

平成 26 年 7 月 3 日

京 都 大 学  
(公財) かずさ DNA 研究所

## アイカルディ・グチエール症候群の新規責任遺伝子 *IFIH1* の同定

### 1. 発表のポイント

- *IFIH1* 遺伝子の変異がアイカルディ・グチエール症候群(Aicardi-Goutières syndrome: AGS)の原因となることを証明しました。
- *IFIH1* 遺伝子の変異はこれまでに、*IFIH1* 変異マウスを用いた研究やヒトゲノムワイド関連解析を通じて、全身性エリテマトーデス(SLE)を含む自己免疫疾患と関連があることが報告されています。そのため本研究の成果が AGS とともに、SLE 等の自己免疫疾患の病態解明および新たな治療につながることを期待されます。

### 2. 発表概要

アイカルディ・グチエール症候群(AGS)は発達遅滞、小頭症、頭蓋内石灰化を伴う遺伝性の脳症であり、I型インターフェロン産生亢進により誘導される炎症がその病態の中心と考えられています。AGSの原因として複数の遺伝子の報告がありますが、それらに変異を認めない AGS 患者が存在することから新たな責任遺伝子の存在が想定されていました。

京都大学大学院医学研究科発達小児科学講座 平家 俊男 教授、西小森 隆太 准教授を中心とする共同研究チームは、既報告遺伝子に変異を認めなかった3人のAGS患者においてエクソーム解析を行い、3人の方全員に *IFIH1* 遺伝子変異を同定しました。さらにこれらの変異について機能解析を行い、これらの変異がI型インターフェロンの産生亢進を引き起こすことを証明しました。

本研究の成果は2014年7月3日午前12時(米国東部時間)に米国科学雑誌「The American Journal of Human Genetics」誌電子版にて公開されます。なお本研究は京都大学大学院医学研究科発達小児科学講座、京都大学ウイルス研究所分子遺伝学研究分野(藤田尚志教授)、理化学研究所統合生命医科学研究センター統合ゲノミクス研究グループ(小原收グループディレクター)、かずさDNA研究所(小原收副所長)、長浜バイオ大学(白井剛教授)の共同研究として、文部科学省科学研究費補助金、厚生労働省科学研究費補助金、独立行政法人科学技術振興機構さきがけ研究(PRESTO)、創薬等技術支援プラットフォームの資金援助のもと行われました。

### 3. 発表内容

**【研究の背景】** AGSは進行性の遺伝性脳症であり、AGS患者は精神運動発達遅滞、てんかん、小頭症などの重症の神経症状を呈します。頭部CTでは頭蓋内石灰化が認められ、その病態の中心はI型インターフェロンの産生亢進により誘導される炎症であると考えられています。過去にAGSの原因となる遺伝子として過去に6つの遺伝子(*TREX1*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *SAMHD1*, *ADARI*)が同定されていますが、それらの既報告遺伝子に変異を認めないAGS患者が存在することから、新たな責任遺伝子の存在が想定されていました。

**【研究内容】**今回、京都大学大学院医学研究科発達小児科学講座 西小森 隆太 准教授を中心とする研究チームは本邦における AGS 患者の全国調査において過去に同定された 17 人の患者のうち、既報告遺伝子に変異を認めない 3 人の患者においてエクソーム解析を行い、3 人の方全員に *IFIH1* 遺伝子変異を同定しました。これらの変異は遺伝子変異データベースに登録がなく、非常に稀であると考えられました。*IFIH1* 遺伝子のコードする MDA5 は細胞質内の核酸受容体の一つであり、MDA5 受容体に二本鎖 RNA が結合することにより MDA5 タンパクが重合することが引き金となって I 型インターフェロンの産生が生じます。今回の 3 種の変異の効果を調べるため、我々は培養細胞にこれらの変異を有する *IFIH1* 遺伝子を導入しました。するとこれらの細胞の中では下流の I 型インターフェロンの発現や、インターフェロンにより制御される下流の遺伝子の発現が亢進することがわかり、同定した 3 種の *IFIH1* 遺伝子変異が確かに AGS の原因であることが証明されました。

**【波及効果】**本年 2 月にマウスの *Ifih1* 遺伝子の変異が全身性エリテマトーデス (SLE) 様の症状を引き起こすことが、本研究の共同研究者である京都大学ウイルス研究所の藤田 尚志 教授、加藤 博己 准教授らにより報告されました。また、ヒトの *IFIH1* 遺伝子の変異は過去に SLE、I 型糖尿病、多発性硬化症など複数の自己免疫疾患のリスクを高めることが、ゲノムワイド関連解析により示されています。従って今回同定された *IFIH1* 変異が AGS を引き起こす機序を研究することにより、SLE 等の自己免疫疾患の病態解明および新たな治療法の開発につながることを期待されます。

#### 4. 今後の予定

今後、我々が AGS 患者において同定した 3 変異を有する変異マウスの作成を通じて、今回同定した *IFIH1* 遺伝子の 3 変異と AGS の病態のつながりをさらに詳細に検討する予定です。また患者由来の iPS 細胞株を用いた検討等を通じて、SLE 等の自己免疫疾患の病態解明、および創薬につなげていきたいと考えています。

#### <用語解説>

全身性エリテマトーデス (SLE);細胞の核成分に対する自己抗体 (抗核抗体、抗二本鎖 DNA 抗体等)を通じて全身の臓器障害が生じる自己免疫疾患。腎臓、皮膚、肺、脳、関節などに多彩な症状が生じる。20-40 歳代の女性に好発し、本邦には 2-4 万人の患者がいると推定される。