国立大学法人鹿児島大学広報センター
〒890-8580　鹿児島市郡元 1-21-24
電話　099-285-7035　FAX 099-285-3854
E-mail: sbunsho@kuas.kagoshima-u.ac.jp

報道解禁（日本時間）: 7 月 17 日　1 時（17 日朝刊）

NEWS　RELEASE　　**（2024 年 7 月 11 日）取材依頼**

遺伝性ニューロパチーの新たな原因を明らかに

LRP12 遺伝子の CGG リピート伸長が遺伝性ニューロパチーの原因となることを世界で初めて解明

報道機関　各位

平素より本学の報道に関しては大変お世話になっております。次の「LRP12 遺伝子の CGG リピート伸長が遺伝性末梢神経障害の原因であることを発見」について取材方お願いいたします。

鹿児島大学病院脳神経内科の遺伝性神経疾患研究グループ（穂原貴裕医師、安藤匡宏助教、樋口雄二郎講師ならびに髙嶋博教授）は、もともと遺伝性筋疾患の原因として報告されていた LRP12 遺伝子内の CGG リピート伸長が、遺伝性ニューロパチー（末梢神経障害）の主要な原因であることを世界で初めて発見し、一流誌に報告しました。

その遺伝子異常による末梢神経障害は、日本人において高い頻度でみられることも明らかになりました。本研究成果は、2024 年 7 月 16 日（英国時間）に国際学術雑誌「Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry （IF 11.1）」に掲載されます。

【趣旨等】

・これまで筋疾患や ALS の原因として考えられていた遺伝子の異常が、実は、遺伝性末梢神経障害の重要な原因であることを明らかにしました。遺伝性末梢神経障害の患者は、日本に 2 万人以上いると推定されています。鹿児島大学病院脳神経内科において、日本人の遺伝性末梢神経障害患者 2424 人を対象に、未解明の遺伝的要因を特定するため LRP12 遺伝子の CGG リピートの解析を行いました。

・LRP12 遺伝子内の CGG リピート伸長の異常所見を、44 例において見いだし、新しい末梢神経障害の原因として確立すると共に、特に日本人の遺伝性末梢神経障害においては、4 番目に多い重要な原因であることを明らかにしました。

【内容】

1. 研究の背景

遺伝性末梢神経障害（IPN）は、Charcot-Marie-Tooth 病（シャルコーマリートゥース病）とも呼ばれますが、末梢神経障害を主症状とする遺伝性神経疾患で、足先や手先から運動障害や、感覚障害が起こるため、歩行や日常生活に支障がある疾患です。これまでに 100 以上の遺伝子が IPN に関連していることが判明していますが、原因がはっきりしているのは 35%

程度であり、新しい重要な原因の発見が待ち望まれていました。

鹿児島大学病院脳神経内科では 15 年以上にわたって、全国の病院から IPN と臨床診断を受けた患者の遺伝子検査依頼を受け、包括的遺伝子診断を提供してきました。

最近の研究では、遺伝性末梢神経障害でも 2022 年になり RFC1 遺伝子や NOTCH2NLC 遺伝子のリピート伸長がみられることが報告されており、当科においても、新しい試みとして、これまで遺伝子診断がついていない IPN の患者に対して、いくつかのリピート伸長を持つ遺伝子について、調べました。

2. 研究の概要・成果

具体的には、本研究では、2007 年から 2021 年にかけて IPN と診断された 2424 人の日本人患者を対象とし、患者の血液から抽出した DNA を用いて遺伝子解析を行いました。これまで、リピート伸長の存在が確認され、筋疾患の原因として知られている LRP12、GIPC1、RILPL1 遺伝子について、遺伝子の繰り返し配列を定性的に評価できる Repeat-primed PCR 法や、リピートの長さを定量的に評価できる Amplicon Length PCR 法を用いて検査を行いました。また、一部の患者では第 3 世代ゲノムシークエンサー（大規模遺伝子配列解析装置）である Oxford nanopore 社の GridION を用いて、リピート伸長の解析を行いました。

その結果、44 例で LRP12 遺伝子の CGG リピート伸長が確認され(LRP12-IPN)ました。特に患者においては、運動神経障害を主な症状とし感覚障害が少ない特徴がありました。この遺伝子は日本の IPN 患者で4番目に多い原因遺伝子となります。また、リピート伸長による IPN の原因として最も多い遺伝子であることを明らかにしました。(図 1)

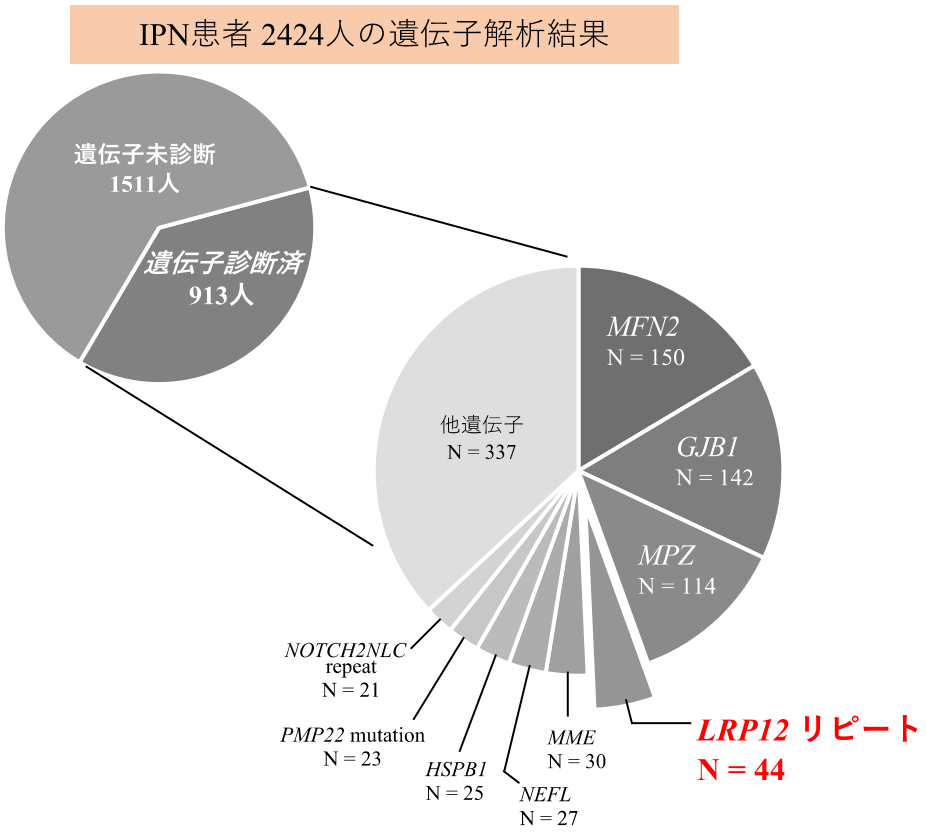


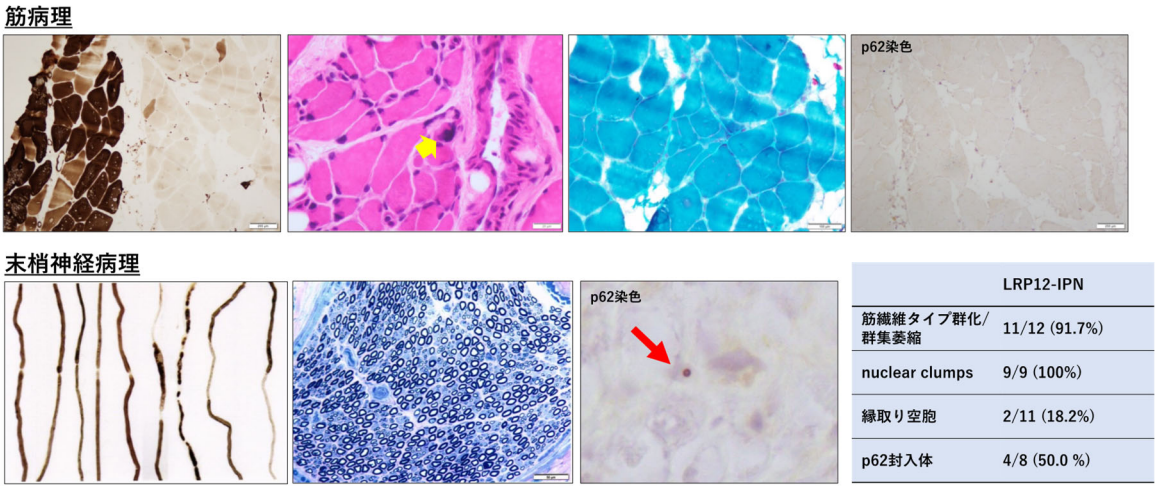
図 1:当研究室の遺伝性末梢神経障害患者 2424 人の遺伝子解析結果

当研究室で遺伝子解析を行った 2424 人のうち、913 人で遺伝子異常が判明している。LRP12 遺伝子のリピートはその中の 44 人(4.8%)で見つかり、4 番目に多い原因遺伝子である。

	LRP12-IPN (N=44)	LRP12-OPDM (N=76)	
発症年齢	39.1 ± 10.9	40.7 ± 10.2	P = 0.3321
性別	男性25, 女性19	男性48, 女性28	P = 0.5620
リピートサイズ	76.4 ± 18.0	162.3 ± 76.9	P < 0.0001****
眼瞼下垂	1 (2.7%)	69 (92.0%)	P < 0.0001****
外眼筋麻痺	0	60 (80.0%)	P < 0.0001****
顔面筋力低下	4 (11.1%)	73 (97.3%)	P < 0.0001****
球麻痺	5 (14.7%)	68 (90.7%)	P < 0.0001****
筋力低下	37 (100%)	74 (97.4%)	P > 0.9999
遠位筋萎縮	36 (100%)	6 (100%)	P > 0.9999
感覚障害	7 (18.9%)	1 (100%)	P = 0.2105
錐体路障害	0	n.a	P > 0.9999
認知機能障害	0	4 (6.3%)	P = 0.3058
歩行不可	2 (5.7%)	16 (24.2%)	P = 0.0273*
心筋障害	5 (15.6%)	9 (13.6%)	P = 0.7675
呼吸障害	0 (n=33)	7 (10.6%)	P = 0.0917
筋線維タイプ群化	11/12 (91.7%)	0	-
nuclear clumps	9/9 (100%)	n.a.	-
縁取り空砲	2/11 (18.2%)	49/49 (100%)	P < 0.0001****
p62陽性封入体	4/8 (50.0 %)	26/26 (100%)	P = 0.0015**

表 1:LRP12-IPN(末梢神経障害タイプ)と既報告の LRP12 遺伝子による眼咽頭遠位型ミオパチー(OPDM 型)の比較
LRP12-IPN では、CGG リピート伸長数が有意に小さい。また眼咽頭症状の頻度も有意に少ない。筋病理では縁取り空胞や p62 陽性封入体の頻度が有意に少ない。

LRP12 遺伝子はもともと眼咽頭遠位型ミオパチーという筋疾患の原因遺伝子として発見されたものです。患者の末梢神経の病理所見で p62 陽性の封入体を認めました。これにより、LRP12 遺伝子の CGG リピート伸長が筋肉だけでなく末梢神経の障害に関与していることを病理学的に明らかにしました。(表 1、図 2)
LRP12 遺伝子のリピート伸長を認めた 44 人のうち、臨床経過や検査結果を確認できた 35 人の患者で、末梢神経の神経伝導検査の結果を評価しました。7 人の患者では運動神経と感覚神経が共に障害されていましたが、28 人の患者では運動神経のみが障害されており、LRP12 遺伝子による末梢神経障害は運動神経優位の障害を起こすことが判明しました。



	LRP12-IPN
筋繊維タイプ群化/群集萎縮	11/12 (91.7%)
nuclear clumps	9/9 (100%)
縁取り空胞	2/11 (18.2%)
p62封入体	4/8 (50.0 %)

図 2:LRP12-IPN 患者の筋肉及び末梢神経の病理所見
LRP12 遺伝子による IPN 患者では、筋肉の病理検査で筋繊維のタイプ分化や群集萎縮といった、神経障害を示す所見が見られた。末梢神経の病理では、節性の脱髄所見と p62 陽性封入体を認めた

リピートの長さを解析したところ、LRP12 遺伝子による末梢神経障害では、眼咽頭遠位型ミオパチーと比較して、有意に CGG リピートの数が短いことが分かりました。これまで報告された眼咽頭遠位型ミオパチーでは、ほとんどの患者が 100 を超える CGG リピートを持っていましたが、IPN 患者では 44 人中 41 人が 100 以下のリピート数でした。この LRP12 遺伝子のリピート数の違いが、神経疾患と筋疾患といった異なる病態の疾患を引き起こす閾値である可能性が示されました。(図 3)

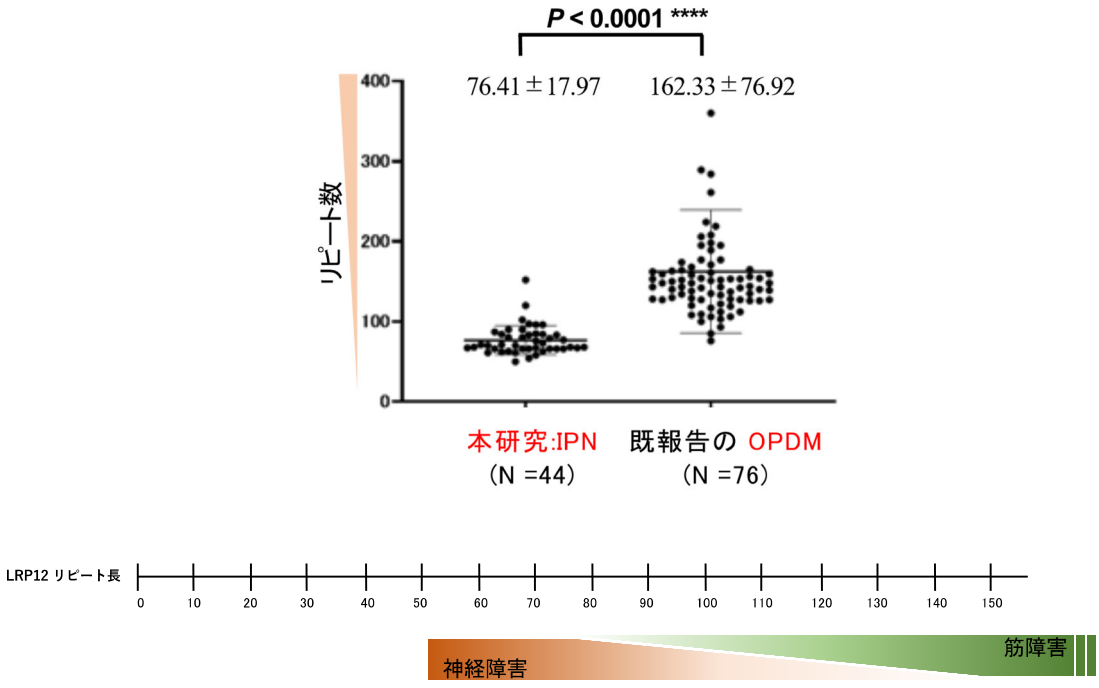


図 3: LRP12-IPN と既報告の LRP12 遺伝子による眼咽頭遠位型ミオパチー(OPDM)のリピート数の比較

IPN 患者では、眼咽頭遠位型ミオパチーの患者と比較し、有意にリピート数が短く、44 人中 41 人が 100 リピート以下でした。

3. 今後の展望

今回の研究成果は、他疾患の原因となっているリピート伸長が末梢神経障害を引き起こすことを示しました。

本研究は IPN 患者の遺伝的診断を明らかに向上させる重要な発見です。現在、脳神経内科の領域では、原因に基づく遺伝子治療薬が開発されてきており、本研究が、患者の治療に貢献すると考えています。

4. 研究成果の公表

これらの研究成果は、2024 年 7 月 16 日に国際学術雑誌「Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry」に掲載されます。

<タイトル>

Linking LRP12 CGG Repeat Expansion to Inherited Peripheral Neuropathy

<著者名>

Takahiro Hobara, Masahiro Ando, Yujiro Higuchi, Jun-Hui Yuan, Akiko Yoshimura, Fumikazu Kojima, Yutaka Noguchi, Jun Takei, Yu Hiramatsu, Satoshi Nozuma, Tomonori Nakamura, Tadashi Adachi, Keiko Toyooka, Toru Yamashita, Yusuke Sakiyama, Akihiro Hashiguchi, Eiji Matsuura, Yuji Okamoto, Hiroshi Takashima

<DOI>

http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2024-333403

本研究は厚生労働科学研究費補助金（JPMH H26-難治等(難)-一般-030）および
日本医療研究開発機構（AMED）（JP16ek0109010、JP15ek0109058）、
JSPS 科研費（JP18H02742、JP20K16604、JP21K15702、JP21H02842、JP22K15713、JP22K07495、JP22K07519、JP23K06931、JP23K06966）の支援を得て行われました。
また、本研究にご協力いただきました患者様とご家族の皆様、主治医の先生方に感謝申し上げます。

<注意事項(解禁情報)>

日本時間 7 月 17 日 1 時以前の公表は禁じられています。

5. 補足説明

※1 遺伝性末梢神経障害: 遺伝的原因により、末梢神経(運動または感覚神経)の障害が

引き起こされる疾患の総称であり、その代表としてシャルコー・マリー・トゥース病が挙げられる。臨床的には四肢遠位筋の進行性筋力低下や逆シャンペンボトル様の下腿筋萎縮、凹足、手袋靴下型の感覚障害、深部腱反射の減弱などを特徴とする。

※2 リピート伸長・リピート病: 特定の塩基配列(CGG、CAG など)が繰り返し配列されることをリピート伸長と言い、リピート伸長が原因で発症する疾患のことをリピート病と呼称する。脊髄小脳変性症、ハンチントン病、筋強直性ジストロフィーなど様々な遺伝性神経疾患の原因となる。

※3 眼咽頭遠位型ミオパチー: 中年以降に発症する筋疾患。眼瞼下垂・外眼筋麻痺・嚥下構音障害などの顔面筋の罹患に加えて、下腿の筋力低下や筋萎縮を特徴とする。

※4 第 3 世代ゲノムシークエンサー
遺伝子配列解析(DNA の塩基配列である ATGC)を行なう機械。大量の遺伝子データを同時に解析することで、効率的に遺伝子解析を行うことができる。従来の次世代シークエンサーは DNA を 200-300 塩基程度の短い配列にすることで、効率の良い遺伝子増幅を行っていたが、リピート病などの長い遺伝子配列の解析は不得手である。第 3 世代ゲノムシークエンサー(本研究では nanopore 社の GridION を使用)では、遺伝子配列を断片化せずにそのまま読むことができ、リピート病のような長い遺伝子配列を持つ遺伝子の解析や、遺伝子自体に起きている修飾因子を直接読むことが可能である。

【問い合わせ先】
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座　脳神経内科・老年病学
〒890-8520　鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1
Tel: 099-275-5332　Fax: 099-265-7164
助教　安藤　匡宏（あんどう　まさひろ）
Mail: k3251170@kadai.jp

教授　髙嶋　博（たかしま　ひろし）
Mail: thiroshi@m3.kufm.kagoshima-u.ac.jp