

PRESS RELEASE (2022/03/22)

遺伝性疾患の原因となる変異を新たに約 4,000 個発見

～ 希少疾患の診断率向上や創薬に期待 ～

ポイント

- ① 遺伝性疾患にはまだ発症原因となる変異がわかっていないものが多く存在します。
- ② これまで注目されてこなかったゲノム領域での変異に焦点を当てることで、様々な遺伝性疾患について、その原因になると考えられる変異を約 4,000 個同定することに成功しました。
- ③ 希少疾患の診断率向上や、これらの変異をターゲットにした核酸医薬品による治療への応用が期待されます。

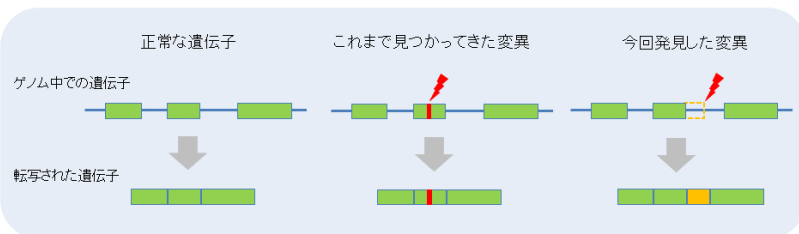
概要

遺伝性疾患はゲノムの特定の場所の変異によって起こります。特にゲノム中で重要な機能を担っている部分を壊す変異が原因となることが多く、様々な遺伝性疾患について原因変異が多数同定されてきました。しかし、明らかに遺伝性疾患の症状を呈する患者さんのゲノムを調べても、原因となる変異が見つかる確率は 50% ほどしかなく、診断率が低いことが問題になっていました。

九州大学生体防御医学研究所の須山幹太教授と同大学大学院システム生命科学府の坂口愛美大学院生は、この問題を解決するため、これまで注目されてこなかった「機能を担っていないゲノム領域」に焦点を当て、そこに余計な機能を作り出す変異の探索を情報解析技術を駆使して行いました。その結果、遺伝性疾患との関連が知られている約 4,000 個の遺伝子内に、これまで知られていなかった 3,942 個もの原因候補変異を同定することに成功しました。一度にこれほど多くの変異が報告されるのは初めてです。

今回の成果は、遺伝性の希少疾患の診断率向上に貢献するとともに、これらの変異をターゲットにした核酸医薬品による治療の可能性につながるものです。

本研究成果は、2022 年 3 月 18 日に英国の国際学術誌「npj Genomic Medicine」にオンライン掲載されました。



(参考図) 左は正常な遺伝子。中央はこれまでに見つかった疾患原因変異 (赤色)。右は今回新たに発見した変異。遺伝子の長さの変化 (黄色) により本来の機能を損なう。



坂口愛美 大学院生 須山幹太 教授

研究者からひとこと：

遺伝性疾患の多くは患者数が少ない希少疾患で、そのほとんどがいわゆる難病と呼ばれるものです。希少であるため診断がつきにくく、患者さんはいくつもの病院を受診せざるを得ないことも少なくありません。また、患者数が極端に少ないため、製薬企業にとっては創薬の対象になり難しいものです。これらの疾患に対し、さらなる診断率の向上や薬の開発に役立つ成果が得られるよう、今後も研究を進めます。

【研究の背景と経緯】

遺伝性疾患は、知られているだけでも約 7,000 種があります。その多くは、患者数が少ない希少疾患で、いわゆる難病と呼ばれるものです。個々の疾患の患者数は少ないですが、疾患の種類が多いため、全世界では 3 億 5 千万人ものが何らかの遺伝性疾患に罹患していると言われています。

遺伝性疾患はゲノムの変異により発症します。特にゲノム中でタンパク質をコードしている部分やスプライス部位（※1）など、重要な機能を担っている部分を壊す変異が原因となることが多く、患者さんのゲノムを調べることで、これまで様々な遺伝性疾患について原因変異が多数同定されてきました（参考図）。

しかし、明らかに特定の遺伝性疾患の症状を呈する患者さんのゲノムを調べても、原因となる変異が見つかる確率は 50%ほどしかなく、変異による確定診断の割合が低いことが問題になっていました。

【研究の内容と成果】

本研究グループは、これまでほとんど注目されてこなかった「機能を担っていないゲノム領域」に焦点を当て、そこにスプライス部位を新たに形成することで遺伝子機能に有害な影響をもたらす変異の探索を行いました（参考図）。

これまでに知られている遺伝性疾患の原因となる遺伝子は約 4,000 個あります。これら全ての遺伝子を対象にすることで、特定の疾患に絞ることなく、網羅的に有害変異の探索を行いました。公共データベースに登録されている約 7 万人分のゲノム変異データや、AI によるスプライス部位予測法を用い、情報解析技術を駆使することで、機能を担っていないゲノム領域に余計なスプライス部位を形成することにより遺伝子の機能に有害な影響を及ぼすと考えられる変異を 3,942 個同定することに成功しました。その中の変異の機能について遺伝子発現データを用いて検証したところ、実際にスプライス部位を形成する有害な変異であることが確認されました。今回見つけた変異の数は、これまで知られている遺伝性疾患の原因変異の数（約 5 万個）のおよそ 8%に相当します。

【今後の展開】

今回の成果は、遺伝性の希少疾患の診断率向上に貢献するものです。特に先天性代謝異常症の場合、早期に発見し、適切な治療を開始することが、その後の生活の質の向上のために重要です。今回同定した変異は、このような疾患の診断に応用できます。

また、この成果は、新たに形成されたスプライス部位を抑制するような核酸医薬品（※2）の開発による治療の可能性につながるものです。

【用語解説】

（※1）スプライス部位

ヒトの多くの遺伝子はエクソンとイントロンから成り、ゲノムから転写されたあとに、イントロンを切り出してエクソンだけをつなぐスプライシングとよばれる過程を経て機能を発揮します。スプライス部位とはイントロンの切り出しの目印となる部分で、イントロンとエクソンの境界に存在します。

（※2）核酸医薬品

核酸を基本骨格とする薬の総称で、標的分子に対する高い特異性があるのが特徴です。体内の標的部位

にいかにも到達させるかなどの課題もありますが、目的とする特異性をもった薬の設計が容易なため、遺伝性疾患に対する個別化医療に適した薬として注目されています。

【謝辞】

本研究は上原記念生命科学財団および JST 次世代研究者挑戦的研究プログラムによる支援を受けて行われました。

【論文情報】

掲載誌： npj Genomic Medicine (Nature Publishing Group)

タイトル： Pervasive occurrence of splice-site-creating mutations and their possible involvement in genetic disorder

(スプライス部位形成変異の広範な発生と、それらの遺伝性疾患への関与の可能性)

著者名： Narumi Sakaguchi and Mikita Suyama

(坂口愛美、須山幹太)

D O I : 10.1038/s41525-022-00294-0

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 生体防御医学研究所 教授 須山幹太 (スヤマ ミキタ)

TEL : 092-642-6562 FAX : 092-642-6562

Mail : mikita@bioreg.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報室

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimu.kyushu-u.ac.jp