

## 小顎症・低身長と発達遅滞が特徴の新たな希少遺伝病を発見 細胞内タンパク輸送異常による骨・神経発達への影響を解明

泉 幸佑、白髭 克彦（ゲノム情報解析研究分野）

American Journal of Human Genetics（米国東部夏時間 7月28日、日本時間 7月29日） |  
DOI 番号：10.1016/j.ajhg.2016.06.011

### 発表のポイント

- ◆小さな顎を含む特徴的な顔つき、発達の遅れと低身長を特徴とする新たな遺伝病（*ARCNI* 関連症候群、注1）を同定しました。
- ◆エクソーム解析（注2）により、この新規遺伝病は *ARCNI* 遺伝子に変異が生じることが原因であると突き止めました。
- ◆*ARCNI* 症候群の病態解析から、細胞内のタンパク輸送の異常により骨、神経発達の異常が起こることを明らかにしました。

### 発表概要

次世代シーケンサーの普及によって種々の疾患の原因遺伝子の同定が簡便に行えるようになりました。特に希少疾患の原因遺伝子は、生物学的に基本的かつ重要なプロセスに関わるものが多く、その研究が思いがけない発見に結びつくことがあります。

東京大学分子細胞生物学研究所の泉幸佑助教（研究当時、現米国フィラデルフィア小児病院）、同分子細胞生物学研究所附属エピゲノム疾患研究センターの白髭克彦教授らの研究グループは、長野県立こども病院の西恵理子遺伝科部長、シンガポール KK Women's and Children's Hospital の Maggie Brett 研究員、フランス INSERM の Vincent El Ghouzzi 博士らとの共同研究により小さな顎を含む特徴的な顔つき、発達の遅れと低身長を特徴とする新たな遺伝病を発見しました。そして、この病気が *ARCNI* 遺伝子の変異により発症することを明らかにしました。

*ARCNI* 遺伝子が作り出すタンパク質は細胞内での分子輸送にかかわっています。*ARCNI* 遺伝子変異により、細胞内での分子輸送が円滑に行われなくなり、コラーゲンといった骨形成に重要なタンパク質が細胞内に蓄積してしまい、その結果として低身長を含む全身性の症状につながる事が明らかとなりました。

今回の一連の研究により *ARCNI* 遺伝子を介した細胞内輸送の骨・神経発達への重要性、そしてその病態分子機構の一端が明らかになりました。この成果は、*ARCNI* 遺伝子を標的とする骨・神経系異常を治療する薬の開発につながる可能性があります。

### 発表内容

ヒトの細胞が多種多様な機能を果たすためには、細胞内で作られる多くのタンパク質が協調的に機能する必要があります。細胞内でタンパク質は、小胞体と呼ばれる細胞内小器官で産生されます。小胞体で作られたタンパク質は、ゴルジ体と呼ばれる細胞内小器官に輸送され、その過程においてタンパク質はさまざまな修飾を受けます。そして、修飾を受けたタンパク質は、そのタンパク質が機能する部位にさらに運ばれます。この輸送システムは、細胞内輸送と呼ばれます。そして、この細胞内輸送は COPI、COPII、clathrin という3つの輸送システムにより司られています。これら輸送システムは、細胞にとって非常に重要であることは知られていました。

東京大学分子細胞生物学研究所の泉幸佑助教（研究当時）は長野県立こども病院の西恵理子遺伝科部長、シンガポール KK Women's and Children's Hospital の Maggie Brett 研究員、フランス INSERM の Vincent El Ghouzzi 博士らと共に、極端な小顎を含む特徴的な顔つき、低体重、低身長、発達の遅れといった似通った症状を持つ患者を発見し、全エクソン配列解析（注3）を実施することで、この新規希少疾患は、*ARCNI* 遺伝子に変異が生じることが原因であると突き止め、この新規遺伝病を *ARCNI* 関連症候群と命名しました。

*ARCNI* 遺伝子から作られるタンパク質は COPI システムによる細胞内輸送を担うタンパク質の一つです。そこで、COPI システムにより担当されている細胞内輸送の障害により、*ARCNI* 関連症候群では全身性の症状が引き起こされている可能性を検討しました。細胞内での COPI 輸送が障害されると、適切に修飾を受けることができないタンパク質が細胞内に蓄積することで小胞体ストレスといわれる細胞ストレスが惹起されます。*ARCNI* 関連症候群患者由来細胞では、この小胞体ストレスが認められました。そのため、*ARCNI* 関連症候群では COPI システムによる細胞内輸送が円滑に行われなくなり、その結果、細胞への影響が生じていることがわかりました（図1）。

*ARCNI* 関連症候群患者では、別の希少疾患であるスティックラー症候群（注4）と似通った症状（小さな顎、低身長）を認めます。スティックラー症候群はコラーゲンタンパクを生成する遺伝子の異常で引き起こされることから、*ARCNI* 関連症候群では、コラーゲンの細胞内輸送異常が小さな顎、低身長といった骨発生異常を引き起こしている可能性を検討し、*ARCNI* 遺伝子は細胞内でのコラーゲン輸送に重要な役割を果たしていることを示しました（図1）。

研究グループは、新たな希少疾患の原因遺伝子を同定すると共に、遺伝学、細胞生物学を総動員して解析することで、*ARCNI* 遺伝子を介した COPI 細胞内輸送がヒトの体の形成、成長、精神運動発達に重要な働きを担っていることを明らかにしました。本成果は将来的にこれら希少疾患の症状を緩和する治療法の開発につながることを期待されます。

## 発表雑誌

雑誌名： American Journal of Human Genetics（オンライン版 7月28日）

論文タイトル： *ARCNI* Mutations Cause a Recognizable Craniofacial Syndrome Due to COPI-mediated Transport Defects

著者： Kosuke Izumi, Maggie Brett, Eriko Nishi, Séverine Drunat, Ee-Shien Tan, Katsunori Fujiki, Sophie Lebon, Breana Cham, Koji Masuda, Michiko Arakawa, Adeline Jacquinet, Yusuke Yamazumi, Shu-Ting Chen, Alain Verloes, Yuki Okada, Yuki Katou, Tomohiko Nakamura, Tetsu Akiyama, Pierre Gressens, Roger Foo, Sandrine Passemard, Ene-Choo Tan, Vincent El Ghouzzi, Katsuhiko Shirahige

DOI 番号： 10.1016/j.ajhg.2016.06.011

## 問い合わせ先

フィラデルフィア小児病院 遺伝科

泉幸佑（いずみ こうすけ）

東京大学 分子細胞生物学研究所附属エピゲノム疾患研究センター

教授 白髭克彦（しらひげ かつひこ）

## 用語解説

注1：ARCNI 関連症候群

ARCNI 遺伝子の変異により引き起こされる疾患。

注2：エクソーム解析

遺伝子のタンパクコード領域のみを対象に、塩基配列を決定する手法。

注3：全エクソン配列解析

タンパク質をコードするゲノム DNA 上の領域だけを濃縮し、塩基配列を決定する手法。

注4：スティックラー症候群

小さな顎、低身長を主な症状とする希少遺伝性疾患。そのほかにも、近視・網膜剥離といった眼科症状、難聴といった症状を高頻度で認める。スティックラー症候群は COL2A1 といったコラーゲン遺伝子の変異で発症する。

添付資料：

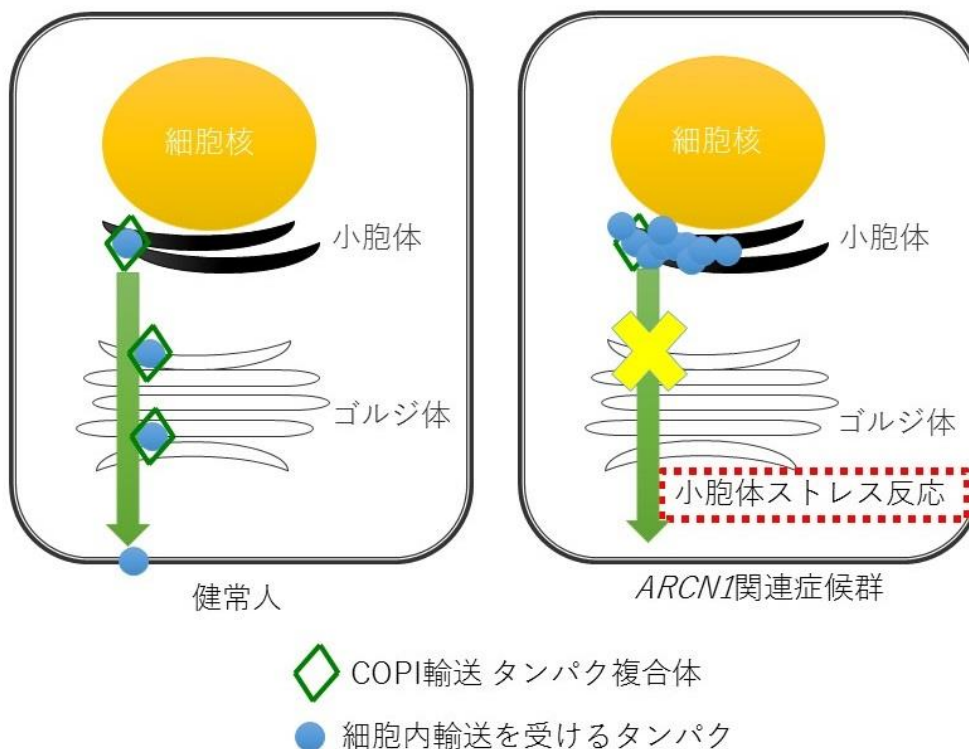


図1 本成果によって明らかになった ARCNI 関連症候群の病態

ARCNI は細胞内輸送を司る COPII 輸送タンパク複合体の一部である。ARCNI 関連症候群では ARCNI 遺伝子変異により、細胞内輸送障害が発生し、適切に修飾を受けていないタンパク質が細胞内に蓄積し、小胞体ストレスが引き起こされる。そして、コラーゲンも COPII 輸送タンパク複合体で細胞外に輸送されるため、ARCNI 遺伝子変異による影響で、細胞内に蓄積してしまう。その影響で、細胞外に分泌されるコラーゲンも減少し、その影響として、小顎症・低身長といった症状が引き起こされる。