

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09572

研究課題名(和文)先天性橈尺骨癒合症の候補遺伝子SMPDL3Aの機能解析

研究課題名(英文)Functional analyses of SMPDL3A as a candidate gene of congenital radioulnar synostosis

研究代表者

中村 幸男(Nakamura, Yukio)

信州大学・医学部・特任教授

研究者番号：00549488

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：全エクソン解析により先天性橈尺骨癒合症の候補遺伝子としてSMPDL3Aを同定した。SMPDL3Aはアミノ酸レベルの相同性がヒトとゼブラフィッシュで54%と種を超えて保存性が高い。In situ hybridization法により、ゼブラフィッシュ胚および幼魚、稚魚において、胸ひれを中心に頭部～顔面部において特異的な発現を確認している。また遺伝子改変ゼブラフィッシュを解析したところ、骨格発生・分化に重要なBMPの制御効果を示すという知見を見出した。さらに病的変異を含むSMPDL3A遺伝子はBMPシグナルを制御しないという知見、およびSMPDL3Aは古典的Wntを制御するという知見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

全エクソン解析により先天性橈尺骨癒合症の候補遺伝子としてSMPDL3Aを同定した。本研究では骨格形態・形成過程におけるSMPDL3A遺伝子の分子メカニズムを明らかにすることにより、先天性橈尺骨癒合症の病態に迫る。骨格形態・形成過程におけるSMPDL3A遺伝子の分子メカニズムを世界に先駆けて実証しており、ヒトの正常な骨格発生・分化の理解のみならず、骨系統疾患の病態に繋がると期待できる。

研究成果の概要(英文)：In this study, SMPDL3A was identified using whole exome sequencing as candidate genes of congenital radioulnar synostosis (CRUS). Amino acid similarities of SMPDL3A were approximately 54% across humans and zebrafish, which is quite high. In situ hybridization analyses revealed that the strong expression was detected in the craniofacial and pectoral fin regions of zebrafish embryos and larvae. Also, the genetically-modified zebrafish showed that SMPDL3A regulates BMP signaling during skeletogenesis. Furthermore, SMPDL3A containing potentially the disease-causing mutations, had reduced activity of BMP or Wnt signaling.

研究分野：遺伝学

キーワード：遺伝子 骨格発生 形態形成

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

先天性橈尺骨癒合症は、男児に多く、時に家族性、両側性の症例もみられるが上肢先天性異常の中で最も頻度が高い疾患の 1 つである。本疾患は橈骨と尺骨が近位橈尺関節で癒合し、前腕の回旋が不能となる。回内強直が最も多く、手掌が上を向かないため“ちょうだい”の動作が出来ない(図1参照)。



図1：先天性橈尺骨癒合症, 右前腕回外不能(左図)、骨癒合部(中央図、白矢印)、コップ把持困難(右図)

全く手がかりのなかった先天性橈尺骨癒合症の原因遺伝子同定、発症機序解明における研究体制は万全と判断し本研究を申請するに至った。これまでに我々は、先天性橈尺骨癒合症患者を含む 4 家系に対して全ゲノム網羅的アプローチ(全エクソン解析)を行い、4つの原因候補遺伝子を絞り込んだ。

2. 研究の目的

4つの候補遺伝子の中で、本事業では SMPDL3A に着目した。SMPDL3 はアミノ酸レベルの相同性がヒトとゼブラフィッシュで 54%と種を超えて保存性が高い。言い換えれば、SMPDL3A 遺伝子は生命現象に重要な遺伝子と言える。

これまで SMPDL3A と骨格の発生、形態形成に関する報告は大変少なく、本事業では、主にゼブラフィッシュを用いて SMPDL3A と骨格の関連性を詳細に検証した。

3. 研究の方法

および

4. 研究成果

In situ hybridization 法により、ゼブラフィッシュ胚および幼魚、稚魚において、胸ひれを中心に頭部～顔面部において特異的な発現を確認した。また、SMPDL3A 過剰発現ゼブラフィッシュを解析したところ、骨格発生・分化に重要な BMP の制御効果を示すという知見を得た(図2)。



図 2

さらに、病的変異効果の強いフレームシフト *de novo* 変異を含む遺伝子改変ゼブラフィッシュを解析したところ、SMPDL3A は BMP シグナルを制御しないという知見 (図 3) を得た。

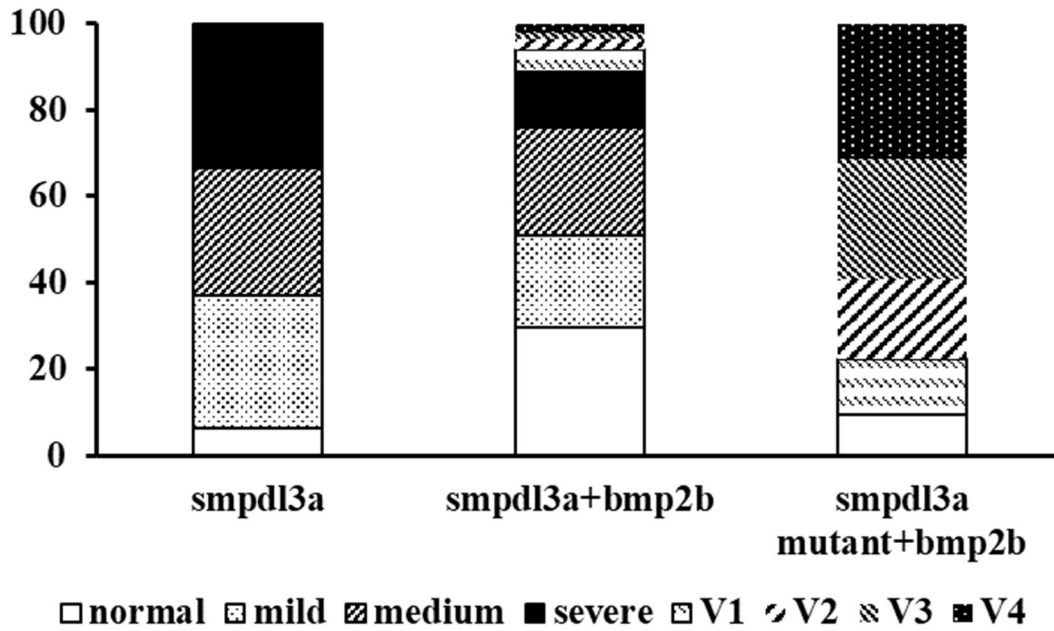


図 3

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------