

先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断ガイドラインの作成に関する研究

DBA の遺伝子診断

研究分担者 剣持直哉（宮崎大学フロンティア科学実験総合センター 教授）

研究要旨：DBA 患者のエクソーム解析により、これまでに 13 種類のリボソームタンパク質遺伝子に変異が同定された。しかし、約半数の患者ではいまだに原因遺伝子は明らかになっていない。本研究では、リボソームタンパク質遺伝子の DNA 配列等の情報を収集し、データベースとして整備した。本データベースを活用することで、より正確な DBA の遺伝子診断が期待できる。

A . 研究目的

DBA の原因遺伝子として、これまでに 13 種類のリボソームタンパク質 (RP) 遺伝子および *GATA1* 遺伝子が同定されている。しかし、半分近くの患者で遺伝子の変異は同定されていない。リボソームタンパク質は約 80 種類もあり、他のリボソームタンパク質遺伝子が原因遺伝子である可能性も高い。そこで、本研究ではリボソームタンパク質遺伝子の配列情報を整備することで、正確な DNA 診断の基盤とすることを目的とする。

B . 研究方法

公共のデータベースよりヒトリボソームタンパク質遺伝子のゲノム配列、cDNA 配列、アミノ酸配列、染色体マップなどの情報を収集し、整理する。また、その他の生物のリボソームタンパク質遺伝子の情報も収集し、比較解析を可能とする。得られた情報をデータベースとして整備し、これを共有する。

C . 研究結果

ヒトおよび他種生物のリボソームタンパク質遺伝子のゲノム配列、cDNA 配列、アミノ酸配列、染色体マップなどの情報を収集しデータベースとして整備した。

* リボソームタンパク質遺伝子データベース
(RPG: <http://ribosome.med.miyazaki-u.ac.jp/>)



D . 考察

リボソームタンパク質は多数の偽遺伝子を有しており、種類も多いことから、遺伝情報の利用に際して特段の注意が必要である。本データベース (RPG) を活用することで、より正確な DBA の遺伝子診断が期待される。また、他種生物との遺伝子配列の比較により、重要な機能ドメインの推定も可能となり、疾患発症との関連を明らかにする手がかりになる。

E . 結論

リボソームタンパク質遺伝子の配列情報を収集し、データベースとして整備した。本データベースは DBA の正確な診断に資するものと思われる。

F . 研究発表

- 論文発表
 - 1) Wang R, Yoshida K, Toki T, Sawada T, Uechi T, Okuno Y, Sato-Otsubo A, Kudo K, Kamimaki I, Kanazaki R, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Terui K, Sato T, Iribe Y, Ohga

S, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Ohara A, Hara J, Goi K, Matsubara K, Koike K, Ishiguro A, Okamoto Y, Watanabe K, Kanno H, Kojima S, Miyano S, Kenmochi N, Ogawa S, Ito E. Loss of function mutations in *RPL27* and *RPS27* identified by whole-exome sequencing in Diamond-Blackfan Anemia. **Br J Haematol.** 2015;168(6):854-864.

- 2) Yadav VG, Chakraborty A, Uechi T, Kenmochi N. Ribosomal protein deficiency causes Tp53-independent erythropoiesis failure in zebrafish. **Int J Biochem Cell Biol.** 2014;49:1-7.

2. 学会発表

- 1) Uechi T, Nakajima Y, Yadav G, Yoshihama M, Suzuki Y, Sugano S, Kenmochi N. Studying the molecular pathogenesis of Diamond-Blackfan anemia using zebrafish as a model system. **The 14th Conference on Translational Control** (2014. 9, Cold Spring Harbor, NY, USA).
- 2) Yoshihama M, Nakao A, Kamada S, Kenmochi N. RPG and snOPY: Databases for ribosomal protein genes and small nucleolar RNA genes. **The 19th Annual Meeting of the RNA Society**(2014. 6, Quebec City, Canada).
- 3) Uechi T, Nakajima Y, Yadav G, Suzuki Y, Sugano S, Kenmochi N. Ribosome dysfunction and erythroid failure: Analyzing the zebrafish model of Diamond-Blackfan anemia. **The 19th Annual Meeting of the RNA Society**(2014. 6, Quebec City, Canada).

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし