愛知医科大学　名古屋大学 NAGOYA UNIVERSITY　慶應義塾大学

PRESS RELEASE

2025 年　12 月　5 日

“日本人 ALS 患者の発症年齢に関連する新規遺伝子として *GPM6A* を同定”

ALS 発症時期の違いの背景を明らかにし、個別化治療の手がかりに

学校法人愛知医科大学（祖父江　元、熱田　直樹、中村　亮一、藤内　玄規、以下「愛知医科大学」）・国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院医学系研究科（中枡　昌弘、松田侑美、以下「名古屋大学」）・慶應義塾大学再生医療リサーチセンター（岡野　栄之、森本　悟、以下「慶應義塾大学」）らの共同研究チームは、日本人 ALS[※1] 患者 2,015 例（探索コホート 1,808 例・再現コホート 207 例）を対象としたゲノムワイド関連解析（GWAS）[※2] により、*ADAM29–GPM6A* 遺伝子間に存在する遺伝子多型[※3]（rs113161727）が ALS 患者の発症年齢の若年化と有意に関連することを明らかにしました（効果量−4.40 年、$p=1.08\times10^{-9}$）。さらに日本人で最も頻度の高い家族性 ALS の原因遺伝子である *SOD1* 遺伝子変異を有する患者では、同遺伝子多型により発症が約 10.2 年早くなることを明らかにしました。患者由来 iPS 細胞から分化させた運動ニューロンにおいて、同遺伝子多型（rs113161727）の保有者で *GPM6A* の発現が上昇していることも確認しました。ALS は多様であり、治療開発は多様性を踏まえる必要がありますが、本研究は、ALS の個別化治療に向けた分子基盤の一端を明らかにするものです。

本研究成果は、2025 年 12 月 5 日に国際学術誌 『Communications Biology』（オンライン版）に掲載されました。

【本研究成果のポイント】

- 日本人 ALS 患者のゲノムワイド関連解析で、*ADAM29–GPM6A* 領域の遺伝子多型が発症年齢の若年化と関連
- *SOD1* 遺伝子変異を有する患者では、同定した遺伝子多型により発症が約 10.2 年早いことを確認
- 患者由来 iPS 細胞から作製した運動ニューロンで、遺伝子多型により *GPM6A* 発現上昇を確認
- 将来的には遺伝的リスクに基づいた ALS 発症予測や早期介入などの個別化医療への応用に期待

Ⅰ．研究の背景

ALS は運動ニューロンが選択的に障害され、全身の筋萎縮と筋力低下をきたす進行性の神経変性疾患です。長年にわたり研究が進められてきたものの、発症原因は依然として不明です。ALS は患者ごとに臨床像が大きく異なり、この臨床像の個人差の原因解明は治療法開発の手がかりと考えられています。

本研究では、とりわけ患者さんの発症年齢の幅広いばらつき（20～80 歳代）に着目しました。*SOD1* や *FUS* といった家族性 ALS の原因遺伝子内の同一の遺伝子変異を有する ALS 患者に

おいても発症年齢が多様な場合があることが知られており、発症年齢を規定する背景要因には遺伝的要因が示唆されています。一方で、具体的な因子は十分に明らかになっていませんでした。欧米人や中国人を対象とした研究では、発症年齢に影響する遺伝子多型が報告されていますが、日本人に関する報告はこれまでありませんでした。そこで本研究では、日本人 ALS 患者を対象に発症年齢の遺伝的修飾因子を網羅的に探索しました。

II．概要と成果

本研究では、日本人の多施設共同 ALS 患者レジストリ JaCALS（Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research） に登録された 1,808 例の ALS 患者 を対象に、発症年齢を規定する遺伝的要因をゲノムワイド関連解析（GWAS）により探索しました。その結果、4 番染色体長腕上の *ADAM29–GPM6A* 間に位置する遺伝子多型（rs113161727） が、発症年齢の若年化と有意に関連することを明らかにしました（図 1、$p = 4.60\times10^{-8}$）。

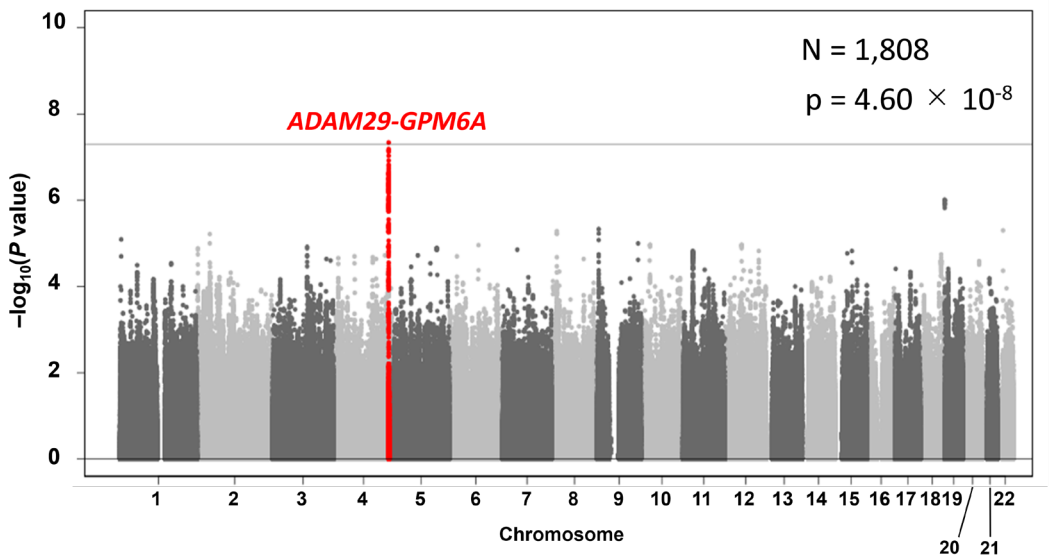


図 1．日本人 ALS 患者 1,808 例の発症年齢に対する GWAS

次に北海道大学、自治医科大学で収集された 207 例の ALS 患者でも同様に同遺伝子多型が発症年齢の若年化と関連していることが再現されました。探索コホート（1,808 例）と再現コホート（207 例）を組み合わせたメタ解析※4（合計 2,015 例）では、A アレル保有により平均 4.40 年早く発症することが示されました（図 2、図 3、$p = 1.08\times10^{-9}$）。

Group	症例数	p値	効果 (年数, 95% CI)
探索コホート	1,808	4.60×10^{-8}	-4.27 (-5.80, -2.74)
再現コホート	207	6.81×10^{-3}	-5.10 (-8.76, -1.44)
メタ解析	2,015	1.08×10^{-9}	-4.39 (-5.81, -2.98)

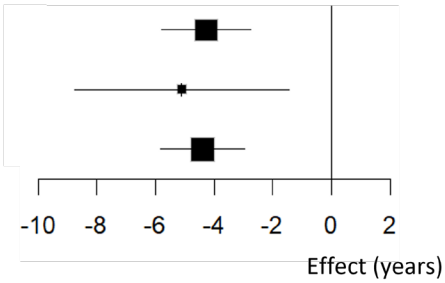


図 2. 各コホートでの GWAS の結果

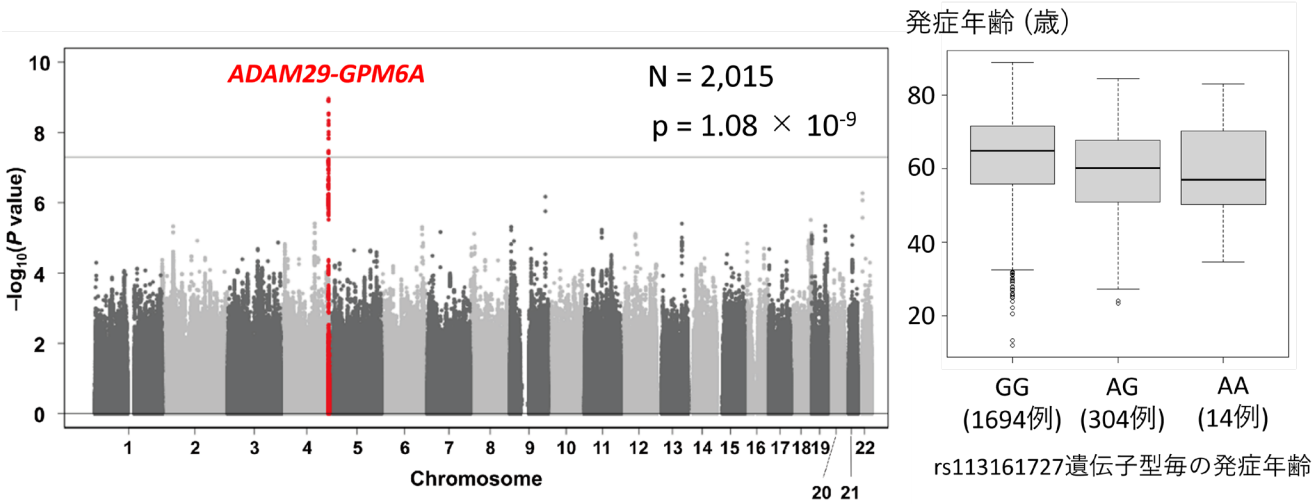
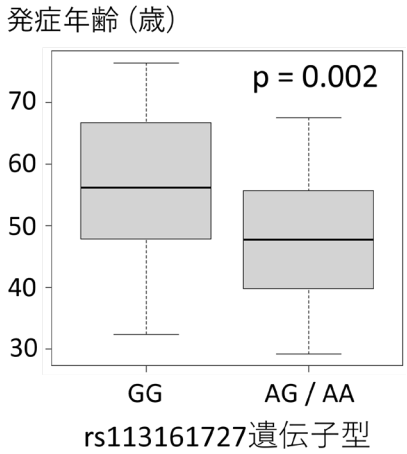


図 3. メタ解析の結果と遺伝子型毎の発症年齢



さらに、日本人で最も頻度の高い家族性 ALS 原因遺伝子である *SOD1* 遺伝子変異を有する患者群では、同定した遺伝子多型（A アレル）の影響がより顕著であり、発症が平均約 10.2 年早いことが明らかになりました（図 4）。一方、欧米人や中国人を対象とした GWAS でこれまでに報告されている発症年齢に関連する遺伝子多型は、日本人では有意な関連が再現されませんでした。

図 4. *SOD1* 遺伝子変異を有する ALS での遺伝子型毎の発症年齢の違い

これらの結果から、ALS の発症年齢を規定する遺伝的修飾因子が存在し、その効果が集団ごとに異なりうることが示されました。こうした知見は、個人の遺伝背景に基づく発症時期の層別化や、最適な治療介入時期の設定など、個別化医療の実現に向けた重要な手掛かりになると考えられます。

また、患者由来 iPS 細胞から分化させた運動ニューロンを用いた機能解析では、A アレルを保有する患者で *GPM6A* 遺伝子の発現が有意に上昇していることが確認されました（図 5、p = 0.0039）。

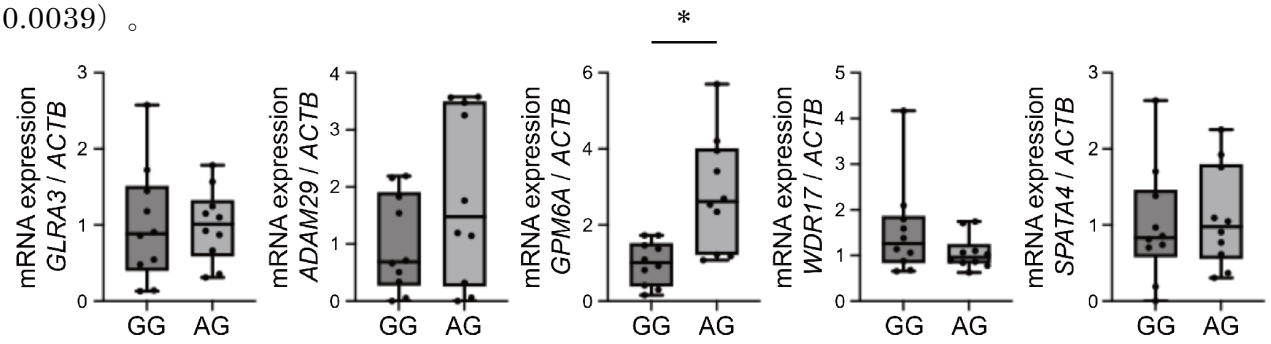
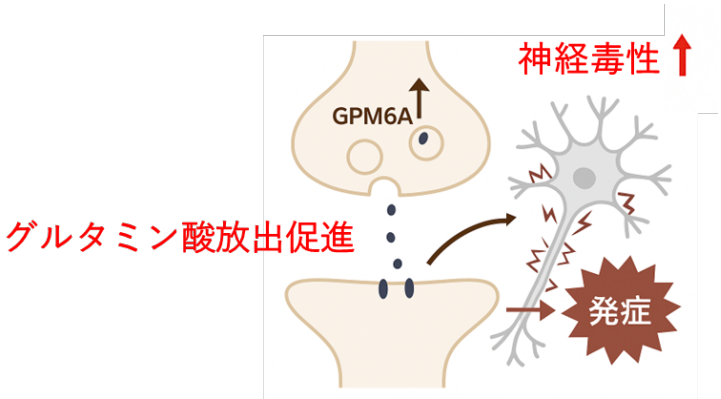


図 5. iPS 細胞由来運動ニューロン※5 を用いた遺伝子発現解析



GPM6A※6 は中枢神経系に発現する膜貫通型の糖タンパク質で神経突起形成や軸索伸長、シナプス形成に関与しており、グルタミン酸作動性シナプスの前シナプス部位に局在しています。GPM6A が ALS の発症年齢に関わる機序として、GPM6A の発現上昇がグルタミン酸放出を介して神経毒性を高め、発症を早める可能性を推察しています。

本研究は、日本人では初めて ALS の発症年齢を対象にした GWAS であり、日本人集団に特異的な発症年齢修飾因子を初めて同定した画期的な成果です。さらに、この結果は、ALS の発症年齢を規定する遺伝的修飾因子が集団ごとに異なりうることを示唆しており、将来的には遺伝的リスクに基づいた ALS 発症予測や早期介入などの個別化医療への応用が期待されます。

III. 今後の展開

本研究は、日本人 ALS における発症年齢の遺伝的修飾因子の一つとして *GPM6A* 領域を解明しました。今後は、

1. 国内外での再現検証とメカニズム解明（過剰興奮性への関与評価）、
2. 遺伝学的リスクに基づく発症リスク層別化と介入時期最適化（例：*SOD1* 遺伝子変異例での早期介入への検討）、
3. 他民族との統合解析による普遍的・集団特異的因子の切り分けを進め、発症予防など個別化医療につながる応用を目指します。

Ⅳ．用語説明

※1　ALS（筋萎縮性側索硬化症）：運動ニューロンの変性・脱落により筋萎縮・筋力低下が進行する神経変性疾患。発症年齢や進行速度は個人差が大きい。

※2　GWAS（ゲノムワイド関連解析）：全ゲノム上の遺伝子多型と形質（ここでは ALS の発症年齢）の関連を網羅的に探索する統計学的手法。GWAS は Genome-Wide Association Study の略

※3　遺伝子多型：約 30 億対の A,T,G,C という DNA によりヒトのゲノムは構成されており、うち数百万か所以上は個人差（多型）があり、遺伝子多型といわれている。遺伝子多型は体型、体質、個性などの違いと関連し、一部は疾患のなりやすさと関連する。

※4　メタ解析：独立して行われた複数の研究の統計解析結果を合算する統計学的手法。
※5　iPS 細胞由来運動ニューロン：患者細胞から作製した iPS 細胞を運動ニューロンに分化させたもの。患者のゲノム背景を維持しており、疾患関連遺伝子のはたらきを評価できる。

※6　GPM6A：中枢神経系に発現する膜貫通型の糖タンパク質であり、神経突起形成や軸索伸長、シナプス形成に関与している。

Ⅴ．研究成果の公表

本研究成果は、2025 年 12 月 5 日（米国東海岸時間）に『Communications Biology』（オンライン版）に掲載されました。

論文題名：
　A genome-wide association study identifies the *GPM6A* locus associated with age at onset in ALS
（ゲノムワイド関連解析による ALS の発症年齢に関連する *GPM6A* 遺伝子座の同定）
著者：
Ryoichi Nakamura, MD[1]*, Genki Tohnai, PhD[2]*, Naoki Atsuta, MD[1]*, Yumi Matsuda[3]*, Satoru Morimoto, MD[4,5], Daisuke Ito, MD[6], Masahisa Katsuno, MD[6,7], Yuishin Izumi, MD[8], Mitsuya Morita, MD[9], Ikuko Iwata, MD[10], Ichiro Yabe, MD[10], Tomoko Nakazato, MD[11], Nobutaka Hattori, MD[11], Takehisa Hirayama, MD[12], Osamu Kano, MD[12], Asako Tamura, MD[13], Naoki Suzuki, MD[14,15], Masashi Aoki, MD[14], Kazumoto Shibuya, MD[16], Satoshi Kuwabara, MD[16], Masaya Oda, MD[17], Rina Hashimoto, MD[18], Ikuko Aiba, MD[18], Tomohiko Ishihara, MD[19,20], Osamu Onodera, MD[19], Toru Yamashita, MD[21], Hiroyuki Ishiura, MD[21], Kota Bokuda, MD[22], Toshio Shimizu, MD[22], Yoshio Ikeda, MD[23], Kazuko Hasegawa, MD[24], Fumiaki Tanaka, MD[25], Takanori Yokota, MD[26], Kazuaki Kanai, MD[27], Yu-ichi Noto, MD[28], Ryuji Kaji, MD[8], Hirohisa Watanabe, MD[29], Tomoko Konishi[2], Mikiko Hasegawa[2], Hozuki Fukaya[2], Jun-ichi Niwa, MD[1], Manabu Doyu, MD[1], Yohei Okada,

MD[1,30], Shiho Nakamura[4,5], Fumiko Ozawa[4,5], Hideyuki Okano, MD[4,5], Masahiro Nakatochi, PhD[3#], Gen Sobue, MD[2, 31 #], on behalf of the Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research (JaCALS) study group

[1] Department of Neurology, Aichi Medical University School of Medicine, Nagakute, Japan.
[2] Division of ALS Research, Aichi Medical University School of Medicine, Nagakute, Japan.
[3] Public Health Informatics Unit, Department of Integrated Health Sciences, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.
[4] Keio University Regenerative Medicine Research Center, Kawasaki, Japan.
[5] Division of Neurodegenerative Disease Research, Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology, Tokyo, Japan.
[6] Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.
[7] Department of Clinical Research Education, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.
[8] Department of Neurology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan.
[9] Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Jichi Medical University, Shimotsuke, Japan.
[10] Department of Neurology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan.
[11] Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan.
[12] Department of Neurology, Toho University Faculty of Medicine, Tokyo, Japan.
[13] Department of Neurology, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu, Japan.
[14] Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan.
[15] Department of Rehabilitation Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan.
[16] Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan.
[17] Department of Neurology, Vihara Hananosato Hospital, Miyoshi, Japan.
[18] Department of Neurology, NHO Higashinagoya National Hospital, Nagoya, Japan.
[19] Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan.
[20] Advanced Treatment of Neurological Diseases Branch, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan.

[21] Department of Neurology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan.
[22] Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, Tokyo, Japan.
[23] Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Japan.
[24] Division of Neurology, NHO Sagamihara National Hospital, Sagamihara, Kanagawa, Japan.
[25] Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan.
[26] Department of Neurology and Neurological Science, NucleoTIDE and PepTIDE Drug Discovery Center (TIDE), Institute of Science Tokyo, Tokyo, Japan.
[27] Department of Neurology, Fukushima Medical University School of Medicine, Fukushima, Japan.
[28] Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan.
[29] Department of Neurology, Fujita Health University, Toyoake, Japan.
[30] Department of Neural iPSC Research, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University, Nagakute, Japan.
[31] Aichi Medical University, Nagakute, Japan.
*共同筆頭著者、#共同責任著者

DOI: 10.1038/s42003-025-09168-4.

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）脳神経科学統合プログラム（孤発性筋萎縮性側索硬化症の病態介入治療標的同定と創薬シーズ開発：大規模臨床ゲノム情報と患者由来 iPS 細胞/運動ニューロンの統合解析を介して）、脳とこころの研究推進プログラム、脳神経科学統合プログラム（孤発性筋萎縮性側索硬化症の双方向トランスレーショナル研究による病態介入標的の同定と核酸医薬の開発研究）、ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業（ノンコーティング領域を考慮した大規模ゲノムワイドコピー数変異による性心疾患発症リスク予測モデルの開発）、難治性疾患実用化研究事業（筋萎縮性側索硬化症克服のための Deep-Phenotyping の統合解析を通じた治療開発研究、筋萎縮性側索硬化症の診療に直結するリアルワールドエビデンスの創出、難病のゲノム医療実現に向けた全ゲノム解析の実施基盤の構築と実践）、創薬基盤推進研究事業（大規模疾患レジストリと iPS 細胞技術を活用した筋萎縮性側索硬化症に対する新規治療薬開発、筋萎縮性側索硬化症の大規模患者レジストリと患者 iPS 細胞を活用した産学共同新規創薬開発研究）、再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム（革新的 RNA 編集技術を用いた筋萎縮性側索硬化症の遺伝子治療開発、筋萎縮性側索硬化症における病態回避機構の解明と治療に資する層別化技術開発、運動ニューロン疾患におけるシナプスを介した神経変性機構の解明）、ゲノム創薬基盤推進研究事業（RNA 標的医薬創出に資する、疾患 RNA 分子完全長一次構造に関するデータ基盤の構築）の支援を受けて実施されました。また、JSPS 科研費 JP16H06277, JP19K06523, JP19K07973, JP21H05278, JP22K07359, JP22K07509, JP22H02988, JP22H04923, JP22H03350, JP23K06835, JP23K06975,

JP23K24249, JP25K10781、厚生労働省 厚生労働科学研究費補助金（課題番号：23FC0201）、堀科学芸術振興財団、ならびに せりか基金 の助成を受けました。