

# 小児の遺伝性疾患「ファンコニ貧血」新規原因遺伝子 FANCT の同定 新規原因遺伝子として本邦から初めての報告

## 概要

### 1. 背景

ファンコニ貧血(Fanconi anaemia ; FA)は先天性骨髄不全症候群の1つであり、1927年、スイスの小児科医 Guido Fanconi によって報告された劣性の小児遺伝性疾患である。

人種間ではとくにユダヤ人(Ashkenazi Jews)に多く、本邦での発症は正確には不明であるが、年間10人前後と推定される。本症では、染色体の不安定性を背景に、進行性の骨髄不全、急性骨髄性白血病や固形腫瘍の合併、先天奇形や不妊などの臨床症状が引き起こされる。小児白血病の原因として、見逃された場合の結果は重大であり、臨床上重要である。主に欧米での解析によって17種類に上る原因遺伝子が知られているが、アンジェリーナ＝ジョリー氏で有名となった BRCA1 などの家族性乳がん・卵巣がんの原因遺伝子とオーバーラップしており、乳がん卵巣がんの理解にも重要な疾患といえる。

症例集積の仕組みが存在しなかったこともあり、本邦での解析は遅れてきたが、最近発達してきたゲノム解析技術を用いて詳細に検討することによって、新規の病因遺伝子の発見につながると考えた。

### 2. 研究手法・成果

全エクソームシーケンスや CGH(Comparative Genomic Hybridization)といった手法を組み合わせ、網羅的に原因遺伝子を検索したところ、UBE2T の変異のある日本人患者2名を見出し、患者細胞を用いて詳細な解析を行い、本疾患の原因遺伝子であることを明らかにした。

### 3. 波及効果

世界的には17個の原因遺伝子が同定されており、18個目の遺伝子としての報告であるが、アジアから、また日本人からの発見と同定は初めてである。同じ遺伝変異が韓国や中国に存在するかどうか、欧米などには存在しないのか、興味ある点である。

この疾患に関連した分子群の解明は、これらの疾患自体の診断治療のみならず、様々な生体内の基本的メカニズムの理解に貢献してきた。たとえば、ゲノムの DNA 損傷修復、骨髄の幹細胞維持、抗がん化学療法・放射線療法などがあげられる。今回の発見も、こういった基礎科学進展に寄与するものである。

#### 4. 今後の予定

FANCT のこの疾患に関する経路以外での機能についても解析し、解明してゆきたい。  
この疾患の患者さんへの治療として、iPS 細胞やゲノム編集技術を利用した遺伝子細胞治療の可能性  
がある。今後検討を進めたい。

※本研究は、矢部みはる 東海大学附属病院准教授、矢部普正 同准教授、吉田健一 医学研究科助教、小  
川誠司 同教授、佐藤浩一 早稲田大学先進理工学部助教、胡桃坂仁志 同教授、小島勢二 名古屋大学医  
学部附属病院教授、伊藤悦朗 弘前大学医学部附属病院教授、嶋本顕 広島大学医歯薬保健学研究院准教  
授をはじめ、多くの方々との共同研究で行われました。

#### <論文タイトルと著者>

Mutations in the gene encoding the E2 conjugating enzyme UBE2T cause Fanconi Anemia

(ユビキチン結合E2酵素UBE2T遺伝子変異を原因としたファンコニ貧血の発症)

平明日香、吉田健一、佐藤浩一、奥野友介、白石友一、千葉健一、田中洋子、宮野 悟、  
嶋本 顕、田原栄俊、伊藤悦朗、小島勢二、胡桃坂仁志、小川誠司、高田 穰、  
矢部普正、矢部みはる

#### <用語解説>

**ファンコニ貧血(Fanconi anaemia ; FA)** : 先天性骨髄不全症候群の1つであり、1927年、スイスの小児科  
医 Guido Fanconi によって初めて報告された劣性の小児遺伝性疾患。