

令和元年 7 月 23 日

神経核内封入体病（NIID）の原因遺伝子を同定

国立病院機構鈴鹿病院 脳神経内科 第二脳神経内科医長 曾根 淳、名古屋大学大学院医学系研究科 特任教授／愛知医科大学 理事長 祖父江 元、横浜市立大学 学術院医学群 遺伝学 教授 松本直通らの研究グループは、近年、皮膚生検による診断が可能となったことで症例数が急激に増加している神経核内封入体病（Neuronal intranuclear inclusion disease : NIID）の原因遺伝子を明らかにしました。本研究成果は、科学雑誌『Nature Genetics』に掲載（日本時間 7 月 23 日 0 時付）電子版に掲載されました。

ポイント

- 近年、症例数が急激に増加している、神経核内封入体病（Neuronal intranuclear inclusion disease：NIID）の原因遺伝子が、ヒト特異的遺伝子 *NOTCH2NLC* の GGC リピート伸長であることを発見
- ロングリード・シーケンサーを用いた遺伝病の責任遺伝子解明における有用性を実証
- 同定されたりリピート伸長の簡便な検出法も開発、診断への活用に期待

1. 背景

神経核内封入体病は、大脳や脊髄、末梢神経といった神経組織や一般臓器の細胞核に広く「封入体^{*1}」と呼ばれる異物の存在が認められる難病で、症状としては、四肢の筋力低下あるいは認知症などの高次脳機能障害がみられ、常染色体優性遺伝性^{*2}が疑われる疾患です。神経核内封入体病は、長い間、死後の病理解剖でのみ診断が可能で、病態など不明な点が多い疾患でしたが、2011年に曾根医師らが皮膚生検による診断が可能であることを発見、報告したのちに患者数が顕著に増加しています。特に、高齢で認知症を発症する例の報告が多いことから、認知症患者の一定の割合を神経核内封入体病の患者が占めているものと推察されています。

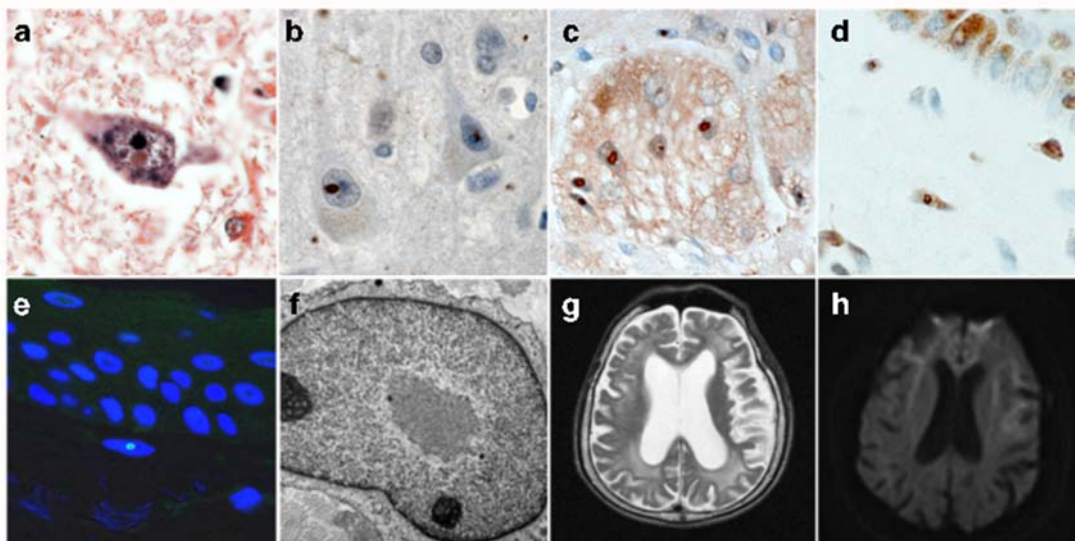


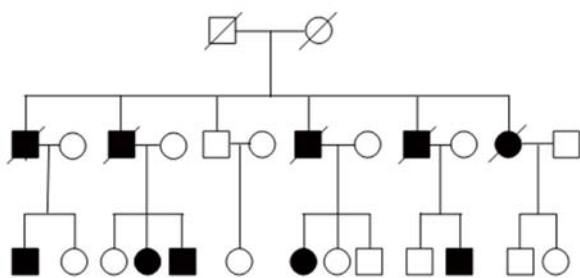
図 1：神経核内封入体の病理所見および頭部 MRI 画像

図 1：NIID では様々な細胞に核内封入体が認められる。頭部 MRI では T2 像で白質脳症が認められ、DWI 像では異常高信号が認められる。a. 脊髄前角細胞（HE 染色） b. 大脳神経細胞（ユビキチン免疫染色） c. 腸管神経叢神経細胞（ユビキチン免疫染色） d. 皮膚線維芽細胞（ユビキチン免疫染色） e. 皮膚線維芽細胞（ユビキチン免疫蛍光染色） f. 皮膚線維芽細胞（電子顕微鏡） g. 頭部 MRI 画像（T2） h. 頭部 MRI 画像（DWI）

2. 研究成果

我々の研究グループは、神経核内封入体病の原因遺伝子探索研究を 2005 年に開始しました。四肢筋力低下で発症した NIID 大家系^{*3}においてマイクロサテライトマーカーを用いた連鎖解析^{*4}を行なった結果、すぐに責任領域を 1 番染色体 1p22.1-q21.3 領域にまで絞り込むことに成功しました。この領域をさらに検討するため、ショートリード型次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析および全ゲノム解析を行いました。原因となる遺伝子変異は同定できませんでした。しかし、この全ゲノム解析で得られた一塩基多型 (SNV) 情報を用いて連鎖解析を再検討したところ、マイクロサテライトマーカーを用いた連鎖解析とほぼ同じ結果が得られたことから、神経核内封入体病の原因遺伝子が、1 番染色体 1p22.1-q21.3 領域に存在することは間違いがないが、ショートリード型次世代シーケンサーでは解析が困難な遺伝子変異、たとえば繰り返し配列の延長や、大規模な遺伝子欠失あるいは挿入が原因となっていると推察されていました (図 2)。

a. NIID 家系



b. 連鎖解析

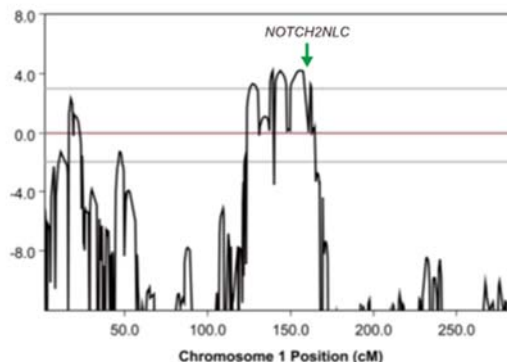


図 2 : NIID の家系図と連鎖解析結果

その後、ロングリード型次世代シーケンサー^{*5}が登場しました。このシーケンサーは、1 万塩基以上の長い DNA 塩基配列^{*6}を読むことができる新しい技術であり、繰り返し配列の判別や、従来の方法が苦手とする G (グアニン) および C (シトシン) の比率の多い配列の解読にも力を発揮します。このロングリード・シーケンサーを用いた全ゲノム解析を行ったところ、マイクロサテライトマーカーでの解析を行った大家系を含む 9 家系 24 人の患者さんおよび孤発例 40 人全員で、他の生物には存在しないヒト特異的遺伝子である *NOTCH2NLC* 遺伝子の DNA 塩基配列 GGC の繰り返し配列が異常に伸長していることを認めました (図 3)。本研究は、ロングリード・シーケンサーを用いることで、症例の全ゲノムを直接解読して原因解明に至ることができることを実証した重要な成果で、依然として数多く残されている原因不明の遺伝病の解決に向けた大きな一歩となることが期待されます。

4. 用語説明

- *1 封入体：細胞の核内にタンパク質が集まって形成された凝集体。核内封入体病（NIID）では、中枢神経系の神経細胞やグリア細胞、末梢神経や一般臓器の細胞などにも、封入体が広く出現する。
- *2 常染色体優性：二組みある常染色体の一方の遺伝子に変異を持つことで疾患が発症する遺伝形式
- *3 大家系：1つの原因遺伝子により、規模の大きな家系の中に複数の罹患者が観察される家系。
- *4 マイクロサテライトマーカーを用いた連鎖解析：疾患とともに受け継がれるゲノム上の特定の領域を多型情報から特定する方法
- *5 ロングリード・シーケンサー：1万以上の塩基配列を一続きにして読むことができる装置。Oxford Nanopore Technologies や Pacific Biosciences 社の装置が使われている
- *6 DNA 塩基配列：DNA 塩基配列はグアニン(G)、シトシン(C)、アデニン(A)、チミン(T)の4種類より構成される

5. 発表雑誌

雑誌名：Nature Genetics（日本時間 7月 23日 0時付）

論文タイトル：Long-read sequencing identifies GGC repeat expansions in NOTCH2NLC associated with neuronal intranuclear inclusion disease

著者：Jun Sone^{1,2}, Satomi Mitsuhashi³, Atsushi Fujita³, Takeshi Mizuguchi³, Kohei Hamanaka³, Keiko Mori⁴, Haruki Koike¹, Akihiro Hashiguchi⁵, Hiroshi Takashima⁵, Hiroshi Sugiyama⁶, Yutaka Kohno⁷, Yoshihisa Takiyama⁸, Kengo Maeda⁹, Hiroshi Doi¹⁰, Shigeru Koyano¹⁰, Hideyuki Takeuchi¹⁰, Michi Kawamoto¹¹, Nobuo Kohara¹¹, Tetsuo Ando¹², Toshiaki Ieda¹³, Yasushi Kita¹⁴, Norito Kokubun¹⁵, Yoshio Tsuboi¹⁶, Kazutaka Katoh^{17,20}, Yoshihiro Kino²¹, Masahisa Katsuno¹, Yasushi Iwasaki¹⁸, Mari Yoshida¹⁸, Fumiaki Tanaka¹⁰, Ikuo K. Suzuki¹⁹, Martin C Frith^{20,22,23}, Naomichi Matsumoto³, Gen Sobue^{1,24,25}

所属：

1. Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.
2. Department of Neurology, National hospital organization Suzuka National Hospital, Suzuka, Japan.
3. Department of Human Genetics, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan.
4. Department of Neurology, Oyamada Memorial Spa Hospital, Yokkaichi, Japan.
5. Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima, Japan.
6. Department of Neurology, National Hospital Organization Utano National Hospital, Kyoto, Japan.
7. Department of Neurology, Ibaraki Prefectural University of Health Sciences, Ibaraki, Japan.
8. Department of Neurology, University of Yamanashi, Chuo, Yamanashi, Japan.

9. Department of Neurology, National hospital organization Higashi-Ohmi General Medical Center, Higashi-Ohmi, Japan.
10. Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan.
11. Department of Neurology, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan.
12. Department of Neurology, Anjo Kosei Hospital, Anjo, Japan.
13. Department of Neurology, Yokkaichi Municipal Hospital, Yokkaichi, Japan.
14. Department of Neurology, Hyogo Brain and Heart Center, Himeji, Japan.
15. Department of Neurology, Dokkyo Medical University, Tochigi, Japan.
16. Department of Neurology, Fukuoka University, Fukuoka, Japan.
17. Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Suita, Japan.
18. Department of Neuropathology, Institute for Medical Sciences of Aging, Aichi Medical University, Nagakute, Japan.
19. Department of Biological Sciences, Graduate School of Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan.
20. Artificial Intelligence Research Center, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Tokyo, Japan.
21. Department of Bioinformatics and Molecular Neuropathology, Meiji Pharmaceutical University, Tokyo, Japan
22. Graduate School of Frontier Sciences, University of Tokyo, Chiba, Japan.
23. Computational Bio Big-Data Open Innovation Laboratory, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Tokyo, Japan.
24. Department of Neurology, and Brain and Mind Research Center, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.
25. Aichi Medical University, Nagakute, Aichi, Japan.

DOI : 10.1038/s41588-019-0459-y

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Nat_Gen_190723en.pdf