

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： エピジェネティック希少疾患の治療に向けた研究および原因未解明な希少疾患に対する解析技術展開研究

2. 研究開発代表者： 吉浦孝一郎（長崎大学原爆後障害医療研究所）

3. 研究開発の成果

本研究の目的は2つ設定している。第一に、原因を同定できた疾患に関してモデル細胞やモデル動物を用いて病態反映実験系を構築し、稀少難病疾患の治療あるいは症状緩和を目指した医薬品開発のための基盤研究を行うこと、第二に難病稀少疾患の原因遺伝子を同定し、新たな病因・病態の解明を推進することである。

先端異骨症のモデル動物として *Pde4d* 変異ラットが確立されており、このラットからラット腹部脂肪細胞を天上培養し、多分化能をもつ脱分化脂肪細胞を作出した。ソトス症候群モデルマウス確立のために *LoxP* 配列、*FLP* 配列を挿入した *ES* 細胞からの通常法によるモデルマウス作成を完了した。先端異骨症とソトス症候群に関しては、病態解析および症状緩和薬スクリーニングへの準備が整った。歌舞伎症候群モデルマウス (*Kmt2d*) 作成もソトス症候群モデルマウスと同様の方法で作成している。キメラマウスから体外受精によって *F1* マウスが得られたが、コンディショナル構築にもかかわらず、*F1* マウスの妊孕性がなく、こちらは計画通りに進んでいない。*Kmt2d* 遺伝子のヒトで認められている以外の機能の存在も予想される。

ソトス症候群患者 DNA 解析を進め約半数の症例で異常低メチル化を示した親由来によってメチル化状態が異なるある部位 (*DMR-Z*) について解析を進めた。*DMR-Z* 近傍にある遺伝子 *A* の発現を制御している可能性があり、遺伝子 *A* がソトス症候群の過成長の最終的なエフェクター遺伝子となっている可能性を見出している。*NSD1* 遺伝子と遺伝子 *A* の関係を培養細胞系で実証するために、改変 *CRISPR-Cas9* を用いて *DMR-Z* 特異的に脱メチル化を誘導する実験系の確立を行っている。

機能解析対象疾患候補遺伝子は、家族性脳動脈奇形 (1 家系)、統合失調症 (家系列)、無虹彩症の候補遺伝子機能解析を実施する。既知遺伝子であるが、家族性ネフローゼ症候群の原因として *LMX1B* 遺伝子、唇裂口蓋裂と知的障害をとまなう患者 2 例から *SATB2* 遺伝子の遺伝子異常を検出した。この 2 遺伝子は、これまでの報告が少なく、他の症候群とのオーバーラップあり稀少で貴重な報告である。家族性統合失調症 (familial, heterozygous) は、家族性であることから統合失調症のごく一部を説明するに過ぎない可能性が高いが、候補変異は 1 個で、遺伝子自体がヒストンのアセチル化に関わる複合体のコンポーネントであり、エピジェネティクス関連遺伝子として治療可能性があることから注力する。歌舞伎症候群は、*KMT2D* と *KDM6A* に変異の見つからない典型例について、全ゲノムシーケンスを実施し新規の遺伝子変異が見つかるか検討する方針である。

4. その他

特記事項無し