

## 眼窩内海綿状血管奇形の新規疾患関連遺伝子変異 (*GJA4* 変異) を同定 ——血管奇形の新たな発症メカニズム解明や治療法開発につながる期待——

### 1. 発表者：

本郷 博貴 (東京大学医学部附属病院 脳神経外科 助教)  
宮脇 哲 (東京大学 医学部 (脳神経外科学) /  
東京大学医学部附属病院 脳神経外科 講師)  
齊藤 延人 (東京大学大学院医学系研究科 脳神経外科学 /  
東京大学医学部附属病院 脳神経外科 教授)

### 2. 発表のポイント：

- ◆眼窩内海綿状血管奇形に *GJA4* という遺伝子の変異が高頻度に同定されることを明らかにしました。
- ◆この変異は細胞内-細胞外の通路となるヘミチャネルの活性を亢進させ、これにより血管内皮細胞機能が障害されることを示しました。
- ◆本研究成果は、血管奇形の発症メカニズムの解明や新しい血管奇形治療法の開発に貢献することが期待されます。

### 3. 発表概要：

血管奇形 (注1) は異常血管が集合し形成されるもので、全身に生じ様々な臓器の機能障害をきたしうる疾患です。外科的・内科的治療を組み合わせた治療が行われるものの依然根治が困難な症例も多く、重症例は厚生労働省の指定難病として対策が求められています。

この度、東京大学医学部附属病院脳神経外科の本郷博貴助教、宮脇哲講師、齊藤延人教授らの研究グループは、東京大学大学院医学系研究科衛生学分野の石川俊平教授、東京大学大学院医学系研究科分子神経学の辻省次特任教授 (研究当時)、東京医科大学臨床医学系眼科学分野の後藤浩主任教授、東京医科大学基礎社会医学系人体病理学分野の長尾俊孝主任教授、大阪大学大学院生命機能研究科パターン形成研究室の渡邊正勝准教授、東京大学医学部附属病院形成外科・美容外科の栗田昌和講師、岡崎睦教授、東京大学大学院新領域創成科学研究科大規模オミクス解析分野の森下真一教授、東京大学大学院医学系研究科人体病理学・病理診断学分野の牛久哲男教授、東京大学大学院農学生命科学研究科動物細胞制御学研究室の高橋伸一郎教授らのグループと共同で、眼窩内海綿状血管奇形を含めた様々な血管奇形の遺伝子解析や血管内皮細胞などを用いた実験を行うことにより、眼窩内海綿状血管奇形に *GJA4* という遺伝子 (注2) の体細胞変異 (注3) が高頻度に同定されること、この変異がヘミチャネル (注4) の活性亢進につながる機能獲得型変異 (注5) として血管内皮細胞機能を障害することを世界で初めて示しました。本研究結果により、血管奇形の発症に関わるメカニズムの解明や血管奇形に対する新たな治療法の開発につながることを期待されます。

本研究結果は、日本時間7月29日に専門誌「*Angiogenesis*」のオンライン版に掲載されました。

### 4. 発表内容：

研究の背景

血管奇形疾患は従来、主に顕微鏡で観察される組織所見をもとに分類されてきましたが、近年一部の血管奇形で原因遺伝子の変異が発見されるようになり、これに伴って原因遺伝子に着目して疾患を見直す動きが広がりつつあります。しかし依然として原因不明の血管奇形も多く存在し、また、原因遺伝子が発見された血管奇形でもその発症に至る詳細なメカニズムまでは十分明らかになっているとは言えません。治療として外科的・内科的治療を組み合わせた集学的治療が行われるものの難治となる場合も多く、発症メカニズムの解明とそれに基づいた根治療法の開発が求められています。

## 研究内容

本研究では、原因遺伝子が判明していない血管奇形の一つで、眼窩内に生じ視力障害や眼球運動障害をきたす疾患である眼窩内海綿状血管奇形を主な対象としました。眼窩内海綿状血管奇形を含む様々な血管奇形に対し、約 6000 種という幅広い遺伝子について変異を探索したところ、眼窩内海綿状血管奇形に *GJA4* 遺伝子の体細胞変異 (c.121G>T [p.Gly41Cys] (注 6)) が共通して認められることを発見しました。そこで眼窩内海綿状血管奇形病変をさらに追加し解析したところ、この変異は非常に高頻度 (25/26 例 (96.2%)) に認められました。さらに、眼窩内海綿状血管奇形組織から血管内皮細胞とその他の細胞を分離し解析したところ、病変の中でも、特に血管内皮細胞 (注 7) がこの変異をもっていることが明らかになりました。*GJA4* は、それぞれ隣り合う細胞同士、あるいは細胞内と細胞外の物質交換を行う構造であるギャップ結合とヘミチャネルをコードする遺伝子の一種で、特に血管組織の正常な機能の維持に必須の遺伝子であることがもともと知られています。このことからこの遺伝子変異が眼窩内海綿状血管奇形の発症に関与している可能性が高いと考えられ、この変異が細胞機能に与える影響を調べました。まずアフリカツメガエル卵母細胞へ野生型 (正常の) *GJA4* と変異型 *GJA4* を過剰発現 (注 8) させ、ギャップ結合 (注 9) とヘミチャネルを通過する電流の大きさを測定したところ、変異型 *GJA4* では野生型 *GJA4* と比較しヘミチャネル電流が異常に大きくなりました。続いて血管内皮細胞株で野生型 *GJA4* と変異型 *GJA4* を過剰発現させたところ、変異型 *GJA4* を過剰発現させた血管内皮細胞で細胞生存能の低下、血管形成能の低下が認められました。さらに、変異型 *GJA4* を過剰発現させたアフリカツメガエル卵母細胞・血管内皮細胞株で観察されたこれらの異常は、ギャップ結合・ヘミチャネル阻害剤により回復しました。以上の結果から、*GJA4* 変異によりヘミチャネルが異常に活性化することで血管内皮細胞機能障害が生じ、これにより血管奇形形成に至る可能性が示唆されました。

## 社会的意義

本研究は、眼窩内海綿状血管奇形において *GJA4* 変異が高頻度に同定されることを初めて報告しました。眼窩内海綿状血管奇形は眼窩内病変の中でも頻度が高い疾患で、本研究成果はその原因の究明に貢献する貴重なデータを示すものです。加えて、全身のその他の血管奇形においては複数の部位の血管奇形が同種の遺伝子変異をもつ場合があることがわかっており、今回同定された *GJA4* 変異がその他の幅広い種類の血管奇形にも関与している可能性があります。今後、*GJA4* やヘミチャネルに着目した研究が進むことで血管奇形の病態解明が発展し、根治療法の開発につながることを期待されます。

## 研究費

本研究は、以下の事業の支援のもとで行われました。

- ・日本学術振興会 科学研究費 基盤研究(B)「新規血管奇形原因遺伝子による疾患発症メカニズムの解明」21H03041 (研究代表者：齊藤延人)
- ・日本学術振興会 科学研究費 基盤研究(C)「脳血管狭窄疾患の新たな治療標的の探索」19K09473 (研究代表者：宮脇哲)
- ・日本学術振興会 特別研究員奨励費「次世代シーケンサーを用いた脳海綿状血管奇形の新規原因遺伝子同定と治療標的の探索」19J12355 (研究代表者：本郷博貴)

## 5. 発表雑誌：

雑誌名：「*Angiogenesis*」 (オンライン版：7月29日)

論文タイトル：Somatic *GJA4* gain-of-function mutation in orbital cavernous venous malformations

著者：Hiroki Hongo, Satoru Miyawaki\*, Yu Teranishi, Jun Mitsui, Hiroto Katoh, Daisuke Komura, Kinya Tsubota, Takashi Matsukawa, Masakatsu Watanabe, Masakazu Kurita, Jun Yoshimura, Shogo Dofuku, Kenta Ohara, Daiichiro Ishigami, Atsushi Okano, Motoi Kato, Fumihiko Hakuno, Ayaka Takahashi, Akiko Kunita, Hiroyuki Ishiura, Masahiro Shin, Hirofumi Nakatomi, Toshitaka Nagao, Hiroshi Goto, Shin-Ichiro Takahashi, Tetsuo Ushiku, Shumpei Ishikawa, Mutsumi Okazaki, Shinichi Morishita, Shoji Tsuji, Nobuhito Saito

## 6. 問い合わせ先：

東京大学医学部附属病院 脳神経外科  
講師 宮脇 哲 (みやわき さとる)

<広報担当者連絡先>

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター  
担当：渡部、小岩井  
電話：03-5800-9188 (直通) E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

## 7. 用語解説：

(注1) 血管奇形

異常な形態をした血管が集合し形成されて生じる疾患の総称です。脳、脊髄、肺、消化管、肝臓、脾臓、腎臓、筋肉、皮膚など全身の様々な臓器に生じることがあります。各臓器の機能の障害や痛み・潰瘍等の原因となります。

(注2) *GJA4* 遺伝子

人体を構成する細胞は、隣り合う細胞同士、あるいは細胞の中と外に通路を作り、低分子化合物やイオンなどの様々な物質を交換することで正常な機能を発揮しています。隣り合う細胞同士を連絡する通路をギャップ結合、細胞の中と外を連絡する通路の一種をヘミチャネルと呼びます。これらの通路を形成する遺伝子はヒトでは21種類が知られており、それぞれ構造が少しずつ異なっていて、各臓器・部位で働いています。*GJA4* 遺伝子はこれらの遺伝子の一つで、特に血管組織で働き、血管の形成や機能の維持に関わっています。遺伝子名はイタリック(斜体)で、遺伝子をもとに作られるタンパク質はローマン(普通の文字)で記載される決まりのため、本稿でも *GJA4* 遺伝子をイタリック、それにより作られる *GJA4* タンパク質をローマンで記載しています。

### (注3) 体細胞変異

遺伝子変異には大きく分けて生殖細胞変異と体細胞変異があります。生殖細胞変異は両親がもつものが子へ受け継がれる変異で、体細胞変異はある個人の体中で初めて生じる変異です。生殖細胞変異は全身の細胞がもつものに対し、体細胞変異は人体の中でも一部の組織・細胞のみがもちます。

### (注4) ヘミチャネル

前述のように、細胞の中と外を交通する構造の一種で、全身の様々な細胞で正常な機能の維持に働いています。

### (注5) 機能獲得型変異

遺伝子変異により新たな機能をもつことで病気の原因となるものを機能獲得型変異と呼びます。これに対し、遺伝子の正常な機能を失うことで病気の原因となる変異を機能喪失型変異といいます。病気につながる遺伝子変異は多数ありますが、大きくこれらの2つに分類することができます。

### (注6) c.121G>T (p.Gly41Cys)

遺伝子にどのような変化が生じた変異かを表記したものです。c.121G>Tは、*GJA4* 遺伝子のDNA配列で数えて121番目の塩基がG(グアニン)からT(チミン)へ変化した変異であることを示しています。これは、*GJA4* タンパク質のアミノ酸配列で数えて41番目のアミノ酸がGly(グリシン)からCys(システイン)へ変化した変異ともいえることから、これを意味するp.Gly41Cysを併記しています。

### (注7) 血管内皮細胞

血管を構成する細胞の一種です。全身に分布する血管の最内層にあります。血管を形作るだけでなく、様々な物質を放出することで血管の収縮・拡張を調節したり、血液と組織の間で栄養素や酸素などの物質を交換する場となる働きをしています。血管を構成するその他の主な細胞に血管平滑筋があり、これらの細胞が協調して働くことで正常な機能を発揮しています。

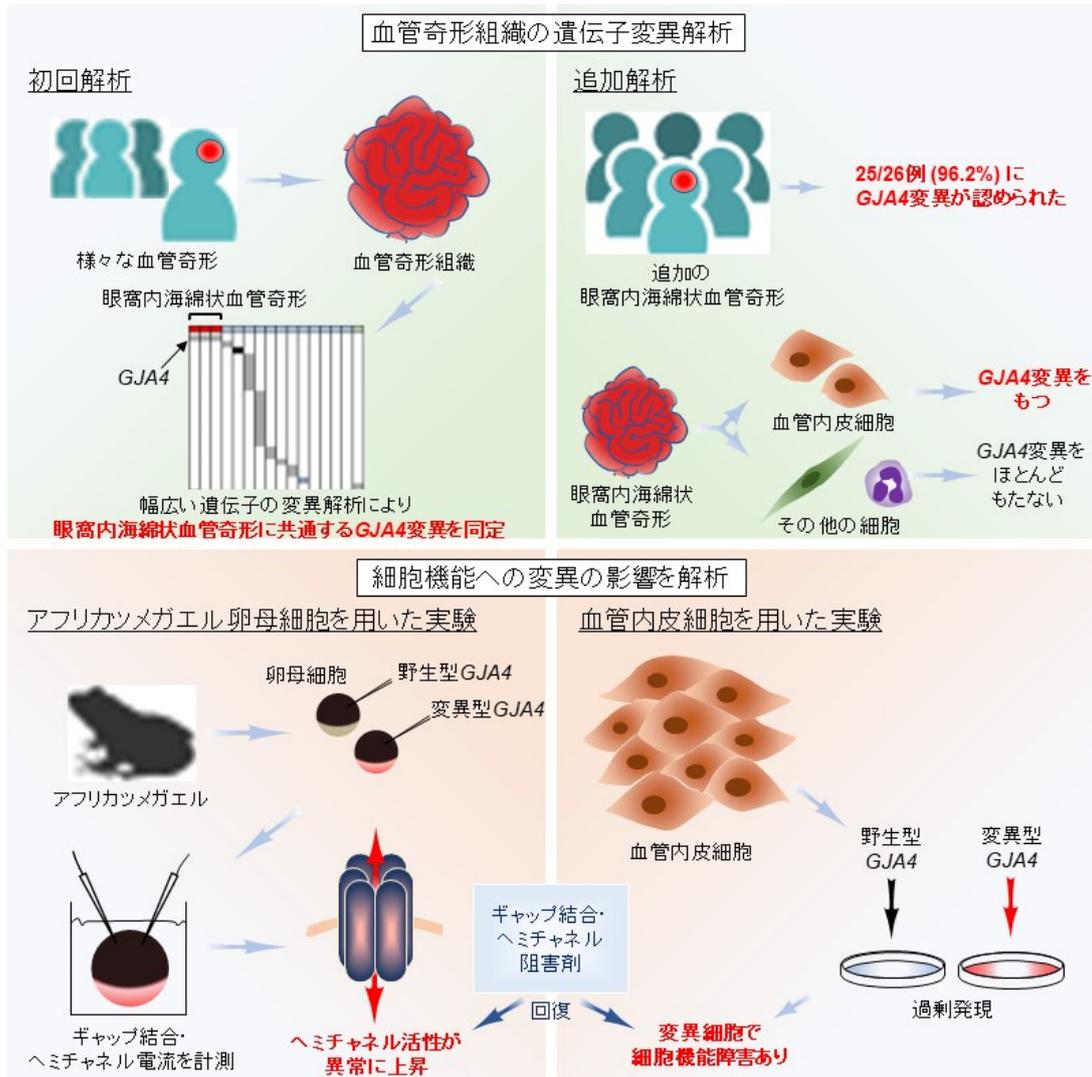
### (注8) 過剰発現

特定の遺伝子を強制的に強く働かせることをいいます。この手法を用いることで、特定の遺伝子の機能やそれに伴って起こる細胞内の変化を調べることができます。

### (注9) ギャップ結合

前述のように、隣り合う細胞同士を交通する構造の一種です。全身の様々な細胞にありますが、血管においては、血管内皮細胞間や、血管内皮細胞と血管平滑筋細胞の間などに存在することが知られています。

## 8. 添付資料：



図：本研究の概要。血管奇形組織の遺伝子変異解析を行うことで、眼窩内海綿状血管奇形に高頻度に *GJA4* 変異を同定した。続いてアフリカツメガエル卵母細胞や血管内皮細胞を用いた実験を行うことで、*GJA4* 変異が細胞に与える影響を明らかにした。