

## 研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：染色体転座・微細欠失からの疾病遺伝子の単離と解析

2. 研究代表者名：新川 詔夫

3. 研究概要：

新川グループは、転座切断点・欠失領域からの疾病遺伝子の単離・同定を目指している。過去3年間にSotos症候群、Engelmann病、鏡像多指趾症、肢中部短縮型骨格異形成症、Marfan症候群2型などの原因・候補遺伝子を単離・同定・解析し、いくつかの疾患においてはその発症機構を明らかにした。更に、ヒト耳垢型（乳がん関連）、無嗅覚症、先天性視力障害症、合指症の遺伝子同定は現在進行中であり、新生転座を合併した肥満・糖尿病、思春期早発症および無鼻症の原因遺伝子の同定も開始している。また、ゲノムの微細欠失や重複を網羅的に検出するために有効なゲノムCGHマイクロアレイ法の完成も目指している。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

新川グループは、染色体の転座や欠失を手掛かりにその位置に存在すると思われる多くの遺伝病の原因遺伝子の同定を行ってきている。より具体的には、細胞遺伝学的に患者の染色体試料を解析し異常の見つけられた染色体の位置から遺伝子をクローニングし、疾患の原因遺伝子を同定するという方法をとっている。それを更に効率的にするためにゲノムの微細欠失や重複を網羅的に検出するゲノムCGHマイクロアレイの開発を行い、新しく幾つかの先天異常症の原因遺伝子を見つけている。新川グループの本課題の進捗状況は極めて順調と思われ、今後も新しい幾つかの疾患遺伝子の発見が行われると期待される。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

現在までの研究成果をまとめると幾つかの先天異常症の遺伝子が同定された。まず、1. 鏡像多指趾症の原因遺伝子であるが、患者の転座切断点付近より得られたBAC/PACコンテイング中の500Kb領域を解析し、転座点付近に新規遺伝子を見出しMIPOL1と命名した。この遺伝子は、15個のエクソンから成り、442アミノ酸をコードする。本遺伝子が鏡像多指趾症の強力な候補遺伝子であることは様々な実験から推定されているが最終的な結論にはまだ至っていない。次に、肢中部短縮型骨格異形成症の遺伝子の同定であるが、同様に転座点付近のクローニングを行い、PACライブラリーからそこに存在するいくつかのクローンをFISH解析などを用いて解析した。切断点付近には遺伝子は存在しなかったが、2塩基欠失と12塩基挿入が確認され、これが転座の位置効果により近傍のHOXD遺伝子の発現を変化させた可能性が示唆された。次にSotos症候群（脳性巨人症）の原因遺伝子の同定と分子病理学的解析を行った。臨床細胞遺伝的解析により染色体転座をもつSotos症候群が発見されたので、その切断点付近のクローニングを行い切断点近傍にある遺伝子の変異解析を行ったが変異は同定されなかった。次に、切断点をカバーするコスミドクローンに存在するマウスNSD1遺伝子とホモロジーを示すヒトの部分配列を同定し、これをもとに人の

NSD1 遺伝子を単離した。本遺伝子は 8,088 個の ORF を持つ新規遺伝子であり、23 個のエクソンから成り、ヒトの胎児、骨格筋、腎臓などで発現している。患者の切断点は、NSD1 内に位置することが判明したので、Sotos 症候群患者の DNA における NSD1 点変異を同定した。その結果、約 77% に欠失か点変異を NSD1 遺伝子中にもつことが判明した。これらの事実から NSD1 のハプロ不全が Sotos 症候群の原因であると結論した。さらに、これらの事実をもとに Sotos 症候群の確定診断法を開発し、特許を申請中である。さらに、新川グループは転座を伴う肥満・糖尿病の解析、Marfan 症候群 2 型の遺伝子の解析、耳垢型（乳がん関連）遺伝子の位置的単離など幾つかの先天性異常症の遺伝子の同定を進めてきている。

#### 4-3. 今後の研究に向けて

上記のように、新川グループは染色体の転座・微細欠失をもつ先天性異常患者の転座切断点欠失領域付近の DNA の解析からその先天異常の原因遺伝子を同定するという一貫した方法論のもとに数多くの遺伝子の同定を試み、そのうちいくつかは既に成功している。本中間評価では、特に S o t o s 症候群の遺伝子同定が高く評価される。

#### 4-4. 戦略目標に向けての展望

今後の新川グループは、まだ同定していない幾つかの先天性異常遺伝子の遺伝子単離を精力的に進めており、その為の患者サンプルの DNA の収集、さらにゲノム CGH マイクロアレイの開発など遺伝子同定を支えるいくつかのプロジェクトを精力的に行っている。さらに、既に同定された S o t o s 症候群などの発症機構を明らかにすることが今後の未知遺伝子の同定と並ぶ大きな課題であろう。染色体異常をもとに疾病遺伝子の同定と解析は世界的に活発に行われているが、わが国においては新川グループ以外には同様の組織的かつ大規模に行っている機関はなく、C R E S T が本研究課題を支持していく意義は十二分にあると思われる。

#### 4-5. 総合的評価

アドバイザーによる新川グループの評価は高い。特に、現在までの達成度について 7 段階評価のうちで大部分のアドバイザーが最高の非常に高い、次のかなり高いと評価している。また、これまでの成果の科学的・技術的インパクトについても同様に高い評価を与えているし、また全員が今後の成果が期待できるという評価を行っている。結論として、新川グループは染色体転座・微細欠失という染色体異常を手掛かりに先天的異常の原因遺伝子を同定するという包括的な研究手法を十分に駆使しており、従来までの達成度はもちろん今後の成果が十分に期待できるというのがアドバイザーのほぼ一致した評価である。また、成果は一流の専門誌に発表されており、わが国を代表する先天性異常遺伝子同定の研究として今後とも C R E S T として強く支持していくべきだと考える。