

総括研究報告書

課題番号：29-7

課題名：MIRAGE 症候群の自然歴と表現型スペクトラムの解明を目指した臨床研究

鳴海 覚志（所属施設） 国立成育医療研究センター研究所
 （所属・職名） 分子内分泌研究部 基礎内分泌研究室

（研究成果の要約） 3年計画の初年度にあたる今年度は、解析システムの確立と登録患者数の確保に特に留意しつつ研究を遂行した。SAMDM9 遺伝子解析の検体を全国から受けつけ、新たに4例の MIRAGE 症候群確定例を診断した。この新規患者の検体を用いて、末梢血の電子顕微鏡観察や、フローサイトメトリーを用いたイムノフェのタイピング解析を進めることができた。また、MIRAGE 症候群典型例とは異なる臨床像の患者コホートで遺伝子変異スクリーニングを行い、表現型スペクトラムが拡張の余地を持つ可能性に関するデータを得た。

1. 研究目的

本研究の目的は

- ・ MIRAGE 症候群の患者登録および集学的臨床評価システムを構築し、その自然歴を解明すること
- ・ MIRAGE 症候群・非典型例の検索を通じて MIRAGE 症候群の表現型スペクトラムを解明すること

の2点である。

2. 研究組織

鳴海 覚志（国立成育医療研究センター）
 加藤 元博（国立成育医療研究センター）
 野々山 恵章（防衛医科大学校）
 齋藤 潤（京都大学 iPS 細胞研究所）
 芝田 晋介（慶應義塾大学）

3. 研究成果

（1）遺伝子診断・患者登録（担当：鳴海）

2017年度、国内で MIRAGE 症候群を疑われた患者6例を対象に SAMDM9 遺伝子解

析を行い、4例で SAMDM9 変異を検出、MIRAGE 症候群と確定診断した。このうち1例は未診断疾患イニシアチブ (IRUD) との共同研究として、過去に IRUD が原因不明疾患としてエクソーム解析を行った患者であった。

（2）電子顕微鏡を用いた病態解析（担当：芝田）

MIRAGE 症候群は、乳児期の血小板減少症、貧血、および易感染性を認めることから、末梢血細胞になんらかの形態学的異常が存在する可能性を考え、今年度、MIRAGE 症候群患者から採取した新鮮末梢血サンプル1検体につき、走査電子顕微鏡観察を行った。その結果、血小板とリンパ球には明らかな形態学的異常を認めなかったが、赤血球において、変形した細胞が対照よりも高頻度に認められた。

今後、症例数を増やしての解析が必要と考えられる。

（3）フローサイトメトリーを用いたイムノフェのタイピング（担当：野々山）

2017年度は7名の MIRAGE 症候群患者に対しイムノフェのタイピング

を実施した。これまで予備的検討から得られていた疾患特徴的なパターンが、新たに解析された患者においても確認された。また、リバージョン変異（疾患原因となる機能亢進型 *SAMD9* 変異の効果を打ち消す機能低下型 *SAMD9* 変異）を認めた患者1名で解析を行うことができ、一部の異常が残存することを確認した。

（4）患者由来 iPS 細胞の樹立（担当：齋藤）

2017年度、日本人 MIRAGE 症候群患者1名の末梢血から iPS 細胞を樹立した。MIRAGE 症候群では、後天的にリバージョン変異（疾患原因となる機能亢進型 *SAMD9* 変異の効果を打ち消す機能低下型 *SAMD9* 変異）が獲得され、細胞レベルでの病態が修飾される可能性を考慮し、通常より多い18クローンの樹立を行った。今後、*SAMD9* 全領域をシーケンシングし、リバージョン変異を有無を確認する予定である。

（5）モノソミー7血液疾患での *SAMD9/SAMD9L* 遺伝子解析

SAMD9 変異による MIRAGE 症候群、および *SAMD9L* 変異による運動失調汎血球減少症候群では、高率にモノソミー7血液疾患が発生することが知られている。本研究では、モノソミー7血液疾患に対し、*SAMD9/SAMD9L* の遺伝子解析を行い、これら患者集団における *SAMD9/SAMD9L* の役割を確立すると同時に MIRAGE 症候群の表現型スペクトラムが拡張しうるか否かを検証するものである。2017年度、6名で解析を行い、1名ににおいて *SAMD9* のレアバリエントを、別の1名において *SAMD9L* のレアバリエントを検出した。今後、発現実験による機能解析などを通じて、疾患発症との関連を検証予定である。

4. 研究内容の倫理面への配慮

本研究はヘルシンキ宣言、およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、人を対象とする医学研究に関する倫理指針、再生医療等の安全性の確保等に関する法律に準拠して行った。