



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 23 年 10 月 25 日

公立大学法人横浜市立大学
先端医科学研究課

横浜市立大学学術院医学群 松本教授ら研究グループが、 先天性大脳白質形成不全症の原因遺伝子を発見！

—低分子 RNA と髄鞘化不全の新たな知見—

～『American Journal of Human Genetics』オンライン版

(米国 10 月 27 日正午付：日本時間 10 月 28 日午前 1 時付) に掲載～

横浜市立大学学術院医学群・才津浩智准教授・松本直通教授（遺伝学教室）らは、小脳萎縮と脳梁低形成を伴うび慢性大脳白質形成不全症 (Diffuse cerebral hypomyelination with cerebellar atrophy and hypoplasia of the corpus callosum ; HCAHC) の原因遺伝子を発見しました。この研究は、神奈川県立こども医療センター・小坂仁部長、国立精神・神経医療研究センター・佐々木征行部長、亀田メディカルセンター小児科・高梨潤一部長、横浜市立大学学術院医学群・濱田恵輔助教（第一生化学教室）らとの共同研究による成果であり、横浜市立大学先端医科学研究センターが推進している研究開発プロジェクトの成果のひとつです。

★研究成果のポイント

- 次世代シーケンサーを用いた全エクソンシーケンス*1 により原因遺伝子同定に成功
- POLR3A 遺伝子あるいは POLR3B 遺伝子の複合ヘテロ接合体*2 が HCAHC を引き起こす
- 両遺伝子は、RNA polymerase III (PolIII) 複合体のコアになるサブユニットをコードしており、同定した変異は、PolIII 活性を低下させると予想された
- PolIII が転写を行っている低分子 RNA (tRNA など) と髄鞘化不全との因果関係を示唆

☆研究概要

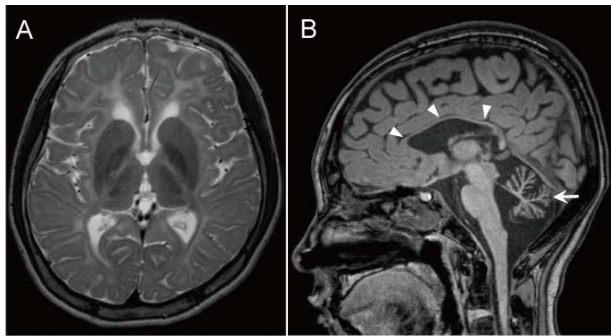
先天性白質形成不全症は、中枢神経系の髄鞘の形成不全により大脳白質が十分に構築されないことによっておこる脳の病気で、多様な疾患が含まれます。小脳萎縮と脳梁低形成を伴うび慢性大脳白質形成不全症 (HCAHC) は、2009 年に国立精神・神経医療研究センター・佐々木征行部長らが初めて報告した新しい白質形成不全症です (図 1)。3 歳頃から徐々に進行する歩行失調、振戦、緩徐言語を認め、軽度から中等度の精神運動発達遅滞を呈します。原因不明で、根本的な治療方法はありませぬ。共同研究グループは、全エクソンシーケンスを 3 名の患者で行い、1 名において POLR3A 遺伝子の、2 名において POLR3B 遺伝子の複合ヘテロ接合体を同定しました (図 1)。POLR3A および POLR3B 遺伝子は RNA polymerase III (PolIII) 複合体のコアになるサブユニット (RPC1 および RPC2) をコードしています。複合体の 3 次元モデルの解析から、同定された変異は PolIII 活性を低下させると予想されました。PolIII は tRNA と 5SrRNA を含む大多数の低分子 RNA をコードする遺伝子を転写しており、これらの低分子 RNA 量が不足することにより髄鞘化不全が起きると考えられます。

本研究は HCAHC の原因遺伝子を明らかにしたばかりでなく、髄鞘化不全の病態に低分子 RNA の不足が関与しているという新たな知見を加えました。今後の髄鞘化不全の病態の解明と、治療法の開発に大きく寄与することが期待されます。

(注釈)

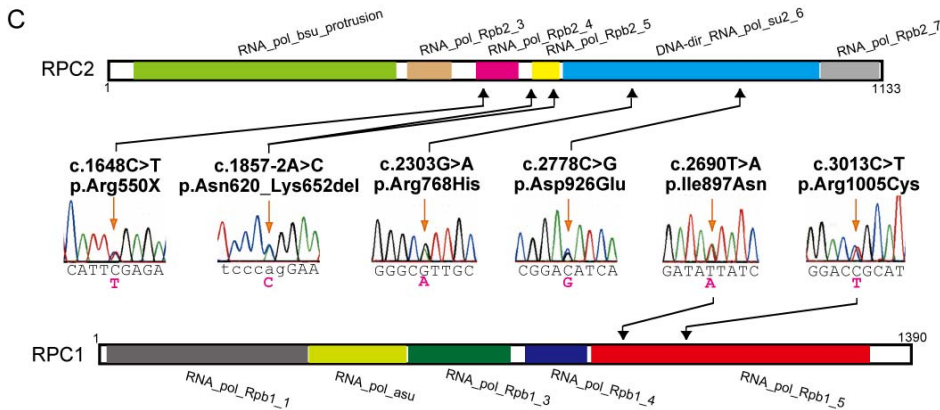
*1 全エクソンシーケンス：ハイブリダイゼーションの技術を用い、ゲノム上のエクソン領域（蛋白質をコードする領域）を選択的にキャプチャし、高効率に濃縮してから次世代シーケンサーを用いて包括的に解析する方法。

*2 複合ヘテロ接合体：2 つある遺伝子座のそれぞれに変異がある状態。



<図 1>

(A) T2 強調 MRI 横断像。白質に高信号領域があり、髄鞘化障害が認められる。(B) T1 強調 MRI 矢状断像。脳梁の低形成 (矢頭) と小脳の低形成 (矢印) が認められる。



(C) 患者で認めた 6 つの変異とコードする蛋白質上での位置を示す。*POLR3B* が RPC2 をコードし、*POLR3A* が RPC1 をコードしている。すべての変異が複合ヘテロ接合体で認められた。

※本研究成果は、米国の科学雑誌『*The American Journal of Human Genetics*』に掲載されます。

(米国 10 月 27 日 : 日本時間 10 月 28 日オンライン発表)

※この研究は、厚生労働省、文部科学省、独立行政法人科学技術振興機構、日本学術振興会の研究補助金により行われました。

<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 学術院医学群
環境分子医科学 (遺伝学)

才津 浩智、松本 直通

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

hsaitu@yokohama-cu.ac.jp (才津)

naomat@yokohama-cu.ac.jp (松本)

(取材対応窓口、資料請求など)

公立大学法人横浜市立大学 先端医科学研究課 進藤、竹永

TEL : 045-787-2506 FAX : 045-787-2509

sentan@yokohama-cu.ac.jp

<横浜市立大学先端医科学研究センター>

公立大学法人横浜市立大学では、横浜市中期計画の「がん対策の推進」事業を行うため、免疫・アレルギー疾患や生活習慣病、がんなどの原因究明と、最先端の治療法、創薬など、臨床応用につながる開発型医療を目指した研究を行う先端医科学研究センターを平成 18 年 10 月に開設しました。現在、本学の持つ技術シーズを活用した最先端の医科学研究を行う 22 件の研究開発プロジェクトを推進し、研究成果を市民等の皆様へ還元することを目指しております。

URL : <http://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/index.html>