

MIRAGE症候群の分子病態の解明

国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部
基礎内分泌研究室長 鳴海 覚志



【背景】

私が研究対象としている疾患は、指定難病・先天性副腎低形成症の一病型であるMIRAGE症候群です。この病名は、患者さんにみられる6つの臨床症状、造血異常（Myelodysplasia）、易感染性（Infection）、成長障害（Restriction of growth）、先天性副腎低形成症（Adrenal hypoplasia）、性腺症状（Genital phenotypes）、消化器症状（Enteropathy）の頭文字に由来し、私を含む日本の共同研究グループにより2016年に発見された単一遺伝子疾患です〔原因遺伝子の名前をSAMD9（サムドナイン）と呼びます〕。2018年現在までに診断されている患者さんは日本では14家系15名、海外からの報告を含めても計約30名の患者さんが診断を受けているのみで、稀少疾患と考えられます。MIRAGE症候群は研究の歴史が浅く、疾患の詳細は依然として不明です。

【研究成果】

今回、難病医学研究財団の助成を受けた研究により「造血異常のないMIRAGE症候群」の分子メカニズムの解明に成功しましたので、この場を借りてご報告申し上げます。私ども日本のMIRAGE症候群研究グループとドイツ・ドレスデン大学ヒューブナー教授らのグループによる国際共同研究を行い、共通した特徴をもつ2名のMIRAGE症候群患者さん（日本人およびドイツ人）の詳しい分析を行いました。MIRAGE症候群の病名は上述した通り6つの主要な臨床症状に由来しますが、患者さんは必ずしも6徴候の全てを持つわけではありません。これまでの報告例をみると、男性患者さんでは5徴候以上、女性患者さんでは性腺症状（思春期にならないと異常の有無を判断しにくい）を除く4徴候以上がみられることが多く、また、6徴候の中では「造血異常」が最もよくみられる臨床症状であることがわかっていました。今回、私たちとドレスデン大学で行った共同研究では、2名の「造血異常のないMIRAGE症候群」患者さんについてSAMD9遺伝子の詳細な解析を行いました。すると、MIRAGE症候群の患者さんの血液細胞では、通常、SAMD9変異が1つだけ検出されるのですが、この2名の患者さんの血液細胞では2つの変異が見つかりました。また、2つの変異の組み合わせが特徴的であり、ひとつはSAMD9分子の働きを増加させる変異（これを機能亢進型変異と呼びます）、もうひとつはSAMD9分子の機能を失わせる変異（これを機能低下型変異と呼びます）という組み合わせになっていました。これまでの研究から、MIRAGE症候群患者さんで見られるSAMD9変異は機能亢進型変異であることがわかっていますので、機能低下型変異の存在の方が珍しい現象です。しかも、日本人患者さんの別の細胞（毛根細胞）でSAMD9遺伝子を調べたところ、毛根細胞には機能亢進型変異だけが存在し、機能低下型変異の方は検出されませんでした。このことは、機能低下型変異が血液細胞においてのみ

獲得され、しかもその血液細胞が機能低下型変異をもたない細胞を完全に置き換えたことを意味します。このような機能低下型変異を遺伝学の専門用語で「リバージョン変異」と呼びますが、病気の原因となっている機能亢進型変異の働きを打ち消すという意味で「良い変異」と考えられます（図1）。

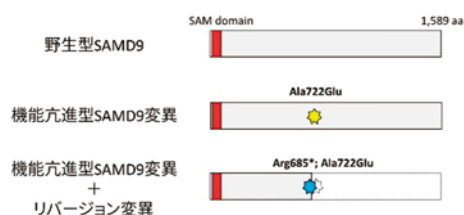


図1 リバージョン変異の例

野生型 SAMD9 タンパク質は、1589 アミノ酸残基からなり、細胞の増殖を抑える働きがある。SAMD9 に機能亢進型変異（図中では Ala722Glu）が生じると、細胞増殖抑制が過剰に抑制され、MIRAGE 症候群が起こる。ここで、SAMD9 の働きが失われる変異（図中では Arg685*）が加わると、この変異 SAMD9 の機能が失われるため、細胞増殖抑制が解除される。

したがって、推測ではありますが、細胞増殖の悪いMIRAGE症候群患者さんのたくさんの血液細胞の中のたったひとつの血液細胞にリバージョン変異が起こり、この「良い変異」を持った細胞は細胞増殖の能力が正常化しますので、周囲の増殖の悪い細胞よりも速く増殖することができ（図2）、最終的には全ての血液細胞が「良い変異」をもつ状態にまでなったと考えられるのです。リバージョン変異による血液細胞の再構築現象は、これまでファンコニ貧血などの先天性血液疾患で知られてきた現象ですが、今回の研究を通じて世界で初めて、MIRAGE症候群においても類似の機序で、血液細胞の再構築が起きることを示すことができました。

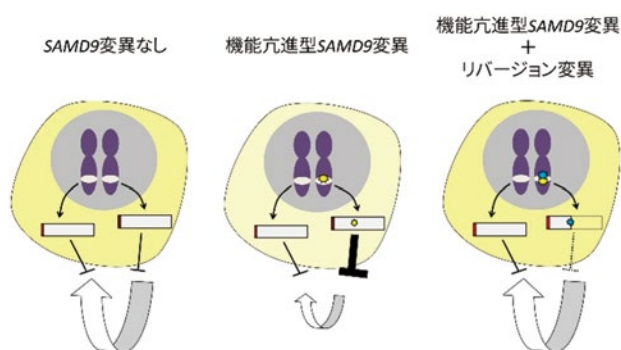


図2 リバージョン変異がもたらす良い影響

SAMD9 変異がない細胞（左）では正常な SAMD9 分子が発現し、細胞増殖をゆるやか抑制している。機能亢進型 SAMD9 変異を有する細胞（中央）では、変異型 SAMD9 分子のために細胞増殖が強く抑制されている。ここにリバージョン変異が生じると（右）、変異型 SAMD9 分子が作られなくなり、細胞増殖の速度が正常に戻る。

【論文】

Shima H, Koehler K, Nomura Y, Sugimoto K, Satoh A, Ogata T, Fukami M, Jühlen R, Schuelke M, Mohnike K, Huebner A, Narumi S.

Two patients with MIRAGE syndrome lacking haematological features: role of somatic second-site reversion *SAMD9* mutations.

J Med Genet. 2018;55:81-85.

【謝辞】

本研究を行うにあたり、ご支援をいただきました公益財団法人難病医学研究財団、および、ご寄付をいただきました多くの皆様に厚く御礼を申し上げます。