

2017年1月19日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

先天性^{そくわん}側弯症 (CS) の10%は「*TBX6*」遺伝子が原因 — 遺伝子検査によるCSの早期発見、早期治療へ —

慶應義塾大学医学部整形外科学教室の武田和樹助教（理化学研究所 統合生命医科学研究センター・骨関節疾患研究チーム）、池川志郎チームリーダー（理化学研究所）らと慶應義塾大学医学部整形外科学教室の松本守雄教授、渡辺航太専任講師ら日本早期発症側弯症研究グループ及び横浜市立大学遺伝学教室などによる共同研究グループは、東アジア人における先天性側弯症（CS：Congenital Scoliosis）の約10%は「*TBX6*（T-box 6）」遺伝子の変異が原因であることを発見しました。

背骨が曲がる疾患である側弯症のうち、先天的な脊椎の奇形が原因で起きるものをCSと呼びます。発症頻度は1000出生あたり0.5人-1人になります。CSの発症には遺伝的要因が関与すると考えられ、世界中で原因遺伝子の探索が行われてきました。近年、中国人のCSの発症に*TBX6*が関与しているとの報告がなされています。共同研究グループは、日本人のCSに対して、*TBX6*遺伝子の解析を行い、中国人のCSで見つかった変異と同じ変異（*TBX6*遺伝子の欠失）に加え、今まで報告されたことのない新たな変異を発見しました。すべての変異が、欠失やナンセンス変異（注1）やフレームシフト変異（注2）といった、遺伝子の機能に重篤な影響を与える変異でした。また、ルシフェラーゼアッセイ（注3）により遺伝子の発現量を測定し、比較的軽微な変異と考えられているミスセンス変異（注4）でもCSを発症することを新たに発見しました。更に、CSとは別の疾患群と考えられていた、より重篤な肋骨癒合を伴う脊椎異骨症（SCD：Spondylocostal dysostosis）が、*TBX6*の変異によって発症する一連の疾患群であることを明らかにしました。

本研究は、これまで原因が不明とされてきたCSに対する日本初の大規模な遺伝子解析により、CSの10%が*TBX6*の変異を原因とするものであることを明らかにしました。今後、*TBX6*の遺伝子検査により、CSの早期診断、早期治療が可能になると考えられます。

成果は、『Human Mutation』に掲載されるに先立ち、オンライン版（1月5日付：日本時間1月6日）に掲載されましたので、いつでも報道していただけます。

1. 研究の背景と概要

側弯とは、背骨が横に曲がった状態を言います。ヒトの背骨は完全に真っ直ぐではありませんが、曲がりの角度が10度以上になると病的（側弯症）と考えられています。側弯症を引き起こす原因は様々ですが、先天的な脊椎の奇形が原因で起きるものを先天性側弯症（CS：Congenital Scoliosis）と呼びます。CSの発症頻度は1000出生あたり0.5-1人になります。奇形椎には様々な種類がありますが、その中でも半椎が最も頻度が高いといわれています（図1）。CSは、他の側弯症と比べ進行が早く重症化しやすい側弯症で、外科的な治療が必要

になるケースが多いといわれており、早期診断、早期治療が非常に重要です。

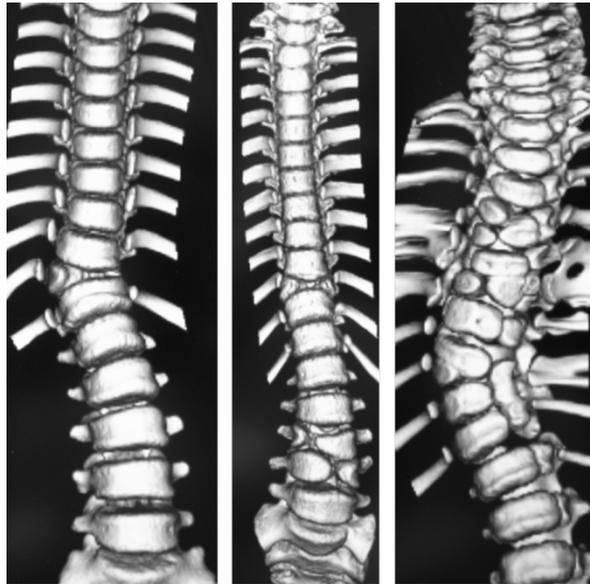


図1 先天性側弯症（3次元CT画像）
奇形椎が1つの症例や多発する症例など多彩な臨床像を示す。

これまでの研究で、様々な遺伝子が脊椎の奇形に関与していると報告されてきましたが、CSの原因遺伝子は見つかっていませんでした。近年、中国の研究グループによって、*TBX6*の機能喪失型変異と、遺伝子の発現を低下させてしまうありふれた3つのSNP（rs2289292、rs3809624、rs3809627）（注5）からなるリスクハプロタイプ（注6）の組み合わせが、CS発症の約10%に関与していると報告されました。

そこで、共同研究グループは、自ら収集した多数の患者サンプルとその臨床情報を解析することで、日本人のCS患者においても*TBX6*がCS発症の原因となり得るかを検証しました。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

共同研究グループは、日本人のCS患者94症例に対し、遺伝子の欠失を検出することができるCopy Number Assay及びMicroarray-CGHを行い*TBX6*の欠失を調べました。また、*TBX6*の遺伝子内に存在する変異を検出するため、サンガー法（注7）を用いて*TBX6*の塩基配列を全てシーケンスしました。その結果、94症例のうち、5症例に*TBX6*を含む約600kbの欠失（16p11.2 microdeletion）を、3症例に*TBX6*遺伝子内に重篤な変異であるナンセンス変異、フレームシフト変異を認めました（図2）。後者の変異はいずれも、これまでに報告されたことのない新規の変異でした。また、この8症例は全例、対立遺伝子に3つのSNPからなるリスクハプロタイプを持っていることが分かりました。これは中国の研究グループが提唱するCSの発症モデルと矛盾しないものでした。頻度については、中国では9.7%であったのに対し、日本では8.6%と、ほぼ同等の頻度で*TBX6*が原因のCSが存在することが明らかになりました。

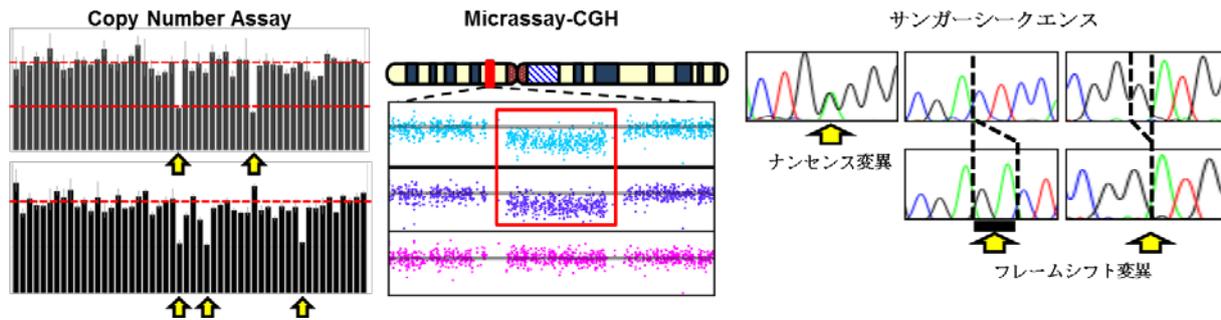


図2 *TBX6*の遺伝子解析結果

左: 5症例(黄色矢印)で欠失を認めた。中央: *TBX6*を含む約600kbの欠失(赤四角)。右: 1症例にナンセンス、2症例にフレームシフト変異を認めた(黄色矢印)。

また、この遺伝子解析により、CSへの影響が少ないと考えられていた複数のミスセンス変異も見つかりました。ミスセンス変異は、前述のナンセンス変異やフレームシフト変異と比較すると、影響が軽微であることが多く、必ずしも疾患を引き起こすとはかぎりません。そこで、これらのミスセンス変異がCSを引き起こすかどうかを調べるために、ルシフェラーゼアッセイを行い遺伝子の発現量を測定しました。その結果、日本人のCSで見つかったミスセンス変異が、機能喪失型の変異であることが分かりました。このことから、*TBX6*が原因のCSは、おそらく10%よりもさらに多いと考えられました。

さらに、CSの表現型(側弯の重症度や奇形椎の種類、数など)と*TBX6*の遺伝型との関連性の評価を行いました。*TBX6*の変異がある症例と、変異がない症例を比較したところ、側弯の重症度や奇形椎の種類、数には明らかな有意差は認めませんでした。しかし、*TBX6*の変異が有害で、下流の遺伝子発現に与える影響が強ければ強いほど、CSの表現型も重症化する傾向が見つかりました。そして、*TBX6*の変異の有害性が非常に強い場合には、CSより重篤な疾患である肋骨癒合を伴う脊椎異骨症(SCD: Spondylocostal dysostosis)の臨床像を呈することを発見しました。すなわち、CSとSCDは異なる疾患群ではなく、*TBX6*の変異によって発症する一連の疾患群である可能性が示唆されました。

今回、東アジア人のCSの10%が*TBX6*の変異を原因とするものであることを明らかにしたことで、臨床の現場に*TBX6*の遺伝子検査が導入され、CSの早期発見、早期治療、予後予測などが可能になることが期待されます。

3. 論文

英文タイトル : Compound Heterozygosity for Null Mutations and a Common Hypomorphic Risk Haplotype in *TBX6* Causes Congenital Scoliosis.

タイトル和訳 : *TBX6*の機能喪失変異とリスクハプロタイプのヘテロ接合性が先天性側弯症を引き起こす

著者名 : 武田和樹、黄郁代、川上紀明、飯田有俊、中島正宏、小倉洋二、今川英里、三宅紀子、松本直通、安彦行人、須藤英毅、小谷俊明、日本早期発症側弯症研究グループ、中村雅也、松本守雄、渡辺航太、池川志郎

掲載誌 : *Human Mutation*

DOI: 10.1002/humu.23168.

【用語解説】

(注 1) ナンセンス変異：遺伝子を構成している塩基配列は、3 個の塩基の並びによって、1 種類のアミノ酸を意味します。この塩基 3 つの暗号をコドンといい、コドンの並び順によってアミノ酸の結合の順番も変わり、様々な種類のタンパク質が合成されます。コドンの中には終止コドンというアミノ酸の合成をストップさせるコドンがあり、ナンセンス変異は、1 つの塩基が他の塩基に変わってしまい、本来はアミノ酸を意味していたものが、終止コドンに変わってしまったものをいいます。変異を起こした場所で、アミノ酸の合成がストップし短い異常なタンパク質ができてしまうため、非常に影響の大きい変異といわれています。

(注 2) フレームシフト変異：塩基の欠失や挿入が起こることで、コドンの三つ組の枠がずれてしまい、全く異なる異常なタンパク質が合成されてしまう変異です。上記のナンセンス変異と並び、非常に影響の大きい変異といわれています。

(注 3) ルシフェラーゼアッセイ：ホタルなどの発光を触媒する酵素であるルシフェラーゼ遺伝子を利用して、発光の強度を測定することで、遺伝子の発現量を測定する実験法です。

(注 4) ミスセンス変異：ある 1 つの塩基が他の塩基に変わってしまい、アミノ酸が別のアミノ酸に置き換わってしまうものをいいます。置き換わるアミノ酸は、塩基が変わったコドンのみなので、一般的には影響は軽微であるといわれています。

(注 5) 一塩基多型 (SNP: Single Nucleotide Polymorphism)：ヒトゲノムは 30 億塩基対の DNA からなるとされ、個々人を比較するとそのうちの 0.1%の塩基配列の違いがあると見られており、これを遺伝子多型といいます。遺伝子多型のうち 1 つの塩基が、他の塩基に変わるものを一塩基多型と称します。遺伝子多型の多くは SNP です。そのタイプにより遺伝子をもとに体内で作られる酵素などのタンパク質の働きが微妙に変化し、病気のかかりやすさや医薬品への反応に変化が生じます。

(注 6) リスクハプロタイプ：ヒトは、父親と母親からそれぞれ 1 つずつ染色体を受け継いでいます。1 つの染色体上における、複数の遺伝子多型の組み合わせのことをハプロタイプといいます。TBX6 の場合、3 つの遺伝子多型を SNP として特定の組み合わせで持っている、遺伝子発現を大きく低下させました。これをリスクハプロタイプと呼びます。

(注 7) サンガーシーケンス (サンガー法)：DNA を構成する塩基の結合順序 (塩基配列) を決定する方法です。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 整形外科学教室
専任講師 渡辺航太 (わたなべ こおた)
TEL:03-5363-3812 FAX 03-3353-6597
E-mail: watakota@gmail.com
<http://www.keio-ortho.jp/>

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学
信濃町キャンパス総務課:鈴木・吉岡
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL 03-5363-3611 FAX 03-5363-3612
E-mail: med-koho@adst.keio.ac.jp
<http://www.med.keio.ac.jp/>
※本リリースのカラー版をご希望の方は上記までご連絡ください。