

2020年 4月 9日

再生医学・再生医療の先端融合的共同研究拠点
2019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：戸口田 淳也

3. 研究期間：2019年4月1日～2020年3月31日

4. 研究経過及び研究成果：

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・画像情報とともに収集した。得られた検体よりゲノムDNAを抽出し、全exome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* の両アレルの遺伝子変異をCS、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戸口田研究室で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）。

戸口田研究室でのヒト人工多能性幹細胞（iPS）細胞を段階的に誘導する手法の開発、脊椎の発生を試験管内（*in vitro*）で再現するモデルの確立（Matsuda *et al.* Nature 2020）のために、SCDOの大規模シーケンス解析を行った。

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）、学会発表、特許取得等

1. 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* 56(9):622-628, 2019.
2. Matsuda M, Yamanaka Y, Uemura M, Osawa M, Saito MK, Nagahashi A, Nishio M, Guo L, Ikegawa S, Sakurai S, Kihara S, Maurissen TL, Nakamura M, Matsumoto T, Yoshitomi H, Ikeya M, Kawakami N, Yamamoto T, Woltjen K, Ebisuya M, Toguchida J, Alev C. Recapitulating the human segmentation clock with pluripotent stem cells. *Nature* 580(7801):124-129, 2020.

学会発表

国内

1. ヒトゲノム解析の基礎知識：パーソナルゲノム時代に取り残されないために，池川志郎，北里大学薬学研究科大学院 特別講義，2019.05.09.
2. 骨系統疾患のゲノム解析，池川志郎，*New Insights of Molecular Genetics on Growth Disorders*, 2019. 06.29.
3. ゲノム医療について，池川志郎，第46回 難病患者・障害者と家族の全道集会 2019.08.03.
4. 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. 愛媛大特別講義，池川志郎，2019.10.03.
5. 疾患の診断と治療に向けた大規模多次元データによるゲノム解析 —整形外科疾患を例に，池川志郎，理研イブニングセミナー，2020.01.15.

国外

1. Genetic study of skeletal dysplasia, 口頭，池川志郎，APSS-APPOS 2019, Apr 4, 2019.
2. Genomic Study of Bone and Joint Diseases-Study of Genetic Disease in the Genome Sequencing Era, 口頭，池川志郎，台北医科大学薬学部特別講義 (Master program for Clinical Pharmacogenetics and Pharmacoproteomics), Jul 4, 2019.
3. Bi-allelic Loss of Function of Segmentation Clock Genes, *TBX6* and *LFNG* Causes a Spectrum of Malformation of Spine, including Congenital Scoliosis and Spondylo-Costal Dysostosis, 口頭，池川志郎，14th ISDS meeting, Oslo, Norway, Sep 14, 2019.
4. Genomic study of skeletal dysplasia in the personal genome sequence era, 口頭，池川志郎，4th National Pediatric Genetics Congress, Sep 25, 2019.
5. Genomic study of Diseases in the Genome Sequencing Era, 口頭，池川志郎，中国医学科学院基礎研究所セミナー，Dec. 2, 2019.

6. Genomic study of Diseases in the Genome Sequencing Era, 口頭, 池川志郎, 北京協和医学院病院骨科セミナー, Dec. 3, 2019.

特許取得等
なし