

報道関係各位

2021年3月18日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「 動原体構成要素の *NUF2* 遺伝子は小頭症及び低身長の新規原因遺伝子となる 」 — 15年間にわたる診断未確定の先天異常症のゲノム解析研究から得られた成果 —

【ポイント】

- 小頭症^{※1} 及び低身長を呈する男児において、トリオ全エクソーム解析から、*de novo*^{※2} で生じた *NUF2* 遺伝子のミスセンス変異^{※3} が検出されました。
- *NUF2* は動原体^{※4} の NDC80 複合体の構成要素であり、NDC80 とヘテロ二量体を形成し、細胞分裂において重要な役割を果たします。
- 患児由来のリンパ芽球細胞株を用いた解析の結果、患児に見出されたミスセンス変異により *NUF2* ならびに NDC80 のタンパク質量の低下、染色体異数性、小核形成の増加、紡錘体の異常が認められました。
- 本研究により、小頭症及び低身長の原因となる新規候補遺伝子を同定することができました。

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・分子細胞遺伝分野の Daniela Tiaki Uehara (ダニエラ・チアキ・ウエハラ) 特任助教、稲澤譲治教授と熊本大学附属病院・新生児学寄付講座の三淵浩特任教授らの研究グループは、2005年から全国 23 の小児医療施設とコンソーシアムを形成し、診断未確定の多発奇形 (multiple congenital anomalies; MCA) を伴う発達遅滞 (intellectual disability; ID) 645 症例を対象として、原因遺伝子の探索のために詳細なゲノム解析に取り組んできました。その結果、今回、1 症例において小頭症及び低身長の新規原因遺伝子を同定しました。この研究成果は、文部科学省科学研究費補助金若手研究 (B) (17K17693) および東京医科歯科大学・難治疾患研究所・難治疾患共同研究拠点の支援のもと遂行され、国際科学雑誌 *Human Genetics* (ヒューマン・ジェネティクス) に、2021年3月15日にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

研究グループは、2005年から全国 23 の小児医療施設とコンソーシアムを形成し、診断未確定の多発奇形 (multiple congenital anomalies; MCA) を伴う発達遅滞 (intellectual disability; ID) 645 症例を対象として、その原因の探索を行ってきました。その結果、これまでに、24% (155/645) に病因性のコピー数変化 (copy number variant; CNV) を検出し (Hayashi S et al., *J Hum Genet.* 2011; Uehara DT et al., *J Hum Genet.* 2016)、次に、病因性 CNV が陰性の 104 症例を対象に、既に ID/MCA の原因遺伝子と報告されている 75 種類を含むカスタムパネルを用いた遺伝子変異解析を行い、19% (20/104) に病因性と判断される点変異 (single nucleotide variant;

SNV)を検出しました。今回、カスタムパネル解析で陰性の6症例を対象にした全エクソームのトリオ解析^{※5}を行い、小頭症及び低身長の新規原因遺伝子として、動原体の構成要素である *NUF2* 遺伝子を同定しました。

【研究成果の概要】

小頭症、低身長、両側声帯麻痺、耳介低位、心房中隔欠損症などを呈する14歳の男児において、トリオ全エクソーム解析から、*de novo* で生じた *NUF2* 遺伝子のヘテロ接合性ミスセンス変異(c.371T>G, p.Ile124Ser)を同定しました。*NUF2* (*NUF2* component of NDC80 kinetochore complex)は、動原体のヘテロ四量体であるNDC80複合体(*NUF2*、NDC80、SPC24、SPC25)のタンパク質構成要素の一つをコードする遺伝子です。特に、*NUF2* はNDC80と複合体を形成し、微小管と直接に結合することにより染色体分裂および紡錘体形成チェックポイントを制御します。Ile124アミノ酸残基は、*NUF2* のN末端のcalponin homology(CH)ドメインに局在し、NDC80のCHドメインと相互作用します。p.Ile124Ser変異は、*NUF2* のCHドメインで疎水性相互作用の喪失を引き起こし、NDC80-*NUF2* 複合体の安定性を阻害すると予測されました。患児由来の不死化リンパ芽球細胞株を用いた *in vitro* 実験より、*NUF2* 及びNDC80の両タンパク質量の低下が確認されました。また、*NUF2* とNDC80の減少により、患児由来の細胞では染色体異数性、小核形成の増加、細胞増殖の遅延、紡錘体の異常などが認められました(図1)。それらの異常は、胎児脳の発達において小頭症の発症に関連している可能性が示唆されました。

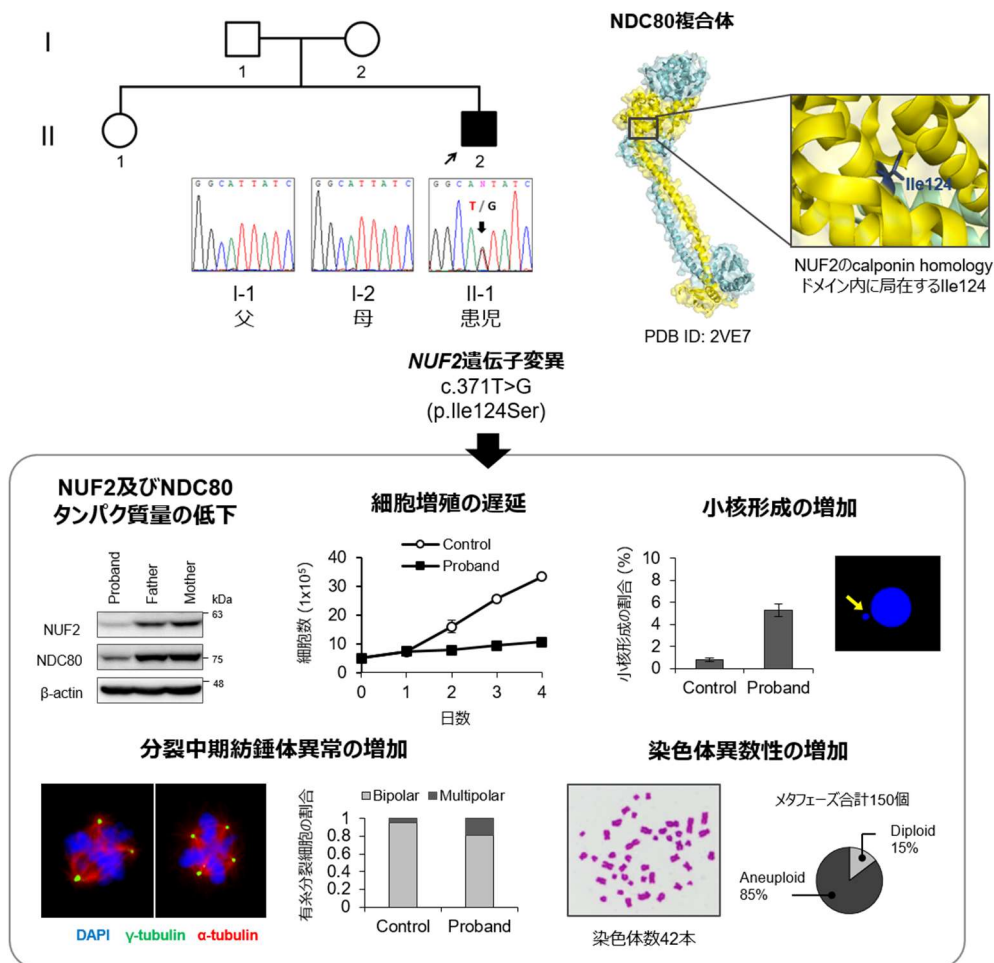


図1. *NUF2* 遺伝子変異による患児由来のリンパ芽球細胞株で認めた異常

【研究成果の意義】

長らく診断未確定の状態であった本症例において、多種のゲノム解析方法を用いた変異スクリーニングの結果、小頭症及び低身長の新規原因遺伝子の *NUF2* を同定することができました(図 2)。本研究の結果より、*NUF2* における変異が NDC80-*NUF2* 複合体の相互制御に重要な影響を及ぼすことが明らかになりました。さらに、NDC80 複合体を構成する遺伝子の病理性変異は、本報告が初めての例となります。本研究は患者と家族の十数年間の長期にわたる協力のおかげでもあります。原因が明らかになったことによって、患者の今後のライフステージにおいても、有用なアドバイスが可能となりました。さらに今後、*NUF2* 変異を持つ追加の症例が集積されることにより、小頭症との病態関連性や発症機構がより詳細に明らかにされ、適切な医療、福祉、教育に寄与することが期待されます。

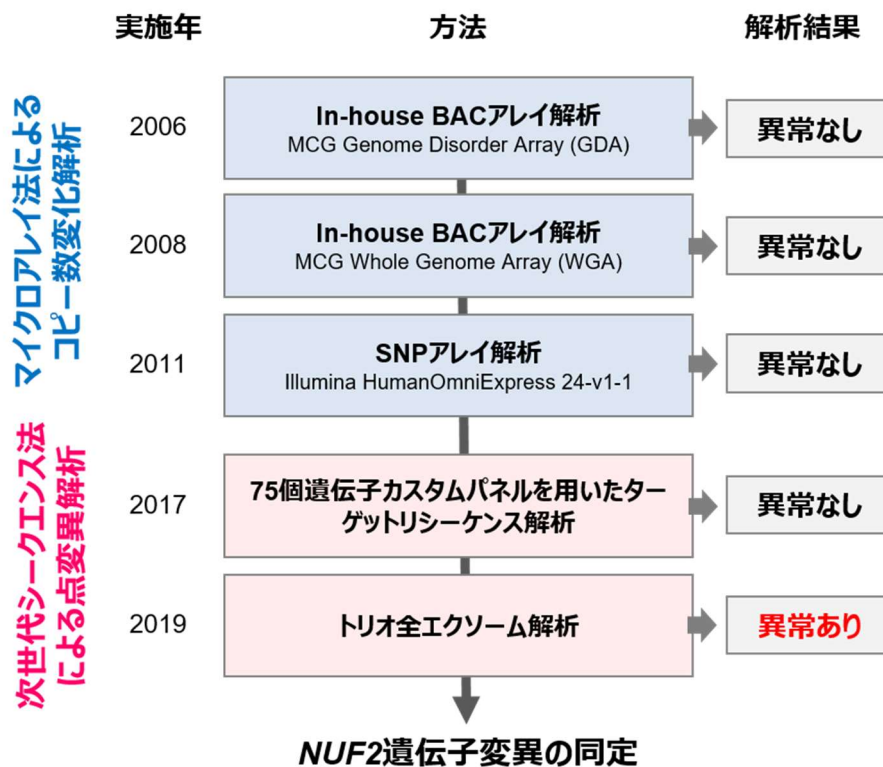


図2. 13年間で実施された本症例における変異スクリーニングの足跡

【用語解説】

※¹ 小頭症: 頭囲(occipitofrontal circumference; OFC)が、年齢性別の平均値より標準偏差の2倍以上小さいことと定義されている。

※² *De novo* 変異: 親から受け継いだ変異ではなく、ある個体において新しく発生した変異。

※³ ミスセンス変異: 置き換わった DNA 塩基が本来のコドンを変えてしまうため、合成されるタンパク質のアミノ酸残基が変わってしまう変異である。

※⁴ 動原体: セントロメア DNA に形成される巨大なタンパク質複合体であり、分裂期において染色体と紡錘体微小管をつなぐ役割を果たす。

※⁵ トリオ解析: 親子(発端者とその両親)の計3名の遺伝子を解析すること。

【論文情報】

掲載誌: Human Genetics

論文タイトル: A missense variant in *NUF2*, a component of the kinetochore NDC80 complex, causes impaired chromosome segregation and aneuploidy associated with microcephaly and short stature

【研究者プロフィール】

Daniela Tiaki Uehara (ダニエラ チアキ ウエハラ)

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

分子細胞遺伝分野 特任助教

・研究領域

人類遺伝学



稲澤 譲治 (イナザワ ジョウジ) Johji Inazawa

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

分子細胞遺伝分野 教授

・研究領域

ゲノム医科学、人類遺伝学、分子腫瘍学



【問い合わせ先】

＜研究に関すること＞

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

分子細胞遺伝分野 氏名 稲澤 譲治 (イナザワ ジョウジ)

TEL: 03-5803-5820 FAX: 03-5803-0244

E-mail: johinaz.cgen@mri.tmd.ac.jp

＜報道に関すること＞

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL: 03-5803-5011 FAX: 03-5803-0272

E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp