



取 扱 注 意		
解 禁	テレビ・ラジオ・ 通信社・インターネット	日本時間 6月2日(月) 午後6時以降
	新聞	日本時間 6月3日(火) 朝刊

平成 26 年 5 月 29 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 遺伝学教室 松本教授ら研究グループが、 コフィン-サイリス症候群の新たな責任遺伝子を発見！

～『Nature communications』に掲載～

(米国 6 月 2 日午前 5 時：日本時間 6 月 2 日午後 6 時オンライン掲載)

横浜市立大学学術院医学群・鶴崎美德助教・輿水江里子研究員・三宅紀子准教授・松本直通教授（遺伝学教室）らは、知的障害、小頭、発育不全、特異的顔貌、第 5 指・趾爪の低形成を特徴とする先天性異常症候群であるコフィン-サイリス症候群（Coffin-Siris Syndrome；CSS）の新たな責任遺伝子を発見しました。この研究は、同生化学教室・椎名政昭助教、緒方一博教授、埼玉県立小児医療センター・大橋博文先生、サンジャイ・ガンジー医科学大学院（インド）・Shubha Phadk 先生、独立行政法人理化学研究所・黄 郁代先生、池川志郎先生、大阪府立母子保健総合医療センター・岡本伸彦先生、長崎大学原爆後障害医療研究所・渡辺 聡先生、吉浦孝一郎先生との共同研究による成果です。本学においては「学長裁量事業（戦略的研究推進費）」のひとつに位置付けられており、先端医科学研究センターの研究開発プロジェクトユニットが推進しています。

### ☆研究成果のポイント

- 全エクソーム解析<sup>\*1</sup>により CSS の新規責任遺伝子を同定。
- CSS 2 例において SOX11 に、両親では認めない新生突然変異<sup>\*2</sup>を見出した。
- 転写因子の 1 種である SOX11 は BAF 複合体関連ネットワークの下流で神経細胞の分化制御に関与。
- ゼブラフィッシュ疾患モデルでは、小頭などヒトと同じ症状を示した。

### ■研究概要

CSS は、1970 年に Coffin 医師と Siris 医師により、知的障害、発育不全、特異的顔貌、第 5 指・趾爪の低形成を伴う症候群として初めて報告されました。その大多数は孤発例で、遺伝的原因は不明でありましたが、2012 年に松本教授らのグループは、世界に先駆けてクロマチンリモデリング因子の 1 種である BAF 複合体の構成サブユニットをコードする 5 つの責任遺伝子（SMARCB1、SMARCA4、SMARCE1、ARID1A、あるいは ARID1B）を同定しました。この遺伝子異常を病因とした CSS 症例は全体のおよそ 55%であり、未解決の症例では新たな遺伝子の関与が示唆されていました。

松本教授らのグループは、BAF 複合体の構成サブユニットをコードする遺伝子群に異常を認めない CSS 症例とその両親検体を用いて、全エクソーム解析により遺伝子変異探索を行いました。その結果、2 例において SOX11 に両親では認めない新生突然変異を見出しました（図 a）。

転写因子である SOX11 は BAF 複合体ネットワークの下流で、神経細胞の分化制御などに重要な役割を果たしていることが報告されています。本遺伝子がヒトの脳組織で発現していることを確認し、モデル実験動物のゼブラフィッシュにおいて、モルフォリノアンチセンスオリゴ<sup>\*3</sup>により相同遺伝子の機能を阻害すると、頭部の縮小（図 b）、中枢神経の細胞死（図 c）などの異常が認められ、CSS の症状を模倣していました。

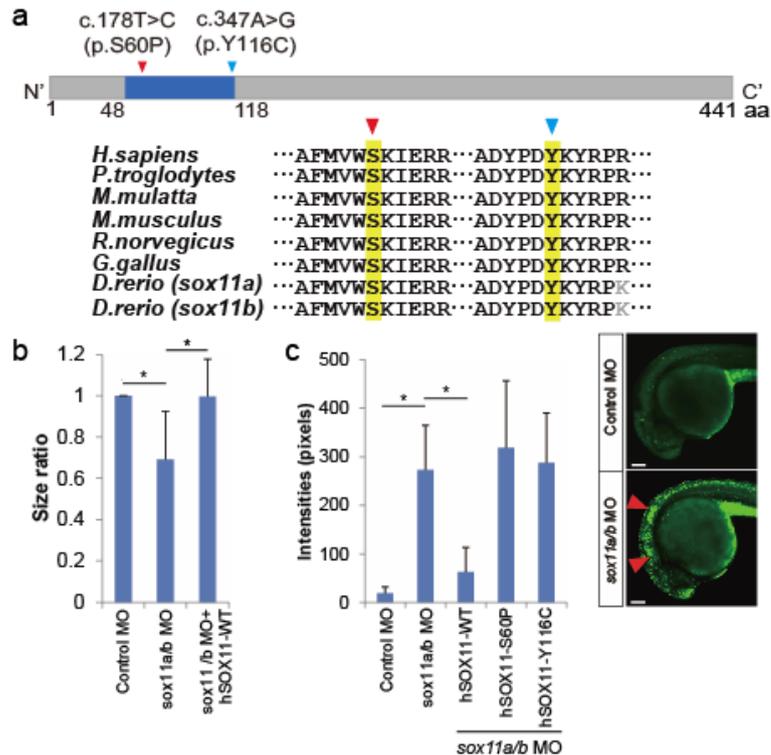
これまでに、CSS では BAF 複合体の構成サブユニットをコードする SMARCB1、SMARCA4、SMARCE1、ARID1A、ARID1B の 5 つの遺伝子の変異が報告されていましたが、新たに SOX11 が同定されたことにより、本疾患の遺伝子診断の正確性が向上しました。新たな責任遺伝子が解明されたことで、さらに CSS の病態解明と治療・予防法の開発に進展することが期待されます。

(注釈)

\*<sup>1</sup> 全エクソーム解析：ゲノム上の全エクソン領域（ゲノム中でタンパク質の配列を決定する全遺伝子をカバーする領域）を分画後、次世代シーケンサーで塩基配列を決定する方法。

\*<sup>2</sup> 新生突然変異：両親に認めず児において突然生じた新規の変異。

\*<sup>3</sup> モルフォリノアンチセンスオリゴ：mRNA からの翻訳やスプライシングを阻害することで、標的タンパク質の発現を特異的に抑制する短い塩基配列。



(a) CSS 2 例に認められた *SOX11* の新生突然変異。両変異共に哺乳類からゼブラフィッシュまで保存されたアミノ酸の変化をもたらす変異であった。

(b) *sox11* 機能阻害ゼブラフィッシュにおける頭部の縮小。ゼブラフィッシュの相同遺伝子 *sox11a/b* の機能を阻害したゼブラフィッシュ (*sox11a/b* MO) の頭部は、正常のゼブラフィッシュ (Control MO) と比較して縮小した。この胚に、ヒトの正常型 *SOX11* (hSOX11-WT) を発現させると、頭部のサイズが回復した。

(c) *sox11* 機能阻害ゼブラフィッシュの中枢神経で生じた細胞死。*sox11a/b* 遺伝子機能を阻害したゼブラフィッシュ (*sox11a/b* MO) では、正常のゼブラフィッシュ (Control MO) と比べ、中枢神経に顕著な細胞死を認めた (赤い矢尻で表示、グリーン点状シグナル)。この胚に、ヒトの正常型 *SOX11* (hSOX11-WT) を発現させると、細胞死が抑制された。ヒトの変異型 *SOX11* (hSOX11-S60P、hSOX11-Y116C) を発現させると抑制効果は得られなかった。

\*本研究成果は、英国の科学雑誌『Nature Communications』に掲載されます。(米国6月2日午前5時：日本時間6月2日午後6時オンライン掲載)

\*この研究は、文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」の一環として、また、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実施されました。

**YCU**  
横浜市立大学

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 学術院医学群遺伝学教室 鶴崎美徳・松本直通 TEL : 045-787-2606 FAX : 045-786-5219 E-mail : tsurusak@yokohama-cu.ac.jp (鶴崎) 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 先端医科学研究課長 立石 建 TEL : 045-787-2527 FAX : 045-787-2509	

#### 【横浜市立大学先端医科学研究センター】

横浜市の中期計画に基づき、「がん」や「生活習慣病」などの疾患克服に向けて取り組んでいる大学の研究施設です。基礎的研究を推進し、さらにその成果を少しでも早く診療の場や市民の方々に還元する「橋渡し研究(トランスレーショナルリサーチ)」体制の構築を目指しています。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23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>

○文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」事務局 担当：丸山

TEL : 0564-55-7803 FAX : 0564-55-7805

E-mail : [srpbs@nips.ac.jp](mailto:srpbs@nips.ac.jp)

#### 【文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」について】

高齢化、多様化、複雑化が進む現代社会が直面する様々な課題の克服に向け、文部科学省脳科学委員会における議論を踏まえて重点的に推進すべき政策課題を設定し、社会への応用を明確に見据えた脳科学研究を戦略的に推進する事業です。

URL : <http://brainprogram.mext.go.jp/>