

国場英雄 論文(テーシス形式)内容の要旨

Kabuki 症候群の分子遺伝学的原因検索

—— 先天奇形症候群における遺伝学的背景 ——

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導教員: 森内浩幸教授)

先天奇形症候群は、ヒトの発生過程で形態形成に異常を生じたために起こる疾患である。先天奇形症候群の多くは発生初期の遺伝子機能異常によりもたらされるものであるため、その研究はヒトの形態形成の道すじを解明することにつながる。Kabuki 症候群（新川-黒木症候群）は 1981 年に最初に報告され先天奇形症候群の一つとして現在確立しているが、その原因は全く知られていない。今回我々はこの原因を特定すべく 3 つのアプローチにより研究を行った。

第 1 に、転座切断点からのアプローチである。Kabuki 症候群の 1 例において、染色体相互転座および転座切断点での欠失があることが同定された。その中国人患者の核型は 46,XY,t(8;18)(q23;q21)であり、切断点解析により 8q23-24 に約 6.2 Mb、18q21 に約 1.7 Mb の欠失があることが示された。この領域の 27 遺伝子を責任遺伝子の候補とし、日本人 Kabuki 症候群患者 30 人に対して変異検索を行ったが、明らかな変異は検出されなかった。

第 2 のアプローチは分子核型分析 (Molecular karyotyping) である。Kabuki 症候群の日本人患者 17 人に対し、オリゴヌクレオチドアレイ (Affymetrix 社 GeneChip 250K) を用い、のべ 9 箇所の微細欠失 (最短 35 kb、最長 1.27 Mb) および 9 箇所の微細重複 (最短 72 kb、最長 877 kb) を同定した。4 つの候補遺伝子に対し、日本人患者 41 人に対して変異検索を行った。患者に共通した原因となる部位・遺伝子の同定には至らなかったが、1 患者において 9q21.11-q21.12 の部位が粘膜下口蓋裂の症状に関与する可能性を指摘することができた。アレイには種々のプラットフォームがあるため、Kabuki 症候群患者におけるゲノム構造異常の検出にはさらなる研究が必要である。この結果は *Journal of Human Genetics* で印刷中である。また、2007 年に Maas らが Kabuki 症候群の責任遺伝子の一つとして報告した *C20orf133 (MACROD2)* 遺伝子の検証を日本人患者において行ったところ変異は同定されなかった。この結果は *Journal of Medical Genetics* 45: 479-480, 2008 に発表した。

第3のアプローチは、候補遺伝子である。細胞内シグナル伝達系 RAS-MAPK pathway の遺伝子の胚細胞系列の変異により Noonan 症候群、Costello 症候群、Cardio-facio-cutaneous 症候群が発症することが知られている。そこで Kabuki 症候群における同系列の遺伝子群の関与の可能性を考え、RAS-MAPK パスウェイ上の 16 遺伝子の全コード領域について日本人患者 30 人に対し変異検索を行ったが、これら遺伝子に変異を認めなかった。この結果は American Journal of Medical Genetics, 146A: 1893-1896, 2008 に発表した。

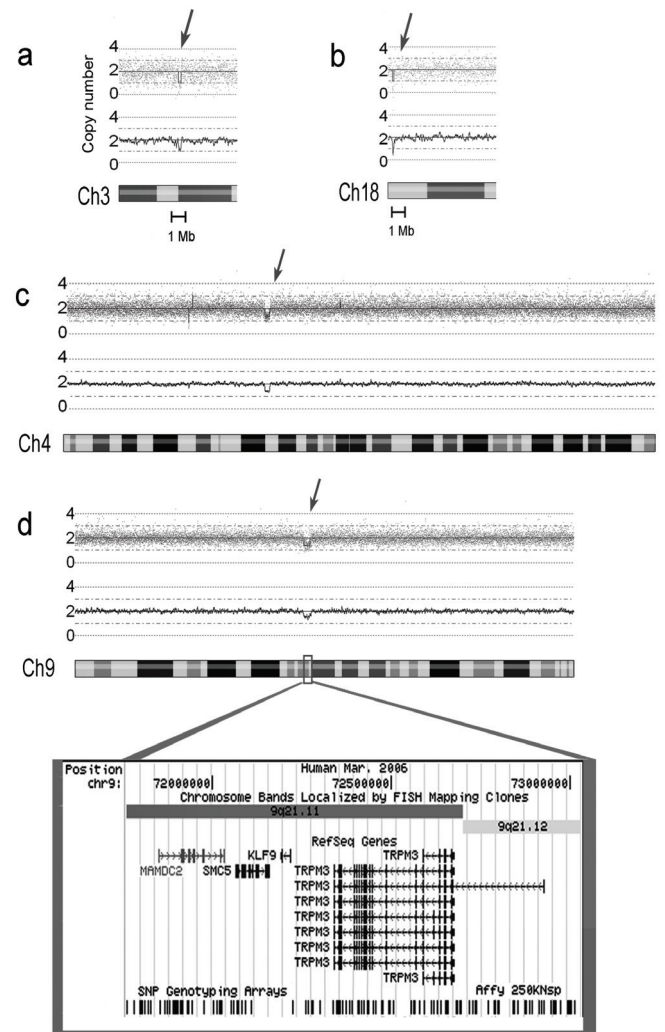
以上の3つのアプローチからは Kabuki 症候群の原因を特定することはできなかった。有名な先天奇形症候群のなかで原因・遺伝子座ともに不明の最後の症候群ともいえる Kabuki 症候群の原因同定については従来とは異なるアプローチが必要になることが予測される。

〔基礎となった学術論文〕

(1) Kuniba H, Yoshiura K, Kondoh T, et al.: Molecular karyotyping in 17 patients and mutation screening in 41 patients with Kabuki syndrome. *J Hum Genet.*, in press (2009).

(2) Kuniba H, Tsuda M, Nakashima M, et al.: Lack of C20orf133 and FLRT3 mutations in 43 patients with Kabuki syndrome in Japan. *J Med Genet.*, 45:479-480 (2008).

(3) Kuniba H, Sato D, Yoshiura K, et al.: No mutation in RAS-MAPK pathway genes in 30 patients with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A.*, 146A:1893-1896 (2008).



図

CNAGによるコピー数解析。各赤点は GeneChip 250K NspI の SNP プローブにおける蛍光強度を示す。青実線は CNAG で解析されたコピー数を示す。

a) 患者 K9 の 3p26.2 にみられた約205 kb の欠失。SUMF1遺伝子の1エクソンを含む。

b) 患者 K34 の18p11.32 にみられた約35 kb の欠失。CETN1 遺伝子を内包する。

c) 患者 K23 にみられた 4q13.2 の約1.26 Mb の欠失。この部位に既知の遺伝子は存在しない。

d) 患者 K16 にみられた 9q21.11-q21.12 の約1.27 Mb の欠失。4つの既知遺伝子 TRPM3, KLF9, SMC5, MAMDC2 を内包していた。UCSC ゲノムブラウザにて染色体バンド、遺伝子、250K NspI array のプローブ位置を示す。この領域のコピー数多型は知られていない。