



造血不全、精神遅滞、低身長・小頭症を示す 遺伝性骨髄不全症候群から新規疾患関連遺伝子変異を 同定し、新しい疾患概念「AMeD 症候群」を提唱！

名古屋大学環境医学研究所／医学系研究科の岡泰由講師、濱田太立病院助教、高橋義行教授、小島勢二名誉教授、および荻朋男教授を中心とする研究グループは、アルデヒド代謝に関連するALDH2とADH5の同時2遺伝子変異が、造血不全、精神遅滞、低身長・小頭症を主徴とする遺伝性骨髄不全症候群の発症原因であることを突きとめ、新規疾患概念として「AMeD (aplastic Anemia, Mental retardation, and Dwarfism) 症候群」を提唱しました。また、患者臨床症状ならびに病態モデルマウスの解析から、ALDH2の一塩基多型^{*1}がAMeD症候群の臨床症状の重症度を規定することを明らかにしました。本研究成果は、2020年12月18日（米国東部標準時）に米国科学誌「Science Advances」に掲載されました。

ポイント

- これまで原因不明であった、造血不全、精神遅滞、低身長・小頭症を主徴とする遺伝性疾患の発症関連遺伝子変異を同定し、新規疾患概念「AMeD 症候群」を提唱しました。
- 日本人の大規模コホート研究で得られたゲノム情報を解析することで、極めて稀な遺伝性疾患である2遺伝子同時機能欠損により病気が発症することが明らかになりました。
- 患者で見つかった病的変異に相当する遺伝子変異を導入したマウスは、「AMeD 症候群」で見られた様々な臨床症状に類似した表現型を示すこと、ALDH2の変異アレル^{*2}の数が表現型の重篤度を規定することを明らかにしました。

1. 背景

遺伝性骨髄不全症候群 (IBMFS)は、造血細胞の分化・増殖異常により正常な血液を産生することができない疾患群で、発症頻度が数万から数十万人に1人と極めて稀です。これまでに、ファンconi貧血 (FA)、先天性角化不全症 (DC)、ダイヤモンド・ブラックファン貧血 (DBA)などが IBMFS として知られています。FA では DNA 二本鎖間の架橋修復機構の異常、DC ではテロメア長の維持機構の破綻、DBA ではリボソーム蛋白質の成熟機構の異常により発症することが明らかになっていますが、一部の症例では、疾患の原因となる遺伝子変異の同定には至っていませんでした。

2. 研究成果

日本医療研究開発機構による難治性疾患実用化研究事業 (オミックス解析拠点、未診断疾患イニシアチブ、難病プラットフォーム)ならびに日本小児血液学会 再生不良性貧血/骨髄異形成症候群 中央診断システムにて集めた、小児期に造血不全、知能低下、顕著な低身長・小頭症を示す IBMFS から日本人8家系10人のゲノム解析により、アルデヒド代謝に関連する酵素である *ADH5* 遺伝子に変異が生じていることを見出しました。

しかしながら、過去の研究結果から、*ADH5* 遺伝子の単独欠損では病気の発症に至らない可能性があることから、東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo)、京都大学 (HGVD)、東京大学 (BBJ)が持つ日本人ゲノムデータベース、京都大学 (長浜スタディ)ならびに愛知県がんセンター (HERPACC)によるコホート事業で集めた日本人ゲノムの中から、*ADH5* 遺伝子変異の有無を調べました。その結果、健康な女性一名から *ADH5* の機能不全を生じさせる遺伝子変異が見つかりました。これは、病気が *ADH5* の単独欠損では発症しないことを示唆しています。

そこで、*ADH5* 遺伝子の単独欠損に加え、他の遺伝子の機能不全で生じる同時2遺伝子変異の可能性を考えました。*ALDH2* は、アルデヒドの代謝に関係する酵素で、約40%の東アジア人集団 (世界人口の8%相当)が一塩基多型/変異アレルを持っており、アルコールフラッシング^{※3}の原因としてよく知られています。ヒトの細胞の中には、父親と母親由来の遺伝子がありますが、どちらか一方の *ALDH2* 遺伝子に変異アレルの場合は、*ALDH2* の酵素活性が5-20%に低下するのに対して、両方ともが変異アレルの場合は *ALDH2* の機能が完全に無くなります。興味深いことに、*ALDH2* の変異アレルの有無は、FA や特発性再生不良性貧血といった病気の疾患発症時期に影響を及ぼすとの報告があります。そこで、*ALDH2* 変異アレルの有無を検討した結果、①すべての患者が少なくとも1つは変異アレルを持っていること ②2個の変異アレルを持っている患者は、どちらか一方だけが変異アレルの患者と比較して症状がより重篤であること ③日本人大規模コホートで見つかった *ADH5* 遺伝子変異を持っている健康な女性は変異アレルを持っていないこと、が明らかになりました。これらの結果から、*ALDH2* と *ADH5* の2遺伝子同時機能欠損が、造血不全、精神遅滞、低身長・小頭症を主徴とする IBMFS の発症原因であることを突きとめ、新規疾患概念として「AMeD (aplastic Anemia, Mental retardation, and Dwarfism) 症候群」を提唱しました (図)。

さらに、患者で見つかった病的変異に相当する *ALDH2* と *ADH5* の変異を導入した AMeD 病態モデルマウスを作製したところ、患者で見られた造血不全、成長障害などが観察され、その表現型は *Aldh2* の変異アレルの数に規定されていることが明らかになりました。

3. 今後の展開

本研究により、「AMeD 症候群」と他の IBMFS との鑑別が可能となりました。機能不全を引き起こす *ADH5* 遺伝子変異の保有頻度から、「AMeD 症候群」の発症頻度は、日本において 1 年間で数名程度と予測されます。また、アルデヒド代謝異常により「AMeD 症候群」が発症することは明らかになりましたが、疾患発症の分子病態や発症機序については依然として不明であることから、さらなる解析が必要となります。

4. 用語説明

※1 一塩基多型

ある生物種集団の塩基配列における 1 塩基の違い。

※2 アレル

ヒトの場合は父親と母親から 1 セットずつのゲノムを受け取ることで、計 2 セットのゲノムを持つ。子供は、個々の遺伝子座について、父親由来と母親由来の 2 個の遺伝子を持っている。同じ遺伝子座を占めるそれぞれの遺伝子のことを対立遺伝子 (アレル) と呼ぶ。

※3 アルコールフラッシング

お酒を飲んだ時に顔が赤くなる反応のこと。

5. 発表雑誌

雑誌名 : Science Advances (米国東部時間 12 月 18 日 14:00)

論文タイトル : Digenic mutations in *ALDH2* and *ADH5* impair formaldehyde clearance and cause a multisystem disorder, AMeD syndrome

著者 : Yasuyoshi Oka^{1,2}, Motoharu Hamada³, Yuka Nakazawa^{1,2}, Hideki Muramatsu³, Yusuke Okuno³, Koichiro Higasa^{4,5}, Mayuko Shimada^{1,2}, Honoka Takeshima^{1,2,6}, Katsuhiko Hanada⁷, Taichi Hirano⁸, Toshiro Kawakita⁸, Hirotohi Sakaguchi⁹, Takuya Ichimura¹⁰, Shuichi Ozono¹¹, Kotaro Yuge¹¹, Yoriko Watanabe¹¹, Yuko Kotani^{12,13}, Mutsumi Yamane¹⁴, Yumiko Kasugai¹⁵, Miyako Tanaka^{16,17}, Takayoshi Suganami^{16,17}, Shinichiro Nakada^{18,19}, Norisato Mitsutake²⁰, Yuichiro Hara^{1,2}, Kohji Kato^{1,2}, Seiji Mizuno²¹, Noriko Miyake²², Yosuke Kawai^{23,24#}, Katsushi Tokunaga^{23#}, Masao Nagasaki^{24,25}, Seiji Kito¹⁴, Keiichi Isoyama²⁶, Masafumi Onodera²⁷, Hideo Kaneko²⁸, Naomichi Matsumoto²², Fumihiko Matsuda⁵, Keitaro Matsuo^{15,29}, Yoshiyuki Takahashi³, Tomoji Mashimo^{12,13,30}, Seiji Kojima³, Tomoo Ogi^{1,2}

所属 :

¹Department of Genetics, Research Institute of Environmental Medicine (RIeM), Nagoya University, Nagoya, Japan

²Department of Human Genetics and Molecular Biology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

³Department of Pediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

⁴Department of Genome Analysis, Institute of Biomedical Science, Kansai Medical University, Osaka, Japan

⁵Center for Genomic Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

⁶School of Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan

⁷Clinical Engineering Research Center, Faculty of Medicine, Oita University, Yufu, Japan

⁸Department of Hematology, National Hospital Organization, Kumamoto Medical Center, Kumamoto, Japan

⁹Department of Hematology and Oncology, Children Medical Center, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital, Nagoya, Japan

- ¹⁰Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Yamaguchi University, Ube, Japan
- ¹¹Department of Pediatrics and Child Health, School of Medicine, Kurume University, Kurume, Japan
- ¹²Institute of Experimental Animal Sciences, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan
- ¹³Genome Editing Research and Development (R&D) Center, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan
- ¹⁴Center for Animal Research and Education, Nagoya University, Nagoya, Japan
- ¹⁵Division of Cancer Epidemiology and Prevention, Aichi Cancer Center Research Institute, Nagoya, Japan
- ¹⁶Department of Molecular Medicine and Metabolism, Research Institute of Environmental Medicine (RIeM), Nagoya University, Nagoya, Japan
- ¹⁷Department of Immunometabolism, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan
- ¹⁸Department of Bioregulation and Cellular Response, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan
- ¹⁹Institute for Advanced Co-Creation Studies, Osaka University, Osaka, Japan
- ²⁰Department of Radiation Medical Sciences, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, Nagasaki, Japan
- ²¹Department of Pediatrics, Aichi Developmental Disability Center, Kasugai, Japan
- ²²Department of Human Genetics, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan
- ²³Department of Human Genetics, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan
- ²⁴Department of Integrative Genomics, Tohoku Medical Megabank Organization, Tohoku University, Sendai, Japan
- ²⁵Human Biosciences Unit for the Top Global Course Center for the Promotion of Interdisciplinary Education and Research, Kyoto University, Kyoto, Japan
- ²⁶Department of Pediatrics, Showa University Fujigaoka Hospital, Yokohama, Japan
- ²⁷Division of Immunology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan
- ²⁸Department of Clinical Research, National Hospital Organization, Nagara Medical Center, Gifu, Japan
- ²⁹Department of Epidemiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan
- ³⁰Division of Animal Genetics, Laboratory Animal Research Center, Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

DOI

[10.1126/sciadv.abd7197](https://doi.org/10.1126/sciadv.abd7197)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Sci_Ad_201219en.pdf