

取扱注意	
解禁	テレビ・ラジオ・通信社・インターネット
	新聞

平成 31 年 4 月 8 日

胎生致死とされていた生殖細胞由来機能亢進型 *GNAS* 遺伝子異常を世界で初めて発見

<概要>

浜松医科大学の緒方勤小児科学教授および才津浩智医化学教授らのグループと国立成育医療研究センター分子内分泌研究部の深見真紀部長および宮戸真美上席研究員らのグループは、世界初となる *GNAS* 遺伝子の生殖細胞由来機能亢進変異を尿排泄障害を有する日本人 2 家系において同定しました。これによって、新たな遺伝性腎疾患が樹立されました。

<研究の背景>

GNAS-Gsα は、膨大な数で存在する G タンパク質共役型受容体 (GPCR) の細胞内シグナル伝達を担う分子です。その生殖細胞由来機能低下変異は、母由来のときには偽性副甲状腺機能低下症を父由来のときには偽性偽性副甲状腺機能低下症を生じ、一方、体細胞由来機能亢進変異は、皮膚カフェオレ斑、線維性骨異形成症、ゴナドトロピン非依存性思春期早発症を三主徴とするマッキューン・オルブライト症候群 (MAS) を招きます。しかし、その生殖細胞由来機能亢進変異は、その報告が皆無であり、MAS の重篤さと併せて、胎生致死とされていました。

<研究の成果>

私たちは、世界で初めて *GNAS-Gsα* の生殖細胞由来機能亢進変異を尿排泄障害 (抗利尿不適合性腎症候群 NSAID) の 2 家系で発見しました。これは、従来の *GNAS-Gsα* 生殖細胞由来機能亢進変異が胎生致死であるという概念を覆し、新しい遺伝性腎疾患を樹立する成果です。さらに、抗利尿不適合性腎症候群が、GPCR の 1 つである V2 受容体 (抗利尿ホルモン受容体) の機能亢進変異以外の原因で発症することも明らかとなりました。

<今後の展開>

この発見では、(1) 世界初の *GNAS-Gsα* 生殖細胞由来機能亢進変異を同定したこと、(2) GPCR の中における機能亢進に対する感受性差異を示したこと、(3) 抗利尿不適

合性腎症候群 NSAID の遺伝的異質性を証明したこと、(4)新たな遺伝性腎疾患を樹立したことが特筆されます。そして、ヒトにおいて膨大な数で存在する GPCR 研究が加速し、将来の治療に繋がると期待されます。

<発表雑誌>

Journal of the American Society of Nephrology

<論文タイトル>

Germline-Derived Gain-of-Function Variants of $G_s \alpha$ -Coding *GNAS* Gene Identified in Nephrogenic Syndrome of Inappropriate Antidiuresis

<著者>

Mami Miyado, Maki Fukami, Shuji Takada, Miho Terao, Kazuhiko Nakabayashi, Kenichiro Hata, Yoichi Matsubara, Yoko Tanaka, Goro Sasaki, Keisuke Nagasaki, Masaaki Shiina, Kazuhiro Ogata, Youhei Masunaga, Hiroto Saito and Tsutomu Ogata

<研究グループ>

浜松医科大学グループ：緒方勤、才津浩智、増永陽平

国立成育医療研究センターグループ：深見真紀、宮戸真美、高田修二、中林一彦、秦健一郎、松原洋一

横浜市立大学：緒方一博、椎名雅明

東京歯科大学市川総合病院：田中葉子、佐々木悟朗

新潟大学：長崎啓祐

<報道解禁日時>

2019年4月8日米国東部時間17時（日本時間4月9日7時）

<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

<参考図>

