



2023年5月16日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

## 血球減少を伴う遺伝子疾患のマウス作製に成功 造血メカニズムの解明に期待

### 【発表のポイント】

- 遺伝子変異により血小板が減少する疾患を持つマウスの作製に世界で初めて成功しました。
- RUSAT<sup>(注1)</sup>の原因となるMECOM (EVI1)<sup>(注2)</sup>変異が個体で造血幹細胞の減少を来すことを世界で初めて確認しました。
- 作製したマウスは、血液を作る仕組みの解明に有用であり、ヒトでの治療法開発に繋がることが期待されます。

### 【概要】

「橈骨尺骨癒合を伴う血小板減少症」(RUSAT:ルサット)は、骨髄で血液細胞が十分に作られなくなり出血が止まりづらくなったり貧血を生じたりするほか、前腕の二本の骨が癒合することで手をひねる動きが制限される症状を特徴とする希少な遺伝子疾患です。RUSATの原因遺伝子であるMECOM (EVI1)<sup>(注2)</sup>は、白血病細胞での発現増加が広く知られるなど血液細胞の産生に重要な遺伝子です。

東北大学大学院医学系研究科遺伝医療学分野の永井康貴 (ながい こうき) 医員、新堀哲也 (にいほり てつや) 准教授、青木洋子 (あおき ようこ) 教授、同生物化学分野五十嵐和彦 (いがらし かずひこ) 教授らの研究グループは、RUSATの患者で実際に同定されたMECOM (EVI1)変異を導入したマウスの作製に成功しました。作製したマウスでは前腕の骨の癒合は認められませんが、加齢とともに血小板減少がみられ、造血幹細胞が減少しており、RUSATの骨髄での症状を再現しました。これによりRUSATの原因となるMECOM (EVI1)変異が個体で造血幹細胞の減少を来すことが世界で初めて確認されました。作製したマウスは、血液を作る仕組みの解明に有用であり、ヒトでの治療法開発に繋がることが期待されます。

本研究成果は、2023年4月26日に国際科学誌Blood Advances(電子版)に掲載されました。

## 【詳細な説明】

### 研究の背景

RUSAT は、希少疾患である先天性骨髄不全症候群<sup>(注3)</sup>のうち、先天性血小板減少症に分類される遺伝子疾患です。前腕の骨の癒合のほか、心臓、腎臓、聴力、指など多くの器官にも症状が生じることがあります。

新堀准教授らは2015年にRUSATの原因遺伝子の一つであるMECOM(EVI1)を世界で初めて同定しました(参考文献1)。その後報告が蓄積され、MECOM(EVI1)に変異のあるRUSATは、現在まで22家系が報告されています。RUSAT患者で同定される遺伝子変異はMECOM(EVI1)内でも特定の領域に集中しており、その領域がRUSATの発症に重要な働きをしていることが予測されていました。

### 今回の取り組み

本研究では、患者で同定されたMECOM(EVI1)の変異であるH751R変異(751番目のアミノ酸がヒスチジンからアルギニンに変化)に相当するマウスの変異H752Rを持つマウスを作製しました。この変異は前述の変異が集中する領域に存在します。作製したマウスは見た目には変異のないマウスと違いがなく、オスマウスでは体重が軽い傾向がありました。変異マウスでは成長に従い血小板の減少が明らかになりました(図1a)。また血液を作る骨髄の細胞について解析を行い、作製したマウスでは血液細胞のもととなる造血幹細胞が減少していることを発見しました(図1b)。この結果を受けて骨髄の細胞を減少させる薬剤(5-フルオロウラシル<sup>注4)</sup>)を投与して、骨髄の状態が回復していく過程を調べました。その結果、作製したマウスでは血小板と白血球の数の回復が遅れることを見出しました。本研究により、RUSATの原因となるMECOM(EVI1)変異が個体で造血幹細胞の減少を来すことが初めて確認されました。明らかな前腕の骨の癒合は認めませんでしたが、ヒトと症状が異なるメカニズムの解明は今後の研究に委ねられます。

### 今後の展開

作製したマウスの血液での変化は顕著なものであり、血液を作るメカニズムにおいてMECOM(EVI1)がどのように働いているか、作製したマウスをさらに詳細に解析することでRUSATのみならずMECOM(EVI1)が発症に関連する疾患の病態の解明と治療法開発につながることを期待されます。

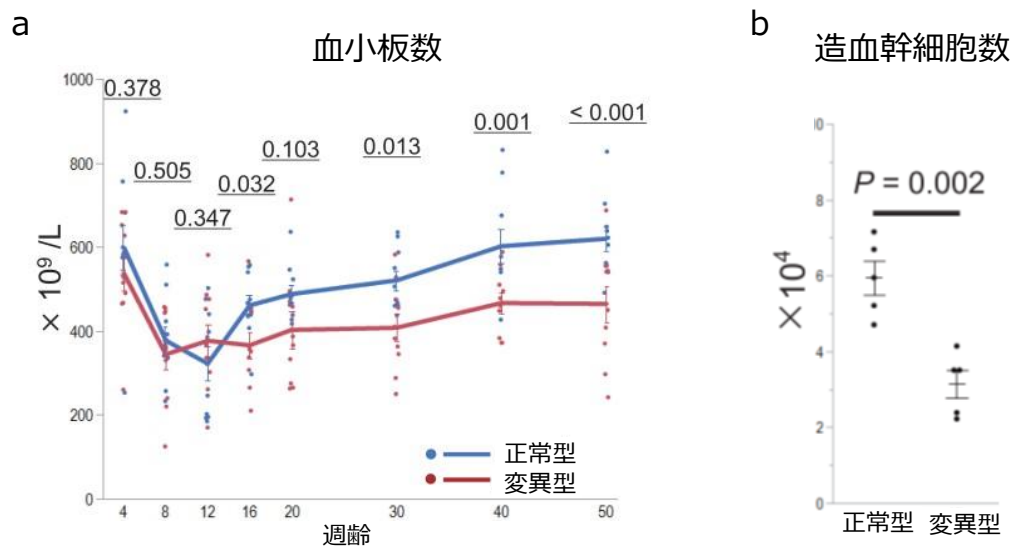


図 1. 正常型と MECOM (EVI1) 変異を持つマウスでの a:血小板数と b:造血幹細胞数の比較。下線は P 値。(本成果論文 Blood Adv. 2023 Apr 26;bloodadvances.2022008462. より改変)

### 【謝辞】

本研究は厚生労働科学研究費補助金および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事業「小児科・産科領域疾患の大規模遺伝子解析ネットワークとエピゲノム解析拠点整備 (分担研究者・青木洋子、新堀哲也)」、JSPS 科研費 JP17K10045、JP20H03637 (研究代表者・新堀哲也)、武田科学振興財団の医学系研究助成、医学系研究継続助成 (研究代表者・新堀哲也) の支援を受けて行われました。また本研究は福岡歯科大学生体構造学講座機能構造学分野 林慶和 (はやし よしかず) 講師との共同研究です。

### 【用語説明】

注1. 橈骨尺骨癒合(とうこつしゃっこつゆごう)を伴う血小板減少症:血液疾患に注目した場合の Radioulnar synostosis with amegakaryocytic thrombocytopenia (RUSAT、無巨核球性血小板減少症を伴う橈尺骨癒合症)の呼称。Congenital thrombocytopenia with radioulnar synostosis とも呼ばれるが、現在国際的な疾患データベース OMIM では RUSAT として登録されている。

注2. MECOM (EVI1) : MECOM は MDS1 and EVI1 complex locus 遺伝子の略称。転写開始点の違いにより MDS1-EVI1 (MDS1 と EVI1 が連続したもの) と EVI1 を発現する。今回マウスに導入した遺伝子変異は EVI1 に存在してお

り、いずれも影響を受ける。

注3. 先天性骨髄不全症候群：造血細胞の分化・増殖が先天的に障害され、血球減少をきたす疾患。

注4. 5-フルオロウラシル：抗がん剤の一つで消化器や婦人科などの悪性腫瘍で用いられる。

#### 【参考文献】

1. Am J Hum Genet. 2015;97:848-54.

#### 【論文情報】

Title: Mecom mutation related to radioulnar synostosis with amegakaryocytic thrombocytopenia reduces HSPCs in mice

Authors: Koki Nagai, Tetsuya Niihori, Akihiko Muto, Yoshikazu Hayashi, Taiki Abe, Kazuhiko Igarashi, and Yoko Aoki

タイトル：橈骨尺骨癒合を伴う血小板減少症に関連する MECOM 変異はマウスにおいて造血幹細胞および造血前駆細胞を減少させる

著者：永井康貴、新堀哲也\*、武藤哲彦、林慶和、阿部太紀、五十嵐和彦、青木洋子\*

\*共同責任著者：

東北大学大学院医学系研究科遺伝医療学分野 准教授 新堀哲也

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

掲載誌：Blood Advances

DOI：10.1182/bloodadvances.2022008462

URL: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008462>

#### 【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  
准教授 新堀 哲也 (にいほり てつや)

TEL: 022-717-8139

E-mail: [tniihori@med.tohoku.ac.jp](mailto:tniihori@med.tohoku.ac.jp)

(報道に関すること)

東北大学大学院医学研究科広報室

東北大学病院広報室

TEL: 022-717-7149

E-mail: [press@pr.med.tohoku.jp](mailto:press@pr.med.tohoku.jp)