 24th International Congress of the World Muscle Society (Tivoli Concert Hall), Copenhagen, Denmark, 10.2, 2019.

(3) Hayashi S, Noguchi S, Kumutpongpanich T, **Iida A**, Okubo M, Matsuo M, Nishino I: Mutation-specific therapy for X-linked myotubular myopathy. 24th International Congress of the World Muscle Society (Tivoli Concert Hall), Copenhagen, Denmark, 10.2, 2019.

(4) Indrawati LA, Noguchi S, Tanboon J, Ogasawara M, Saito Y, Kumutpongpanich T, Inoue M, Okubo M, Fukuda T, Sugie H, Goto Y, **Iida A**, Hayashi S, Nishino I: Infantile-onset lipid storage myopathy. 24th International Congress of the World Muscle Society (Tivoli Concert Hall), Copenhagen, Denmark, 10.2, 2019.

(5) 吉岡和香子, **飯田有俊**, 岡田随象, 大矢 寧, 大久保真理子, 小川 恵, 松田文彦, 日笠幸一郎, 森 まどか, 中村治雅, 林 晋一郎, 野口悟, 西野一三: GNE ミオパチー p.D207V 変異は軽症型変異であり、ホモ接合体では極めて稀にしか発症しない、日本筋学会第 5 回学術集会(東京大学)、文京区、8.2, 2019

(6) 齋藤良彦, 西川敦子, **飯田有俊**, 野口 悟, 西野一三: ADSSL1 ミオパチーは脂肪滴を伴う易疲労性のネマリンミオパチーである、日本筋学会第 5 回学術集会 (東京大学)、文京区、8.2, 2019

(7) 田畑健士郎, **飯田有俊**, 竹下絵里, 住友典子, 本橋裕子, 石山明彦, 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、(国立成育医療研究センター)、世田谷区、3.14, 2020

### 【4】今後の課題等

今後の課題、その他等

Exome sequencing に於ける新規原因遺伝子の発見率は、世界中、どの研究室でも 30~40%とされている。今後は、エキソン領域だけではなく、イントロンや調節領域の病因性バリエーション、さらには大規模な染色体構造異常を解析する必要がある。そのためには、whole genome sequencing や RNA sequencing を用いた解析を視野に入れていく。さらに発見した病因性バリエーションの機能や性質を丹念に解析して行きたい。