

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

PCS（MVA）症候群の遺伝的異質性に関する研究

研究分担者 松浦 伸也
国立大学法人広島大学 原爆放射線医科学研究所 教授

研究要旨

非典型的な経過を示すPCS（MVA）症候群の3家系についてBUB1B遺伝子解析を実施した。その結果、変異が検出されない家系があることが判明した。BUB1B遺伝子は紡錘体形成チェックポイント因子BubR1をコードしており、変異を有する患者はVincristineなどの紡錘体重合作用剤に著明な感受性を示すことが知られている。患者のほぼ全ては両側性Wilms腫瘍や横紋筋肉腫を合併するが、遺伝子解析結果に応じて医療管理（化学療法の種類・投与量）が変更できるようになるため、BUB1B遺伝子診断は患者のQOLに貢献すると期待される。

A. 研究目的

本研究は、PCS（MVA）症候群の標準的診断法の確立と合併症の予見・早期治療による医療の質の向上を目的としている。また、発症メカニズムの解明により、将来的な治療法の開発を目指している。平成30年度は、PCS（MVA）症候群の遺伝的異質性について検討した。

B. 研究方法

非典型的な経過を示すPCS（MVA）症候群の3家系を収集してBUB1B遺伝子解析を実施し、表現型と遺伝子型の関連性を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、稀少性遺伝病のゲノムDNAを使用することから、個人情報保護が必要がある。研究代表者はこれまでに、「広島大学ヒトゲノム研究倫理審査委員会に」研究申請を行い、すでに承認を受けている（課題名：先天異常症候群の病因遺伝子と病態に関する研究・承認番号：ヒ-94号）。

C. 研究結果

非典型的な経過を示すPCS（MVA）症候群の3家系を収集した。

1例目は、4歳男児。言葉の後れと集団活動の苦手さを主訴として受診した。特異顔貌（濃く、繋がった眉毛、平坦な鼻根部）と中等度の難聴を認めた。指示の理解が困難、場面の切り替えが難しい場面があった。悪性腫瘍は見られなかつ

た。染色体検査で200細胞中49細胞（24.5%）にPCS核板を認めた。遺伝子検査で、BUB1Bのミスセンス変異（p.R119P）をヘテロ接合体に検出したことから、PCS（MVA）症候群の保因者と診断した。

2例目は、生後42週の男児。在胎30週6日、胎児機能不全のため帝王切開で出生した（出生体重は994g）。出生前から原因不明の胎児胸水があり、先天性乳糜胸水と診断された。その後、乳糜胸水は落ち着いたが、出生後から傾眠傾向が続き、経口哺乳が確立できない状況だった。小頭症や痙攣、脳奇形、悪性腫瘍の合併は認めなかった。染色体検査で200細胞中49細胞（24.5%）にPCS核板を認めた。遺伝子検査で、BUB1B遺伝子に変異は検出されなかったことから、BUB1B以外の病態の可能性が考えられた。

3例目は、2歳の男児。生後から筋緊張低下があり、染色体検査で19番染色体のフルトリソミーモザイク（47,XY,+19 [8]/46,XY [92]）が認められた。さらに生後6ヶ月の染色体検査では、多彩異数性モザイク（MVA）を検出した。筋緊張が低下しており、気管切開が行われた。頭部MRIでDandy-Walker奇形を認めたが、痙攣や悪性腫瘍の合併は見られなかった。遺伝子検査で、BUB1B遺伝子に変異は検出されなかった。

D. 考察

これまでに我が国でPCS (MVA) 症候群と診断された患児のほとんどは、重度小頭症と精神発達遅滞、小脳虫部の低形成を伴うDandy-Walker奇形、難治性けいれん、両眼の白内障、Wilms腫瘍または横紋筋肉腫を発症し、悪性腫瘍の治療後に死亡していた。

BUB1B遺伝子は紡錘体形成チェックポイント因子BubR1をコードしており、変異を有する患者はVincristineなどの紡錘体重合作用剤に著明な感受性を示すことが知られている。患者のほぼ全ては両側性Wilms腫瘍や横紋筋肉腫を合併するが、遺伝子解析結果に応じて医療管理（化学療法の種類・投与量）が変更できるようになるため、BUB1B遺伝子診断は患者のQOLに貢献すると期待される。

E. 結論

PCS (MVA) 症候群の非典型例3例について原因遺伝子BUB1Bを解析した。その結果、変異が検出されない家系があることが判明した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Inoko A, Yano T, Miyamoto T, Matsuura S, Kiyono T, Goshima N, Inagaki M, Hayashi Y. Albatross/FBFI contributes to both centriole duplication and centrosome separation. *Genes Cells*. 2018 Dec;23(12):1023-1042. doi: 10.1111/gtc.12648. Epub 2018 Nov 13.
- 2) Miyamoto T, Akutsu SN, Tauchi H, Kudo Y, Tashiro S, Yamamoto T, Matsuura S. Exploration of genetic basis underlying individual differences in radiosensitivity within human populations using genome editing technology. *J Radiat Res*. 2018 Apr 1;59(suppl_2): ii75-ii82. doi: 10.1093/jrr/rry007. Review.

2. 学会発表

- 1) 宮本達雄、富岡啓太、阿久津シルビア夏子、山本卓、田内広、松浦伸也 ゲノム編集技術を用いたナイミーヘン症候群原因遺伝子NBS1 I171V多型ノックインマウスの作製 第41回日本分子生物学会年会（横浜）2018年11月28～30日
- 2) 河村香寿美、Fei Qi、加藤竹雄、松浦伸也、小松賢志、小林純也 日本人AT-LD患者におけるMRE11変異部位とDNA損傷応答異常との関係 第41回日本分子生物学会年会（横浜）2018年11月28～30日
- 3) 宮本達雄、阿久津シルビア夏子、田内広、松浦伸也 ゲノム編集技術を用いたNBS1

I171V多型ノックインマウスの作製 第61回日本放射線影響学会（長崎）2018年11月7～9日

- 4) 河村香寿美、Fei Qi、加藤竹雄、松浦伸也、小松賢志、小林純也 日本人AT-LD患者におけるMRE11変異部位とDNA損傷応答異常との関係 第61回日本放射線影響学会（長崎）2018年11月7～9日
- 5) Silvia Natsuko Akutsu, Tatsuo Miyamoto, Hirofumi Ohashi, Shinya Matsuura. Experimental strategies for the chromosome therapy in Down syndrome cell. 第61回日本放射線影響学会（長崎）2018年11月7～9日
- 6) 宮本達雄、阿久津シルビア夏子、松浦伸也 ヒト培養細胞におけるゲノム編集を用いた遺伝性小頭症の病因・病態解明 第63回日本人類遺伝学会（横浜）2019年10月10～13日
- 7) Silvia Natsuko Akutsu, Tatsuo Miyamoto, Hirofumi Ohashi, Shinya Matsuura. Experimental trials for the chromosome aneuploidy correction in Down syndrome cell lines. 第59回原子爆弾後障害研究会（長崎）2018年6月3日
- 8) 松浦伸也、Silvia Natsuko Akutsu、大橋博文、宮本達雄 ヒト培養細胞の染色体数維持機構に関する研究 第3回放射線災害・医科学研究拠点カンファランス（長崎）2019年6月2日
- 9) 宮本達雄、Silvia Natsuko Akutsu、田中貴雄、山本卓、松浦伸也 Synthesis Dependent Strand Annealingに依存したssODNノックインの可能性について：ssODN導入マウス作製からの知見 第3回日本ゲノム編集学会（広島）2018年6月18～20日
- 10) Silvia Natsuko Akutsu、宮本達雄、大橋博文、松浦伸也 Development of chromosomal Therapies to rescue trisomy 21 to normal karyotype 第43回中国地区放射線影響研究会（広島）2018年7月31日
- 11) Tatsuo Miyamoto, Keita Tomioka, Silvia Natsuko Akutsu, Hiroshi Tauchi, Shinya Matsuura. Generation of NBS1 I171V knock-in mice using genome editing technology. The 3rd International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science (Fukushima) 13-14 January, 2019
- 12) Haruki Nagashima, Kazuki Hosoe, Kumiko Shiraiishi, Saori Ohkawa, Yuki Hayashi, Yuki Sakamoto, Kenshi Komatsu, Shinya Matsuura, Hiroshi Tauchi. Analysis of somatic mutations induced by low-dose X-ray by using a

hypersensitive system. The 3rd International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science (Fukushima) 13-14 January, 2019

- 13) 宮本達雄、富岡啓太、阿久津シルビア夏子、松浦伸也 放射線に対する強さ・弱さの個人差を決める遺伝子変化の探索 第3回ふくしま県民公開大学（福島）2019年2月23日

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし