

# 報道発表



国立研究開発法人日本医療研究開発機構  
Japan Agency for Medical Research and Development

取 扱 注 意		
解 禁	テレビ・ラジオ・ 通信社・インターネット	日本時間 3月25日(金) 午前5時以降
	新聞	日本時間 3月25日(金) 朝刊

平成28年3月22日  
国立大学法人 浜松医科大学  
公立大学法人 横浜市立大学  
国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

## 脳になる細胞での突然変異が視床下部過誤腫の原因に

～形態形成に重要なソニックヘッジホッグシグナルの障害と

視床下部過誤腫の関係が明らかに～

### <概要>

浜松医科大学医化学講座の才津浩智教授、横浜市立大学遺伝学講座の松本直通教授、西新潟中央病院の亀山茂樹先生、園田真樹先生らの共同研究グループは、将来的に脳になる細胞に生じる *GLI3* および *OFD1* の変異が、薬剤抵抗性のもてんかん発作を引き起こす視床下部過誤腫の原因となることを発見しました。これらの遺伝子変異によって、形態形成に重要な役割を果たしている *Shh* (ソニックヘッジホッグ) シグナルが障害されることが強く示唆され、効果的な治療法の開発に寄与することが期待されます。

これらの成果は、アメリカ神経学会のオープンアクセスジャーナルである「**Annals of Clinical and Translational Neurology**」に、[日本時間3月25日\(金\)5時に公表されます。](#)

### <研究の背景>

視床下部過誤腫は、自律神経機能の調節を行う視床下部と呼ばれる脳の一部分に、先天的な奇形(過誤腫)が生じる病気です。ほとんどの視床下部過誤腫は、患者さん以外の家族には発病者がみられない孤発例であり、一部は他に手足や口腔の奇形を合併するパリスタ・ホール症候群や口顔面指症候群の一症状として認められます。本邦での患者数は不明で、北欧では20万人に1人と推定されています。

これまでに、将来的に脳になる細胞に変異が生じ、それが原因となって過誤腫ができる可能性が示唆されてきました。過誤腫は脳組織とよく似た組織を有しており、過誤腫本体がてんかん発作の焦点になることがあります。そのため、薬剤抵抗性のもてんかん発作(代表的なものに笑い発作があります)の原因となり、またてんかん発作が続くことにより精神発達遅滞や行動異常が認められるため、早期の治療が必要になってきます。視床下部は脳の深いところに位置するため外科手術が困難でしたが、共同研究者である西新潟中央病院の亀山茂樹先生らが開発した定位温熱凝固術等の治療法の開発によって外科手術が可能になりました。

## <研究の成果>

今回、研究グループは、視床下部過誤腫の原因を探るため、定位温熱凝固術施行時に採取した過誤腫組織と血液白血球から DNA を採取し、両者の遺伝子配列を比較することで過誤腫組織のみに認められる遺伝子変異を探索しました。その結果、2 例で *GLI3* 遺伝子の、3 例で *OFD1* 遺伝子の過誤腫組織特異的な（血液白血球にはない）変異を同定しました。

*GLI3* と *OFD1* 遺伝子は、パリスタ・ホール症候群や口顔面指症候群の原因であり、*GLI3* は形態形成に重要な役割を果たしている *Shh*（ソニックヘッジホッグ）シグナルを受けて標的遺伝子の転写を調節し、*OFD1* は *Shh* シグナル調節の場である繊毛の形成に重要な役割を果たします。今回の実験により、見つかった *GLI3* 遺伝子変異体は下流の標的遺伝子の転写を抑制していることが強く示唆される結果が得られました。また、*OFD1* 遺伝子は X 染色体に位置しますが、*OFD1* 変異は男児（X 染色体が 1 本しかない）の過誤腫でのみ同定されたことから、*GLI3* 遺伝子の変異により *OFD1* 遺伝子の機能が著しく低下することが予想されます。また、5 名の患者さんは、1 名を除いて手足や口腔の奇形が認められなかったことから、将来的に脳になる細胞の一部に *GLI3* あるいは *OFD1* 遺伝子の変異が生じることで *Shh* シグナルが障害され、手足や口腔の異常といった全身の異常を伴わない形で視床下部過誤腫が形成されることが示唆されました（参考図）。

## <今後の展開>

本研究は、将来的に脳になる細胞の遺伝子変異が視床下部過誤腫の原因になることを明らかにしただけでなく、*Shh* シグナルの障害が視床下部過誤腫と関与していることを世界で初めて明らかにしました。本研究成果は、視床下部過誤腫の病態解明に貢献し、効果的な治療法の開発に寄与することが期待されます。

## <発表雑誌>

Annals of Clinical and Translational Neurology

## <論文タイトル>

Somatic mutations in *GLI3* and *OFD1* involved in sonic hedgehog signaling cause hypothalamic hamartoma.

## <著者>

Hiroto Saito, Masaki Sonoda, Takefumi Higashijima, Hiroshi Shirozu, Hiroshi Masuda, Jun Tohyama, Mitsuhiro Kato, Mitsuko Nakashima, Yoshinori Tsurusaki, Takeshi Mizuguchi, Satoko Miyatake, Noriko Miyake, Shigeki Kameyama, Naomichi Matsumoto

## <研究グループ>

本研究は、浜松医科大学医化学講座、横浜市立大学遺伝学講座、西新潟中央病院との共同研究で、下記の厚生労働科学研究委託費、日本医療研究開発機構委託費、日本学術振興会科学研究費補助金の共同研究により実施した成果です。

難治性疾患実用化研究事業：研究代表者 松本直通

難治性疾患実用化研究事業：研究代表者 加藤光広

基盤研究 (B)：研究代表者 才津浩智

<報道解禁日時>

日本時間 3月25日(金) 午前5時以降(朝刊) から掲載可能

<本件に関するお問い合わせ先>

国立大学法人浜松医科大学 医化学講座 (〒431-3192 浜松市東区半田山 1-20-1)

教授 才津 浩智

Tel: 053-435-2325 / Fax: 053-435-2327

E-mail: hsaitu@hama-med.ac.jp

公立大学法人横浜市立大学 大学院医学群 遺伝学 (〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9)

教授 松本 直通

Tel: 045-787-2606 / Fax: 045-786-5219

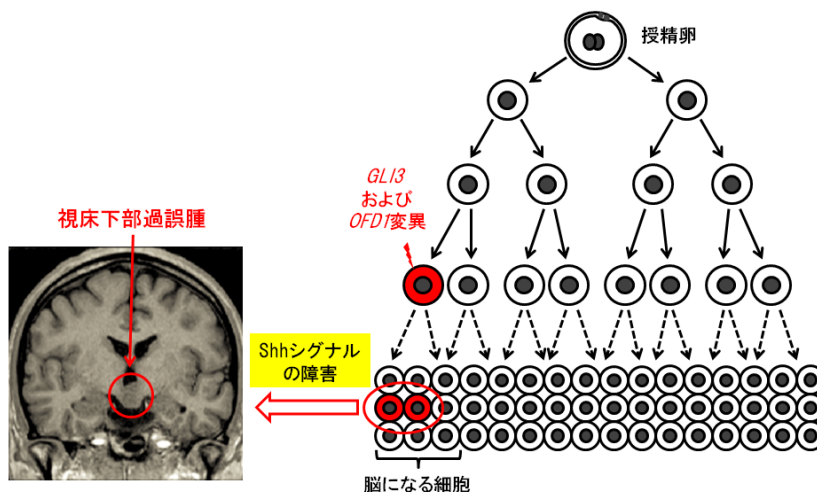
E-mail : naomat@yokohama-cu.ac.jp

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 戦略推進部 難病研究課

Tel: 03-6870-2223

E-mail : nambyo-info@amed.go.jp

<参考図>



図：遺伝子変異の模式図。将来的に脳になる細胞の一部に **GLI3** あるいは **OFD1** 遺伝子の変異が生じ（赤塗の細胞）、その細胞における **Shh** シグナルが障害され、視床下部過誤腫（赤丸）が形成される