

## わが国の ALS における C9ORF72

富山 弘幸<sup>1)</sup>

要旨：最近、*C9orf72* のイントロン 1 内の 6 塩基くりかえし配列の異常伸長が、白人の孤発性および家族性筋萎縮性側索硬化症 (ALS) そして前頭側頭型認知症 (FTD) のもっとも頻度の高い原因であると報告された。本邦では、*C9orf72* 変異患者は家族性 ALS の 2.8% (3/109)、孤発性 ALS の 0.4% (4/891) を占め、紀伊半島南部の ALS 多発地域では 20% (3/15) で高率であり、すべて共通リスクハプロタイプをもっていた。日本人における *C9orf72* 変異の頻度は白人よりも低かったが、*C9orf72* 変異は、家族性および孤発性 ALS において、認知症とくに FTD についても家族歴を詳細に確認の上、解析されるべきと考えられた。*C9orf72* の更なる解析から症例の蓄積とともに機能解析が進み、家族性および孤発性 ALS、ALS/FTD の病態解明から治療に繋がっていくことが期待される。

(臨床神経 2013;53:1074-1076)

Key words : *C9orf72*, 筋萎縮性側索硬化症 (ALS), 前頭側頭型認知症 (FTD), 原発性進行性失語 (PPA), 遺伝学

2011 年、白人において *C9orf72* 遺伝子イントロン 1 内の 6 塩基 (GGGGCC) くりかえし配列の異常伸長が、家族性および孤発性の筋萎縮性側索硬化症 (ALS) そして前頭側頭型認知症 (FTD) のもっとも頻度の高い原因であり、家族性 ALS の 21%～57%、孤発性 ALS の 3%～21% を占めると報告された<sup>1)~3)</sup>。

一方、Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research (JaCALS) での 563 人の日本人 ALS (家族性 11、孤発性 552) の解析結果では、同伸長変異を家族性 ALS でみとめず (0/11 = 0%)、2 人の孤発性 ALS でみとめた (2/552 = 0.4%)<sup>4)</sup>。その後そのうち 1 人の発端者について、同胞に 1 人の原発性進行性失語 (PPA) 患者が存在することがわかり、遺伝子解析をおこなったところ同伸長変異をみとめた。すなわちこの家系内には ALS と PPA ということなる臨床型の患者が共に存在し、それぞれ同一の *C9orf72* 変異によると考えられることが後に判明した。また、もう 1 家系においては、76 歳の非発症キャリアをみとめた。これまで浸透率は年齢依存性でほぼ完全であると報告される一方、76 歳の非発症キャリアの存在は不完全浸透率の可能性も示唆した。すべての変異陽性患者は、フィンランド人からの共通リスクハプロタイプをより狭い範囲でもっており、人類遺伝学的に同変異がヨーロッパからアジアへと広がった可能性が示唆された<sup>3)~6)</sup>。

他の既報告を合わせると、本邦で *C9orf72* 変異は家族性 ALS の 2.8% (3/109)、孤発性 ALS の 0.4% (4/891) を占め、正常群 377 人にはみとめず、紀伊半島南部の ALS 多発地域では 20% (3/15) で高率であった<sup>4)~6)</sup>。これらの患者は同様の共通リスクハプロタイプをもっていたこともわかった。

本邦の FTD においては、まだ解析症例数が少ないものの、

われわれの他の 75 (家系 48、孤発 27) 例の前頭側頭葉変性症 (FTLD)、進行性核上性麻痺 (PSP)、大脳皮質基底核症候群 (CBS) での解析データでは、同変異は 0/75 = 0% であった<sup>7)</sup>。

これまでの欧米の遺伝子解析データからは、遺伝子の exon 内には病的変異は見つかっていない。また遺伝子型と臨床像の関連について、イントロン 1 内の 6 塩基 (GGGGCC) リピート配列伸長が、3 塩基 CAG リピート配列伸長によるポリグルタミン病にみられるような表現促進現象、リピート数増大にともなう臨床表現型の重篤化をきたすことは確認できていない。その理由として、イントロン内の伸長変異であること、体細胞、組織ごとのリピート伸長の長さや発現が違うこと、によるとも考えられているが詳細は不明であり、ALS と FTD を分ける要因は何か、ということも大変興味深い。

病理学的には、*C9orf72* 変異症例は脊髄に TDP-43 封入体のみとめ古典的 ALS の病理像を呈する一方、大脳皮質、海馬、小脳における広範な NCI (Neuronal Cytoplasmic Inclusions) および p62 陽性、TDP-43 陰性の封入体のみとめ、とくに前頭葉皮質と海馬アンモン角 CA4 に有意な変化のみとめることが *C9orf72* 変異陽性を示唆すると報告された<sup>8)</sup>。

発症機序に関して、イントロンの GGGGCC 伸長変異がどのような病態により神経変性をひき起こすのかは、普遍的な現象にも繋がりがえる点で分子遺伝学的にも大変興味深い点である。1 つの発症機序としては、RNA 転写レベルでの異常、RNA 毒性、遺伝子発現の抑制が想定された。また最近、上記病理学的に特徴的な封入体の大部分は、おそらく 3 つの reading frame における、伸長 GGGGCC からの non-ATG から始まる翻訳 (Repeat Associated Non-ATG Translation; RAN

<sup>1)</sup> 順天堂大学医学部脳神経内科 / 神経変性疾患病態治療探索講座 [〒 113-8421 東京都文京区本郷 2 丁目 1-1]  
(受付日：2013 年 5 月 30 日)

Translation) による, poly-(Gly-Ala) とそれより少ない poly-(Gly-Pro) と poly-(Gly-Arg) のジペプチドくりかえし蛋白をふくむことがわかった<sup>9)10)</sup>. そのため, これらが異常凝集することで ALS/FTD が発症すると考えられ, 治療のターゲットにもなりえることが示唆された.

このように, *C9orf72* 変異の同定は, ALS および FTD の分子病態の解明において大きなインパクトを与えてきている. *C9orf72* の知見から, ALS と FTD は共通の分子病態をもち, 連続したスペクトラム上にあり広がっていることも示唆され, ALS の Awaji-EI Escorial 診断基準も認知症, FTD, 遺伝子診断についてどう扱うか改訂の必要があるとも指摘されてきている. 本邦におけるこれまでの解析の結果からは, *C9orf72* 変異は, 白人ほど高頻度でないものの孤発性および家族性 ALS/FTD 患者にも創始者効果とともに広がって存在していると考えられるため, ALS 患者では合併する他の神経疾患, 認知症とくに FTD のみならず PPA についても家族歴を詳細に確認の上, 解析されるべきであると考えられた<sup>4)</sup>. 今後 *C9orf72* の更なる解析により, 症例の蓄積とともに機能解析が進むことで, 家族性および孤発性 ALS, ALS/FTD の診断, 病態解明から治療の進歩へと繋がっていくことが期待される.

謝辞: 御指導をいただきました順天堂大学脳神経内科服部信孝先生, 名古屋大学神経内科祖父江元先生はじめ JaCALS, 神経変性疾患に関する調査研究班のすべての先生方, 順天堂大学脳神経内科大垣光太郎先生, 狭山神経内科病院谷藤誠司先生・齋藤光典先生, 世田谷神経内科病院吉野英夫先生はじめ一緒に研究を進めて下さったすべての先生方, 御協力をいただきました患者および御家族の皆様にご心より深謝いたします. 本稿の内容の一部は厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患など克服事業「Perry (ペリー) 症候群の実態, 病因・病態の解明と治療法開発研究」, 「三重県南部に多発する家族性認知症 - パーキンソン症候群 発症因子の探索と治療介入研究」の助成によっておこなわれています.

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれもありません.

## 文 献

- 1) Renton AE, Majounie E, Waite A, et al. A Hexanucleotide Repeat Expansion in C9ORF72 Is the Cause of Chromosome 9p21-Linked ALS- FTD. *Neuron* 2011;72:257-268.
- 2) DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, et al. Expanded GGGGCC Hexanucleotide Repeat in Noncoding Region of C9ORF72 Causes Chromosome 9p-Linked FTD and ALS. *Neuron* 2011;72:245-256.
- 3) Majounie E, Renton AE, Mok K, et al. Frequency of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2012;11:323-330.
- 4) Ogaki K, Li Y, Atsuta N, et al. Analysis of C9orf72 repeat expansion in 563 Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2012;33:2527.e11-6.
- 5) Konno T, Shiga A, Tsujino A, et al. Japanese amyotrophic lateral sclerosis patients with GGGGCC hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:398-401.
- 6) Ishiura H, Takahashi Y, Mitsui J, et al. C9ORF72 repeat expansion in amyotrophic lateral sclerosis in the Kii peninsula of Japan. *Arch Neurol* 2012;69:1154-1158.
- 7) Ogaki K, Li Y, Takanashi M, et al. Analyses of the MAPT, PGRN, and C9orf72 mutations in Japanese patients with FTLD, PSP, and CBS. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:15-20.
- 8) Mahoney CJ, Beck J, Rohrer JD, et al. Frontotemporal dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: clinical, neuroanatomical and neuropathological features. *Brain* 2012; 135:736-750.
- 9) Ash PE, Bieniek KF, Gendron TF, et al. Unconventional translation of C9ORF72 GGGGCC expansion generates insoluble polypeptides specific to c9FTD/ALS. *Neuron* 2012; 77:639-646.
- 10) Mori K, Weng SM, Arzberger T, et al. The C9orf72 GGGGCC repeat is translated into aggregating dipeptide-repeat proteins in FTLD/ALS. *Science* 2013;339:1335-1338.

## Abstract

**C9ORF72 in Japanese amyotrophic lateral sclerosis (ALS)**Hiroyuki Tomiyama, M.D., Ph.D<sup>1)</sup><sup>1)</sup>Department of Neurology, Department of Neuroscience for Neurodegenerative Disorders, Juntendo University School of Medicine

Recently, *C9orf72* hexanucleotide (GGGGCC) repeat expansion in intron 1 was reported to be the most common cause of sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/frontotemporal dementia (FTD) in the Caucasian population. The frequency of the intronic repeat expansion is up to 21%–57% in familial ALS and 3%–21% in sporadic ALS.

In the Japanese population, the *C9orf72* repeat expansion was found to account for 2.8% (3/109) of familial ALS, 0.4% (4/891) of sporadic ALS, and 0% (0/377) of normal healthy controls. Notably, among the Kii peninsula which has recorded a high incidence of ALS or ALS/PDC (parkinsonism-dementia complex), the frequency of the *C9orf72* repeat expansion was 20% (3/15) indicating a high prevalence. All patients with the repeat expansion had a common risk haplotype within a narrower region than the Finnish one, suggesting a common founder effect which spread from Europe to East Asia in human migration history.

Although Japanese ALS patients with the *C9orf72* repeat expansion were rarer than Caucasian patients, we should check family histories of other neurological disorders such as dementia and FTD and should do genetic testing more actively even in sporadic ALS patients. Further studies of *C9orf72* will clarify the pathogenesis and find the treatments for familial and sporadic ALS (or ALS/FTD).

(Clin Neurol 2013;53:1074-1076)

**Key words:** C9orf72, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), frontotemporal dementia (FTD), primary progressive aphasia (PPA), genetics

---