

平成 28 年 1 月 21 日

## RNA 編集異常によって起きる 2 つの全く異なる疾患 ～ 遺伝性炎症性神経疾患と遺伝性皮膚疾患を 1 つに結びつける ～

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）皮膚病態学分野の秋山真志（あきやままさし）教授、河野通浩（こうのみちひろ）講師らの研究チームは、同じ遺伝子の変異で起きる遺伝性色素異常症の 1 つである遺伝性対側性色素異常症（DSH）と炎症性神経疾患である Aicardi-Goutières 症候群 6（AGS6）の皮膚と神経の症状の関連性を初めて明らかにしました。

DSH とは、幼少時から手足の皮膚にこまかなシミ（図）がでる日本人と中国人に多く見られる遺伝性の皮膚病で、約 100 年前に日本人の皮膚科医である遠山博士らにより、初めて報告されました。当研究科では、約 10 年前に原因遺伝子が RNA 編集酵素の一つである二重鎖 RNA 特異的アデノシン脱アミノ化酵素 1（*ADAR1*）であることを明らかにしています。発達遅滞、頭蓋内石灰化（図）を主な症状とする遺伝性炎症性の脳症のことを Aicardi-Goutières 症候群（AGS）といい、インターフェロン産生亢進によって惹起される炎症がそれらの症状を起こすとされています。AGS の原因としては、複数の遺伝子の報告がありますが、AGS6 は、近年、DSH の病因、*ADAR1* もそのうちの 1 つとして報告されています。しかし、これまでに報告された AGS6 患者のなかで、DSH の症状がみられた例はなく、DSH と AGS6 の関連性は不明のままでした。

今回、*ADAR1* アレルの両方に変異をもつことにより、DSH と AGS6 の症状がみられる例を初めて明らかにする事と共に、人種により皮膚症状の程度に差があることにも着目し、さらに RNA 編集アッセイにより、神経症状と皮膚症状の出現に RNA 編集効率が関与している可能性を示しました。

この研究成果によって、炎症性神経疾患 AGS6 と遺伝性色素異常症 DSH の 2 つが、*ADAR1* 変異による一連の疾患であることが明らかになり、今後この 2 つの病気の起こる仕組みや治療法の開発のための研究を加速することに期待がされます。とくに、本研究グループが現在取り組んでいる皮膚の DSH の治療法の研究については、神経疾患である AGS6 の治療にも応用できる可能性が高まりました。

本研究成果は、米国の科学雑誌「*Journal of Investigative Dermatology*」（平成 28 年 1 月 21 日付）のオンライン版に掲載されました。

## RNA 編集異常によって起きる2つの全く異なる疾患 ～ 遺伝性炎症性神経疾患と遺伝性皮膚疾患を1つに結びつける ～

### 【ポイント】

- 遺伝性炎症性神経疾患と遺伝性皮膚疾患を1つに結びつけた。
- 人種により、2つの疾患の皮膚症状の程度に差が出る可能性を示した。
- 神経症状と皮疹の出現に RNA 編集効率が関与している可能性を示した。

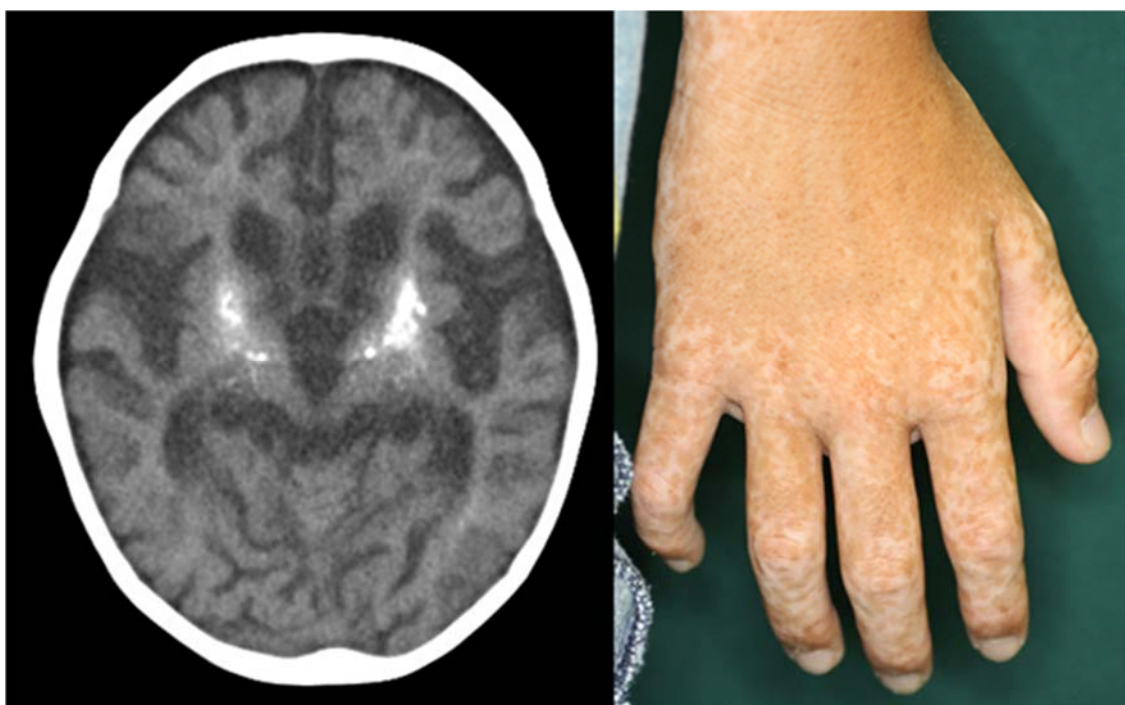
### 【背景】

遺伝性対側性色素異常症 (dyschromatosis symmetrica hereditaria; DSH) は四肢末端、とくに手足に色素脱失と色素沈着が入り交じったシミができる皮膚の病気です。常染色体優性遺伝形式で遺伝します。当教室の研究チームが、2003年に RNA 編集酵素である二重鎖 RNA 特異的アデノシン脱アミノ化酵素遺伝子 (*ADAR1*) が、DSH の原因遺伝子であることが明らかにしました。

Aicardi-Goutières 症候群 (AGS) は、発達遅滞、頭蓋内石灰化を主な症状とする遺伝性の脳症であり、インターフェロン産生亢進によって惹起される炎症がそれらの症状を起こすとされています。AGS の原因として複数の遺伝子の報告がありますが、*ADAR1* もそのうちの1つとして近年報告されました。

DSH と AGS6 は同じ *ADAR1* 遺伝子の変異が原因で起きることが分かっていますが、2つある *ADAR1* アレルのうち、1つに異常が起きると DSH を発症します。AGS6 は、2つの *ADAR1* アレルの両方に異常が起きると発症します。しかし、これまでに報告された AGS6 全患者に DSH の症状がみられず、DSH と AGS6 の関連性は不明のままです。

<図>



## 【研究成果】

本研究成果として、初めて *ADAR1* の両方のアレルに変異をもつことによって DSH と AGS6 の症状がみられる例を発見しました。

これまでの、DSH 症状の見られない AGS6 報告との比較から、人種による皮膚色の違いから皮膚症状に差があることに着目し、一般の白人 4300 人のゲノム情報を検討した結果、2 人の DSH 患者が見つかりました。この 2 人は、明らかな皮膚の異常を認めていない可能性が高く、白人では黄色人種よりも DSH の症状が明瞭でない可能性を示唆する結果でした。

さらに、DSH と AGS6 で見つかった遺伝子変異がどのくらい RNA 編集に影響を与えるかを培養細胞を使って検討しました。その結果から神経症状と皮疹の出現に RNA 編集効率関与している可能性を示しました。以上の知見より、*ADAR1* 遺伝子の異常によって起きる病気を体系づけることができました。

*ADAR1* は RNA 編集酵素として働きますが、RNA 編集は生物学の基本であるセントラルドグマを覆す現象として非常に注目されており、その現象がヒトへどのように影響するかもまた注目されています。本研究成果によって、断片的であった *ADAR1* 遺伝子変異によって起きる皮膚疾患と神経疾患が 1 つに結びつき、病気の全体像が初めて明らかになりました。(表)

表. *ADAR1* 遺伝子変異と人種による DSH および AGS6 の症状の表出パターン

<i>ADAR1</i> 遺伝子変異	黄色人種以外	黄色人種
1 組の <i>ADAR1</i> 遺伝子の両方とも異常あり	AGS6	AGS6 + DSH
1 組の <i>ADAR1</i> 遺伝子のうち片方だけ異常あり (p.G1007R)	AGS6 もしくは症状なし	AGS + DSH もしくは DSH のみ
1 組の <i>ADAR1</i> 遺伝子のうち片方だけ異常あり (p.G1007R 以外)	症状なし	DSH のみ

## 【今後の展開】

この研究成果によって、今後この 2 つの病気の起こる仕組みや治療法の開発のための研究が加速することが期待されます。とくに、本研究グループが現在取り組んでいる、皮膚の DSH の治療法の研究により、神経疾患である AGS6 の治療にも応用できる可能性が高まりました。

## 【用語説明】

セントラルドグマ：DNA の二重らせん構造を発見したクリックにより提唱された、遺伝情報は「DNA→(転写)→mRNA→(翻訳)→タンパク質」の順に伝達される、という分子生物学の概念。

## 【発表雑誌】

**Kono M**, Matsumoto F, Suzuki Y, Suganuma M, Saitsu H, Ito Y, Fujiwara S, Matsumoto K, Moriwaki S, Matsumoto N, Tomita Y, Sugiura K, Akiyama M. Dyschromatosis symmetrica hereditaria and Aicardi-Goutières syndrome 6 are phenotypic variants caused by *ADAR1* mutations. *Journal of Investigative Dermatology*, Jan 21, 2016.

**【English ver.】**

[http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps\\_data/material/nu\\_medical/en/res/ResearchTopics/2015/AGS6\\_20160121en.pdf](http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/material/nu_medical/en/res/ResearchTopics/2015/AGS6_20160121en.pdf)