

解禁日時:2020年9月2日(水)午後5時30分(日本時間)



国立大学法人
東京医科歯科大学
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY



学校法人
東海大学

プレス通知資料 (研究成果)

報道関係各位

2020年9月1日

国立大学法人 東京医科歯科大学

学校法人 東海大学

「指定難病の鏡-緒方症候群は*RTL1*遺伝子の過剰発現で発症する」 —*RTL1*が胎児・新生児期の筋肉にだけ発現する理由は?—

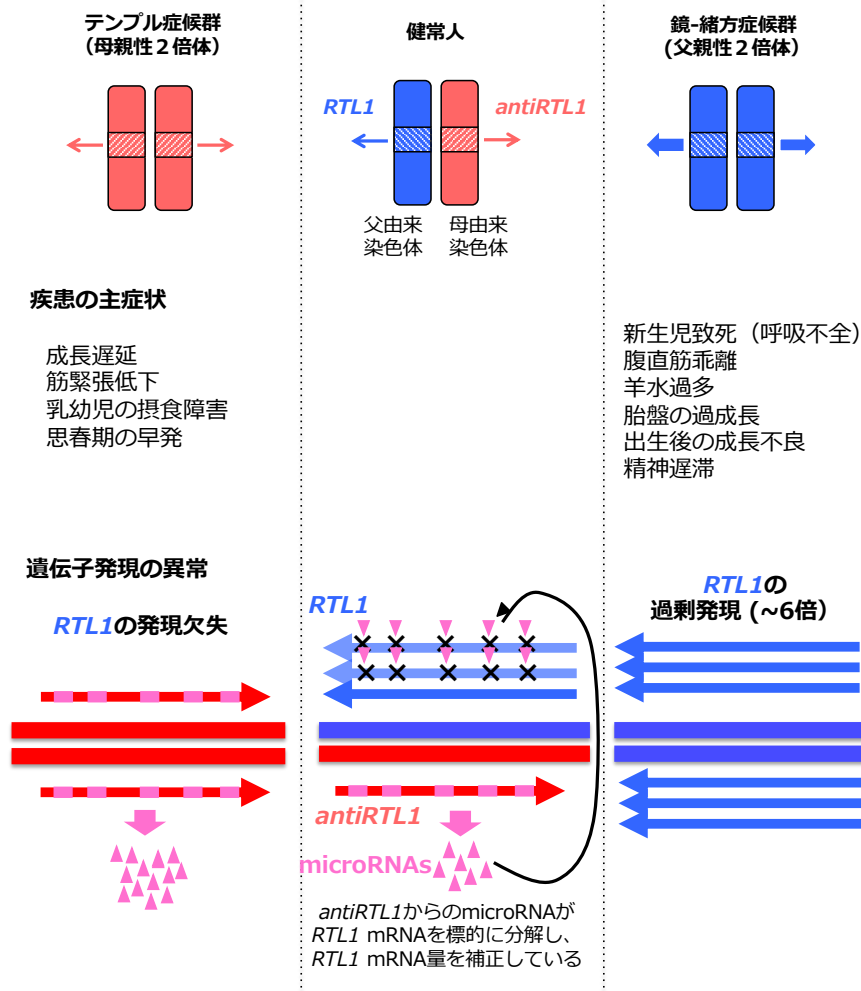
【ポイント】

- 哺乳類では父親・母親由来のゲノムは個体発生に異なる機能を果たしており、ヒトでは染色体の片親性2倍体は種々のゲノムインプリンティング疾患^{※1}を引き起こします。
- 染色体14番の父親性2倍体症候群である鏡-緒方症候群は、呼吸不全による新生児致死、筋肉機能異常、胎盤形成過剰、精神遅滞など重篤な症状を引き起こす指定難病の一つです。
- *RTL1*^{※2}は哺乳類だけが持つ遺伝子でレトロウイルス様タンパク質をコードする外来の獲得遺伝子です。*RTL1*は胎盤においても長期の妊娠を可能にする機能を果たす重要な遺伝子の一つです。大人の筋肉では発現せず、胎児・新生児期の筋肉だけで機能することには、胎生という生殖機構への適応と予想されます。
- 今回、マウスモデルを用いてこの筋肉機能異常の原因が、*RTL1*遺伝子の過剰発現であることを突き止めました。呼吸に関係する筋肉が特にダメージが大きく、呼吸不全の原因になっていると考えられます。
- 疾患発症の原理が明らかになったことで新規治療法開発へつながることが期待され、大きな社会的重要性があります。

東京医科歯科大学難治疾患研究所エピジェネティクス分野の石野史敏教授の研究グループは東海大学の金児-石野知子教授および国立精神・神経医療研究センターおよび日本医科大学との共同研究で、ゲノムインプリンティング疾患であるテンプル症候群と鏡-緒方症候群における筋肉形態異常がそれぞれ *RTL1* 遺伝子の欠損あるいは過剰発現によることをマウスモデルを用いて実証しました。この研究は文部科学省科学研究費助成金ならびに旭硝子財団、上原記念生命科学財団助成金の支援のもとで行われたもので、その研究成果は、国際科学雑誌 *Development* に2020年9月2日午前9時30分(英国夏時間)にオンライン版で発表されます。

【研究の背景】

鏡-緒方症候群はヒト 14 番染色体の父親性2倍体により引き起こされるゲノムインプリンティング疾患^{※1}で、羊水過多、胎盤過形成、肋骨形態異常を伴う呼吸不全による新生児致死、腹直筋乖離、重度の精神遅滞などを示す重篤な疾患です(図1右)。国立成育医療研究センターの緒方部長(現浜松医科大学教授)と鏡室長が命名された疾



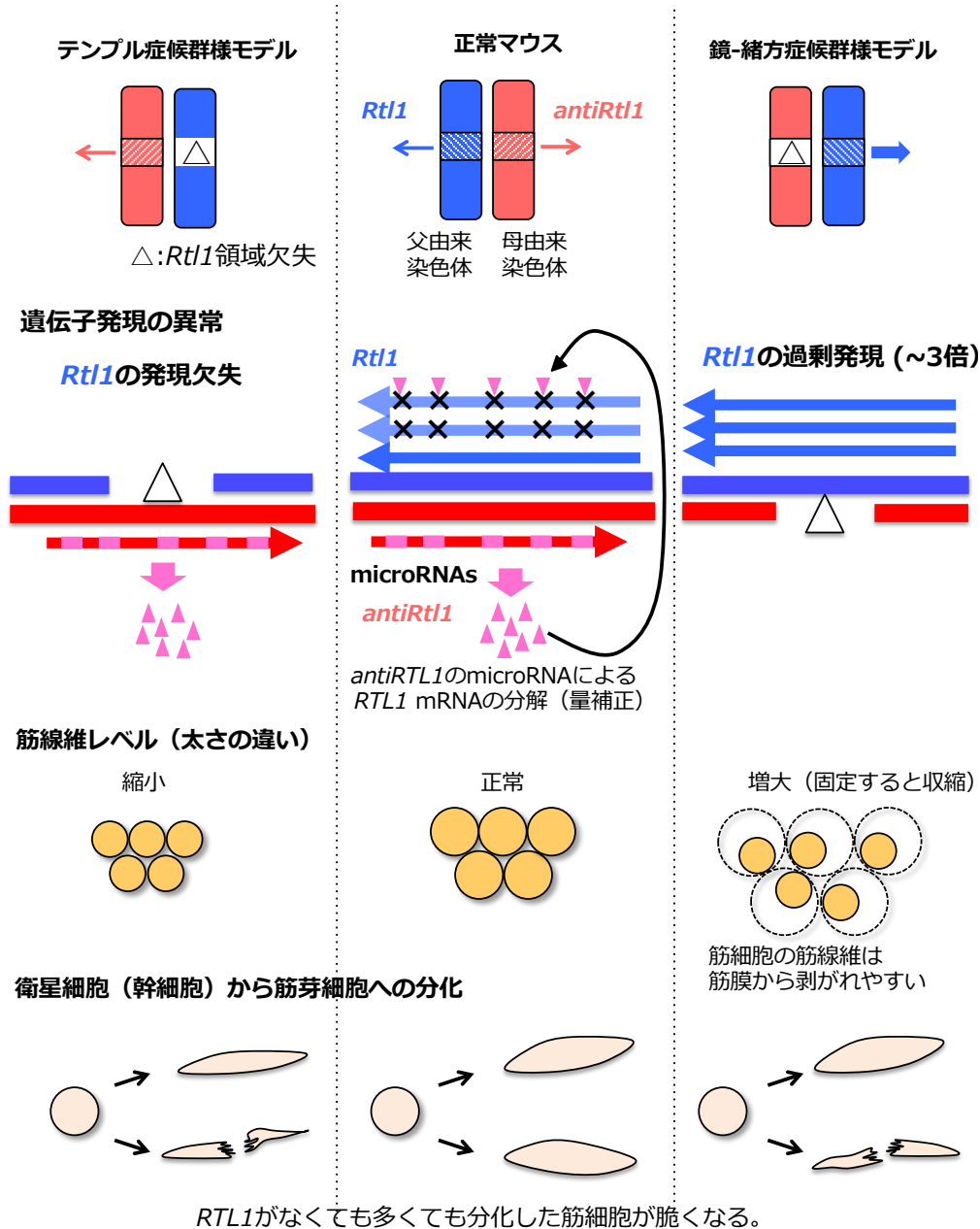
患で指定難病の一つです。一方、テンブル症候群は母親性2倍体により引き起こされ、成長遅延、筋緊張低下、乳幼児期の摂食困難、思春期の早発を示す疾患であり(図1左)、これまでに石野史敏教授の研究グループは東海大学、国立成育医療研究センターとの共同研究により *RTL1* の過剰発現が鏡-緒方症候群の症状の一つである胎盤過形成に関わることを報告しています。しかし、この疾患の患者に見られる新生児致死は肋骨形態異常と関係した呼吸不全と推測されるものの、その原因は不明であり、治療法も対処療法しかないことが問題でした。

図1 ヒト染色体14番片親性2倍体による鏡-緒方症候群、テンブル症候群の発症モデル

【研究成果の概要】

本研究グループは *Rtl1*^{※2} 欠損マウス、*Rtl1* 過剰発現のマウスがそれぞれテンブル症候群、鏡-緒方症候群と同様の症状を示し、それに関連する筋肉構造の異常をつきとめました(図2)。(1)モデルマウスでは *Rtl1* 領域だけを欠失させています(1段目)。父親から欠失が伝わると *Rtl1* mRNA が発現しないので *Rtl1* 欠損マウスになります(2段目左)。一方、母親から欠失が伝わると、*Rtl1* mRNA を分解する機能を持つ母親性発現ノンコーディング RNA^{※3} *antiRtl1* の発現がなくなることで過剰の *Rtl1* mRNA が蓄積します(2段目右)。(2) *Rtl1* 欠損および過剰発現のどちらもマウス新生児で呼吸に重要な肋間筋、横隔膜、腹壁の筋線維の構造異常(直径が小さくなる、または大きくなる)が生じていま

た。また組織を固定すると、後者に異常な筋線維の収縮が起こり筋膜から剥離される異常が見られました(3段目右および図3)。(3) *Rtl1* は筋肉の幹細胞である筋衛星(サテライト)細胞の増殖・分化の制御に関わり、これから分化する



筋芽細胞では *Rtl1* 欠損および過剰発現のどちらでも構造の脆弱化が見られました(4段目)。(4) *RTL1* タンパク質は筋線維の強化や収縮に関わるデスマンタンパク質と共有しており、この過程に関係していると思われます(図4)。興味深いことに、*Rtl1* は筋肉では胎児期から新生児期にかけて時期特異的に発現すること、すなわち大人の筋肉には発していないので、この時期の筋肉に特異的な機能を与えていると考えられます。

図2 マウスモデルにおける筋肉形態異常

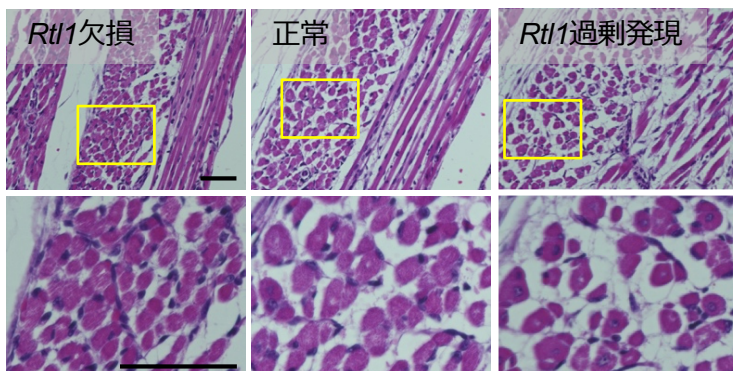


図3 マウス新生児の肋間筋に見られる異常 正常マウス(中央)、*Rtl1* 欠損マウス(左)、*Rtl1* 過剰発現マウス(右)新生児の肋間筋。*Rtl1* 欠損および過剰発現マウスには異なる筋線維の異常が観察された(細胞固定後の写真) バーは 50 μ m)。

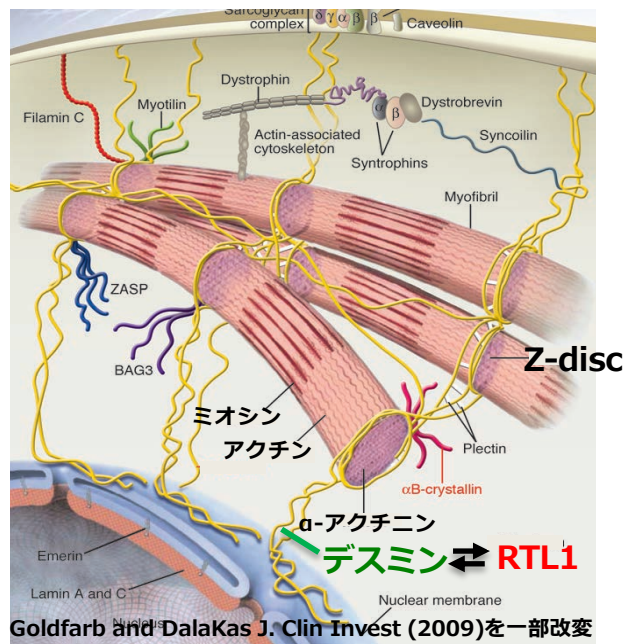
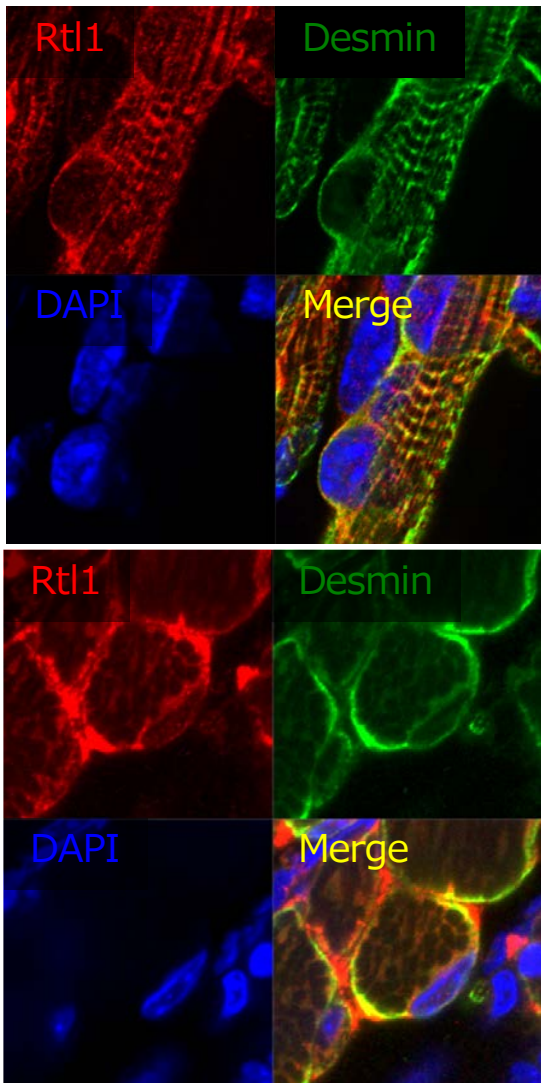


図4 RTL1 タンパク質とデスミンタンパク質の共局在

(左) RTL1 タンパク質 (赤)とデスミンタンパク質 (緑)の蛍光染色像、共局在している部分が黄色。(右)RTL1-デスミンの相互作用予想図: デスミンは筋細胞骨格として機能する。筋原線維を Z disc の位置で核膜や筋膜に結びつけ、これにより筋原の収縮力を筋細胞に伝える。RTL1 はデスミンと共局在し、筋細胞構造の安定化やデスミン機能の制御に関係しているのかもしれない。

【研究成果の意義】

本研究グループのマウスモデルの研究により、*RTL1* の過剰発現が鏡-緒方症候群の発症を引き起こす主要原因と考えられます。*RTL1* が発生途中の胎児筋肉に影響を及ぼすこと、呼吸に関係する筋肉組織の異常が呼吸不全による新生児致死の原因と考えられることから、今後は *RTL1* を標的とした本疾患の新規治療法開発に繋がることが期待されます。一方、*RTL1* は哺乳類だけが持つ獲得遺伝子で、レトロウイルス様のタンパク質をコードする外来の獲得遺伝子です。この研究は鏡-緒方症候群、テンプル症候群の病態解明のみならず、なぜ哺乳類では胎児・新生児期の筋肉だけに *RTL1* 遺伝子が発現するのかという、おそらく哺乳類の胎生と関係した発生生物学および進化学にも新しい知見を提供するものです(図5)。



図5 なぜ赤ちゃんの力は弱いのか？

母親の胎内で長期間育つ胎児や生まれたての子供で筋力が弱いのは、母親・赤ちゃん双方にとって有利なことなのではないか？このような胎生への適応としてデスミンタンパク質が完全に発揮できないようにセーブするため、RTL1 が機能するのではないかという仮説を提唱しています。

【用語解説】

※¹ ゲノムインプリンティング疾患: 遺伝子は通常どちらの親から由来しても同じように働きますが、哺乳類では一部、片親から由来したときのみ働くインプリント遺伝子(Paternally expressed genes (*PEG*) と maternally expressed genes (*MEG*))があり、そのため父親と母親からそれぞれ受け継いだ染色体は個体発生において異なる機能を担います。このため、稀に一对の染色体が片親から重複して受け継がれた場合(片親性2倍体)などに、ゲノムインプリンティング疾患が発症します。*RTL1*は別名 *PEG11*と呼ばれる父親性発現遺伝子の一つです。

※² 遺伝子は斜体で表しますが、ヒト(または動物一般)では *RTL1*、マウスでは *Rtl1* と表記します。一方、タンパク質は動物種によらず *RTL1* と表記することになっています。

※³ ノンコーディングRNA: タンパク質をコードしないmRNAのこと。ただし、*AntiRTL1*には *RTL1* mRNAを分解する siRNAが6個含まれています。

【論文情報】

掲載誌: *Development*

論文タイトル: Deficiency and overexpression of *Rtl1* in the mouse cause distinct muscle abnormalities related to Temple and Kagami-Ogata syndromes

【研究者プロフィール】

石野 史敏 (イシノ フミトシ) Ishino Fumitoshi

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

エピジェネティクス分野 教授

・研究領域

エピジェネティクス／ゲノミクス／発生生物学／進化学



北澤 萌恵 (キタザワ モエ) Kitazawa Moe

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

エピジェネティクス分野 助教

・研究領域

発生生物学



金児-石野 知子(カネコ-イシノ トモコ) Kaneko-Ishino Tomoko

東海大学医学部看護学科 教授

・研究領域

ゲノム生物学／ゲノム進化学／ゲノムインプリンティング

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学 難治疾患研究所
エピジェネティクス分野 石野 史敏 (イシノ フミトシ)
TEL:03-5803-4862 FAX:03-5803-4863
E-mail: fishino.epgn@mri.tmd.ac.jp

東海大学医学部看護学科 金児-石野 知子(カネコーイシノ トモコ)
TEL:0463-90-2039 FAX:なし
E-mail:tkanekoi@is.icc.u-tokai.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272
E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp