

成人における大脳白質脳症の新たな疾患概念を提唱

～LAMB1 遺伝子変異を伴う成人発症白質脳症に関する論文掲載について～

本研究成果のポイント

- 原因不明の成人発症白質脳症の家系において、これまで小児例にのみ報告されていたラミニンB1 (LAMB1) 遺伝子の変異を同定
- LAMB1 関連疾患の疾患概念を拡大し、白質脳症の診断と病態解明に寄与

京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学 安田怜病院助教、水野敏樹教授、同ゲノム医科学 田代啓教授らの研究グループは、大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻 成育小児科学 酒井規夫教授、愛媛県立中央病院脳神経内科 渡部真志医師との共同研究により、これまで小児例のみに報告されていた LAMB1 遺伝子変異による大脳白質脳症の成人期発症例を世界で初めて報告し、大脳白質脳症の新たな疾患概念を提唱しました。本件に関する論文が、米国科学雑誌『Neurology: Genetics』に（米国時間：2020年5月19日）付けで掲載されましたのでお知らせします。

本研究は、次世代シーケンサー（エキソーム解析：用語1）による遺伝子解析を行い、基底膜の構成成分である LAMB1 遺伝子変異が成人発症白質脳症の原因である可能性を報告したものです。本研究成果は原因不明の成人白質脳症の診断に寄与し、LAMB1 関連疾患の病態解明と疾患特異的な治療法の開発につながることを期待されます。

【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名 Neurology: Genetics 発表媒体 <input checked="" type="checkbox"/> オンライン速報版 <input type="checkbox"/> ペーパー発行 <input type="checkbox"/> その他 雑誌の発行元国 アメリカ合衆国 オンライン閲覧 可 (URL) https://ng.neurology.org/content/6/4/e442 掲載日 2020年5月19日
論文情報	論文タイトル Adult-onset leukoencephalopathy with homozygous LAMB1 missense mutation (LAMB1 ホモ接合性ミスセンス変異を伴う成人発症白質脳症) 代表著者 京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学 安田 怜 共同著者 京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学 吉田 誠克 京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学 水田 依久子 愛媛県立中央病院脳神経内科 渡部 真志 京都府立医科大学大学院医学研究科ゲノム医科学 中野 正和

京都府立医科大学大学院医学研究科ゲノム医科学	佐藤 隆一
京都府立医科大学大学院医学研究科ゲノム医科学	徳田 雄市
京都府立医科大学大学院医学研究科ゲノム医科学	大見 奈津江
大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻成育小児科学	
	酒井 規夫
京都府立医科大学附属北部医療センター神経内科	中川 正法
京都府立医科大学大学院医学研究科ゲノム医科学	田代 啓
京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学	水野 敏樹

【論文概要】

1 研究分野の背景や問題点

白質脳症は頭部 MRI で大脳白質に病変を認める疾患の総称で、認知機能障害や運動機能障害等の神経症状をきたします。白質脳症の一部は遺伝性疾患であり、種々の原因疾患が知られていますが、これらは患者数が極めて少ない稀少疾患で、その多くでは根本的な治療法が確立していません。遺伝性疾患が疑われるにも関わらず既知の遺伝子異常を認めない症例が存在し、こうした症例では原因遺伝子の解明が望まれてきました。

2 研究内容・成果の要点

潜性遺伝（劣性遺伝：用語 2）が疑われる原因不明の成人発症白質脳症の家系において、次世代シーケンサー（エキソーム解析）を用いた遺伝子解析を行い、基底膜の構成成分であるラミニン B1 (*LAMB1*) 遺伝子にホモ接合性（用語 3）のミスセンス変異（用語 4）があることを特定しました。（図 1）。

ラミニンは基底膜を構成する 3 量体構造をもつタンパクで、*LAMB1* はこのうちの $\beta 1$ サブユニットを遺伝学的に規定します（図 2）。*LAMB1* 遺伝子変異は、これまでフレームシフト変異（用語 5）が乳児期から小児期発症の重篤な神経症状を呈する白質脳症において報告されてきましたが、ミスセンス変異が成人期発症の白質脳症で認められたという報告は世界初となります。本症例では網膜血管異常と頭部 MRI で periventricular rim と呼ばれる特徴的な所見を認め、臨床的に *LAMB1* 関連疾患を疑うきっかけになる可能性があります。本研究の成果により、*LAMB1* 関連疾患の疾患概念は大きく拡大するものと考えられます。

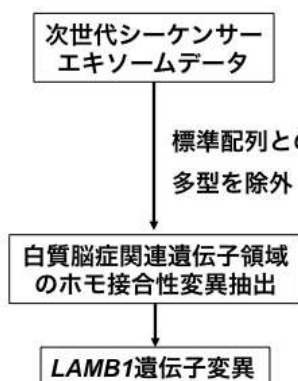


図 1 本研究の遺伝子解析フローチャート

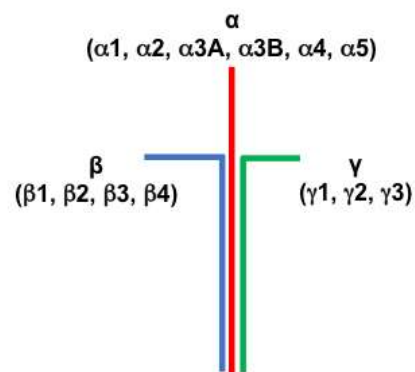


図 2 ラミニンタンパクの3量体構造

3 今後の展開と社会へのアピールポイント

LAMBI 関連疾患の幅広い臨床像が明らかになることで、これまで原因不明とされてきた成人発症白質脳症の診断に寄与することが期待されます。LAMBI 関連疾患の症例が蓄積されることで、病態解明と疾患特異的治療法の開発につながることを望まれます。

4 用語の説明

- ・ 用語1 次世代シーケンサー（エキソーム解析）：
数千万から数億の DNA 断片の塩基配列を同時並行的に決定することができる技術で、従来のサンガー法と比較して網羅的にゲノムや遺伝子の解析を行うことができます。遺伝子をコードするエキソンと呼ばれる部分を濃縮して網羅的に解析を行うことをエキソーム解析といいます。
- ・ 用語2 潜性遺伝（劣性遺伝）：
両親から受け継いだ 1 対の遺伝子のうち、両方に変異がある場合に発症する遺伝の仕方を潜性遺伝（劣性遺伝）といいます。
- ・ 用語3 ホモ接合性：1 対の遺伝子のうち、両方に変化がある状態をいいます。
- ・ 用語4 ミスセンス変異：
遺伝子変異のうち、タンパク質を構成するアミノ酸に変化をもたらす変異のことです。
- ・ 用語5 フレームシフト変異：
遺伝子変異のうち、アミノ酸の読み枠にずれが生じ、殆どの場合タンパク質の機能が喪失する変異のことです。

本研究は厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（H30-難治等（難）-一般-008）、日本学術振興会科学研究費助成事業（16K09698）の支援により実施されました。

<p><研究に関すること> 京都府立医科大学大学院医学研究科 神経内科学 病院助教 安田 怜 電 話：075-251-5793 E-mail：ryasuda@koto.kpu-m.ac.jp</p>	<p><広報に関すること> 広報センター [事務局：企画・研究支援課] 土屋 電 話：075-251-5804 E-mail：kouhou@koto.kpu-m.ac.jp</p>
---	--