

平成 26 年 5 月 2 日

遺伝病発病のこれまで知られていなかったメカニズムを解明

—復帰突然変異が原因となる新たな遺伝性疾患発症様式—

名古屋大学大学院医学系研究科(研究科長・高橋雅英)皮膚病態学の秋山真志(あきやままさし)教授、小川靖(おがわやすし)病院助教、医療行政学の濱嶋信之(はまじまのぶゆき)教授、法医・生命倫理学の山本敏充(やまもととしみち)准教授らの研究チームは、復帰突然変異を介して遺伝性疾患が発症するという、新たな疾患発生形式を発見し、そのメカニズムを解析しました。

魚鱗癬症候群の一つである角膜炎・魚鱗癬・難聴症候群の病因遺伝子である GJB2 遺伝子上で、致死性の優性の病原性変異の効果を、別の遺伝子変異が抑制している例が発見されました。この同じ変異の組み合わせの例は、既に過去にも報告されていましたが、今回の研究により、これらの遺伝子変異を持つ親から生まれた子供において、疾患発生を抑制する遺伝子が復帰突然変異を起こしたために、実際に疾患が発症した例が初めて確認されました。過去に報告された疫学調査を参考に、この遺伝子において、このような病原性変異と抑制的な変異の組み合わせを持つ日本人が約1万人いると推定されました。また、培養細胞を用いた実験において、これらの遺伝子変異が実際にどのように相互作用して、疾患の発生をもたらす、もしくは疾患の発生を抑制するかを解明しました。

今回の研究結果は、古典的なメンデル遺伝学における新たな発見であるとともに、同じような遺伝子変異を持つ方々に有用な情報となります。

本成果は、2014 年5月1日付(米国東部時間)の PLOS Genetics に掲載されました。

プレスリリース

タイトル

遺伝病発病のこれまで知られていなかったメカニズムを解明
—復帰突然変異が原因となる新たな遺伝性疾患発症様式—

ポイント

- ある遺伝子中に病原性の優性遺伝子変異が存在しても、別のナンセンス変異が共在してタンパクの翻訳が途中で停止する事により、疾患の発症が防がれる事がある。このような疾患防御機構が今回解析した遺伝子について1万人前後の日本人で存在していると推測される。
- 「疾患を防いでいるナンセンス変異が復帰突然変異を起こして失われる」事により、残された病原性変異によって疾患が生じるという、新たな遺伝性疾患発症様式の存在が実証された。

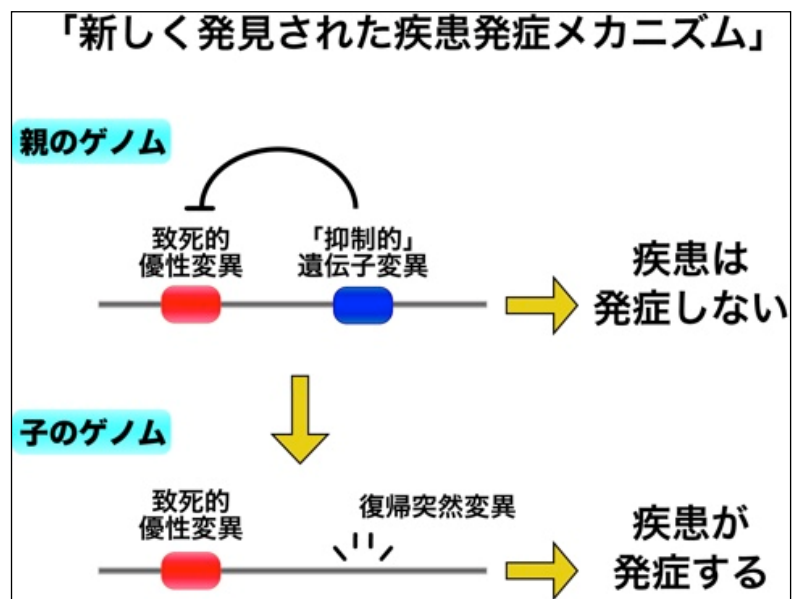
要旨

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）皮膚病態学の秋山真志（あきやままさし）教授、小川靖（おがわやすし）病院助教、医療行政学の濱嶋信之（はまじまのぶゆき）教授、法医・生命倫理学の山本敏充（やまもととしみち）准教授らの研究チームは、復帰突然変異を介して遺伝性疾患が発症するという、新たな疾患発生形式を発見し、そのメカニズムを解析しました。

魚鱗癬症候群の一つである角膜炎・魚鱗癬・難聴症候群の病因遺伝子である GJB2 遺伝子上で、致死性の優性の病原性変異の効果を、別の遺伝子変異が抑制している例が発見されました。この同じ変異の組み合わせの例は、既に過去にも報告されていましたが、今回の研究により、これらの遺伝子変異を持つ親から生まれた子供において、疾患発生を抑制する遺伝子が復帰突然変異を起こしたために、実際に疾患が発症した例が初めて確認されました。過去に報告された疫学調査を参考

に、この遺伝子において、このような病原性変異と抑制的な変異の組み合わせを持つ日本人が約1万人いると推定されました。また、培養細胞を用いた実験において、これらの遺伝子変異が実際にどのように相互作用して、疾患の発生をもたらし、もしくは疾患の発生を抑制するかを解明しました。

今回の研究結果は、古典的なメンデル遺伝学における新たな発見であるとともに、同じような遺伝子変異を持つ方々に有用な情報となります。



本成果は、2014年5月1日付（米国東部時間）の PLOS Genetics に掲載されました。

1. 背景

遺伝子の突然変異とは、一般的に、正常な配列が他の配列に変わる場合が良く知られています。このような変異はしばしば遺伝性疾患を引き起こす原因となります。また一方で、それとは逆に、変異している配列が、元の正常な配列に戻る「復帰突然変異」の存在も知られています。復帰突然変異は、遺伝性疾患を回復する事がある事が知られています。

二対ある遺伝子のうち、片方で変異があり、その産物である変異蛋白質が、疾患を引き起こしてしまうとき、この変異を優性の病原性変異と呼ぶことができます。この優性変異のある遺伝子を持った人は通常は疾患を発症します。

しかし、稀ですが、同じ遺伝子に別の変異が有る場合、その変異がもう一つの病原性のある変異を打ち消したり、あるいは病原性のあるタンパクを全く機能させなくしたりすることで、疾患を防ぐことが有ります。

このとき、論理的には、この疾患を抑制する遺伝子変異が、復帰変異をおこして正常の配列に戻ると、それまでは影響を及ぼさなかった共在する優性病原性変異が疾患を引き起こすというメカニズムが考えられます。ただ、この様な報告はこれまでに無く、また、2つの遺伝子変異が干渉して、疾患を防ぐメカニズム自体が、稀な現象と考えられていました。

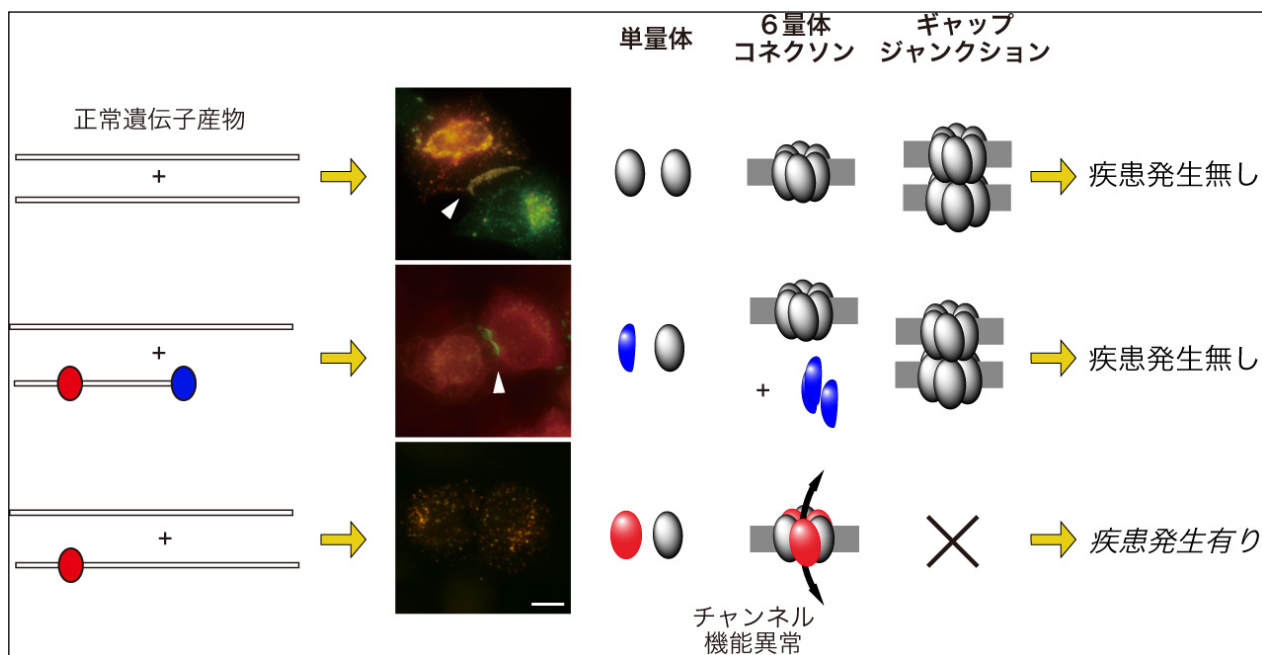
2. 研究成果

実際に、魚鱗癬症候群の一つである角膜炎・魚鱗癬・難聴症候群の病因遺伝子である *GJB2* 遺伝子上で、致死性の優性の病原性変異の効果を、別の遺伝子変異が抑制している例が発見されました。この同じ変異の組み合わせの例は、既に過去にも報告されていましたが、今回の研究により、これらの遺伝子変異を持つ親から生まれた子供において、疾患発生を抑制する遺伝子が復帰突然変異を起こしたために、実際に疾患が発症した例が初めて確認されました。

この遺伝子近傍の多数の一塩基遺伝子多型のハプロタイプ（個人ごとに特徴的な遺伝子の変異の組み合わせ）を特定し、また、この遺伝子が存在する染色体全域の一塩基遺伝子多型の解析した結果から、この復帰突然変異は生殖細胞を作り出す減数分裂時に遺伝子変換により生じたと考えられました。

また、今回の研究では、この抑制的な遺伝子変異が、もう一つの優性病原性の変異の効果を打ち消すメカニズムを解明しました。2つの変異のうち、病原性変異のみをもつ蛋白質を培養細胞中に人工的に発現させると、もともと存在している正常な蛋白質も機能を失い、細胞膜上に異常なチャネルが形成され、さらに、正常な細胞間の接合が妨げられました。一方で、両方の変異をもった蛋白質を発現させた場合では、もともと細胞内に存在する正常蛋白質の機能は妨げられず、正しい細胞間の接合も保たれることが確認されました。

過去に報告された疫学調査を参考に、この遺伝子において、このような病原性変異と抑制的な変異の組み合わせを持つ日本人が約1万人いると推定されました。



3. 今後の展開

今回の研究結果は、古典的なメンデル遺伝学における新たな発見であるとともに、同じような遺伝子変異を持つ方々に有用な情報を提供すると考えます。

さらには、今後、皮膚科領域でも先天性疾患に対して、遺伝子変異を導入した培養皮膚や、復帰変異をおこした細胞由来の培養皮膚を用いた、新しい治療が進展することが期待されています。今回の研究で明らかになったように、複数の遺伝子変異が干渉して臨床的な影響を決定するという概念は、このような新しい治療を開発する際の一つの指針となり得ます。

4. 発表雑誌：

Ogawa Y, Takeichi T, Kono M, Hamajima N, Yamamoto T, Sugiura K, Akiyama M. *PLOS Genetics* (2014 年 5 月 1 日付の電子版に掲載)

English ver.

http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/material/nu_medical/en/res/ResearchTopics/gjb2_20140502en.pdf