

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

「早老症を呈するMVA症候群の新規遺伝子CDC20の同定」

研究分担者 松浦 伸也
広島大学・教授

研究要旨

早老症を呈するMVA症候群の54歳日本人女性に、APC/Cの活性化因子であるCDC20遺伝子のミスセンス変異 c. 856C>A (p. R286S)が同定されたので、ゲノム編集法を用いて本ミスセンス変異を保有するがん細胞株 HCT116を作成した。その結果、本変異のコピー数に一致して、紡錘体チェックポイント異常と多彩異数性モザイクが増加したことから、本変異がMVAの病原変異であることが証明された。これまで、MVA症候群の原因遺伝子として紡錘体チェックポイント因子BUB1BとTRIP13、中心体タンパク質CEP57が知られていた。本研究により、新規原因遺伝子としてCDC20が明らかになるとともに、MVA症候群の診療ガイドラインの改訂が求められた。

研究協力者

宮本達雄・広島大学・准教授
阿久津シルビア夏子・広島大学・助教

A. 研究目的

本研究は、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。令和2年度は、早老症を呈するMVA症候群のモデル細胞を作成して機能解析を行なった。

B. 研究方法

早老症を呈するMVA症候群の1例に同定したCDC20ミスセンス変異について、ゲノム編集法でモデル細胞を作成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、個人情報保護を必要とする。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

早老症を主訴として慶應義塾大学病院皮膚科

を受診した54歳日本人女性について、モデル細胞を作成して病態解明を行った。この患者は末梢血リンパ球に高頻度の多彩異数性モザイクを認め、皮膚萎縮と皮膚色素斑及び脱色素斑・乏毛・白内障・腎不全などの老化症状を20代から呈していた。これまでの研究により、APC/Cの活性化因子であるCDC20に患者でde-novoに生じたミスセンス変異c. 856C>A (p. R286S)をヘテロ接合体として新規に同定されていた。

ゲノム編集法を用いて本ミスセンス変異を導入したがん細胞HCT116を作成した。その結果、ミスセンス変異のコピー数に一致して、細胞分裂指数の低下とノコダゾール処理後の多倍体化、多彩異数性モザイクの増加が認められたことから、本変異がMVAの病原性変異であることを証明した。これまで、BUB1B遺伝子の発現抑制等により作出された複数のMVA症候群モデルマウスで早老症の表現型が報告されているが、ヒト患者では悪性腫瘍の合併により早逝する例が多く、ヒトにおける本症の早老性は明らかではなかった。本症例により、ヒトにおける紡錘体形成チェックポイント異常と早老症との関連が示された。一連の研究成果をAging Cell誌に発表した (Fujita H, Sasaki T, Miyamoto T, Akutsu SN, Sato S, Mori T, Nakabayashi K, Hata K,

Suzuki H, Kosaki K, Matsuura S, Matsubara Y, Amagai M, Kubo A. Premature aging syndrome showing random chromosome number instabilities with CDC20 mutation. *Aging Cell* 2020 Nov;19(11): e13251. doi: 10.1111/ace1.13251. Epub 2020 Oct 23)。

D. 考察

本症例の更なる検討により、染色体不安定性が招く早老症の分子機序の解明が期待される。

E. 結論

早老症を呈する MVA 症候群の 1 例に、新規原因遺伝子 CDC20 の変異を同定した。本症例により、ヒトにおける紡錘体形成チェックポイント異常と早老症との関連性示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujita H, Sasaki T, Miyamoto T, Akutsu SN, Sato S, Mori T, Nakabayashi K, Hata K, Suzuki H, Kosaki K, Matsuura S, Matsubara Y, Amagai M, Kubo A. Premature aging syndrome showing random chromosome number instabilities with CDC20 mutation. *Aging cell*. 2020;19(11):e13251.
- 2) Yukimoto H, Miyamoto T, Kiyono T, Wang S, Matsuura S, Mizoguchi A, et al. A novel CDK-independent function of p27(Kip1) in preciliary vesicle trafficking during ciliogenesis. *Biochemical and biophysical research communications*. 2020;527(3):716-22.
- 3) 富岡啓太, 阿久津シルビア夏子, 柳原啓見, 田内広, 山本卓, 工藤美樹, 小林正夫, 宮本達雄, 松浦伸也. 放射線感受性の遺伝的個人差を規定する候補素因としての NBS1 遺伝子 I171V 多型の定量的評価. *広島医学*. 2020;73(4):224-7.

2. 学会発表

- 1) 宮本達雄, 細羽康介, 板橋岳志, 岩根敦子, 阿久津シルビア夏子, 落合博, 斎藤裕見子, 山本卓, 松浦伸也. 織毛病としてのペルオキシソーム形成不全症・Zellweger 症候群. 第 65 回日本人類遺伝学会. 2020.11.18~19. 名古屋(オンライン).
- 2) 藤田春美, 佐々木貴史, 宮本達雄, 阿久津シルビア夏子, 佐藤尚武, 森毅彦, 中林一彦, 秦健一郎, 鈴木寿人, 小崎健次郎, 松浦

伸也, 松原洋一, 天谷雅行, 久保亮治. 染色体分配異常を伴う新規早老症患者における CDC20 遺伝子変異の同定と分子病態の解析. 第 65 回日本人類遺伝学会. 2020.11.18~19. 名古屋(オンライン).

3) 井坂美帆, 大場大樹, 小林美和, 阿久津シルビア夏子, 宮本達雄, 松浦伸也, 大橋博文. 先天異常症候群集団外来:モザイク型ダウン症候群外来の報告. 第 65 回日本人類遺伝学会. 2020.11.18~19. 名古屋(オンライン).

4) 宮本達雄, 富岡啓太, 藤田和将, 阿久津シルビア夏子, 工藤美樹, 小林正夫, 岡田賢, 田内広, 松浦伸也. 機能ゲノミックスを用いた放射線感受性個人差を規定する遺伝素因の探索. 第 63 回日本放射線影響学会. 2020.10.15. 福島(オンライン).

5) Tatsuo Miyamoto, Kosuke Hosoba, Takeshi Itabashi, Atsuko H. Iwane, Silvia Natsuko Akutsu, Hiroshi Ochiai, Yumiko Saito, Takashi Yamamoto, Shinya Matsuura. Peroxisomes ensure to supply cholesterol into the ciliary membrane: a lesson from a peroxisome-biogenesis disorder Zellweger syndrome. 第 43 回日本分子生物学会年会. 2020. 12. 2~4. 神戸(オンライン).

6) 富岡啓太, Silvia Natsuko Akutsu, 柳原啓見, 田内広, 山本卓, 小林正夫, 工藤美樹, 藤田和将, 宮本達雄, 松浦伸也. NBS1 I171V 多型による放射線感受性個人差の定量的評価. 第 45 回中国地区放射線影響研究会. 2020.8/7

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