

# 新規の遺伝性再生不良性貧血症「ADH5/ALDH2 欠損症」を発見

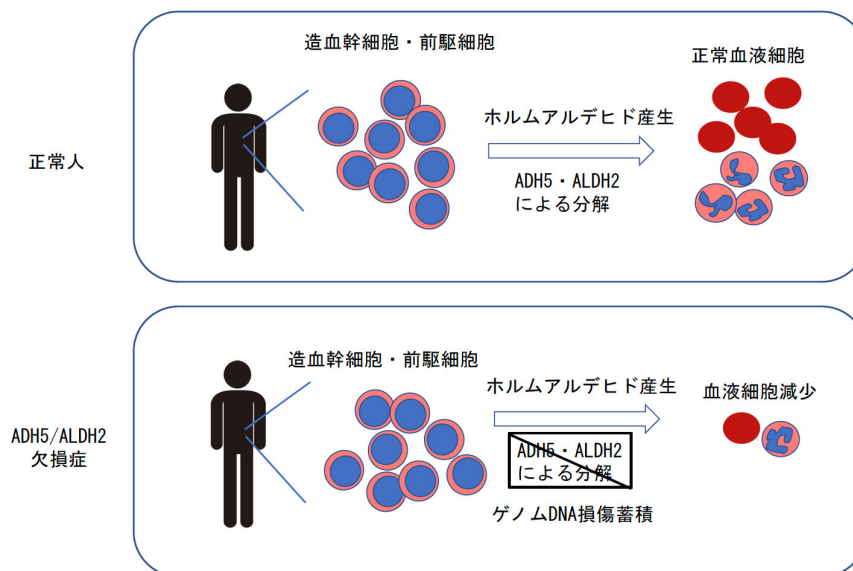
## —日本人半数が持つお酒が飲めない体質遺伝子と遺伝性血液難病の関連性—

### 概要

遺伝性の再生不良性貧血は、小児の重症難病で、白血病への進行も多く、その解明は医学・生命科学の重要な研究課題です。今回、京都大学大学院生命科学研究科・附属放射線生物研究センター 高田穰 教授、医学研究科 牟安峰 同大学院生（現在、同教務補佐員）らの研究グループは、当研究センターの所属であった佐々木正夫 名誉教授が収集された患者さんサンプルのゲノム解析を発端に、いままで見逃されていた新たな遺伝性再生不良性貧血症である「ADH5/ALDH2 欠損症」を発見しました。

ALDH2 はアルコールからできるアセトアルデヒドを分解する酵素であり、その遺伝子は変異によってお酒が飲めない体質となる有名なものです。ALDH2 の変異自体は日本人の～50%が持っています。ADH5/ALDH2 欠損症の患者さんたちは、ALDH2 に加えてホルムアルデヒド (=ホルマリン) 分解酵素の ADH5 が変異して、体内のホルマリン分解ができなくなり、そのために再生不良性貧血になることを解明しました。ALDH2 も実はホルマリンを分解していたのです。この発見によって、いままで診断がつかなかった一群の患者さんの診断がつき、よりの確な治療が行えます。我々は、患者さんから iPS 細胞を作成して研究し、現在続報を投稿中です。今後、iPS 細胞と新開発の薬物等を利用して治療法研究を進めていきます。

本成果は、ADH5/ALDH2 の両欠損マウスを解析したケンブリッジ大のグループと共同で、2020年11月4日（日本時間）に米国の国際学術誌「Molecular Cell」にオンライン掲載されます。



図：本疾患は、骨髄に存在する造血幹細胞や前駆細胞において毒性の強いホルムアルデヒドの産生と、そのADH5/ALDH2酵素群による分解のバランスが破綻し、ゲノム損傷が蓄積することにより、造血細胞の分化増殖が低下し、血液細胞数が低下するものです。

## 1. 背景

遺伝性の再生不良性貧血は、小児の重症難病で、白血病への進行も多く、その解明は医学・生命科学の重要な研究課題です。京都大学大学院生命科学研究科・附属放射線生物研究センターの佐々木正夫 前教授（現：名誉教授）は、ある遺伝性再生不良性貧血（ファンconi貧血）における染色体異常を発見しました（1976年）。そのため、その後佐々木名誉教授は、全国の医師からの依頼で、診断のため患者細胞の染色体を観察し、サンプルを継続的に収集保存しました。退官のおり（2003年）、これら貴重なサンプルは、匿名化後、大阪の医薬基盤研究所のJCRB細胞バンクに寄託されました。2007年、高田が放射線生物研究センターに着任し、JCRBの原因不明の再生不良性貧血患者さんのサンプルの存在に気づき、どのような遺伝子異常が原因になっているのか、研究を開始しました。

## 2. 研究手法・成果

旧来の方法ではなかなか成果があがりませんでした。2015年、厚労省研究班「難治疾患実用化研究事業」で新技術「次世代シーケンサー」が使用できるようになり、ゲノム解析によってこれらの患者でADH5遺伝子とALDH2遺伝子が両方とも変異していることが判明しました。さらに、その後、共同研究者の方々から提供されたサンプルから、追加症例を同定し、全部で7例を同定しました。症状は、生後低身長・低体重、軽度の精神発達遅延が認められ、10代で再生不良性貧血を発症し、やがて骨髄異形成症候群や白血病へ進行し、骨髄移植が必要となります。

今回の発見は、以下の理由で意外であり、かつ、意義深いものだと考えています。

- 全く新規の疾患の発見であり、従来診断不能であった病気が診断でき、的確な治療に繋がります。
- 従来知られている遺伝性再生不良性貧血はDNA修復などの欠損症ですが、今回の疾患は細胞内の代謝異常が原因となっています。代謝異常による遺伝性再生不良性貧血はこれが初めての例です。
- ADH5は、シックハウス症候群などで注目されるホルムアルデヒド（＝ホルマリン）の分解酵素です。しかし、今回の病気で原因となっているホルムアルデヒドは、体内で自然に産生されたものです。ホルムアルデヒドはDNAなどの生体分子を損傷し、毒性を示します。健康であるためには、体内で産生される毒性物質であるホルムアルデヒドを分解する必要があるのです。
- ALDH2遺伝子は、アルコールから体内で産生されるアセトアルデヒドの分解酵素の遺伝子であり、日本人含めた東アジア人で変異をもつ人が50%にもおよび、お酒が飲める・飲めないを決定づける有名な遺伝子です。このように多数のひとが持つ変異が、まれな疾患の原因（の一部）になっていることは従来知られていません。
- ALDH2は、実は、ホルムアルデヒドの分解にも重要であることが確認されました。
- 遺伝性疾患で、2つの遺伝子異常のあわせ技で発症するものはあまりなく、珍しいです。
- 造血は、骨髄で、幹細胞から白血球、赤血球など様々な血液細胞を生み出すプロセスです。この正常プロセスがホルムアルデヒドという毒性物質を生み出すことがこの疾患の存在から浮かび上がってきました。
- ケンブリッジ大の共同研究者が、患者さんが存在することを知らないうちに、同じ2つの遺伝子の変異したマウスモデルを作成し、同様の症状を再現しました。今回の論文にはそれも詳細に記載されています。

## 3. 波及効果、今後の予定

お酒を飲んで顔が赤くなる人は、まず確実にALDH2の変異をもっており、習慣飲酒による食道がんのリス

クが高いことが知られています。だからといって、この血液疾患になるわけではありませんし、むしろ長生きできるという研究も発表されています。しかし、ALDH2 の変異と様々な疾患リスクについては、まだまだわかっていないことが多く、今後の十分な研究が必要です。

遺伝性再生不良性貧血の原因遺伝子は、さまざまなものが知られていますが、代表的かつ最も頻度の高いものが損傷 DNA の修復ができない「ファンconi貧血」です。今回見つかった ADH5/ALDH2 欠損症は、ファンconi貧血そっくりの症状を示しています。このことは、逆に、ファンconi貧血の原因がホルムアルデヒドによる DNA 損傷である可能性をサポートしており、ファンconi貧血へのあらたな治療アプローチの可能性を示唆します。

我々は、患者さんから iPS 細胞を作成してこの疾患のメカニズムを解析し、現在論文投稿中です。今後は、さらに、これを使って治療薬開発を試みたいと考えています。

#### 4. 研究プロジェクトについて

この研究は、文科省科学研究費補助金、厚労省難治疾患実用化事業、日本白血病研究基金、武田科学振興財団、上原記念生命科学財団、アステラス病態代謝研究会、京大コアステージバックアップ研究費、学術振興会研究拠点形成事業（生体内の複雑系を対象とする統合放射線科学の国際研究拠点の形成）等のサポートを受けています。

#### <研究者のコメント>

この病気の存在は、佐々木名誉教授が先駆けて気づかれ、貴重なサンプルを残されました。優れた先人のお仕事をひきついで、原因遺伝子の同定とメカニズムの解明の部分を実施でき、大変うれしく思っています。患者さんのサンプルを保管する細胞バンクの重要性をご理解いただき、このような仕組みを社会がサポートいただければと思います。長期にわたる研究で多くの共同研究者の方々にお世話になりました。みなさまに感謝いたします。

#### <論文タイトルと著者>

タイトル：Two Aldehyde Clearance Systems Are Essential to Prevent Lethal Formaldehyde Accumulation in Mice and Humans（マウスとヒトにおいて2つのアルデヒド除去システムがホルムアルデヒドの致死効果の防止に必須である）

著者：Felix A. Dingler, Meng Wang, Anfeng Mu (co-first author), Christopher L. Millington, Nina Oberbeck, Sam Watcham, Lucas B. Pontel, Ashley N. Kamimae-Lanning, Frederic Langevin, Camille Nadler, Rebecca L. Cordell, Paul S. Monks, Rui Yu, Nicola K. Wilson, Asuka Hira, Kenichi Yoshida, Minako Mori, Yusuke Okamoto, Yusuke Okuno, Hideki Muramatsu, Yuichi Shiraishi, Masayuki Kobayashi, Toshinori Moriguchi, Tomoo Osumi, Motohiro Kato, Satoru Miyano, Etsuro Ito, Seiji Kojima, Hiromasa Yabe, Miharuru Yabe,

Keitaro Matsuo, Seishi Ogawa, Berthold Göttgens, Michael R.G. Hodkinson, Minoru

Takata (co-corresponding author), Ketan J. Patel

掲 載 誌 : Molecular Cell DOI : 未定

**<お問い合わせ先>**

高田 穰 (たかたみのる)

京都大学大学院生命科学研究科ゲノム生物学 附属放射線生物研究センター・教授

TEL : 075-753-7563

携帯 : 090-4294-5213

FAX : 075-753-7564

E-mail : takata.minoru.8s@kyoto-u.ac.jp

Twitter : @takatalab