



東北大学

報道機関各位



2015 年 11 月 10 日

東北大学大学院医学系研究科

血球減少を伴う先天性疾患の新たな原因遺伝子を発見

- 病態解明と治療法開発へ -

【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科遺伝医療学分野の新堀 哲也（にいほり てつや）准教授、青木 洋子（あおき ようこ）教授、宮城県立こども病院血液腫瘍科の今泉 益栄（いまいずみ ますえ）科長、東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野の笹原 洋二（ささはら ようじ）准教授、創生応用医学研究センター細胞増殖制御分野の中山 啓子（なかやま けいこ）教授らの研究グループは、手首をひねることが困難な先天性の骨疾患である橈尺骨癒合症と無巨核球性血小板減少症を合併する疾患の新しい原因遺伝子を発見しました。本研究は、白血病や大腸がん、卵巣がんなどで高発現となるがん原遺伝子 *EVI1*（エビワン）のミスセンス変異が、先天性疾患を引き起こすことを初めて明らかにしたものです。本研究成果は 2015 年 11 月 12 日 12 時（米国東部時間：日本時間 11 月 13 日午前 2 時）の *American Journal of Human Genetics* 誌オンライン版に掲載されます。

本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の委託研究開発費の支援を受けて行われました。

【研究のポイント】

- 無巨核球性血小板減少症を伴う先天性橈尺骨癒合症の原因遺伝子 *EVI1* を発見した。
- がん原遺伝子が血球の増殖や骨の形成にも関与することが明らかになった。

【研究内容】

無巨核球性血小板減少症を伴う橈尺骨癒合症は、血小板を中心とした血球の減少と、前腕の 2 本の骨が癒合していることにより手首をひねることが困難である疾患です（図 1）。これまで世界で 10 家系ほどの報告しかなく、そのうち 2 家系で原因遺伝子 *HOXA11* ^{注1} の変異が報告されておりましたが、この遺伝子に変異が同定されない患者さんが存在しており、別の原因遺伝子の存在が示唆されていました。そこで本研究グループは新しい原因遺伝子を同定するため、*HOXA11* に変異が同定されなかった患者さんおよびその健康な両親の全エクソーム解析^{注2}を行い、新生突然変異^{注3}を探しました。その結果、患者さんにおいて、白血病や大腸がん・卵巣がんなどで高発現^{注4}となるがん原遺伝子である *EVI1*

にミスセンス変異^{注5}を同定しました。さらに同疾患の患者さん2人についても *EVI1* を調べたところ、1人目の患者さんの変異の近傍にミスセンス変異が同定されました。これらの変異は塩基多型（個人差）データベースには存在しておらず、機能解析実験においても変異を持ったタンパクは正常なタンパクと異なった性質を持っていたことから、疾患の原因と考えられました。先天性橈尺骨癒合症でがんになりやすいという報告はないものの、過去に *EVI1* 遺伝子全体の欠失を持った人は血球減少を呈したが他の異常はなかったとの報告があることや、今回の3人の患者さんの変異が、*EVI1* の特定のドメイン^{注6}に集中していることから、*EVI1* が正常な血球の維持に必要でありミスセンス変異においてもそれが障害されること、およびこのドメインは血球の増殖のみならず前腕の発生に重要な役割を果たしていることが示唆されました（図2）。*EVI1* はがんで多く発現していることがわかっていましたが、先天性に *EVI1* のミスセンス変異を持つと血液細胞が減少することが今回の発見で初めて明らかになりました（図3）。今回の発見は、*EVI1* の血液細胞や前腕の発生における役割について新たな知見を加えるもので、今後 *EVI1* 高発現のがんに対して、今回変異が集中していたドメインの機能を抑える薬剤を開発するなど、新たな治療法につながる事が期待されます。

本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の難治性疾患実用化事業「小児科・産科領域疾患の大規模遺伝子解析ネットワークとエピゲノム解析拠点整備（研究代表者・松原洋一）」、成育疾患克服等総合研究事業「原因不明遺伝子関連疾患の全国横断的症例収集・バンキングと網羅的解析（IRUD-P、研究開発代表者：松原洋一）」の支援により、東京都立小児総合医療センターおよび大阪大学大学院医学系研究科小児科学との共同研究で行われたものです。

【用語説明】

注1. *HOXA11*：ホメオドメインという類似した構造を持ち、発生の段階で重要な役割を果たす転写因子の一つ。*EVI1* との関連はこれまでほとんど知られていない。

注2. 全エクソーム解析：ヒトのすべての遺伝子のエクソン領域（タンパクの設計図となる部分）の配列を読み取ること。

注3. 新生突然変異：両親には見られず、ある個人においてのみに発生した遺伝子の変化のこと。

注4. 発現（遺伝子発現）：DNA の情報が RNA、タンパクと変換されること。ここでの *EVI1* 高発現とは *EVI1* タンパクが細胞内に多量に存在する状態。

注5. ミスセンス変異：タンパクを構成するアミノ酸の一つが別のアミノ酸に置き換わるような遺伝子の違い。

注6. ドメイン：あるタンパクの中で、特定の機能を持つと考えられている領域のこと。

注7. ジンクフィンガーモチーフ：DNA に結合する性質を持つことが知られるタンパクの構造の一つ。構造の安定化に亜鉛（Zinc, ジンク）イオンを必要とする。

健常者

橈尺骨癒合症患者

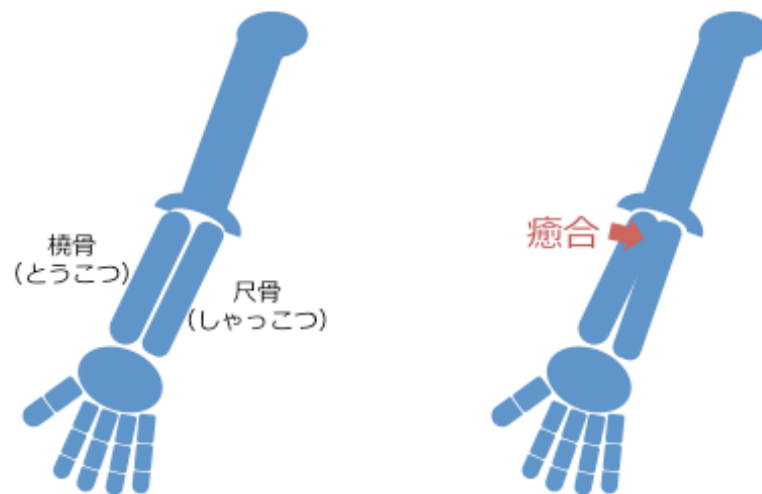


図 1. 本疾患の患者では、血小板、赤血球などの血球の減少と前腕の 2 本の骨の癒合（矢印）がみられる。

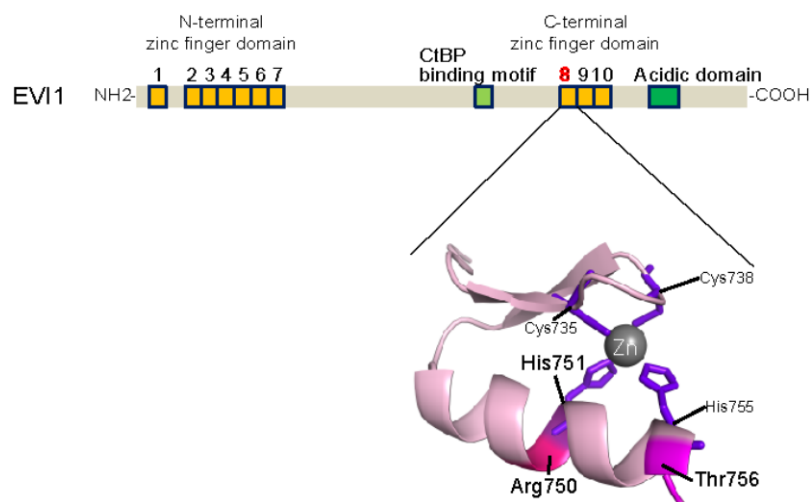


図 2. 患者で同定された変異は、EVI1 の 8 番目のジンクフィンガーモチーフ^{注7}に集中していました。このモチーフは血球の増殖のみならず前腕の発生に重要な役割を果たしていることが示唆された。

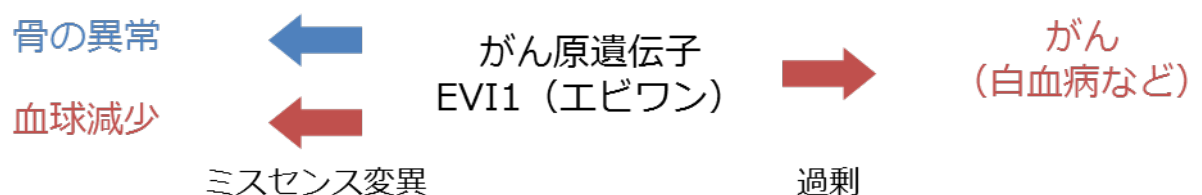


図 3. がん原遺伝子である EVI1 が骨の発達異常や血球減少に関与することが示された。

【論文題目】

Mutations in MECOM, encoding oncoprotein EVI1, cause radioulnar synostosis with amegakaryocytic thrombocytopenia.

Tetsuya Niihori, Meri Ouchi-Uchiyama, Yoji Sasahara, Takashi Kaneko, Yoshiko Hashii, Masahiro Irie, Atsushi Sato, Yuka Saito-Nanjo, Ryo Funayama, Takeshi Nagashima, Shin-ichi Inoue, Keiko Nakayama, Keiichi Ozono, Shigeo Kure, Yoichi Matsubara, Masue Imaizumi, and Yoko Aoki

「がんタンパク EVI1 をコードする MECOM 遺伝子の変異は無巨核球性血小板減少症を伴う橈尺骨癒合症を引き起こす」

新堀哲也、内山芽里、笹原洋二、金子隆、橋井佳子、入江正寛、佐藤篤、南條由佳、舟山亮、長嶋剛史、井上晋一、中山啓子、大藺恵一、呉繁夫、松原洋一、今泉益栄、青木洋子

American Journal of Human Genetics

【お問い合わせ先】

東北大学大学院医学系研究科遺伝医療学分野
准教授 新堀 哲也

電話番号：022-717-8139

Eメール：tniihori@med.tohoku.ac.jp

【報道担当】

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室
講師 稲田 仁（いなだ ひとし）

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

Eメール：hinada@med.tohoku.ac.jp