



2024年10月、国立大学法人「東京科学大学」が誕生します

プレス通知資料（研究成果）

本件配布先：文部科学記者会、科学記者会、本町記者会

2024年5月22日

国立大学法人東京医科歯科大学

2024年10月、国立大学法人「東京科学大学」が誕生します

「CARD9欠損症の東アジアにおける創始者効果」 — 遺伝病の起源に迫る —

【ポイント】

- 侵襲性真菌感染症を発症した日本人患者2名をCARD9欠損症と同定しました。
- 東アジアのCARD9欠損症患者では、CARD9 c.820dupバリエントが高頻度に同定されることを明らかにしました。
- CARD9 c.820dupバリエントは2000-4000年前に存在した共通の祖先に由来する可能性が高いことをつきとめました。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科小児地域成育医療学講座の金兼 弘和寄附講座教授と発生発達病態学分野の友政 弾大学院生らの研究グループと、韓国の蔚山大学 Asan Medical Center 小児科の Boem Hee Lee 教授らのグループは、湘南藤沢徳洲会病院、千葉大学、広島大学、兵庫県立尼崎総合医療センター、東京薬科大学、東京大学、中国の重慶医科大学、北京大学第一病院、フランスの Necker 病院との共同研究で、東アジアにおけるCARD9欠損症患者の遺伝学的特徴を明らかにしました。この研究は文部科学省科学研究費補助金(22K07887, 22H03041, 22KK0113)ならびにAMED (JP23ek0109623)などの支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 *Journal of Clinical Immunology* に、2024年5月17日にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

CARD9欠損症はCARD9の機能喪失型バリエント^{*1}により発症する常染色体潜性遺伝^{*2}の先天性免疫異常症 (inborn errors of immunity, IEI)^{*3}です。繰り返す表在性真菌感染症に加えて、中枢神経感染などの侵襲性真菌症もしばしば合併します。北アフリカ、中東、中国からの報告が多く、日本、韓国からの報告は3例ずつのみでした。CARD9バリエントの分布も地域的な偏りがあり、c.865C>Tバリエントは北アフリカ、c.208C>Tバリエントはトルコ、c.820dupバリエントは中国からの報告が多く、それぞれ創始者効果^{*4}の可能性が示唆されていました。日本人患者3例、韓国人患者2例の遺伝学的解析をおこない、既報告の中国の症例と併せて、東アジアのCARD9欠損症患者の遺伝学的、臨床的特徴を明らかにしました。



【研究成果の概要】

表在性および侵襲性の *Candida albicans* 感染症に罹患した日本人患者 2 人で CARD9 バリエントを同定し、CARD9 欠損症と診断しました。両患者は、既報告のもう一人の日本人患者と 2 人の韓国人患者と同様に c.820dup バリエントを保有していました。1 塩基多型 (single nucleotide polymorphism, SNP) ※⁵を用いたハプロタイプ※⁶解析により日本人、韓国人、中国人の患者は 10kb のハプロタイプが一致していることが確認されました。さらに、バリエントの起源を推定する解析により、このバリエントが 2000-4000 年前に発生した可能性が高いことをつきとめました。中国人の患者では *Phialophora* 属による黒色菌糸症が多いが、日本と韓国における 5 人の患者は *Phialophora* 感染症には罹患しておらず、この臨床像の違いは環境要因に起因すると考えられました。

【研究成果の意義】

現代の日本人と韓国人の多くが、中国北部を起源とする遺伝学的背景をもつとされています。また、新石器時代後期から青銅器時代に、中国北部から韓国、日本への人の移動に伴い、米や言語は普及していったといわれています。本研究で明らかにしたバリエントの起源は、この時期に矛盾しない結果でした。本研究は人類学、遺伝学、医学分野の横断的研究であり、それぞれの分野に貢献できると期待されます。

【用語解説】

※¹バリエント

DNA の塩基配列の置換、欠失、重複、挿入、逆転などの種類があり、病的意義のあるものを病的バリエントと呼ぶ。

※²常染色体潜性遺伝

常染色体上にある遺伝子にバリエントを一つもつ保因者の両親から、そのバリエントをもつ遺伝子をそれぞれ引き継ぐことで発症する遺伝形式のこと。

※³先天性免疫異常症 (inborn errors of immunity. IEI)

従来原発性免疫不全症と呼ばれていたが、易感染性のみならず、自己免疫疾患や悪性腫瘍の合併も多くみられることから、疾患概念の変化とともに用語も変更されるようになり、500 近くの原因遺伝子が知られている。

※⁴創始者効果

ある特定の集団で、集団の創始者の遺伝学的な特徴が高頻度にみられる現象のこと。

※⁵1 塩基多型 (single nucleotide polymorphism. SNP)

DNA の一つの塩基が別の塩基に置き換わったもので、個人の遺伝情報の違いを反映する。

※⁶ハプロタイプ

単一の染色体上の遺伝子多型の組み合わせのこと。

【論文情報】

掲載誌: *Journal of Clinical Immunology*

論文タイトル: Inherited CARD9 deficiency due to a founder effect in East Asia

DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-024-01724-7>

【研究者プロフィール】

金兼 弘和 (カネガネ ヒロカズ) Kanegane Hirokazu

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

小児地域成育医療学講座 寄附講座教授

・研究領域

先天性免疫異常症、小児感染症、血液・腫瘍学



友政 弾 (トモマサ ダン) Tomomasa Dan

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

発生発達病態学分野 大学院生

・研究領域

先天性免疫異常症、血液・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 大学院医歯学総合研究科

小児地域成育医療学講座 金兼 弘和（カネガネ ヒロカズ）

E-mail: hkanegane.ped@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: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272

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