



先天性血小板減少症の原因遺伝子を発見

この度、国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター（室長・國島伸治）、名古屋大学大学院医学系研究科小児科学（教授・小島勢二）、東京大学医学部附属病院がんゲノミクスプロジェクト（特任准教授・小川誠司）の共同研究チームは、先天性血小板減少症の新規原因遺伝子を発見しました。本研究成果は、米国人類遺伝学会雑誌「American Journal of Human Genetics」（2013年2月21日付の電子版）に掲載されます。

血小板は止血にはたらく血液細胞で、その減少により止血機能が悪くなり出血しやすくなります。先天性血小板減少症は先天的に血小板減少を呈する疾患群で、原因は不明なことが多く、およそ半数の患者さんでは病因を同定することができません。難病である特発性血小板減少性紫斑病と診断され、不必要な治療を受けることもあるため、確定診断は特に重要です。

共同研究チームは、次世代遺伝子解析装置を用い、既知の異常を持たない先天性血小板減少症家系において網羅的遺伝子解析を行ない、*ACTN1*遺伝子変異が血小板減少の原因であることを発見しました。研究成果は、先天性血小板減少症の系統的診断法の確立と治療法の開発に役立つとともに、正常な血小板産生機構の解明にもつながることが期待されます。

先天性血小板減少症の原因遺伝子を発見

-血小板減少症の診断・治療法の開発と、血小板産生機構の解明に期待-

発表のポイント

- ・先天性血小板減少症の原因遺伝子を発見
- ・先天性血小板減少症の診断法の確立と治療法開発の期待
- ・血小板産生機構の解明への貢献

主たる研究者

国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター 室長 國島伸治 (研究責任者)

名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 教授 小島勢二

東京大学医学部附属病院がんゲノミクスプロジェクト 特任准教授 小川誠司

要旨

既知の原因遺伝子に異常を認めない先天性血小板減少症家系において血小板減少の原因となる *ACTN1* 遺伝子変異を発見しました。培養細胞を用いた実験では変異型 ACTN1 蛋白は正常な細胞骨格形成に影響を与えました。また、培養巨核球を用いた実験で、血小板産生が阻害されることを確認しました。*ACTN1* 遺伝子変異は日本人の巨大血小板を伴う先天性血小板減少症で4番目に高頻度の原因であることが判りました。

背景

先天性血小板減少症は先天的に血小板減少を呈する疾患群で、原因は不明なことが多く、およそ半数の患者さんでは病因を同定することができません。難病である特発性血小板減少性紫斑病と診断され、不必要な治療を受けることもあるため、確定診断は特に重要です。

目的

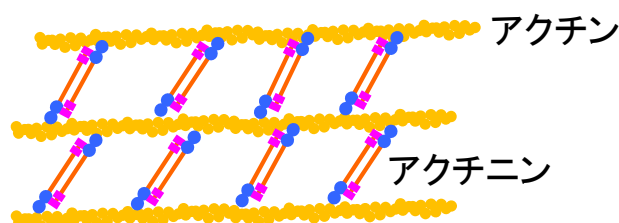
既知の原因遺伝子に異常を認めない原因不明の先天性血小板減少症において、次世代遺伝子解析装置を用いた網羅的遺伝子解析を施行することにより新規原

因遺伝子を同定、病態を解析し、診断の確立と治療法を開発することを目的としました。

研究内容

既知の原因遺伝子に異常を認めない先天性巨大血小板性血小板減少症の6家系について、次世代遺伝子解析装置を用いた全エクソン解析(*)を施行しました。同定された候補遺伝子異常を確認するため、7家系を追加解析し、*ACTN1* 遺伝子を解析しました。解析した13家系中6家系(46%)で、*ACTN1* 遺伝子に変異を同定しました。*ACTN1* 遺伝子変異は日本人の巨大血小板を伴う先天性血小板減少症で4番目に高頻度の原因であることが判りました。

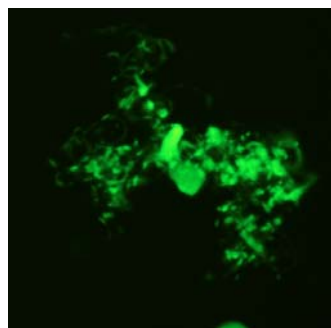
*全エクソン解析：遺伝子の全てのエクソン部分の配列を抽出し、その塩基配列を高速に決定する方法。



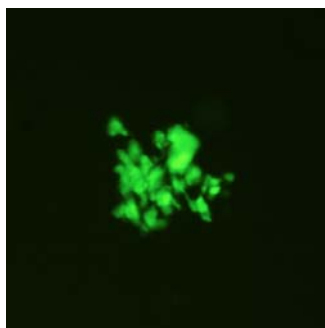
ACTN1 遺伝子から産生されるアクチニン蛋白は細胞骨格蛋白のアクチンを架橋し、正常な細胞形態形成と維持にはたります。

同定した *ACTN1* 遺伝子変異が血小板産生に与える影響を調べるため、培養巨核球を用いた血小板産生実験を行ないました。変異型アクチニン蛋白は正常なアクチン繊維形成に影響を与え、巨核球からの血小板産生を阻害しました。

正常巨核球



変異型*ACTN1*導入巨核球



蛍光蛋白を発現させた巨核球からの血小板産生を示します。一つ一つの粒子が産生された血小板です。正常巨核球からは均一の大きさの血小板が多数産生されますが、変異型*ACTN1* 遺伝子を導入した巨核球からは、大きさに大小があり、少ない数の血小板が産生されます。

本研究を行なうにあたっては、名古屋医療センター、名古屋大学、東京大学において倫理審査承認を得ました。

成果の意義

先天性血小板減少症の新規原因遺伝子の発見により、先天性血小板減少症の病因・病態の解明に役立つことが期待でき、新しい検査診断法の確立と治療法の開発にもつながります。一方で、先天性血小板減少症の原因を知り、的確に診断することは、特発性血小板減少性紫斑病の正診率向上および効果的診療にも役立ちます。また、*ACTN1*の基本的働きを知ることにより、正常な血小板産生機構の解明への貢献も期待されます。

論文名

ACTN1 mutations cause congenital macrothrombocytopenia

(*ACTN1* 遺伝子変異は先天性巨大血小板性血小板減少症を引き起こす)

米国人類遺伝学会雑誌「American Journal of Human Genetics」(2013年2月21日付電子版)に掲載