

取 扱 注 意	
解 禁	テレビ・ラジオ・ 通信社・インターネット
	新聞

平成 30 年 11 月 7 日  
横浜市立大学  
日本医療研究開発機構

## 脳小血管病の新たな疾患責任遺伝子を発見

～『Annals of Neurology』に掲載（日本時間 11 月 10 日午前 0 時付オンライン）～

横浜市立大学附属病院遺伝子診療科・宮武聡子講師、横浜市立大学大学院医学群遺伝学教室・松本直通教授らは、チューリッヒ大学、浜松医科大学、聖隷三方原病院、豊橋市民病院、森之宮病院、東京大学、重井医学研究所などとの共同研究により、脳小血管病の新たな疾患責任遺伝子を発見しました。本疾患の診断や臨床診療へのさらなる貢献が期待されます。

### 研究成果のポイント

- 全エクソーム解析\*1 で、常染色体劣性遺伝性を示す脳小血管病の新規原因遺伝子 *COLGALT1* を同定した。
- 本遺伝子変異によって、新生児期～小児期の孔脳症、脳出血、白質脳症を発症する。
- COLGALT1* 遺伝子は、コラーゲンたんぱく質の翻訳後修飾\*2 を行う酵素であるコラーゲンβ (1-O) ガラクトシルトランスフェラーゼ 1 をコードし、コラーゲンの成熟化に関わる。本酵素の活性が低下することで、細胞内の IV 型コラーゲンの産生、および細胞外分泌が減少する。IV 型コラーゲンは脳内の血管の構成要素であるため、これが減少すると血管がもろくなり、脳卒中を引き起こしやすくなると考えられる。

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業「希少難病の高精度診断と病態解明のためのオミックス拠点の構築」の一環として実施されました。

### 研究の背景

脳小血管病は、脳梗塞、脳出血、白質脳症などをきたす、比較的頻度が高い疾患で、脳卒中全体の最大 50%を占めるともいわれます。そのうち約 5%は遺伝性とと考えられており、若年発症、家族内発症などが特徴です。*COL4A1/COL4A2* 遺伝子は、IV 型コラーゲンの  $\alpha 1/2$  鎖をコードする遺伝子で、遺伝性脳小血管病の疾患責任遺伝子として知られ、孔脳症や脳出血、白質脳症などを引き起こします。*COL4A1/COL4A2* 遺伝子の変異により、細胞外へのコラーゲン線維の分泌が低下します。IV 型コラーゲンは脳内の血管の構成要素であるため、これが減少すると血管がもろくなり、脳卒中を引き起こしやすくなると考えられています。

ところが臨床的に *COL4A1/COL4A2* 関連疾患を疑われる症例で、遺伝子解析を行っても、変異が同定されるのは 20 - 30%程度であるため、別の責任遺伝子の存在が想定されていました。

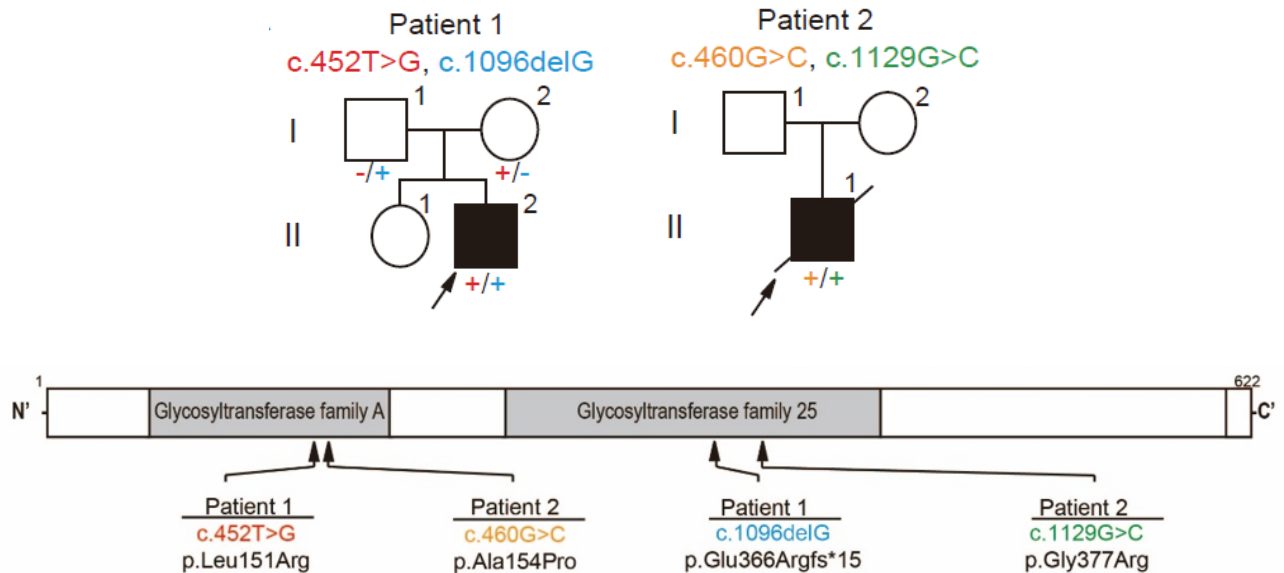
### 研究の内容

宮武講師、松本教授らのグループは、臨床的に *COL4A1/COL4A2* 関連疾患を疑われた 2 例に全エクソーム解析を行い、*COLGALT1* 遺伝子の劣性変異を見だしました。2 例はいずれも、新生児期～小児期に孔脳症、脳出血、白質脳症を発症していました。

*COLGALT1* 遺伝子は コラーゲンの翻訳後修飾を行う酵素であるコラーゲンβ (1-O) ガラクトシルトランスフェラーゼ 1 (以下 ColGalT1 と略す) をコードします。この酵素は脳血管を

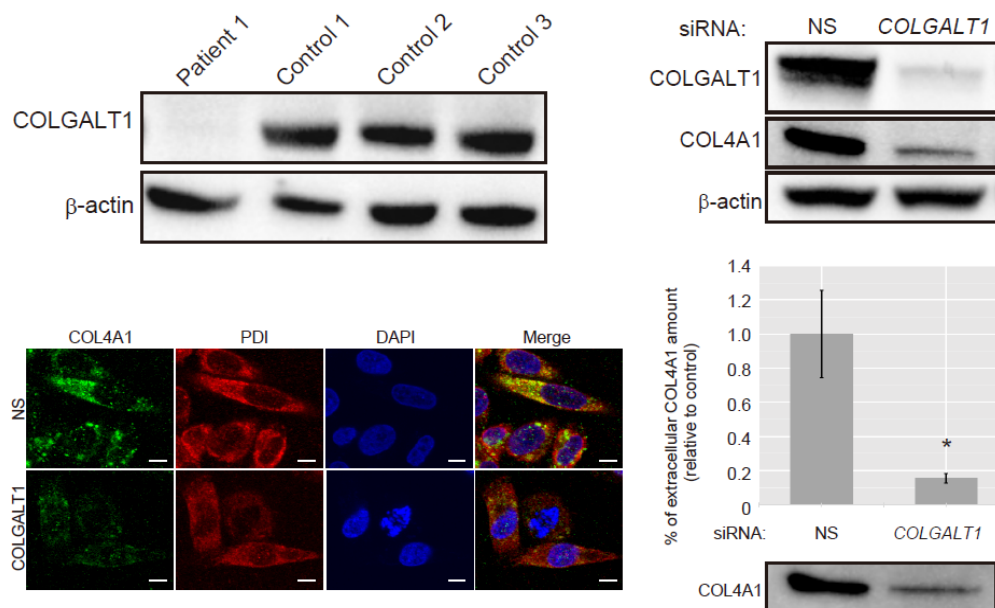
形作っている IV 型コラーゲンに対して強い酵素活性を持ち、細胞外に分泌される前段階のコラーゲン（プロコラーゲンペプチド）の翻訳後修飾として、ガラクトースをヒドロキシリジン残基に付加します。私たちは、本酵素の発現、もしくは活性が低下・喪失することにより、細胞内の IV 型コラーゲンの産生、および細胞外分泌が減少し、*COL4A1*/*COL4A2* 関連疾患と同様の病態を引き起こすことを明らかにしました。

(図 1)



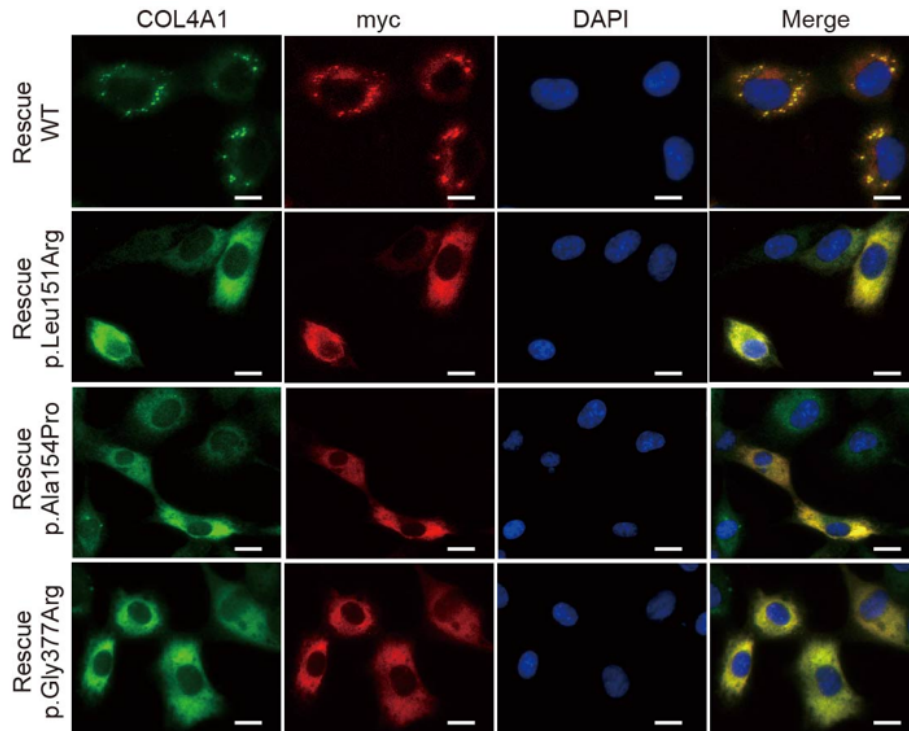
*COLGALT1* 遺伝子の常染色体劣性変異が見つかった 2 家系と同一変異を示す。変異は *COLGALT1* 遺伝子がコードする ColGalT1 の機能上重要な部位に位置するアミノ酸を別のアミノ酸に置換したり、ColGalT1 を異常に短縮させてしまうような変異であった。

(図 2)



患者 1 および同じ年齢のコントロール 3 名の白血球を用いて ColGalT1 の発現を調べると、患者 1 で ColGalT1 が見られなかった。(左上)HT1080 細胞<sup>\*3</sup>を用いて *COLGALT1* 遺伝子の発現を抑制させると、細胞内、および細胞外の COL4A1 の発現が有意に減少した。(右上下、左下)

(図 3)



HT1080 細胞を用いたレスキュー実験<sup>\*4</sup>。野生型の COLGALT1 遺伝子でレスキューされる COL4A1 たんぱく質の正常な産生が、患者 1, 2 でみられた 3 種類の変異をもつ COLGALT1 遺伝子ではレスキューされず、この変異が病原性を持つことが示唆された。

### 今後の展開

本研究によって、脳小血管病の早期診断に貢献できる可能性があります。またその病態解明が進めば、脳小血管病の新しい治療法の開発にも寄与することが期待されます。今後モデル動物を作成しさらなる病態解明と治療法の探索を行う予定です。

### 用語説明

- \*1 全エクソーム解析：ゲノムのたんぱく質を決める部分（エクソン）の DNA 配列を次世代シーケンサーを用いて網羅的に解析する方法。
- \*2 翻訳後修飾：たんぱく質が、遺伝子の配列に従って合成されたあとに、種々の化学的修飾を受けること。
- \*3 HT1080 細胞：ヒトの線維肉腫から樹立された細胞株。
- \*4 レスキュー実験：ターゲットの遺伝子の発現を何らかの方法によって消失もしくは低下させた個体もしくは細胞に現れた表現型が、野生型、もしくは変異体のターゲット遺伝子を外から導入することにより正常に復するか調べる実験。

※本研究は、『Annals of Neurology』に掲載されます。(日本時間 11 月 10 日午前 0 時付オンライン)

## 掲載論文

### **Biallelic COLGALT1 variants are associated with cerebral small vessel disease**

Satoko Miyatake, Sacha Schneeberger, Norihisa Koyama, Kenji Yokochi, Kayo Ohmura, Masaaki Shiina, Harushi Mori, Eriko Koshimizu, Eri Imagawa, Yuri Uchiyama, Satomi Mitsuhashi, Martin C Frith, Atsushi Fujita, Mai Satoh, Masataka Taguri, Yasuko Tomono, Keita Takahashi, Hiroshi Doi, Hideyuki Takeuchi, Mitsuko Nakashima, Takeshi Mizuguchi, Atsushi Takata Noriko Miyake, Hiroto Saito, Fumiaki Tanaka, Kazuhiro Ogata, Thierry Hennet, and Naomichi Matsumoto,

*Annals of Neurology*

## <お問い合わせ先>



(本資料の内容に関するお問い合わせ)

公立大学法人横浜市立大学 附属病院 遺伝子診療科 講師 宮武 聡子  
公立大学法人横浜市立大学 学術院 医学群 遺伝学 教授 松本 直通

TEL : 045-787-2606 FAX : 045-786-5219

E-mail : miyatake@yokohama-cu.ac.jp (宮武)

naomat@yokohama-cu.ac.jp (松本)

(取材対応窓口、詳細の資料請求など)

公立大学法人横浜市立大学 研究企画・産学連携推進課長 渡邊 誠

TEL : 045-787-2510

E-mail : kenkyupr@yokohama-cu.ac.jp



(事業に関するお問い合わせ)

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 戦略推進部 難病研究課  
〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-7-1

Tel : 03-6870-2223 Fax : 03-6870-2243

E-mail: nambyo-info@amed.go.jp