



NewsLetter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

2024
FEB
特別号

メンケス病女児の発症機序の一端を解明

自治医科大学 分子病態治療研究センター 人類遺伝学研究部 松本 歩 講師、松村 貴由 教授、岩本 禎彦 前教授、放射線医学講座 森 壘 教授、小児科学 小坂 仁 教授らの研究グループはメンケス病女児の家系を3世代にわたり解析し、その発症機序を解析しました。今回、その研究成果が「Scientific reports」誌に2024年1月3日付けで公開されましたので、松本講師に研究の背景と詳細について伺いました。

論文名: Unfavorable switching of skewed X chromosome inactivation leads to Menkes disease in a female infant.

著者名: Matsumoto A, Kano S, Kobayashi N, Matsuki M, Furukawa R, Yamagishi H, Yoshinari H, Nakata W, Wakabayashi H, Tsuda H, Watanabe K, Takahashi H, Yamagata T, Matsumura T, Osaka H, Mori H, Iwamoto S

掲載誌: Sci Rep. 14:440, DOI: 10.1038/s41598-023-50668-2

Q1. メンケス病について教えてください。

メンケス病は、銅輸送 ATPase の1つである ATP7A 遺伝子の異常による X 染色体潜性遺伝性疾患です。腸管での銅輸送障害のため、摂取した銅は腸粘膜に蓄積し、体内に輸送されません。重篤な銅欠乏により、銅酵素活性が低下し、重度の中樞神経障害（てんかん、脳萎縮、知的障害）、血管異常・膀胱憩室・骨粗鬆症等の結合織異常、特徴的頭髮異常などが出現します。神経症状は母体由来の銅が消失する生後2～3か月から発症します。

この疾患は X 染色体潜性遺伝のため、多くの場合患児は男児ですが、今回私たちは X 染色体の不活化が極端に偏っているために発症したメンケス病女児を経験しました。

Q2. X 染色体の不活化とはどのような現象でしょうか？

雄は母親からの X 染色体と父親からの Y 染色体を1本ずつ持ちます。一方で、雌は父親からと母親からの併せて2本の X 染色体をもちますので、このままでは X 染色体上の遺伝子の発現量が雄の2倍になってしまいます。哺乳類の雌においては、2本ある X 染色体のどちらか一方を働かなくさせることによって、遺伝子量の補正を行っています。これを X 染色体の不活化と呼んでいます。

X 染色体の不活化は通常ランダムに父親からと母親からの X 染色体を平均して 50%ずつの確率で不活化させます。このため、X 染色体潜性遺伝性疾患の保因者女性は発症を免れるわけです(図)。

Q3. では、なぜこの患児では発症したのでしょうか？今回の研究成果を教えてください。

メンケス病を発症した女児の家系について3世代にわたり X 染色体の不活化率の偏り、RNA シークエンシング（遺伝子発現量の網羅的解析）、全ゲノムシークエンシング（遺伝配列の網羅的解析）を行いました。その結果、この家系では X 染色体不活化が片方の X 染色体に極端に偏った状態が3世代にわたり確認され、祖母と母については疾患原因遺伝子を含む染色体の方が

優先的に不活化されていたため発症を免れていました。一方で、患児においては正常遺伝子を含む染色体の方が優先的に不活化されていたためにメンケス病が発症したことがわかりました。

本研究では、さらに母親から患児への遺伝の際にX染色体の組み換えがどの部位でおこったのかを明らかにし、なぜこのような現象がおきたかについての考察を加えました。X染色体の不活化の偏りの向きが親子や兄弟で逆になる症例の報告は以前にもありましたが、X染色体組み換えの位置を同定して機序を検討した報告はありませんでした。

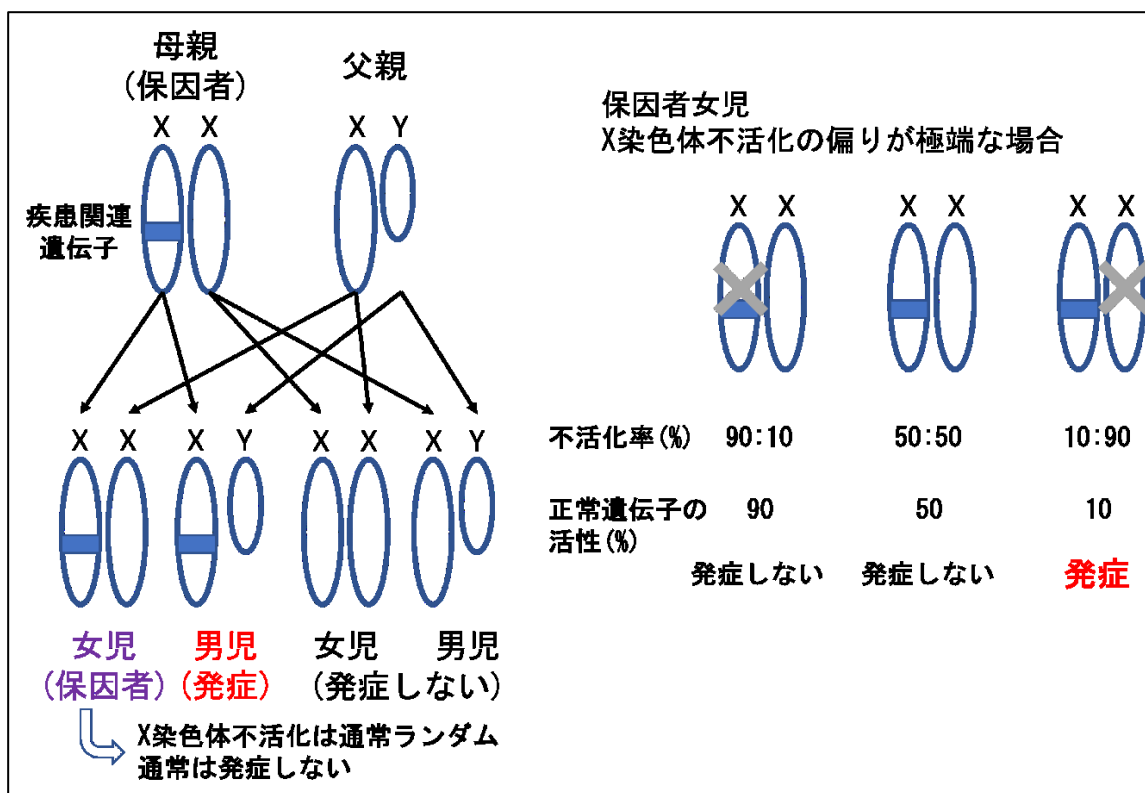
Q4. 今後、どのような展開が期待されますか？

本症例のようなX染色体潜性遺伝疾患の保因者女性の羊水を用いたX染色体不活化率検査の確立を目指し、臨床研究を実施中です。まずは、羊水検査でのX染色体不活化と生後のX染色体不活化の相関の有無を見ています。さらに将来的には、疾患に関連するRNAの発現を直接シングルセル解析で調べることで、より正確な診断が可能になるのではないかと考えています。

Q5. 遺伝カウンセリング室について教えてください。

当院の遺伝カウンセリング室では遺伝相談や遺伝学的診断の他、羊水を用いた出生前診断も年間2~5例実施しています。また、着床前診断についても認可の準備を進めており、県内で着床前診断も実施可能になることで患者さんの選択肢が広がることを期待しています。

既に妊娠されている症例は、着床前診断は適応外ですので本症例で実施したような羊水検査による出生前診断が適応となります。ご協力いただいた方には“娘の世代に羊水検査でX染色体不活化率検査ができるようになるといいですね”、というお言葉をいただきました。近い将来に患者さんに還元できるように研究成果を積み重ねていきたいと考えています。



【発行】

自治医科大学地域医療オープン・ラボ