

令和 6 年 6 月 26 日現在

機関番号：82729

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08270

研究課題名(和文) ヒストン修飾異常がもたらすヒト先天異常の多様性と病態解明

研究課題名(英文) Defects in histone modification cause phenotypic diversity of congenital malformations

研究代表者

黒澤 健司 (Kurosawa, Kenji)

地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター(臨床研究所)・臨床研究所・臨床研究所長

研究者番号：20277031

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：先天性のエピゲノム機構の異常を原因とするヒストン修飾酵素異常症の病態解明を行った。methyltransferase KAT6B変異を原因とするSay-Barber-Biesecker-Young-Simpson症候群(SBBYSS)、SET nuclear proto-oncogeneであるSETのハプロ不全症例、CREBBPの変異を原因とするRubinstein-Taybi症候群例などの各症例を用いた解析から、変異の多様性と表現型の多様性を明らかにした。この結果は、ヒストン修飾異常症の多様性が変異の多様性とどまらず、ヒストン修飾機構の複雑さを裏付けるものとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

先天異常症候群において、ヒストン修飾因子およびその関連因子の異常を原因とする疾患は少なくない。多くは、根本治療は困難で対症療法が中心となる。治療への手がかりとして発症メカニズムの解明は重要である。今回の研究により、表現型(臨床像)の多様性が変異の多様性に由来し、同じ因子であっても変異の種類によって発症機構が大きく異なることを明らかにできた。このことは、社会的には患者家族に疾患理解を促すこととなり、学術的には治療法開発の手がかりとなりえる。

研究成果の概要(英文)：We studied histone modification defects to uncover the mechanisms behind diverse congenital malformation syndromes. We have identified a novel variant in the atypical region associated with Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson syndrome, which has led to the development of autism spectrum disorder. Through our investigation of a microdeletion involving the SET gene, which encodes the SET nuclear proto-oncogene, we have identified a new cranial formation phenotype. Additionally, we have established a link between the phenotype and genotype in Rubinstein-Taybi syndrome caused by the acetyltransferase CREBBP. These findings suggest that the various clinical symptoms resulting from abnormalities in histone modifications stem not only from different genetic variations but also from the diverse functions of individual histone modifiers by domain. Further analysis is needed to explore potential therapeutic approaches.

研究分野：小児科学

キーワード：ヒストン エピゲノム 先天異常 クロマチン 次世代シーケンサー

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

遺伝性疾患をその成因で分類するならば、多因子遺伝性疾患、単一遺伝性疾患(メンデル遺伝病)、染色体異常症、ミトコンドリア異常症、エピゲノム異常症の5つに分類される。罹患者数では、多因子遺伝性疾患が最も多い(生活習慣病やがんが含まれる)。しかし、実際にはこれらの5つの疾患病態には重なりもあり、特に、エピゲノム異常は、狭義のエピゲノム疾患(Prader-Willi症候群など)からがんの進展機構まで、疾患とのかかわりは極めて幅広い。

ヒトの疾患発症原因となり得るエピゲノム異常をエピゲノムの成立機序で分類すると、1) DNAのメチル化異常、2) ヒストンの修飾異常、3) クロマチンのリモデリング異常、に分類できる。疾患との関連の割合から見れば、最も多いのはDNAのメチル化異常で、その代表はがん、糖尿病があげられる。いずれも成人期発症の生活習慣病で多因子遺伝性疾患である。いっぽうで、先天的にエピゲノム機構の異常を原因とする疾患群がある。これらはいずれも生殖細胞系列の異常を原因とする単一遺伝性疾患(メンデル遺伝病)であり、極めて発生頻度が低いことから全体の把握が難しかった。ところが、次世代シーケンサーの普及により、網羅的な解析が可能となり、従来、原因不明で未診断症例とされていた症例に、先天的なエピゲノム異常を原因とするケースが多く含まれることが判明してきた。つまりこの一連の疾患群は、「後天的なゲノム修飾機構の先天性異常」と言えるかもしれない。この疾患群の特徴としては、多くの場合、知的な障害や成長発達の遅れ、多臓器にわたる疾患があげられる。「先天異常症候群」の一つとして定義される疾患もある。いずれも極めて発生頻度は低いながらも、未診断例も含めると膨大な種類の疾患がこの範疇に含まれてくる。

このエピゲノム異常症のなかのヒストン修飾酵素の異常を原因とする先天異常症候群は極めて特徴的な身体所見と行動特性を有する小児希少難病でもある。膨大な種類と特徴的な病態を呈しながら、現在まで具体的な治療法が開発された疾患はない。その理由は、責任遺伝子が同定されても、その遺伝子変異に由来する病態が、発生から形態形成、細胞レベルでの機能にまで影響を及ぼしているからともいえる。一部では、これまでこのヒストン修飾異常症での治療戦略の考案がなされてきたが、ヒト疾患への応用はまだ現実となっていない。一足飛びの治療戦略考案の前に、こうしたヒストン修飾酵素異常症の病態の多様性の由来を明らかにし、分子レベルでの病態把握を試みるのが重要である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、先天性のエピゲノム異常症のなかの特にヒストン修飾酵素異常症を中心に、その病態を明らかにし、治療戦略考案に有用となるヒト疾患における基本的データを網羅的に収集し、各遺伝子間の相互作用を明らかにすることである。多くの患者症例では、重度の知的障害や多臓器にわたる機能異常を有しているものの、その恒常性は比較的保たれている。さらに、疾患特異的な行動特性や、個体の生存期間にも関連する腫瘍発生の問題など、モデル動物では再現が難しい課題についても明らかにする。さらに、上述のように、膨大な数のヒストン修飾異常症の全体像は依然としてまだ把握されておらず、現在も網羅的なゲノム解析法により、新規疾患も発見されつつある。本研究では、こうした未知のヒストン修飾異常症の同定も目的の一つとする。

3. 研究の方法

臨床的に診断可能な先天異常症候群症例、および未診断先天異常症例を対象として、網羅的なゲノム解析を行って発症原因となる遺伝子変異をスクリーニングする。得られた変異と表現型を、過去の文献症例とも比較しながら検討を加える。変異の位置については、各ヒストン修飾因子のドメイン構造から検討をする。臨床症状は、診療記録を参照しつつ時間経過としての変化も確認する。解析に当たっては、施設内倫理承認を経て、同意書を取得の上実施した。

4 . 研究成果

先天性のエピゲノム機構の異常を原因とするヒストン修飾酵素異常症の病態解明を行った。methyltransferase KAT6B 変異を原因とする Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson 症候群 (SBBYSS) SET nuclear proto-oncogene である SET のハプロ不全症、CREBBP の変異を原因とする Rubinstein-Taybi 症候群などの各症例を用いた解析から、変異と表現型の多様性を明らかにした。この結果は、ヒストン修飾酵素異常症の多様性が変異にとどまらず、ヒストン修飾機構の複雑さを裏付けるものとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Nishimura Naoto, Enomoto Yumi, Kumaki Tatsuro, Murakami Hiroaki, Ikeda Azusa, Goto Tomohide, Kurosawa Kenji	4. 巻 13
2. 論文標題 Delineation of a Phenotype Caused by a KAT6B Missense Variant Not Resembling Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson and Genitopatellar Syndromes.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Syndromology	6. 最初と最後の頁 221 ~ 225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000520134	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Akahira-Azuma Moe, Enomoto Yumi, Nakamura Naoyuki, Yokoi Takayuki, Minatogawa Mari, Harada Noriaki, Tsurusaki Yoshinori, Kurosawa Kenji	4. 巻 9
2. 論文標題 Novel COL2A1 variants in Japanese patients with spondyloepiphyseal dysplasia congenita	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-022-00193-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Abe-Hatano Chihiro, Yokoi Takayuki, Ida Kazumi, Kurosawa Kenji	4. 巻 13
2. 論文標題 Mosaicism of a Truncating Variant of CASK Causes Congenital Heart Disease and Neurodevelopmental Disorder	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Syndromology	6. 最初と最後の頁 517 ~ 521
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000524375	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Takagi Minako, Ono Shin, Kumaki Tatsuro, Nishimura Naoto, Murakami Hiroaki, Enomoto Yumi, Naruto Takuya, Ueda Hideaki, Kurosawa Kenji	4. 巻 191
2. 論文標題 Complex congenital cardiovascular anomaly in a patient with AGO1 associated disorder	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Medical Genetics Part A	6. 最初と最後の頁 882 ~ 892
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajmg.a.63089	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 黒澤健司	4. 巻 12
2. 論文標題 ヤング・シンプソン症候群	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 遺伝子医学	6. 最初と最後の頁 85-89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 黒澤健司	4. 巻 54
2. 論文標題 Down症候群・その他の先天異常症候群	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 小児内科	6. 最初と最後の頁 1635-1638
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shono Kenta, Enomoto Yumi, Tsurusaki Yoshinori, Kumaki Tatsuro, Masuno Mitsuo, Kurosawa Kenji	4. 巻 188
2. 論文標題 Further delineation of <sc><i>SET</i></sc> related intellectual disability syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Medical Genetics Part A	6. 最初と最後の頁 1595 ~ 1599
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajmg.a.62681	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Enomoto Yumi, Yokoi Takayuki, Tsurusaki Yoshinori, Murakami Hiroaki, Tominaga Makiko, Minatogawa Mari, Abe Hatano Chihiro, Kuroda Yukiko, Ohashi Ikuko, Ida Kazumi, Shiiya Shizuka, Kumaki Tatsuro, Naruto Takuya, Mitsui Jun, Harada Noriaki, Kido Yasuhiro, Kurosawa Kenji	4. 巻 101
2. 論文標題 Divergent variant patterns among 19 patients with<sc>Rubinstein Taybi</sc>syndrome uncovered by comprehensive genetic analysis including whole genome sequencing	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Genetics	6. 最初と最後の頁 335 ~ 345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cge.14103	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murakami Hiroaki, Uehara Tomoko, Enomoto Yumi, Nishimura Naoto, Kumaki Tatsuro, Kuroda Yukiko, Asano Mizuki, Aida Noriko, Kosaki Kenjiro, Kurosawa Kenji	4. 巻 13
2. 論文標題 Persistent Hyperplastic Primary Vitreous with Microphthalmia and Coloboma in a Patient with Okur-Chung Neurodevelopmental Syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Syndromology	6. 最初と最後の頁 75 ~ 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000517977	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kumaki Tatsuro, Enomoto Yumi, Aida Noriko, Goto Tomohide, Kurosawa Kenji	4. 巻 64
2. 論文標題 Progression of cerebral and cerebellar atrophy in congenital contractures of limbs and face, hypotonia, and developmental delay	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 e14734
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14734	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohashi Ikuko, Kuroda Yukiko, Enomoto Yumi, Murakami Hiroaki, Masuno Mitsuo, Kurosawa Kenji	4. 巻 30
2. 論文標題 6p21.33 Deletion encompassing CSNK2B is associated with relative macrocephaly, facial dysmorphism, and mild intellectual disability	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Dysmorphology	6. 最初と最後の頁 139 ~ 141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MCD.0000000000000372	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mori Satomi, Tanoue Koji, Shimizu Hiroyuki, Nagafuchi Hiroyuki, Kim Ki Sung, Murakami Hiroaki, Kurosawa Kenji, Matsui Kiyoshi	4. 巻 56
2. 論文標題 Lung disease due to FLNA mutation improved after shunt closure for congenital heart disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Pulmonology	6. 最初と最後の頁 1280 ~ 1282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ppul.25269	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishimura Naoto, Kumaki Tatsuro, Murakami Hiroaki, Enomoto Yumi, Katsumata Kaoru, Toyoshima Katsuaki, Kurosawa Kenji	4. 巻 7
2. 論文標題 Arthrogryposis multiplex congenita with polymicrogyria and infantile encephalopathy caused by a novel GRIN1 variant	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-020-00116-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Enomoto Yumi, Tsurusaki Yoshinori, Tominaga Makiko, Kobayashi Shinji, Inoue Maki, Fujita Kazutoshi, Kumaki Tatsuro, Murakami Hiroaki, Kurosawa Kenji	4. 巻 -
2. 論文標題 A Recurrent Variant in POLR1B, c.3007C>T; p.Arg1003Cys, Associated with Atresia of the External Canal and Microtia in Treacher Collins Syndrome Type 4	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Syndromology	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000513224	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 黒澤健司
2. 発表標題 マイクロアレイ染色体検査の臨床応用の実際
3. 学会等名 第125回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒澤健司
2. 発表標題 小児神経科医が知っておきたい臨床遺伝学ABC
3. 学会等名 第64回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒澤健司
2. 発表標題 難病領域の遺伝学的検査 - 現状と課題
3. 学会等名 第29回日本遺伝子診療学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒澤健司
2. 発表標題 先天異常の診かた考え方と診断アプローチとしての遺伝学的検査
3. 学会等名 第21回Haemostasis研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒澤健司
2. 発表標題 マイクロアレイ染色体検査の医療実装と展望
3. 学会等名 第67回日本人類遺伝学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒澤健司
2. 発表標題 難病遺伝医療における保険診療の道のりと課題
3. 学会等名 第67回日本人類遺伝学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 榎本友美、鶴崎美德、黒澤健司
2. 発表標題 ABL1のrecurrent変異による両側無眼球症の症例
3. 学会等名 第61回日本先天異常学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黒澤健司、榎本友美、鶴崎美德
2. 発表標題 SETおよびSPTAN1を含む9q34.11欠失症候群は知的障害と特徴的顔貌を示す
3. 学会等名 第61回日本先天異常学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上原健史、関衛順、露崎悠、榎本友美、黒澤健司
2. 発表標題 LARS1遺伝子異常の1例
3. 学会等名 第61回日本先天異常学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上原健史、関衛順、小澤南、榎本友美、黒澤健司
2. 発表標題 LMX1B遺伝子変異を低頻度モザイクで持つ無症状の父親を由来として発症したNail-Patella syndromeの1例
3. 学会等名 第66回日本人類遺伝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 榎本友美、鶴崎美徳、熊木達郎、上原健史、黒澤健司
2. 発表標題 CREBBP/EP300の最終エクソンにミスセンス変異を同定したMenke-Hennekam症候群の2症例
3. 学会等名 第66回日本人類遺伝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西村直人, 熊木達郎, 村上博昭, 黒澤健司
2. 発表標題 4p16.3微細欠失の遺伝子型と表現型の相関性に関する検討
3. 学会等名 第123回日本小児科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒澤健司
2. 発表標題 難病の遺伝学的検査の体制
3. 学会等名 第27回日本遺伝子診療学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒澤健司
2. 発表標題 先天異常の診かたと考え方
3. 学会等名 第29回日本形成外科学会基礎学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------