



NewsLetter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

2025
MAY①
特別号

GAP43 遺伝子変異の知的障害、発達障害への関与を報告

自治医科大学 分子病態治療研究センター 心血管・遺伝学研究部 松本 歩 准教授、松村 貴由 教授、小児科 田島 敏広 教授、山形 崇倫 客員教授、愛知県医療療育総合センター 発達障害研究所 野田 万理子 研究員、永田 浩一 部長らのグループは、神経系において重要な役割を果たす GAP43 蛋白の不安定性が神経発達障害や骨格異常を引き起こすことを明らかにしました。

今回、その研究成果が「Scientific Reports」誌に 2024 年 12 月 30 日付けで公開されましたので、松本准教授に研究の背景と詳細について伺いました。

論文情報

掲載誌：Scientific Reports

タイトル：An unstable variant of GAP43 leads to neurodevelopmental deficiency

著者： Noda M#, Matsumoto A#, Ito H, Kagami M, Tajima T, Matsumura T*, Yamagata T, Nagata KI*. (# Contributed equally. * Corresponding authors.)

DOI: 10.1038/s41598-024-83445-w.

Q1. 研究のきっかけを教えてください。

知的障害、神経発達障害、低身長、骨格異常をもつ患児を経験したことがきっかけです。何らかの遺伝性疾患が疑われたのですが、染色体検査に異常はありませんでした。また、本症例に近い症状を示す Silver-Russell 症候群というものがあるのですが、この症候群に特徴的な遺伝子変化も認めませんでした。そこで、この症例はこれまでに報告のほとんどない稀な疾患ではないかと考え、全エクソーム検査(WES)を行いました。当院小児科では、表現形について十分検討し、他の遺伝学的検査などで既知の疾患に当てはまらない症例についてのみ WES の適応を慎重に判断しています。

Q2. 今回の研究成果を教えてください。

GAP43 蛋白は、主に神経系に発現しており、神経軸索の成長や分岐を制御します。これまでも、この蛋白と神経疾患の関連が報告されていましたが、その詳細には不明な点が多く残されていました。

今回の研究では、WES により GAP43 遺伝子の変異が疾患の原因であることが推測されました。そこで、この遺伝子変異がどのような異常をひき起こすかを解析し、この遺伝子変異によって産生される GAP43 蛋白質が不安定になることを培養神経細胞及びマウスの脳内で確認しました。さらに、子宮内電気穿孔法(エレクトロポレーション)という手法を用い、マウス胎児神経細胞の GAP43 蛋白を減少させると、脳対側半球への軸索伸長を抑制し、樹状突起の形成も減少させることがわかりました。

これらの研究結果により、GAP43 が脳の発達において重要な役割を果たしていること、そして、遺伝子変異による GAP43 の不安定化が神経発達障害や骨格異常を引き起こすことが明らかになりました。今回の研究成果は、GAP43 の異常がどのように人間の疾患に繋がるのかについて理解を深める一助となることが期待されます。

Q3. 遺伝子検査施行前後の家族の精神的ケアはどのようにしていますか？

遺伝情報には、生涯変化しない、血縁者間で一部共有される、非発症保因者の診断ができる場合がある、出生前・着床前検査に利用できる場合がある、などの特性があり、不適切に扱われた場合には、被検者および被検者の血縁者に社会的不利益がもたらされる可能性もあります。

このため、当院の遺伝カウンセリング室では、遺伝子検査施行前に検査のメリットとデメリットを十分に説明します。検査結果が期待と異なる場合でも納得できるよう、自己決定していただくことが重要です。クライアントが自主的に遺伝学的検査を受けるかどうかを決定できるようサポートし、遺伝学的検査の結果がどのように今後の治療や予防に役立つのか、具体的なアクションプランを一緒に考えていきます。

遺伝子検査施行後は、単なる結果の説明だけでなく、今後の健康管理や検診の必要性、リスクのある家族にどのように対応すべきかについても詳細に説明します。症例によっては、次子の出生前診断や着床前診断についても情報提供し、クライアントが十分に理解したうえで選択できるようサポートしています。

このように遺伝カウンセリングではクライアントが抱える多くの問題に向き合い、その状況に適応していくことを支援する必要があります。このため、当院の遺伝カウンセリング室では、担当医師だけでなく、認定遺伝カウンセラーの若林寛子さんや、小児科、産婦人科、神経内科、外科、循環器内科など各科の専門医と連携してカウンセリングを行っています。認定遺伝カウンセラー制度は、2002年に発足し、現在では当大学院を含む全国29大学院に認定遺伝カウンセラー認定養成課程が開設されています。当大学院は北関東唯一の認定遺伝カウンセラー養成施設として、今後も当地域における遺伝性疾患診療体制の充実に貢献し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