

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

「早老症状を呈する先天異常症候群に関する研究」

研究分担者 氏名 松浦伸也
所属・職位 広島大学・教授

研究要旨

早老症状を呈する代表的な先天異常症候群として21トリソミーがあるが、現在21トリソミーは指定難病ではない。しかし成人期に急速に退行がみられる急激退行症(21トリソミーに伴う)は指定難病にされており、その核型と臨床経過を検討する意義は深い。今回の研究ではReverse phenotypingの手法を用いて、トリソミーの中でも重症度に差のあるモザイク型トリソミーについて検討した。その結果、末梢血の染色体検査でモザイク率は2～98%であり、臨床症状は患者によって様々な程度を示した。また、モザイク型トリソミー患者の成長曲線の作成などを行い、身長・体重の検討をおこなった。将来的な治療法の開発を目指し、トリソミーレスキューについても検討を行った。

研究協力者

宮本達雄・山口大学・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、早老症状を呈する先天異常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。令和3年度は、モザイク型トリソミーの染色体核型と臨床症状について検討した。さらに、将来的な治療法の開発を目指して、細胞初期化に伴うトリソミーレスキュー現象についても検討を行った。

B. 研究方法

埼玉県立小児医療センターの外来を受診しているモザイク型トリソミー患者26名について種々の検査結果ならびに臨床データを収集した。さらに、代表的なトリソミー症候群の患者線維芽細胞から、細胞初期化に伴う染色体核型の変化について検討した。
(倫理面への配慮)

本研究では、染色体異常症のゲノムDNAを使用することから、個人情報保護の必要がある。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:モザイク型21トリソミーの発症機序に関する研究;承認番号:第ヒ-232号)。

C. 研究結果

モザイク型トリソミー患者の内訳は男児10名、女児16名だった。末梢血の染色体検査でモザイク率は2～98%を示した。臨床症状は患者によって様々な程度を示した。10名の女児について成長曲線を検討したところ、身長・体重ともに比較対象の成長曲線と比べて明らかな差異を認めなかった。

また代表的なトリソミーの患者の細胞を初期化することにより、過剰染色体がランダムに喪失して、正常核型に自己修正されることが判明したことから治療法への応用を検討した。

D. 考察

モザイク型トリソミー患者のモザイク率は様々であり、臨床症状の軽重と必ずしも一致しなかった。また、埼玉県立小児医療センターにおいて新生児一過性骨髄増殖症候群の骨髄検査で21トリソミーが検出され、表現型軽微なモザイク型21トリソミーと診断された症例が報告されており、改めてモザイク性疾患の診断の難しさが認識された。

トリソミーレスキューは、染色体数を正確に保つ生体のメカニズムの一つと考えられている。本研究で見いだしたトリソミーレスキュー現象は、培養細胞のゲノム操作を伴わない染色体を

修正する新たな治療法としての応用が期待された。

E. 結論

モザイク型トリソミー26名について種々の検査および臨床データを収集した。今回の研究のデータは、Reverse phenotypingの手法を使うことにより自然歴や合併症のみならず、新たな治療法への手がかりを見つけることができたと考える。

F. 研究発表

- 論文発表
 - Akutsu SN, Miyamoto T, Oba D, Tomioka K, Ochiai H, Ohashi H, Matsuura S. iPSC reprogramming-mediated aneuploidy correction in autosomal trisomy syndromes. PLoS One. 2022;17(3):e0264965.
 - Miyamoto T, Hosoba K, Akutsu SN, Matsuura S. Imaging of the Ciliary Cholesterol Underlying the Sonic Hedgehog Signal Transduction. Methods Mol Biol. 2022;2374:49-57.
 - Tomioka K, Miyamoto T, Akutsu SN, Yanagihara H, Fujita K, Royba E, Tauchi H, Yamamoto T, Koh I, Hirata E, Kudo Y, Kobayashi M, Okada S, Matsuura S. NBS1 I171V variant underlies individual differences in chromosomal radiosensitivity within human populations. Sci Rep. 2021;11(1):19661.
- 学会発表
 - 阿久津シルビア夏子、宮本達雄、富岡啓太、大場大樹、大橋博文、松浦伸也、トリソミー症候群の細胞初期化で誘導されるトリソミーレスキュー、第5回放射線災害・医科学研究拠点カンファレンス、広島(オンライン)、44352, 国内
 - Silvia Natsuko Akutsu, Tatsuo Miyamoto, Keita Tomioka, Daiju Oba, Hirofumi Ohashi, Shinya Matsuura, iPSC reprogramming-mediated aneuploidy correction in autosomal trisomy syndromes, 第64回日本放射線影響学会, 茨城(オンライン), 44461, 国内
 - Silvia Natsuko Akutsu, Tatsuo Miyamoto, Daiju Oba, Keita Tomioka, Hiroshi Ochiai, Hirofumi Ohashi, Shinya Matsuura, iPSC reprogramming-mediated random trisomy correction in aneuploidy syndromes, The 6th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science, Fukushima (web), 7 February, 2022, 国際
 - 松浦伸也, ゲノム編集法を用いた放射線感受性細胞の作製と解析, 第3回放射線災

害・医科学研究拠点ワークショップ, 福島(オンライン), 44600, 国内

- 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、ペルオキシソーム欠損による繊毛シグナル伝達障害の分子機構, 第44回日本分子生物学会年会, 横浜(オンライン), 44531, 国内

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- 特許取得
なし
- 実用新案登録
なし
- その他
なし