



# 東北大学

TOHOKU UNIVERSITY

Press Release



2017年12月25日

国立大学法人 東北大学大学院医学系研究科  
国立研究開発法人 国立成育医療研究センター  
国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

## 難治性疾患コステロ症候群のモデルマウス作製に成功

- エネルギー代謝の変化を初めて発見 -

### 【研究のポイント】

- 国の指定難病となっているコステロ症候群のモデルマウス（HRAS 活性化変異マウス）作製に成功した。
- コステロ症候群モデルマウスでは脂肪酸からエネルギーを産生するミトコンドリアβ酸化経路が変化していることを発見。
- 本成果はコステロ症候群患者の低血糖や成長障害の病態の解明、治療法の開発に繋がることが期待される。

### 【研究概要】

コステロ症候群は、低身長、先天性心疾患、骨格異常、易発がん性を伴う先天性疾患で、2005年に同グループが原因遺伝子 HRAS を同定しました。コステロ症候群は低血糖、成長障害なども見られることから、エネルギー代謝異常が疑われていましたが詳細なメカニズムは不明でした。

東北大学大学院医学系研究科遺伝医療学分野の井上 晋一（いのうえ しんいち）助教、大場 大樹（おおば だいじゅ）医師、青木 洋子（あおき ようこ）教授、島根大学医学部小児科の山口 清次（やまぐち せいじ）特任教授、国立成育医療研究センターの松原 洋一（まつばら よういち）研究所長らの研究グループは、国の指定難病となっているコステロ症候群のモデルマウス作製に成功し、脂肪酸からエネルギーを産生する経路であるミトコンドリアβ酸化が変化していることを初めて発見しました。今回作製されたコステロ症候群のモデルマウスは、コステロ症候群の低血糖や成長障害の病態の解明、治療法の開発だけでなく、同じくがん原遺伝子の異常によって引き起こされるがんのエネルギー代謝を理解するモデルとして利用が期待されます。

本研究成果は Cell 誌と Lancet 誌が共同でサポートしている学術誌 EBioMedicine（電子版）で2017年12月6日付け（日本時刻12月7日）に掲載されました。本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）などの支援を受けて行われました。

研究

## 【研究内容】

コステロ症候群は遺伝性の希少疾患で、国の指定難病に指定されています。コステロ症候群の患者では、体の成長発達や精神発達の遅れ、骨格異常、緩い皮膚、肥大型心筋症といった症状が見られ、現時点では根本的な治療法がない難治性疾患です。また、コステロ症候群では、膀胱がんなどのがんを発症しやすく、その他に低血糖、成長ホルモン不応症、コルチゾール不応症、高インスリン血症などの代謝異常も認められます（図1）。

当研究グループは2005年にコステロ症候群の原因遺伝子としてHRASを世界に先駆けて同定しました（Aoki et al. Nature Genet 2005）。さらに、コステロ症候群と似た症状を示す cardio-facio-cutaneous（CFC）症候群およびヌーナン症候群<sup>注1</sup>の原因遺伝子として、2006年にKRASとBRAFを、2013年にはRIT1を、それぞれ世界に先駆けて同定しました（Niihori et al. Nature Genet 2006, Aoki et al. AJHG 2013）。これらの症候群の原因遺伝子は、がんに関係する遺伝子（がん原遺伝子）を含み、細胞増殖制御に関わるRAS/MAPKシグナル伝達経路上にあることから、「RAS/MAPK症候群<sup>注2</sup>」と呼ばれるようになりました（図2）。東北大学では、これまでRAS/MAPK症候群患者に遺伝子診断を提供してきましたが、がん原遺伝子の異常によってなぜコステロ症候群といった疾患が引き起こされるのか、そのメカニズムや治療法開発の研究は進んでいませんでした。

本研究で、井上助教、青木教授らはコステロ症候群で同定されたHRAS遺伝子に異常をもつ遺伝子改変マウス（HRAS変異マウス）を作製しました。その結果、このHRAS変異マウスは、骨格異常、心筋細胞肥大を伴う心肥大、腎疾患といったコステロ症候群に似た症状を示しました。さらに、代謝変化を調べるために高脂肪食を与えたところ、普通のマウスは体重が顕著に増加し肝臓に大きな脂肪滴が蓄積（大滴性脂肪肝<sup>注3</sup>）していたのに対して、HRAS変異マウスは太りにくく、肝臓に小さな脂肪滴が多数蓄積（小滴性脂肪肝<sup>注4</sup>）していました（図3）。小滴性脂肪肝は脂肪酸の代謝（ミトコンドリアβ酸化<sup>注5</sup>）異常症の特徴の一つであることから、血中の代謝マーカーを解析したところ、HRAS変異マウスでは絶食によって血糖値が低下し、血中遊離脂肪酸が増加、尿中/血中ケトン体の低下、血中の長鎖アシルカルニチン<sup>注6</sup>（C16, C18, C18:1, C18:2）が上昇していました。本研究成果から、エネルギー代謝におけるHRAS遺伝子の新しい機能、ならびにコステロ症候群における低血糖をはじめとする代謝性病態の一端が初めて明らかになりました。今後、本研究で報告したHRAS変異マウスを使ってコステロ症候群における病態の解明と治療法開発への応用が期待されます。さらに、がん原遺伝子の異常によって引き起こされるがん細胞のエネルギー代謝を理解するモデルとしても利用が期待されます。

本研究は内閣府最先端・次世代研究開発支援プログラム「RAS/MAPKシグナル伝達異常症の原因・病態の解明とその治療戦略（研究代表者・青木洋子）」、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の難治性疾患実用化研究事業「細胞内シグナル伝達異常による先天性疾患の新しい治療パスウェイ検索と治療法開発（研究代表者・青木洋子）」、科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究（研究代表者・青木洋子）などの支援によって行われました。本研究はヤマザキ学園大学動物看護の宮川（みやがわ） - 富田 幸子（とみた さちこ）教授、聖隷浜松病院小児科の中畷 八隅（なかしま やすみ）医師らとの共同研究です。

### 【用語説明】

- 注1. コステロ症候群・CFC 症候群・ヌーナン症候群：低身長・心奇形・肥大型心筋症・骨格異常・易発がん性を含む先天性疾患。お互いに症状が似ているため臨床症状だけでは鑑別が難しい場合がある。これらの疾患は治療法が確立していないことから指定難病とされている。
- 注2. RAS/MAPK 症候群：RAS/MAPK シグナル伝達経路に存在する遺伝子の異常によって生じる一連の症候群。ヌーナン症候群、コステロ症候群、CFC 症候群、神経線維腫症 1 型などが含まれる。この疾患概念は 2008 年に青木らが提唱したものである (Aoki et al. Hum Mutat 2008)。現在、国際的には RASopathies と呼ばれている。
- 注3. 大滴性脂肪肝：病理的な特徴として肝細胞内に大きな油滴（脂肪滴）が観察される。肥満や糖尿病でみられる。
- 注4. 小滴性脂肪肝：病理的な特徴として肝細胞内に無数の小さな油滴（脂肪滴）が観察される。ライ症候群、急性妊娠脂肪肝、 $\beta$ 酸化関連遺伝子変異をもつ遺伝性疾患患者でみられる。
- 注5. ミトコンドリア $\beta$ 酸化：脂肪酸をエネルギー源として消費する代謝のこと。肝臓において $\beta$ 酸化の活性は高い。
- 注6. アシルカルニチン：脂肪酸をミトコンドリア内膜に運搬するのに必要な化合物。

### <国立成育医療研究センター>

小児医療、生殖医療・胎児医療・周産期医療、そして母性・父性医療および関連・境界領域を包括する医療"成育医療"の国立高度専門医療研究センターとして、我が国の成育医療の中核機関として成育医療を推進しております。

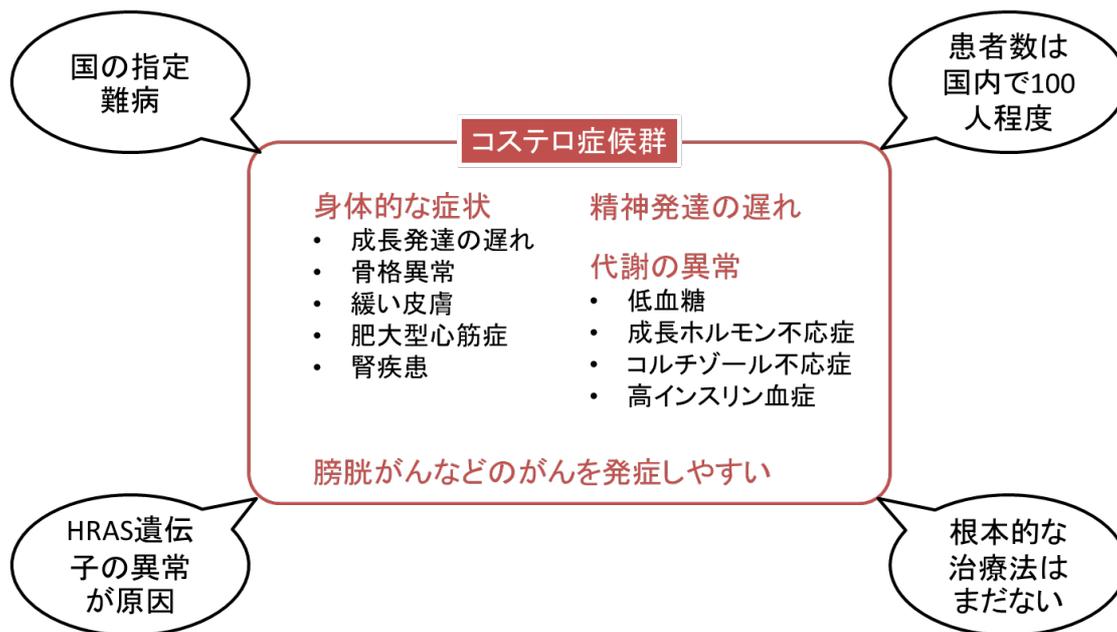


図 1. コステロ症候群とは

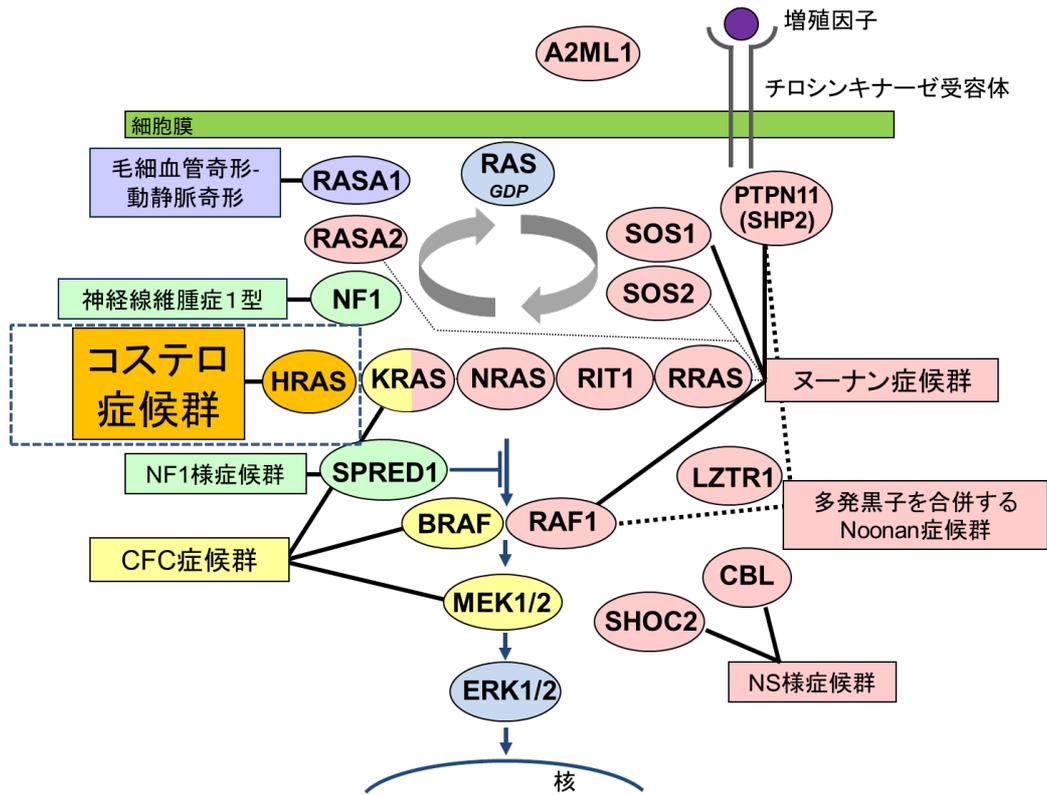


図2. RAS/MAPK 症候群の原因遺伝子

### HRAS変異マウスは高脂肪食摂取でも太らない

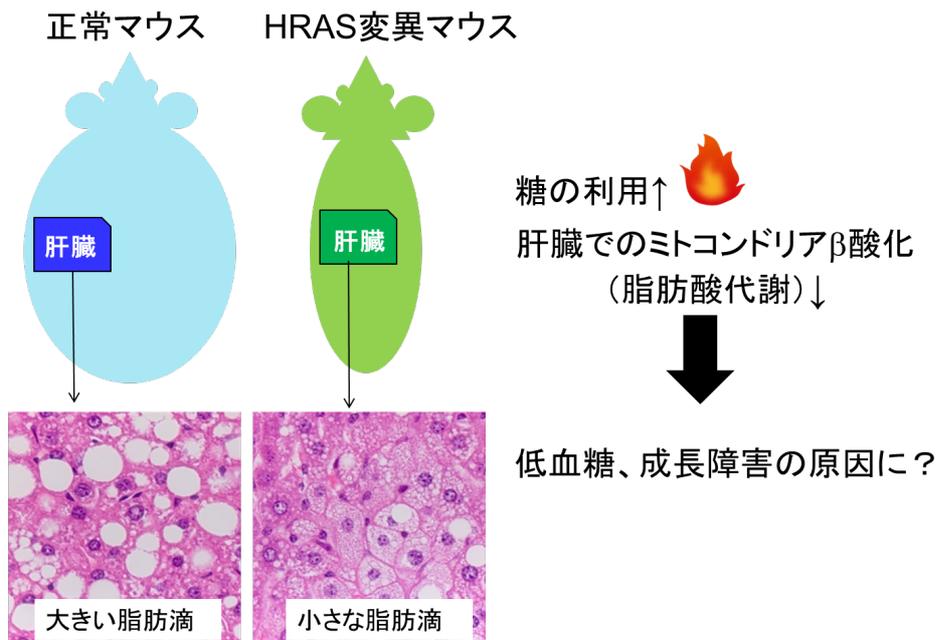


図3. コステロ症候群モデルマウスでみられた代謝性変化

**【論文題目】**

Title: Mice with an Oncogenic HRAS Mutation are Resistant to High-Fat Diet-Induced Obesity and Exhibit Impaired Hepatic Energy Homeostasis.

Authors: Daiju Oba, Shin-ichi Inoue, Sachiko Miyagawa-Tomita, Yasumi Nakashima, Tetsuya Niihori, Seiji Yamaguchi, Yoichi Matsubara, Yoko Aoki

Journal: EBioMedicine

タイトル：がん原遺伝子 HRAS 変異をもつマウスは高脂肪食摂取による肥満に対して抵抗性を持ち、肝臓におけるエネルギー代謝恒常性の破綻を示す

著者：大場大樹、井上晋一、宮川-富田幸子、中嶋八隅、新堀哲也、山口清次、松原洋一、青木洋子

雑誌名：EBioMedicine

**【参考文献】**

C. Leoni, E. Flex

Costello Syndrome: The Challenge of Hypoglycemia and Failure to Thrive

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352396417304450>

**【お問い合わせ先】**

**（研究に関すること）**

東北大学大学院医学系研究科遺伝医療学分野

教授 青木 洋子（あおき ようこ）

助教 井上 晋一（いのうえ しんいち）

電話：022-717-8139

Eメール：sinoue@med.tohoku.ac.jp

**（取材に関すること）**

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

講師 稲田 仁（いなだ ひとし）

電話：022-717-7891

FAX：022-717-8187

Eメール：pr-office@med.tohoku.ac.jp

**（AMED 事業に関するお問い合わせ先）**

日本医療研究開発機構 戦略推進部 難病研究課

〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-7-1

電話：03-6870-2223

FAX：03-6870-2243

Eメール：nambyo-info“AT”amed.go.jp