



図 6 アロマターゼ過剰症家系 D-F における遺伝子異常

A: アレイ CGH 解析。 *CYP19A1* 上流領域のヘテロ接合性欠失が同定された。 B: ゲノム構造異常。 *DMXL2* エクソン 2-43 を包含する欠失が同定された。 切断点はともに LINE 1 配列内にあり、12 塩基の重複を伴う。 C: mRNA 解析。 *DMXL2-CYP19A1* キメラ mRNA が同定された。

このクローンの存在は、欠失によって *DMXL2* エクソン 1 と *CYP19A1* エクソン 2 の間でプライスが生じ、その結果、 *CYP19A1* 翻訳領域が *DMXL2* プロモーターによる制御を受けるようになったことを示唆する。

家系 D-F では *CYP19A1* スタートコドンから 174,315 bp 離れた領域に 165,901 bp の欠失が同定された(図 6A, B)。この欠失は *DMXL2* エクソン 2-43 を包含していた。この欠失の二つの切断点はともに LINE 1 配列内にあり、12 塩基の重複を伴っていた。これらの家系では家系 C と同様の機序で *DMXL2-CYP19A1* キメラ遺伝子が形成され、アロマターゼ遺伝子過剰発現が生じたと推測される(図 6C)。

患者の遺伝子型-表現型解析から、遺伝子変異パターンと臨床症状の重症度の間にはある程度の相関があることが明らかとなった。すなわち、重複陽性患者では比較的軽度の、欠失陽性患者では中等度の症状が認められた。また、過去に報告された逆位陽性患者では重度の乳房腫大や骨年齢促進が生じることが見出されている。このことは、本症の重症度が *CYP19A1* に結合したプロモーターの機能と構造を反映することを示唆する。生

理的 *CYP19A1* プロモーターの重複は通常の *CYP19A1* 発現部位に局限した過剰発現を招くため、比較的少量のアロマターゼ蛋白過剰産生を招くと推測される。一方、欠失例と逆位例のキメラ遺伝子では、広範囲発現遺伝子のプロモーターによる多臓器・組織での *CYP19A1* 遺伝子発現増加が生じ、比較的少量のアロマターゼ蛋白が産生されると予想される。さらに、 *CYP19A1* エクソン 2 と *DMXL2* エクソン 1 の両者に翻訳開始コドンを有する *DMXL2-CYP19A1* キメラ遺伝子は、アロマターゼ蛋白のほかにも *DMXL2* 翻訳開始コドンから読み取られる無機能蛋白をコードするが、エクソン 1 に翻訳開始コドンを持たない逆位例のキメラ遺伝子ではアロマターゼ蛋白のみが産生される。このため、アロマターゼ蛋白産生量は *DMXL2-CYP19A1* キメラ遺伝子より逆位例のキメラ遺伝子においてはるかに多いと考えられる。このようなプロモーター構造の違い(融合プロモーターを有するエクソン上の翻訳開始点の有無)が、欠失陽性患者と逆位陽性患者の重症度の差に寄与している可能性がある。さらに、増加したエストロゲンによる負のフィードバックは生理的 *CYP19A1* プロモーターの重複では認められ

るが、欠失や逆位による非生理的プロモーターでは存在しない、あるいは乏しいと推測され、これも臨床像の違いに寄与していると思われる。

以上の成績は、生理的プロモーターの重複および遺伝子上流の微小欠失が遺伝子過剰発現を招き、ヒトの遺伝病の原因となることを世界で初めて示すものである。なお、切断点の塩基配列解析から、家系 A と B の重複は fork stalling and template switching (FoSTeS) によって説明可能であり、家系 C と家系 D-F の欠失はそれぞれ non-homologous end joining と non-allelic recombination に一致することが見出された。このことは、本症の発症に DNA 複製エラーと組換え異常に起因する多様な染色体微細構造異常が関与することを示唆する。このような多様な構造異常が *CYP19A1* 周辺領域に認められることから、この染色体領域にはゲノム微細構造異常を生じやすいなんらかの特異的モチーフが存在すると推測さ

れる。

## 結 語

近年、小児内分泌疾患の発症にさまざまなコピー数異常が関与することが明確となった。このようなゲノム微細構造異常は小児内分泌疾患以外の疾患の発症にも関与する可能性がある。

## ●文 献

- 1) 緒方勤：ターナー症候群の遺伝学，メディカルレビュー社，東京，2003
- 2) Fukami M, Dateki S, Kato F et al : *J Hum Genet* 53(5) : 454-459, 2008
- 3) Shozu M, Sebastian S, Takayama K et al : *N Engl J Med* 348 : 1855-1865, 2003
- 4) Demura M, Martin RM, Shozu M et al : *Hum Mol Genet* 16 : 2529-2541, 2007
- 5) Fukami M, Shozu M, Soneda S et al : *J Clin Endocrinol Metab* 96(6) : E1035-1043, 2011

