

# 小児科診療 UP-to-DATE

2022年4月12日放送

## ゲノム不安定疾患の病因・病態解明の進歩

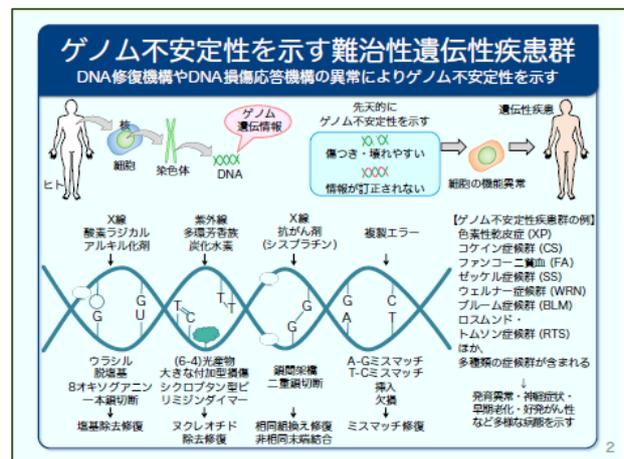
名古屋大学環境医学研究所 発生遺伝分野  
教授 荻 朋男

### ゲノム不安定性を示す遺伝性疾患群

まず、「ゲノム不安定性を示す遺伝性疾患群」について説明させていただきます。

ゲノムとは、生物が持つ遺伝情報のことで、生体を構成する細胞の染色体 DNA に格納されています。DNA が傷つき壊れたり、あるいは情報が誤って保存されたりするなどして、ゲノムが劣化すると、正しい遺伝情報を利用することができなくなり、様々な細胞機能が正常に働かなくなります。

ゲノム不安定性疾患群とは、ゲノム、つまり遺伝情報が不安定になることで発症する様々な病気の総称で、広い意味では、がんや老化と関連した疾患なども含まれます。本日のお話では、ゲノムを安定に維持するために必要な、様々な遺伝子機能の異常により、生まれつき、遺伝情報が不安定になりやすいために発症する、各種、遺伝性症候群全体について解説します。



### ゲノムの不安定性を示す原因

ではまず、どのような遺伝子の異常が原因で、ゲノムの不安定性を示すようになるのかを説明させていただきます。よく知られているのは、DNA の傷を治す、DNA 修復機構や DNA 損傷応答機構の異常により、ゲノム不安定性を誘発するというものです。

DNA は、日々さまざまな原因によって傷付けられています。たとえば、皆さんもよくご存知かと思いますが、放射線や紫外線によって DNA は傷付けられます。

他にも、様々な代謝中間体、活性酸素や、抗がん剤などによっても DNA は傷つきますし、このほか、細胞が増殖する時には遺伝情報を複製しますが、この DNA を合成する際に起きる複製エラーなども遺伝情報を劣化させます。このような、さまざまな種類の DNA 損傷やゲノムの劣化が、日々、無数に発生しています。

日常で発生する DNA 損傷などが、通常は大きな問題にならないのは、我々の細胞が、これらの損傷を修復する機能を備えているからです。DNA 損傷の種類は多様で、これらに応じて、いろいろな DNA 修復機構が働きます。

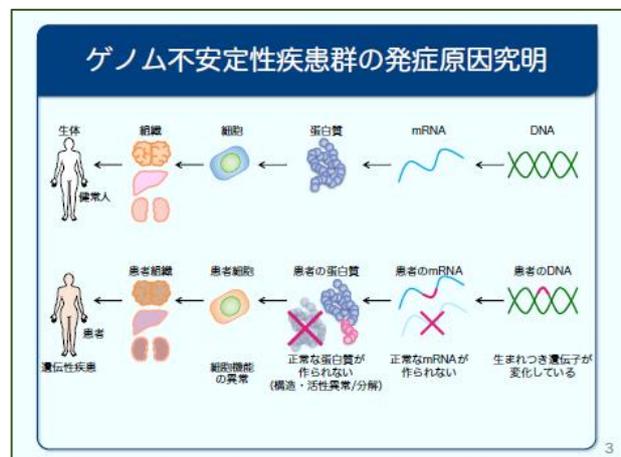
少し前の話になりますが、DNA 修復機構に関する研究は 2015 年のノーベル化学賞の受賞テーマでした。多数ある DNA 修復機構を初期に研究した、3 名の研究者が受賞しました。まずは、光回復とヌクレオチド除去修復機構で、Aziz Sancar が受賞しました。これは主に紫外線によって生じる DNA 損傷を修復することで知られる DNA 修復機構です。その他にも、損傷した DNA から塩基を除去して修復する、塩基除去修復機構で、Tomas Lindahl が、DNA の塩基ミスマッチを訂正する、ミスマッチ修復機構では、Paul Modrich が受賞しました。

もし、DNA 修復機構が正常に働かない場合には、DNA が傷ついても直すことができないため、ゲノムは劣化し不安定になります。これにより、DNA 修復機構が働かないために、病気を発症する遺伝性疾患などを総称して、ゲノム不安定性疾患群と呼んでいます。

ゲノム不安定性疾患群には、多くの遺伝性疾患が含まれます。例えば、色素性乾皮症は、重篤な日焼けや皮膚がんを好発する遺伝性皮膚疾患で、神経症状を伴う場合もあります。日本では比較的頻度が高く、疾患原因となる遺伝子変異の保有頻度から、25,000 に 1 人が発症すると推定されています。

他にも、コケイン症候群やファンコー二貧血、ウェルナー症候群など様々な疾患が知られていますが、それぞれの疾患 1 つ 1 つは、とても稀少で、小児科医でもこれらの症例を経験する機会は少ないです。また、ゲノム不安定性疾患群では、個々の疾患の病態がオーバーラップすることも多く、臨床所見のみでの診断が困難であるケースも少なくありません。さらに、未だに発症原因が不明のゲノム不安定性疾患も多数あると予想されています。

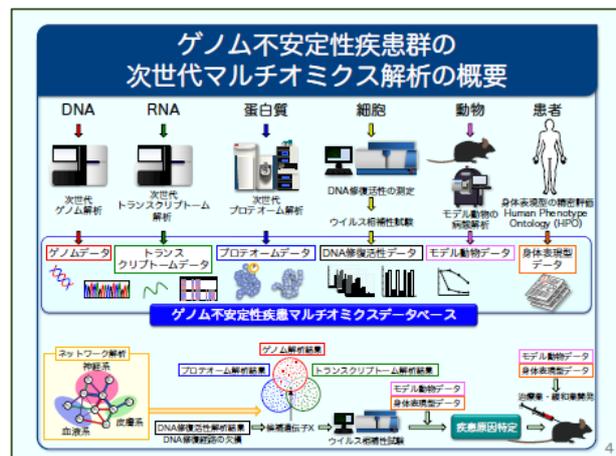
遺伝性疾患は、ゲノムをもとに作られる mRNA が異常になり、この mRNA は蛋白質の設計図になっているため、mRNA をもとに作られる蛋白質も異常になり、その結果、細胞機能の異常が発生し、これにより組織障害が生じ、生体への悪影響として現れてきます。つまり、遺伝性疾患の発症原因を知り、その病態を正しく理解するためには、患者さんの症状だけでなく、DNA、mRNA、蛋白質、細胞、組織、そして生体と、幅広い視野で細かく、網羅的に調査をする必要がある、ということになります。



## マルチオミクス解析

このような、生体内の様々な情報を取得し、それぞれのデータを合わせて比較検討する解析方法を、マルチオミクス解析と言い、近年、急速に発展しています。例えば、ゲノム DNA の配列を調べることに限らず、大規模で網羅的に DNA 配列解析を行う、次世代シーケンサーが開発されたことで、ヒトの全てのゲノム情報を 1 日で解析可能となるなど、その技術進歩は目覚ましいものがあります。このような技術革新は、DNA 解析に対してだけでなく、RNA 配列を網羅的に調べるトランスクリプトーム解析や、蛋白質を網羅的に調べるプロテオーム解析、生体内の代謝物質を網羅的に調べるメタボローム解析など、様々な分野で急速に進んでいます。

さらに、近年のコンピュータ・AI 技術の発展とも合わさって、膨大な量の生体データを網羅的に調査・解析することが可能になってきており、疾患原因特定や病態解明に活用されています。



私達は、原因不明のゲノム不安定性疾患群の症例に関して、このマルチオミクス解析を用いることにより、新規の疾患原因となる遺伝子変異を多数同定することができました。

また、病態解明には疾患モデルマウスの解析も重要になるのですが、2021 年 8 月 24 日の真下先生の放送回で紹介のあった遺伝子編集技術を用いることで、今までよりも短期間でモデルマウスを作製することが可能になりました。

## AMeD 症候群

マルチオミクス解析により、新たに疾患原因が判明し、モデルマウスの解析を行うことで、その病態の一端が解明された、ゲノム不安定性疾患の例として、アルデヒド代謝に関わる二つの遺伝子が同時に変異していることで発症する、AMeD 症候群を簡単にご紹介したいと思います。

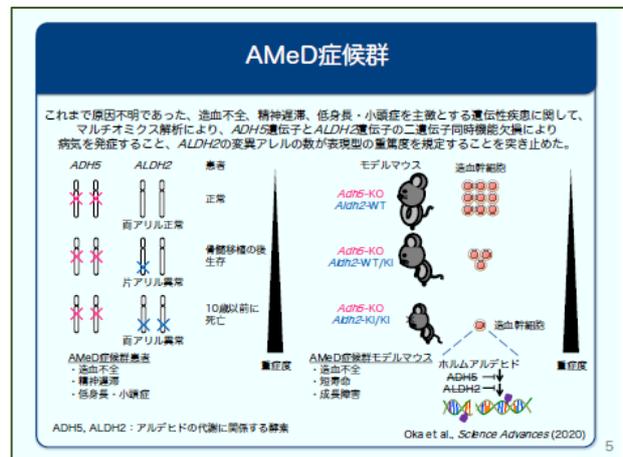
この疾患は、造血不全、精神遅滞、低身長・小頭症を主徴とする遺伝性疾患で、疾患原因は不明でした。遺伝性骨髄不全症候群 (IBMFS) という病気が知られていますが、これは、造血幹細胞の分化・増殖異常により、正常な血液を産生することができない疾患の総称で、発症頻度は数万から数十万人に一人と極めて稀です。これまでに、ファンconi貧血、先天性角化不全症、ダイアモンド・ブラックファン貧血などが IBMFS として知られています。

これらの症候群の症例については発症原因が明らかになっており、例えばファンconi貧血では DNA 二本鎖間の架橋修復機構の異常により発症することが知られています。しかし、IBMFS に属する一部の症例では、疾患の原因となる遺伝子変異の同定には至っておらず、今回、解析対象となった、造血不全、精神遅滞、低身長・小頭症を主徴とする AMeD 症候群も、当初は原因不明でした。

私たちは、日本人 8 家系 10 人の AMeD 症候群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疾患発症に至らない可能性があったことから、日本人の大規模コホートのゲノムデータから、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。このことは、AMeD 症候群は 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検討しました。ALDH2 は、アセトアルデヒドの代謝に関係する酵素で、約 40%の東アジア人集団が一塩基多型 rs671 の変異アレルを持っており、飲酒後のアルコールフラッシングの原因としてよく知られています。ヒトの体細胞中には、父親と母親由来の 2 コピー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 10%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 の機能が完全に喪失します。興味深いことに、ALDH2 の変異アレルの有無は、これまでに、ファンconi貧血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、AMeD 症候群の 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一つは変異アレルを持っていること
- ② 二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により AMeD 症候群が発症していること、ALDH2 の rs671 変異アレルが疾患重篤度を規定していることが明らかになりました。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。

このように、解析技術や情報共有システムが発展することで、ゲノム不安定性疾患だけでなく、さまざまな疾患の原因特定や病態解明の進歩が促されており、今後もさらに進展してゆくと期待されます。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>