

報道関係者各位

2025年9月16日

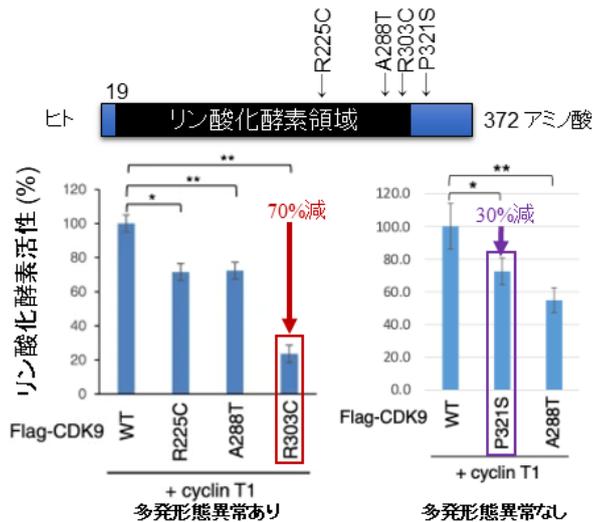
国立成育医療研究センター
国立大学法人浜松医科大学
国立大学法人大阪大学

多発形態異常発症の有無に影響する 網膜ジストロフィー原因遺伝子 *CDK9* バリエントを同定

国立成育医療研究センター（所在地：東京都世田谷区大蔵、理事長：五十嵐隆）仁科幸子眼科診療部長、吉田朋世眼科医員、深見真紀研究所副所長、黒澤健司副病院長、浜松医科大学医学部附属病院眼科 鳥居薫子助教、医化学講座 才津浩智教授、眼科学講座 堀田喜裕教授（研究当時、現：名誉教授）、大阪大学微生物病研究所 石谷閑特任助教、石谷太教授、慶應義塾大学医学部 小崎健次郎教授らは、CHARGE 症候群¹に似た多発形態異常を伴う網膜ジストロフィー²と、多発形態異常を伴わない網膜ジストロフィーの原因遺伝子の同定と、それらの特性の解明に取り組みました。

その結果、いずれも遺伝子発現制御に必須であるリン酸化酵素³をコードする *CDK9* 遺伝子バリエント⁴が原因である可能性を見出しました。また、*CDK9* のリン酸化酵素活性の低下の程度が多発形態異常発症の有無を決定することも明らかにしました。*CDK9* のリン酸化酵素活性が、通常の *CDK9* と比較して、70%程度低下するバリエントの場合は多発形態異常発症を伴い、30%程度の低下に留まるバリエントの場合は多発形態異常発症を伴わないことを明らかにしました。この結果は *CDK9* 遺伝子関連疾患の理解を深めるうえで重要な研究成果となります。

本研究成果は、J Hum Genet. 2021（第1報）の発展的続報であり、J Hum Genet. 2025 に掲載されました。



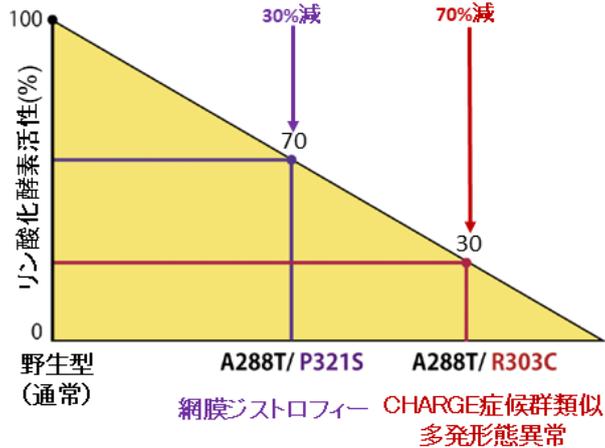
【図1：CDK9 バリエントのリン酸化能と病態の対応】

¹ CHARGE 症候群とは、遺伝子変異により、眼異常、心疾患、後鼻孔閉鎖、成長障害、外陰部低形成、難聴など多系統の先天異常を伴う疾患です。

² 網膜ジストロフィーとは、遺伝子の変異によって網膜の機能が徐々に低下する進行性の病気です。

³ リン酸化酵素とは、リン酸供与体からリン酸基を別の分子（基質）に転移させる酵素の総称です。

⁴ バリエントとは、遺伝子にみられる変化のことです。ヒトが生まれつき有している遺伝子には個人個人でばらつきがあり、病気を引き起こすことのない遺伝子変化が多数存在します。病気を起こすかどうかは別として、遺伝子の変化をすべてバリエントと呼んでいます。



【図2：リン酸化酵素活性の低下】

【プレスリリースのポイント】

- *CDK9* 遺伝子バリエーションは、新たな先天異常症候群の原因であることが明らかになりました。
- 本症候群には、多彩な眼先天異常に加え、CHARGE 症候群に似た多発形態異常の発症がある場合とない場合があることが明らかになりました。
- CHARGE 症候群に似た多発形態異常の発症の有無は、*CDK9* バリエーションのリン酸化酵素活性の低下の程度に応じていることが明らかになりました。

【背景・目的】

乳幼児の重症眼疾患の中には、先天白内障や先天緑内障など、早期発見・早期手術によって良好な視機能が発達する疾患があります。一方、依然として治療法が確立していない難病もあり、1歳までに発症するレーバー先天黒内障や2～6歳で発症する早発型網膜ジストロフィーなどが代表疾患です。これらは小児にきわめて重篤な進行性の視覚障害をきたす疾患群で、その病態解明が課題となっています。一部の確立している治療は小児期に行うほど網膜感度の上昇が期待できますが、治療の適応となるのは、ごくわずかな患者さんだけです。私たちは網膜ジストロフィーをはじめ、乳幼児期に発症する視覚難病の早期診断と遺伝子治療などの開発を目指した研究を続けており、今回の研究はその一環となります。

【研究概要】

患者さんと両親を対象に末梢血を採取し、DNAを抽出し、患者さんと両親の全エクソームシーケンシング⁵による原因遺伝子の同定を行いました。また、検出された遺伝子バリエーションをサンガー法で確認しました。CHARGE 症候群に似た多発形態異常を伴う網膜ジストロフィーでは、*CDK9*A288T/R303C バリエーションが同定されました（第1報）。一方、多発形態異常を伴わない網膜ジストロフィーでは、*CDK9*A288T/P321S バリエーションが同定され

⁵ 全エクソームシーケンシングとは、ゲノムの中でタンパク質をコードする領域である「エクソン」のみを効率的に読み取るDNA解析技術のこと。疾患関連変異の約85%がこの領域に存在しています。

ました（第2報）。通常のCDK9のリン酸化酵素活性に比較して、A288T/R303Cバリエーションは約70%低下、A288T/P321Sは約30%低下していました。すなわち、リン酸化酵素活性の低下の程度に応じて、CHARGE症候群に似た多発形態異常の有無が決定されることが示唆されました（第2報）。

【発表論文情報】

掲載誌：① Journal of Human Genetics

(DOI : 10.1038/s10038-021-00909-x)

② Journal of Human Genetics

(DOI : 10.1038/s10038-025-01395-1)

タイトル：① Biallelic *CDK9* variants as a cause of a new multiple-malformation syndrome with retinal dystrophy mimicking the CHARGE syndrome

② Novel biallelic *CDK9* variants are associated with retinal dystrophy without CHARGE-like malformation syndrome

執筆者：① Sachiko Nishina⁽¹⁾, Katsuhiko Hosono⁽²⁾, Shizuka Ishitani⁽³⁾, Kenjiro Kosaki⁽⁴⁾, Tadashi Yokoi⁽¹⁾, Tomoyo Yoshida⁽¹⁾, Kaoru Tomita⁽⁵⁾, Maki Fukami⁽¹⁾, Hiroto Saito⁽²⁾, Tsutomu Ogata⁽²⁾, Tohru Ishitani⁽³⁾, Yoshihiro Hotta⁽²⁾, Noriyuki Azuma⁽¹⁾

② Sachiko Nishina⁽¹⁾, Kaoruko Torii⁽²⁾, Shizuka Ishitani⁽³⁾, Tomoyo Yoshida⁽¹⁾, Maki Fukami⁽¹⁾, Kenji Kurosawa⁽¹⁾, Kenjiro Kosaki⁽⁴⁾, Hiroto Saito⁽²⁾, Tohru Ishitani⁽³⁾ and Yoshihiro Hotta⁽²⁾

所属：(1) 国立成育医療研究センター

(2) 浜松医科大学医学部

(3) 大阪大学微生物病研究所

(4) 慶應義塾大学医学部

(5) 平和眼科

【特記事項】

本研究は厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）23FC1055, 23FC1052 日本学術振興会（科研費）23K09041 によるサポートを受けています。

【問い合わせ先】

国立成育医療研究センター 企画戦略局 広報企画室 神田・村上
電話：03-3416-0181（代表） E-mail: koho@ncchd.go.jp

国立大学法人浜松医科大学 総務課広報室 広報・基金係 杉山・源馬
電話：053-435-2151 E-mail: koho@hama-med.ac.jp

国立大学法人大阪大学微生物病研究所 企画広報推進室
電話：06-6879-8357 E-mail: biken-pr@biken.osaka-u.ac.jp