

平成 26 年 10 月 20 日

## 日本人四肢形成不全(裂手裂足症および類縁疾患)の原因を解明

### <概要>

浜松医科大学小児科学講座 緒方勤教授のグループは、理化学研究所・骨関節疾患研究チーム（池川志郎チームリーダー）他との共同研究で、日本人特有の四肢形成不全（裂手裂足症および類縁疾患）の発症原因を発見しました。これにより、四肢形成不全の遺伝的原因の解明が進展し、治療法の開発や遺伝子診断・遺伝カウンセリングの向上に繋がると期待されます。

この成果は、BioMed Central から出版される「Orphanet Journal of Rare Diseases（希少疾患専門誌）」に、[日本時間 10 月 22 日（水）に公表されます。](#)

### <研究の背景>

裂手裂足症およびその類縁疾患（裂手裂足症＋脛骨欠損症、裂手裂足症＋大腿骨異常症）は、代表的な四肢形成不全症です。この疾患は、従来から遺伝形式が判然としないことから、環境因子の関与が大きいと考えられ、遺伝的原因の解明はほとんど進んでいませんでした。

今回、日本人裂手裂足症およびその類縁疾患 51 家系中 27 家系において、*BHLHA9* という遺伝子を含む完全に同一な領域のコピー数増加が同定され、本邦における遺伝子診断・遺伝カウンセリングの向上や、疾患成立機序の解明ならびに新規治療法の開発が進むと期待されます。

### <研究の成果>

今回、緒方教授を中心とする研究グループは、日本人裂手裂足症およびその類縁疾患を有する 51 家系において遺伝子・ゲノム解析を進め、以下のことを明らかとしました。

1. *BHLHA9* という肢芽（将来四肢となる原器）で発現している遺伝子を含む約 200 kb のコピー数増加（duplication/triplication）を、裂手裂足症、裂手裂足症＋脛骨欠損症、裂手裂足症＋大腿骨異常症において同定しました。このコピー数増加は、解析した 51 家計中 27 家系という高頻度で認められました。
2. このコピー数増加は、27 家系の裂手裂足症およびその類縁疾患を有する 68 人全例で見いだされたのみならず、家系内の症状のない 47 人中 22 人においても同定され、さらには、一般集団 1000 人中 2 人においても認められました（27/51 vs. 2/1,000,  $P = 3.5 \times 10^{-37}$ ）。
3. コピー数増加（duplication/triplication）の領域は全例において同一でした。そして融合点のゲノム構造から、このコピー数増加は、FoSTeE/MBIR というゲノム複製時のエラーで生じていると推測されます。
4. 一方、領域内のゲノム構造は多様でした。したがって、日本人のある祖先の一人において *BHLHA9* を含む重複が生じ、主に表現型正常の保因者を介して領域内ゲノム構造の多様性を獲得しながら日本全体に広がり、コピー数増加に加えて、ある特定の遺伝的・環境的背景を有する個体で裂手裂足症およびその類縁疾患を招いていると推測されます。

### <今後の展開>

今回の研究により、*BHLHA9* のコピー数増加が裂手裂足症およびその類縁疾患の発症に大きく関わっていることが明らかとなりました。さらに、研究グループは、新規裂手裂足症発症候補遺伝子を同定し、この遺伝子が上記の *BHLHA9* と関連すること、また、*BHLHA9* が四肢形成のみならず外性器形成にも関与する可能性を見出しています。研究グループは、さらに、*FGFR1* という遺伝子の変異が裂手裂足症と性腺刺激ホルモン欠損を生じることや裂手

裂足症患者において新規コピー数変化が存在することも見出しています。これら一連の研究により、今後、裂手裂足症およびその類縁疾患発症にかかわる遺伝的背景の全体像が明確になってくると考えられます。

### <発表雑誌>

Orphanet Journal of Rare Diseases (希少疾患専門誌)

### <論文タイトル>

Japanese founder duplications/triplications involving *BHLHA9* are associated with split-hand/foot malformation with or without long bone deficiency and Gollop-Wolfgang complex

### <著者>

Eiko Nagata, Hiroki Kano, Fumiko Kato, Rie Yamaguchi, Shinichi Nakashima, Shinichiro Takayama, Rika Kosaki, Hidefumi Tonoki, Seiji Mizuno, Satoshi Watanabe, Koh-ichiro Yoshiura, Tomoki Kosho, Tomonobu Hasegawa, Mamori Kimizuka, Atsushi Suzuki, Kenji Shimizu, Hirofumi Ohashi, Nobuhiko Haga, Hironao Numabe, Emiko Horii, Toshiro Nagai, Hiroshi Yoshihashi, Gen Nishimura, Tatsushi Toda, Shuji Takada, Shigetoshi Yokoyama, Hiroshi Asahara, Shinichiro Sano, Maki Fukami, Shiro Ikegawa, Tsutomu Ogata

### <研究グループ>

本研究は、浜松医科大学小児科学講座（緒方勤教授）と理化学研究所・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）、および国内多施設との共同研究で、新学術領域研究の助成により実施した成果です。

### <報道解禁日時>

日本時間 10月22日（水）

### <本件に関するお問い合わせ先>

浜松医科大学 小児科学講座 （〒431-3192 浜松市東区半田山 1-20-1）  
教授 緒方 勤

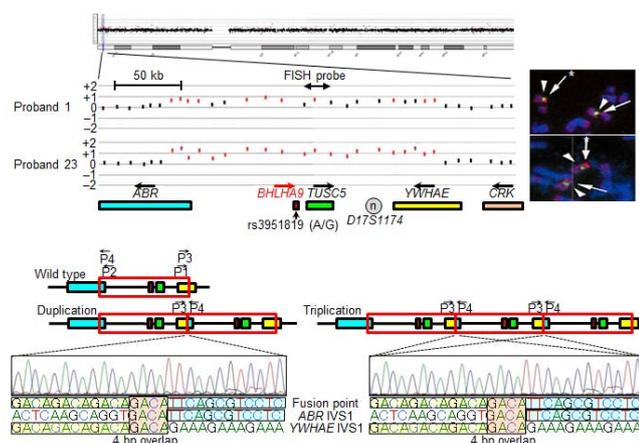
Tel: 053-435-2312 / Fax: 053-435-2312

E-mail: [tomogata@hama-med.ac.jp](mailto:tomogata@hama-med.ac.jp)

### <参考図>



裂手裂足症



BHLHA9 のコピー数増加