

骨髄不全・血液がんの新たな原因遺伝子を提唱

—患者 iPS で病態再現、遺伝子編集で改善—

概要

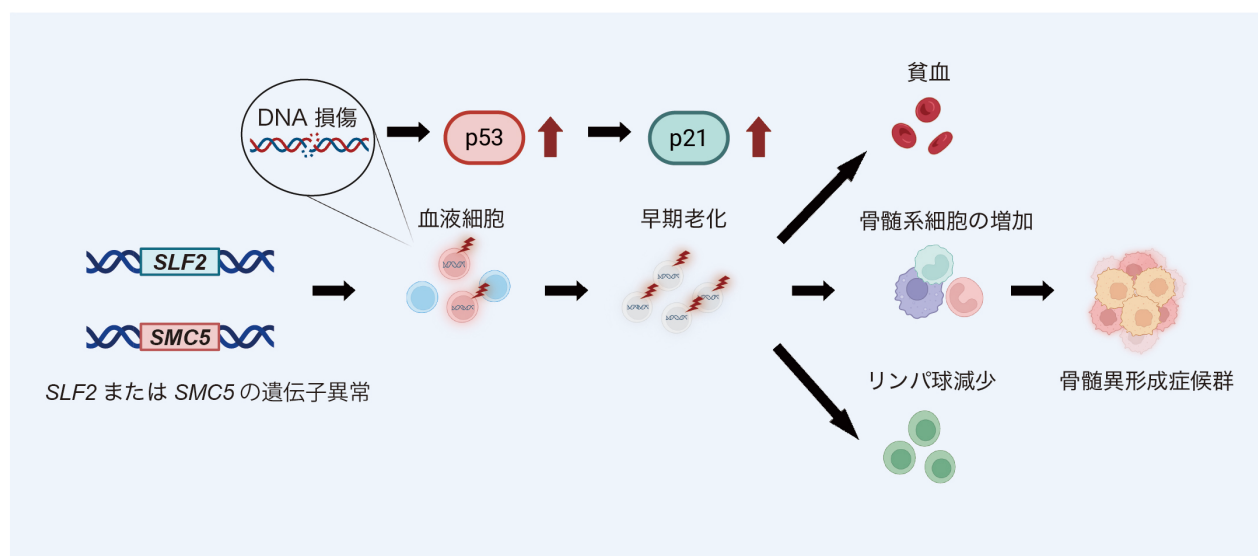
柴田 翔 研究員、蝶名林 和久 助教（京都大学大学院医学研究科 血液内科学、CiRA 臨床応用研究部門）、吉田 善紀 准教授（CiRA 臨床応用研究部門）、翁 由紀子 講師（自治医科大学 小児科）、内山 由理 講師、松本 直通 教授（横浜市立大学大学院医学研究科 遺伝学）、高折 晃史 教授（京都大学大学院医学研究科 血液内科学）らの研究グループは、*SLF2*および*SMC5*遺伝子の生まれつきの異常が、遺伝性骨髄不全症および骨髄異形成症候群（MDS）の発症に関与することを明らかにしました。

骨髄不全症は、血液をつくる骨髄の働きが低下し、血液細胞を十分につくれなくなる病気です。一方、MDS は、骨髄で異常な血液細胞がつくられ、正常な血液細胞を十分につくれなくなる血液がんの一種です。若年でこれらの疾患を発症する患者さんでは、生まれつきの遺伝子異常が背景にあることがあり、その原因となる遺伝子を明らかにすることは、診断や治療方針の決定に重要です。

本研究では、*SLF2*および*SMC5*遺伝子に異常をもつ患者さんの臨床情報を解析し、複数の患者さんが若年で MDS を発症していることを見出しました。さらに、患者さん由来の iPS 細胞を用いた解析により、これらの遺伝子異常が DNA 損傷応答を活性化し、造血幹細胞の早期老化を介した造血障害を引き起こすことを明らかにしました。また、ゲノム編集により患者さん由来の iPS 細胞の遺伝子異常を修復すると、これらの異常が改善することを示しました。

今回の成果は、骨髄不全症や MDS の原因解明に加え、原因不明の若年発症例の診断や新たな治療法の開発につながることが期待されます。

本研究成果は、2026 年 8 月 7 日午前 1 時（英国時間）に国際学術誌「*Leukemia*」にオンライン掲載されました。



*SLF2*および*SMC5*遺伝子の異常による骨髄不全症の発症メカニズム 図は BioRender で作成

作者: Sho Shibata

1. 背景

骨髄不全症は、血液をつくる骨髄の働きが低下し、赤血球、白血球、血小板などの血液細胞を十分につくれなくなる病気です。一方、骨髄異形成症候群（MDS）は、骨髄で異常な血液細胞がつくられ、正常な血液細胞を十分につくれなくなる血液がんの一種です。若年で発症する骨髄不全症の中には、生まれつきの遺伝子異常が原因となる遺伝性骨髄不全症があり、こうした患者さんでは MDS を発症しやすいことが知られています。そのため、若年で骨髄不全症や MDS を発症した患者さんでは、遺伝性の要因を考慮することが重要です。近年、ゲノム解析技術の進歩により、こうした疾患に関わる遺伝子異常が少しずつ明らかになってきました。しかし、原因が十分に解明されていない症例も多く残されており、どの遺伝子異常が病気の発症に関わるのか、またそれらが血液をつくる仕組みにどのような影響を与えるのかについては、まだ不明な点が多くあります。

近年、本研究グループの症例を含む国際共同研究により、DNA 損傷応答およびゲノム安定性維持において協調して働く *SLF2* および *SMC5* タンパク質をコードする遺伝子の生まれつきの異常が、神経発達異常を特徴とする Atelis 症候群を引き起こすことが報告されました。重要なことに、この症候群の患者さんでは、血球減少などの血液学的異常が高率に認められていました。しかし、*SLF2* および *SMC5* 遺伝子の異常が骨髄不全症や MDS の発症に関与するかどうかについては、これまで明らかになっていませんでした。そこで本研究グループは、*SLF2* および *SMC5* の異常が造血機能に及ぼす影響について検討しました。

2. 研究手法・成果

本研究では、*SLF2* および *SMC5* 遺伝子に異常をもつ患者さんの臨床情報を解析し、複数の患者さんが若年で MDS を発症していることを見出しました。次に、*SLF2* 遺伝子に異常をもつ患者さんから iPS 細胞を作製しました。また、CRISPR-Cas9^{*1} を用いたゲノム編集技術により、患者さん由来 iPS 細胞の *SLF2* 遺伝子異常を修復した細胞も作製しました。これにより、同じ患者さん由来の細胞を用いて、遺伝子異常がある場合と修復した場合を直接比較できる実験系を構築しました。

これらの iPS 細胞を、造血前駆細胞^{*2} へ分化させて解析したところ、*SLF2* 遺伝子に異常をもつ細胞では、血液細胞をつくる能力が低下していることが明らかになりました。具体的には、造血前駆細胞の老化が促進し、さまざまな種類の血液細胞へ分化する能力が低下していました。一方で、*SLF2* 遺伝子異常を修復した細胞では、これらの異常が改善しました。さらに、iPS 細胞由来造血前駆細胞を免疫不全マウスに移植する実験により、*SLF2* 遺伝子異常をもつ細胞では造血能が低下していることを生体内でも確認しました。*SLF2* 遺伝子異常をもつ細胞では、DNA 損傷応答に関わる p53 経路^{*3} の活性化がみられ、造血幹細胞の早期老化に関与する可能性が示されました。さらに、クロマチン構造^{*4} を解析した結果でも、p53 に関連する領域や造血幹細胞の老化に関わる領域が開きやすくなっており、遺伝子発現解析と一致する結果が得られました。加えて、*SMC5* についても臍帯血由来の造血幹前駆細胞を用いて解析しました。その結果、*SMC5* の働きを低下させた場合にも、*SLF2* と同様に、血液細胞をつくる能力の低下が認められました。

以上の結果から、*SLF2* および *SMC5* の機能低下は、造血幹細胞の早期老化に類似した変化をもたらし、造血障害につながるということが明らかになりました。これらの所見は従来の遺伝性骨髄不全症と多くの共通点を有しており、*SLF2* および *SMC5* 遺伝子の異常が、骨髄不全症や MDS の発症に関わる新たな遺伝的要因であることを示すものです。

3. 波及効果、今後の予定

本研究により、*SLF2* および *SMC5* 遺伝子の異常が、遺伝性骨髄不全症や MDS の発症に関与することが

示されました。これまで原因が明らかでなかった若年発症の骨髄不全症や MDS において、これらの遺伝子を解析することが、病態の理解や診断につながる重要な手がかりになることが期待されます。

さらに本研究では、患者さん由来の iPS 細胞を用いて病態を再現し、ゲノム編集により遺伝子異常を修復することで、造血機能の異常が改善することを示しました。本研究成果が、SLF2 および SMC5 の機能低下によって生じる造血障害の分子機構のさらなる解明や、将来的な治療法開発につながることを期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業（JP24K11514、JP25K23871、JP23K07229、JP24K02230）、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）（JP19cm0106235、JP20bm0804027、JP23bm1323001、JP25ek0109674、JP25ek0109760、JP25ek0109617、JP25ek0109648、JP25ek0109677）、公益財団法人安田記念医学財団、公益財団法人小林がん学術振興会、公益財団法人第一三共生命科学研究振興財団、Leducq Foundation (18CVD05)、公益財団法人藤原記念財団、公益財団法人武田科学振興財団、および一般社団法人日本血液学会の助成による支援を受けて実施されました。

<用語解説>

※1 **CRISPR-Cas9**：DNA の特定の場所を狙って切断し、遺伝子を改変することができるゲノム編集技術の一つです。本研究では、患者さん由来の iPS 細胞にみられた遺伝子異常を修復するために用いました。

※2 **造血前駆細胞**：赤血球、白血球、血小板などのさまざまな血液細胞へと分化する能力をもつ、血液細胞のもとになる細胞です。

※3 **p53 経路**：DNA に傷が生じた際などに活性化される細胞内の防御機構です。細胞の増殖を止めたり、異常な細胞を排除したりすることでがん化を防ぐ働きがあります。一方でこれら経路の過剰な活性化は老化の促進に関連していることが知られています。

※4 **クロマチン構造**：細胞の核の中で、DNA がヒストンと呼ばれるタンパク質に巻き付いて折りたたまれた構造です。クロマチンの開き具合によって、遺伝子が働きやすくなったり、働きにくくなったりします。

<研究者のコメント>

ゲノム医療が急速に進展する今、疾患の原因となる遺伝子異常を明らかにし、その知見を積み重ねていくことは、正確な診断と将来の治療法開発において極めて重要です。本研究が血液疾患の理解を深め、患者さんにより良い医療を届けるための一助となることを願うとともに、今後もその発展に貢献できるよう研究を続けていきたいと思います。

（柴田 翔）

若年で発症する骨髄不全症や骨髄異形成症候群では、生まれつきの遺伝子異常が背景にあることがあり、その原因を明らかにすることは、ご家族への医療支援においても重要です。本研究では、患者さん由来 iPS 細胞を用いて、SLF2 および SMC5 遺伝子の異常が血液疾患の発症に関わることを示しました。今回の成果が、これまで原因不明とされてきた症例の理解を深め、病態解明や治療法の開発につながることを願っています。

（蝶名林 和久）

<論文タイトルと著者>

タイトル：SLF2 and SMC5 dysfunction drives HSC aging and predisposes to MDS, defining a new inherited bone marrow failure syndrome (SLF2・SMC5 異常による造血幹細胞老化と MDS 発症素因を特徴とする新たな遺伝性骨髄不全症候群)

著者：Sho Shibata, Kazuhisa Chonabayashi, Hirofumi Nakamura, Yasuko Matsumura, Hiroki Kawahara, Yoshio Okamoto, Shohei Yamamoto, Misato Nishikawa, Yotaro Ochi, Yuri Uchiyama, Yukiko Oh, Akitsu Hotta, Kenta Masuda, Naomichi Matsumoto, Seishi Ogawa, Yoshinori Yoshida, Akifumi Takaori-Kondo

掲載誌： *Leukemia* DOI : 10.1038/s41375-026-03061-7

www.nature.com/articles/s41375-026-03061-7