

2026年3月27日

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター (NCNP)

公立大学法人 奈良県立医科大学

眼咽頭遠位型ミオパチーの新たな病態を解明 —リピート長と DNA メチル化が症状を左右—

国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部野口悟室長、西野一三部長、奈良県立医科大学脳神経内科学江浦信之講師、杉江和馬教授および東京大学らの研究グループは、40歳以降に発症し、眼瞼下垂、外眼筋麻痺、嚥下障害、四肢遠位筋の筋力が低下する遺伝性筋疾患で指定難病である眼咽頭遠位型ミオパチー (oculopharyngodistal myopathy : OPDM) の日本人患者を対象に、疾患の原因となるトリプレットリピート領域の配列を詳細に解析し、疾患遺伝子鎖に特異的な DNA 配列構造の特徴と、リピート長および上流領域のメチル化状態が臨床症状の多様性に関与していることを解明しました。

今回の成果は、OPDM の原因であるトリプレットリピートの遺伝子の“長さ”を正確に測定しただけでなく、患者由来の DNA 配列の特徴を詳細に調べることで、創始者ハプロタイプ¹⁾の有無、リピート不安定性をもたらす特徴、さらにリピート配列から生じる異常蛋白産生 (リピート関連非 ATG 翻訳 : RAN 翻訳) が病態に関与する可能性について、新たな知見を見出しました。加えて、OPDM の発症時期や重症度は、リピート長だけでなく、その上流の DNA メチル化といった“スイッチ”の役割を持つエピジェネティックな要因によっても規定されることを示す重要な臨床的知見が得られました。

本研究成果は 2026 年 3 月 27 日午前 11 時 (日本時間) に、遺伝学系学術雑誌「Genome Medicine」に掲載されました。

■研究の背景

OPDM は、これまで 6 つの原因遺伝子が知られ、いずれも 5'非翻訳領域における CGG リピートの異常伸長を原因とするトリプレットリピート病²⁾です。遺伝子変異の類似性から、脆弱 X 症候群およびその関連疾患と同様の分子発症機序が考えられていますが、詳細な分子病態は不明です。

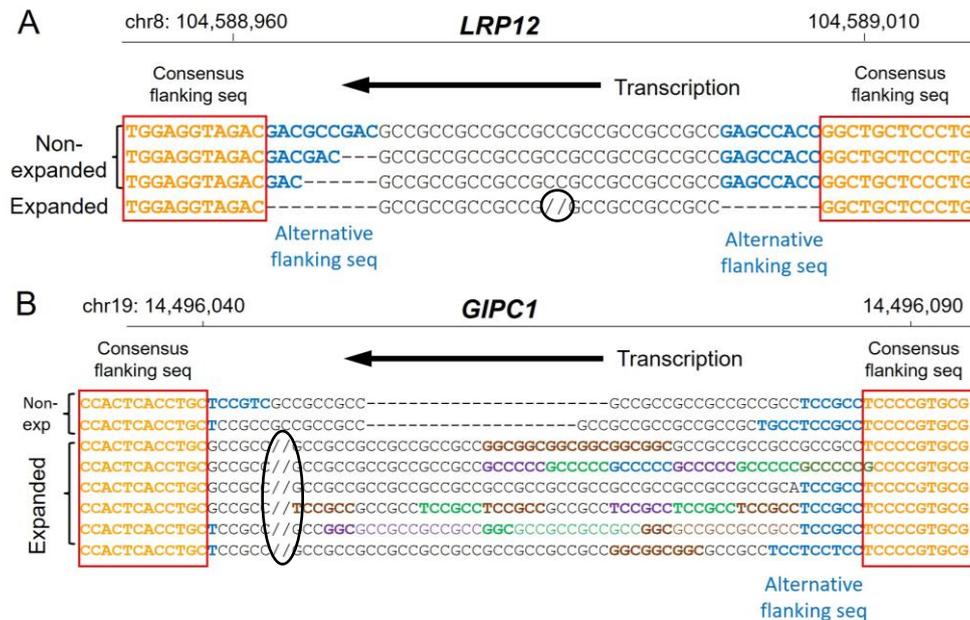
本研究グループは、「CGG リピート伸長はいかにして OPDM 病態を形成するのか」という問いに対し、CGG リピートと周辺領域を精緻に配列解析することによりアプローチしました。

■研究の概要

本研究グループは、91 例の日本人 OPDM 患者とその家族に対して、CRISPR/Cas9 標的ナノポアシーケンス (nCATS)³⁾を用いて、原因 4 遺伝子 (*LRP12*, *GIPC1*, *NOTCH2NLC*, *RILPL1*) の疾患関連リピートの組成および長さ、隣接配列、ハプロタイプ、構造変異、DNA メチル化状態を単一 DNA 分子で同時に解析しました。

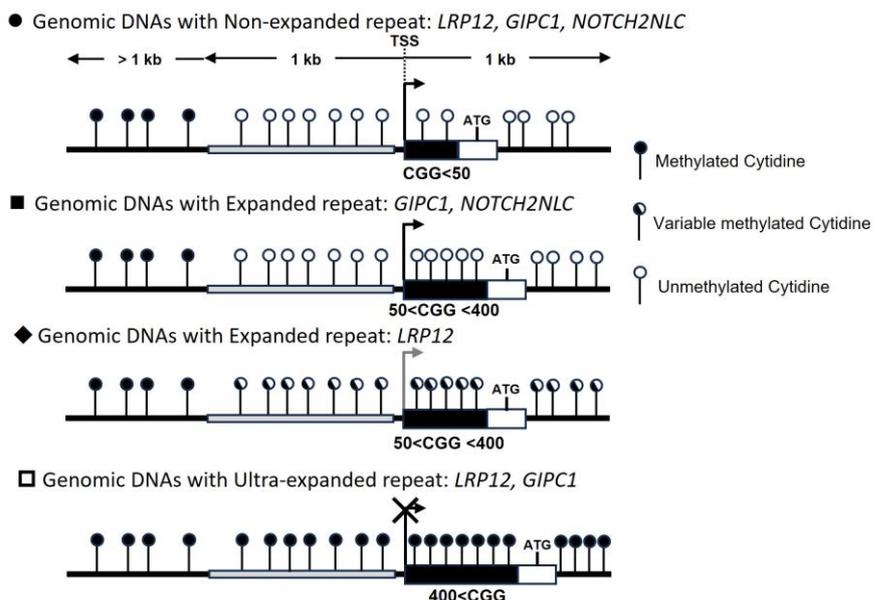
配列データの詳細な解析をもとに、これらの原因遺伝子のリピート伸長がいかにも生まれたのか、リピートの不安定性を生む機序は何か、さらに、疾患形成に関わる因子の解明を目指しました。具体的には以下の結果を得ました。

1. リピート配列は均一な CGG で構成されているが、同一患者内で長さの不均一性が存在した。
2. 患者の *LRP12* 遺伝子または *GIPC1* 遺伝子のリピート周辺領域には創始者ハプロタイプが存在し、患者の東アジアへの集積を説明できた。
3. 患者ではリピート隣接領域が欠失しており、これによりリピートに不安定性（伸長／短縮）が引き起こされると予測された。
4. 患者の伸長リピートは母系遺伝では伸長し、父系遺伝では短縮した。超伸長リピートを持つ人は、リピート上流が高メチル化されており、発症が抑制されている可能性が示された。
5. リピート近傍配列に欠失を有する患者を複数同定した。これらの欠失は RAN 翻訳に影響を及ぼす可能性があり、RAN 翻訳の病態関与が単純ではなく、複雑に制御されている可能性を示した。
6. 臨床症状の多様性は主にリピート長の違いにより生み出されたものと考えられたが、*LRP12* 遺伝子変異例では、リピート上流の高メチル化がリピート長と発症年齢との相関を修飾し、発症を遅らせる方向に作用していることが判明した。



【図1】疾患リピート伸長 DNA 鎖における近傍配列、リピート配列の相違

A. *LRP12* 遺伝子リピート部位の DNA 配列。リピート伸長 DNA 鎖では Alternative Flanking Seq（代替隣接配列：青字）が失われている。矢印：転写方向を示す。//：GCC 伸長、Expanded: リピート伸長鎖、Non-expanded: 非伸長鎖。B. *GIPC1* 遺伝子リピート部位の DNA 配列。伸長リピートの 5'側には、GCC 以外の配列が挿入され、GCC の連続性が失われている。矢印：転写方向を示す。//：GCC 伸長、Expanded: リピート伸長鎖、Non-exp: 非伸長鎖。



【図2】 リピート上流のメチル化により多様な症状が引き起こされるモデル

- ：リピート非伸長鎖。非メチル化のため、遺伝子発現は維持されるが、病因性のあるリピート伸長がない。
- ： *GIPC1*, *NOTCH2NLC* 遺伝子リピート伸長鎖。50-400 リピートサイズであり、メチル化はないため、発現抑制は受けていない。そのため、リピート長と臨床症状に強い負の相関がみられる。
- ◆： *LRP12* 遺伝子リピート伸長鎖。50-400 リピートサイズであり、不均一にメチル化を受けている。このメチル化により、部分的に遺伝子発現が抑制され、リピートサイズと臨床症状の相関関係は崩れている。
- ：超長リピート伸長鎖。罹患者の家族に見られる400リピートを超える伸長鎖では、高メチル化により遺伝子発現は抑制されている。その結果、OPDM発症も抑制される。

■今後の展望

リピート隣接領域の構造やリピートの不連続性は、リピート安定性を規定する重要な要因であると考えられます。今後、これらの近傍配列やリピート5'側配列をさらに詳細に解析することで、リピートの不安定性（伸長や短縮）を引き起こす分子メカニズムの解明が期待されます。また、リピート近傍に欠失を伴った患者の解析からは、RAN翻訳が病態形成にどのように関与するのか、詳細な分子機序の解明が期待されます。さらに、本研究ではリピート長とDNAメチル化の程度が疾患の重症度や発症時期を規定する重要な因子であることが示されました。これら2つの分子要素を標的とする新たな治療戦略の開発が待たれます。

■用語の説明

1)創始者ハプロタイプ (Founder Haplotype)：ある特定の小集団（創始者集団）において、共通の祖先から受け継がれた、特定のDNA配列の組み合わせ（ハプロタイプ）のこと。共通のDNA配列を持つこと＝共通の祖先から受け継がれたため、疾患患者群の遺伝的多様性が低くなること（創始者効果）が観察される。

2)トリプレットリピート病：人のゲノムDNA内にある特定の3塩基の繰り返し配列（トリプレットリピート）が、異常に長くなることで発症する遺伝性疾患の総称である。神経変性疾患や筋疾患が多く存在する。

3)CRISPR/Cas9 標的ナノポアシーケンス (nCATS) :ゲノム編集技術である CRISPR/Cas9 を利用して、特定のターゲット DNA 領域のみを効率的に濃縮し、ナノポアシーケンサーで読み取る手法である。ナノポアシーケンサーでは、数十 kb (キロベース) に及ぶ長い領域を連続して読み取ることができるため、構造変異の特定、リピート長の直接読み取りが可能である。また、PCR 増幅を行わないため、DNA フラグメント毎のリピート配列の正確な解析が可能であり、配列データから直接 DNA メチル化の状態の確認もできる。従来の全ゲノムシーケンスに比べ、特定の遺伝子や領域を低コストかつ高深度で解析できるのが特徴である。

■原著論文情報

- ・論文名 : Pathogenic CGG expansions in oculopharyngodistal myopathy exhibit distinct characteristics of each causative gene on the flanking sequences as well as methylation status
- ・著者 : Nobuyuki Eura, Satoru Noguchi, Megumu Ogawa, Kyuto Sonehara, Ai Yamanaka, Takashi Kurashige, Shinichiro Hayashi, Yukinori Okada, Kazuma Sugie, Ichizo Nishino
- ・掲載誌 : Genome Medicine
- ・DOI : 10.1186/s13073-026-01617-x

■研究経費

本研究結果は、以下の日本医療研究開発機構「難治性疾患実用化研究事業」「創薬基盤推進研究事業」および国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費の支援を受けて行われました。

■お問い合わせ先

【研究に関するお問い合わせ】

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
神経研究所疾病研究第一部

野口 悟

〒187-8502 東京都小平市小川東町 4-1-1

Tel : 042-0346-1712 Fax : 042-0346-1712

E-mail : [noguchi\(a\)ncnp.go.jp](mailto:noguchi(a)ncnp.go.jp)

公立大学法人 奈良県立医科大学

脳神経内科学

江浦 信之

〒634-8521 奈良県橿原市四条町 840

Tel : 0744-22-3051 Fax : 0744-24-6065

E-mail : [neura\(a\)naramed-u.ac.jp](mailto:neura(a)naramed-u.ac.jp)

【報道に関するお問い合わせ】

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
総務課 広報室

E-mail : [kouhou\(a\)ncnp.go.jp](mailto:kouhou(a)ncnp.go.jp)

公立大学法人 奈良県立医科大学

研究推進課 産学連携推進係

E-mail : [sangaku\(a\)naramed-u.ac.jp](mailto:sangaku(a)naramed-u.ac.jp)

※E-mail は上記アドレス(a)の部分を変えて@に変えてご使用ください。