

□文献紹介□

優性遺伝性の多発性自然治癒性扁平上皮腫は *TGFBR1* の変異によって起こる

Multiple self-healing squamous epithelioma (MSSE) は、扁平上皮腫を多発性に生じる常染色体優性遺伝の疾患である。それぞれの腫瘍は数週間で急速に増殖した後、瘢痕を残し自然退縮する。今回、この MSSE の原因遺伝子として *TGFBR1* が同定された。

まず、本症を有する 11 家系中の有病患者と第 1 親族を対象に linkage study を行ったところ、第 9 染色体の 24.2 Mb の範囲に原因遺伝子があることがわかった。次に、有病 4 家族と正常家族を対象に、24.2 Mb の範囲とその周辺領域の全遺伝子のエクソンをすべてシークエンスしたところ、それぞれの家系で *TGFBR1* に独立した変異を認めた。さらに有病 18 家系において *TGFBR1* に 11 の独立した単一対立遺伝子の変異を認め、*TGFBR1* 変異が MSSE の原因であると結論づけた。

TGFBR1 の遺伝子産物 TGF β RI 蛋白は、TGF- β のレセプターとして働く。また、*TGFBR1* の変異は Marfan 症候群の原因としても報告されている。MSSE で同定された変異は、TGF β RI 蛋白の細胞外リガンド結合ドメインの変異、または細胞内キナーゼドメインの喪失という loss of function 変異であり、TGF- β シグナルが細胞に伝わらない状態であった。一方、Marfan 症候群では、細胞内キナーゼドメインのアミノ酸置換による gain of function 変異であり、

TGF- β がレセプターに結合しなくても常にシグナルが入り続ける状態であった。このようなメカニズムにより、1 つの遺伝子の変異が表現系の全く異なる 2 つの疾患を引き起こしていると考えられた。

次に、*TGFBR1* 変異のヘテロ結合性を調べるために、患者白血球と患者の腫瘍それぞれから取得したゲノム DNA について調べた。白血球のゲノム DNA では変異アレルと正常アレルがほぼ 1:1 に存在していたが腫瘍では変異したアレルのみが認められた。すなわち正常アレルの脱落によりヘテロ結合性を失うことにより腫瘍が発生したと考えられた。

以上より、MSSE の原因遺伝子として *TGFBR1* が同定された。*TGFBR1* の gain of function 変異が Marfan 症候群を、loss of function 変異が MSSE を引き起こすと考えられた。同様の臨床症状、経過をもつケラトアkantoma の病態においても TGF β シグナル系の異常の関与が疑われる。

Goudie DR, et al: Multiple self-healing squamous epithelioma is caused by a disease-specific spectrum of mutation in *TGFBR1*. Nat Genet 43: 365-371, 2011

(慶應義塾大学 福田 理紗)