

2019年 4月 22日

再生医学・再生医療の先端融合的共同研究拠点
平成30年度共同研究報告書

京都大学ウイルス・再生医科学研究所長 殿

研究代表者（申請者）

所属：理化学研究所・生命医科学研究センター・
骨関節疾患研究チーム

職名：チームリーダー

氏名：池川 志郎

下記のとおり共同研究課題の実施結果について報告します。

記

1. 研究課題： 大規模ゲノム解析を出発点とする脊椎の形成機構と側彎症の分子病態の解明
2. ウイルス・再生医科学研究所共同研究者：
3. 研究期間：平成30年4月1日～平成31年3月31日
4. 研究経過及び研究成果：

インフォームドコンセントのもと、詳細な臨床情報・画像情報とともに、先天性側彎症 (congenital scoliosis: CS)、脊椎肋骨異形成症 (spondylo-costal dysostosis: SCDO) などの脊椎の形成異常症の検体（末梢血あるいは皮膚組織）を収集した。得られた検体よりゲノム DNA を抽出し、全 exome 解析を含む大規模ゲノム解析により、遺伝子変異を探索した。その結果、脊椎の発生に関与する遺伝子 *TBX6* の劣性遺伝子変異を 10 例の CS、1 例の SCDO に同定した (Otomo *et al.* J Med Genet 2019)。 *TBX6* 変異が発見された患者のひとりの株化リンパ球より iPS 細胞を樹立し、沿軸中胚葉から未分節体節へと誘導し、その過程におけるオシレーションの異常を検索したところ、 *TBX6* 遺伝子の発現低下により、その下流遺伝子の発現が低下していることがわかった (Otomo *et al.* J Med Genet 2019)。

次に *TBX6* の変異のない例に対して全 exome 解析を行い、1 例の CS (Takeda *et al.* Mol Genet Genomic Med 2018)、1 例の SCD (Otomo *et al.* J Hum Genet 2019) に *LNFG* 遺伝子の劣性遺伝子変異をみつけた。SCD での *LNFG* 遺伝子の変異の報告は、世界で 2 例目、

CS での *LNFG* 遺伝子の変異の報告は世界で初めてである。*LNFG* 遺伝子のコードするタンパクの糖転移酵素活性が変異タンパクで低下していることを証明した (Otomo *et al.* J Hum Genet 2019)。

5. 研究成果の公表

発表論文リスト (掲載予定、プレプリントを含む。準備中も可)、

1. Takeda K, Kou I, Mizumoto S, Yamada S, Kawakami N, Nakajima M, Otomo N, Ogura Y, Miyake N, Matsumoto N, Kotani T, Sudo H, Yonezawa I, Uno K, Taneichi H, Watanabe K, Shigematsu H, Sugawara R, Taniguchi Y, Minami S, Nakamura M, Matsumoto M; Japan Early Onset Scoliosis Research Group, Watanabe K, Ikegawa S. Screening of known disease genes in congenital scoliosis. *Mol Genet Genomic Med.* 6(6):966-974, 2018.
2. Otomo N, Mizumoto S, Lu HF, Takeda K, Campos-Xavier B, Mittaz-Crettol L, Guo L, Takikawa K, Nakamura M, Yamada S, Matsumoto M, Watanabe K, Ikegawa S. Identification of novel *LFNG* mutations in spondylocostal dysostosis. *J Hum Genet*, 64(3):261-264, 2019.
3. Otomo N, Takeda K, Kawai S, Kou I, Guo L, Osawa M, Alev C, Kawakami N, Miyake N, Matsumoto N, Yasuhiko Y, Kotani T, Suzuki T, Uno K, Sudo H, Inami S, Taneichi H, Shigematsu H, Watanabe K, Yonezawa I, Sugawara R, Taniguchi Y, Minami S, Kaneko K, Nakamura M, Matsumoto M, Toguchida J, Watanabe K, Ikegawa S. Bi-allelic loss of function variants of *TBX6* causes a spectrum of malformation of spine and rib including congenital scoliosis and spondylocostal dysostosis. *J Med Genet (in press)*

学会発表

国内

1. 病気と遺伝：これからの医学・医療を理解するための基礎知識, 池川志郎, 愛媛大特別講義, 2018.10.04.
2. 整形外科領域のゲノム医療, 第 33 回日本整形外科学会基礎学術集会, 2018.10.12.
3. ゲノム解析の基礎知識 (教育研修講演), 池川志郎, 第 33 回日本整形外科学会基礎学術集会, 2018.10.12.
4. ゲノム医療の現状と課題：パーソナルゲノム時代に取り残されないためのゲノム医学の基礎知識, 池川志郎, 愛媛大学医学部・理化学研究所生命医学研究センター研究交流講演会 医学研究とゲノムの話, 2018.12.03.
5. 病気と遺伝：これからの医学・医療を理解するための基礎知識, 池川志郎, 広島大学歯学部特別講義. 2018.12.06.
6. 骨・関節疾患のゲノム解析, 池川志郎, 第 31 回骨・関節疾患シンポジウム, 2019.01.26.
7. 小児整形外科領域のゲノム解析, 池川志郎, 第 3 回北海道小児整形外科学研究会,

2019.02.16.

国外

1. Natural history and etiology of spine disorders, 口頭, 池川志郎, The International Consortium for Spinal Genetics Development and Disease Conference meeting in Shenzhen, Apr.6. 2018.
2. Extension of genome-wide association study of adolescent idiopathic scoliosis, 口頭, 池川志郎, "The International Consortium for Spinal Genetics Development and Disease Conference meeting in Guangzhou", Apr.8,2018.
3. Genomic Study of Skeletal Dysplasia, 口頭, 池川志郎, 二国間交流事業, Jun.29, 2018.
4. Genetic study of bone and joint diseases, 口頭, 池川志郎, 中国医学科学院基础医学研究所セミナー, Sep. 3.2018.

特許取得等

なし