

2024年6月10日

希少疾患の DNA 損傷変異が、より一般的な疾患にも関与する可能性を発見

－希少疾患 RVCL の原因遺伝子 TREX1 の機能異常が

乳がんと同様の発症機序を示すことを発見－

新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学分野の加藤泰介准教授、同脳神経内科学分野の安藤昭一朗助教、同脳病態解析分野の杉江淳准教授、同研究所所長の小野寺理教授らの研究グループは、ペンシルバニア大学 Perelman 医学大学院の Jonathan Miner 博士らと共に、疾患の原因である変異 TREX1 タンパク質が、DNA（注1）の損傷によって、白質脳症および全身症状を伴う網膜血管症（RVCL）と呼ばれる重篤な遺伝性の希少疾患（注2）を引き起こすことを発見しました。本研究成果は、2024年6月1日、科学誌「Nature Communications」に掲載されました。

RVCL は世界中で約 200 人の患者さんがいますが、しばしば癌（がん）、全身性エリテマトーデス（注3）、多発性硬化症（注4）といった異なる疾患に誤診されています。この病気は体内の細い血管の破壊がおき、脳、目、腎臓、肝臓など多くの臓器に影響を及ぼします。この病気の患者さんは通常、40代から50代に認知症、視力の低下、小さな脳梗塞などの症状が現れますが、それまでは全くの無症状です。特効薬や治療法はなく、最終的には脳の萎縮や失明を含む多臓器障害を発症します。細胞の構造は、DNA を包む細胞の核と、その外側の細胞質と呼ばれる領域からなっており、正常な TREX1 は、細胞質に存在しています。しかし、RVCL 変異 TREX1 は、通常は存在しない核内にも局在することが知られていました。正常な TREX1 は細胞内の不要な DNA を分解する機能を担っていますが、RVCL を引き起こす *TREX1* 遺伝子の変異が、どのように臓器の障害を引き起こすのかはこれまで不明でした。

RVCL 患者さんの血管には、DNA 損傷を引き起こす放射線照射による変化と類似の特徴が見られることが報告されていました。本研究グループはこの点に注目し、DNA 損傷がこの疾患の

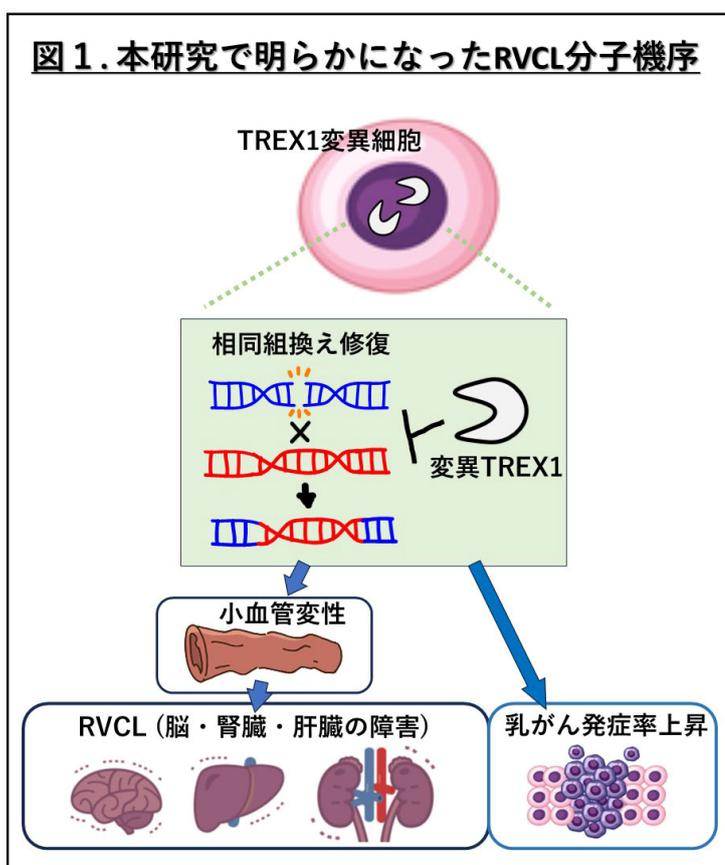
メカニズムに参与している可能性を考えました。この仮説を検証するため本研究グループは、細胞、ショウジョウバエ、マウスを用いたモデルを作製し、RVCL 変異 TREX1 が DNA 二本鎖切断損傷（注 5）を引き起こすことを発見しました。DNA 二本鎖切断損傷は放射線照射細胞で観察される DNA 切断様式です。そして、この DNA 損傷の誘導は、DNA 二本鎖切断損傷を修復する相同組み換え修復（注 6）の阻害によって起こっていることを発見しました。また、RVCL 変異 TREX1 タンパク質が引き起こす DNA 損傷によって、細胞は増殖を停止し老化細胞へ形質転換することを発見しました。

また本研究グループは、RVCL 変異を持つ細胞が、相同組換え修復に欠陥のある *BRCA1/2*（注 7）変異がん細胞に選択的に作用する、PARP 阻害薬（注 8）という抗がん剤に感受性が高くなっていること発見しました。PARP 阻害薬は、*BRCA1/2* 遺伝子に変異を持つ乳がん患者さんの治療に用いられています。

これらの特徴が、*BRCA1/2* 変異乳がん細胞と驚くほど類似していたことから、本研究グループは、RVCL 患者さんの乳がん発症率について解析を行いました。ペンシルバニア大学で収集された RVCL 女性患者さん 16 人の乳がん発症率に関するデータを、アメリカ合衆国における大規模乳がん女性患者データ

（97,900 人）と比較解析した結果、RVCL 患者さんでは若年性乳がんのリスクが高いことが明らかになり、RVCL 女性患者さんでは、50 歳未満で乳がんを発症するリスクが、一般集団と比べて約 9 倍であることが示されました。これは、RVCL 変異 TREX1 が DNA 修復機能を阻害し、DNA 損傷の蓄積によって乳がんのリスクを増加させている可能性を示唆しています（図 1）。さらに、TREX1 変異が DNA 修復に及ぼす影響により、化学療法による損傷を受けやすくなることも判明しました。

この研究により、TREX1 の量と局在の異常が、RVCL と乳がんの病態メ



カニズムに重要な役割を果たしていることが明らかになりました。また、TREX1 の発現が炎症性刺激（注 9）によって誘導されたことから、DNA 損傷と炎症が相互に影響し合い、悪循環を形成している可能性が示唆されました。今後は、TREX1 の量や局在を調節する因子の同定や、TREX1 の核内への異常な局在を抑制する方法の開発が重要になると考えられます。また、DNA 損傷と炎症の悪循環を断ち切る方法の開発も重要です。TREX1 の機能を調節する化合物や、遺伝子の DNA 損傷作用をブロックする化合物の開発が、RVCL の予防や治療に役立つ可能性があります。TREX1 レベルは、RVCL を発症していない健康な人であっても、全てのヒトの複数の組織において、加齢とともに増加します。従って、この研究結果は、RVCLにとどまらず、老化の DNA 損傷理論にも影響を与える可能性があり、加齢依存的な TREX1 増加に関連するプロセスを理解することも重要であると考えられます。

【研究成果の公表】

本研究成果は、2024 年 6 月 1 日、科学誌「Nature Communications」に掲載されました。

論文タイトル：Inherited C-terminal TREX1 variants disrupt homology-directed repair to cause senescence and DNA damage phenotypes in Drosophila, mice, and humans

著者：Samuel D. Chauvin,+ , Shoichiro Ando,+ , Joe A. Holley,+ , Atsushi Sugie, Fang R. Zhao, Subhajit Poddar, Rei Kato, Cathrine A. Miner, Yohei Nitta, Siddharth R. Krishnamurthy, Rie Saito, Yue Ning, Yuya Hatano, Sho Kitahara, Shin Koide, W. Alexander Stinson, Jiayuan Fu, Nehalee Surve, Lindsay Kumble, Wei Qian, Oleksiy Polishchuk, Prabhakar S. Andhey, Cindy Chiang, Guanqun Liu, Ludovic Colombeau, Raphaël Rodriguez, Nicolas Manel, Akiyoshi Kakita, Maxim Artyomov, David C. Schultz, P. Toby Coates, Elisha D.O. Roberson, Yasmine Belkaid, Roger A. Greenberg, Sara Cherry, Michaela U. Gack, Tristan Hardy, Osamu Onodera, Taisuke Kato,* , Jonathan J. Miner* +co-first author, *corresponding author

doi: 10.1038/s41467-024-49066-7

【謝辞】

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業[JP22ek0109424]、日本学術振興会科学研究費助成事業基盤研究（A）[22H00466]、基盤研究（B）[22H02981]、基盤研究（C）[18K07522]、アメリカ国立衛生研究所（NIH：National Institutes of Health）

[K08AR070918、R01AI143982、R01NS131480、T32GM007170]、the Rheumatology Research Foundation、the Colton Center for Autoimmunity、the Clayco Foundation、the Penn RVCL Sisters Fund の研究助成支援を受けて行われました。

【用語解説】

(注 1) DNA：生物の遺伝情報を保持している鎖状の高分子で、細胞では核の中にあり、A（アデニン）、T（チミン）、G（グアニン）、C（シトシン）の4種類の部品でできています。この部品の組み合わせで、どのようなタンパク質を作るのかが決まっています。

(注 2) 遺伝性の希少疾患：生体の設計図である遺伝子の変異（DNA の書き換え）によって起こる病気のことを指します。親が変異をもっていてそれが子に伝わる場合や、親とは関係なく、突然変異によって変異が生じ病気になる場合があります。

(注 3) 全身性エリテマトーデス：全身性エリテマトーデスとは、自分の細胞を攻撃する抗体が生じることにより、全身のさまざまな臓器に炎症や障害が起きる病気です。

(注 4) 多発性硬化症：多発性硬化症は、脳や脊髄、視神経などに炎症が起こり、神経細胞のミエリンと呼ばれる構造物が壊れて脱髄（だつずい）を起こす難病です。

(注 5) DNA 二本鎖切断損傷：DNA は二本の鎖が巻きついた二重らせん構造をしており、両方の鎖が切断される損傷様式のことを指す。片側だけ切断される場合は DNA 一本鎖切断損傷。

(注 6) 相同組換え修復：細胞は DNA の傷を修復するために、非常に高度な様々な修復機能を持っています。その中で最も精度の高い修復機能であり、この相同組換え修復により DNA は完全に修復されます。修復機能によっては、非常に素早く修復してくれる一方で、傷跡が残る機能も存在します。

(注 7) BRCA1/2：DNA の傷を完全修復する相同組換え修復機能に関わるタンパク質です。この BRCA1/2 タンパク質の設計図である *BRCA1/2* 遺伝子に変異が生じることによって、乳がんを発症するリスクが高くなります。

(注 8) PARP 阻害薬：相同組み換え修復とは異なる DNA 修復機能を阻害する薬です。相同組み換え修復機能が障害されている細胞は、この薬によって細胞死が起こるため、相同組み換え修復障害を原因とするがんの治療薬に用いられています。

(注 9) 炎症性刺激：物理的刺激（火傷や凍傷など）やウイルスなどの微生物の感染に対して起こす生体の防御反応です。異物や死んでしまった自分の細胞を排除して生体の正常な機能を維持するために起こります。

本件に関するお問い合わせ先

新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学分野

准教授 加藤泰介（かとう たいすけ）

E-mail : taisuke8077@bri.niigata-u.ac.jp