

すぐれた論文



網羅的アラニンスキャンニングを用いた STAT1 遺伝子変異の参照データベースの作成

岡田 賢

医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻
医学講座 小児科学 講師

インターフェロン- α/β , - γ (IFN- α/β , - γ) は宿主の感染防御に必須のサイトカインとして古くから知られています。STAT1はIFN- α/β , - γ のシグナル伝達に必須の転写因子で、その機能障害により多彩な原発性免疫不全症が発症します。今回我々は、STAT1遺伝子に同定されたアミノ酸置換の病的意義を予測可能な参照データベースを

作成し、その成果が『Journal of Allergy and Clinical Immunology』に掲載されましたので報告させていただきます。

ヒトにおいて、STAT1遺伝子の機能喪失型 (LOF) 変異はメンデル遺伝型マイコバクテリウム易感染症 (MSMD) を、機能獲得型 (GOF) 変異は慢性皮膚粘膜カンジダ症 (CMCD) を引き起こします。興味深いことに、GOF変異はSTAT1のcoiled-coilドメイン (CCD)、DNA結合ドメイン (DBD) に集中して存在します。一方で、CCD/DBDにはLOF変異も低頻度ながら存在します。STAT1-GOF変異を有するCMCD患者の一部は、マイコバクテリアに対しても易感染性を示すことから、両疾患には症状のオーバーラップが認められます。そのため、CCD/DBDに同定されたSTAT1遺伝子変異の病的意義の判断には、個々の変異の機能解析が必要でした。

我々は、かずさDNA研究所と岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学との共同研究により、STAT1のCCD/DBD部位にアラニン置換体を網羅的に作製し、個々の置換体に対して機能解析を行うことで、STAT1遺伝子変異の病的意義を予測する参照データベースを確立しました。この参照データベースは既知変異の70%以上を正確に評価可能で、既存のコンピュータアルゴリズムと比較して格段に精度が高いことが判明しました。

STAT1は、通常状態では不活性型二量体 (antiparallel dimer) を形成し、IFN- γ 刺激で活性型二量体 (parallel dimer) に構造変化します。我々は今回の検討で、GOFと評価されたアラニン置換体がantiparallel dimerの二分子間接合面に集中することを見出しました (図1)。これにより、不活性型であるantiparallel dimerの形成を障害するSTAT1遺伝子変異は、GOFとなることが明らかとなりました。

近年、次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析技術の導入により、遺伝子診断が急速に発展しています。それと同時に、病的意義不明のアミノ酸置換が多数同定されるようになり、それらの評価手法の確立が今後の課題となっています。我々が行ったアラニンスキャンニングを用いた参照データベースの作成は、こういった問題の解決手法の一つとして期待され、今後は他の責任遺伝子の解析にも応用していきたいと考えています。

【論文情報】

雑誌名: Journal of Allergy and Clinical Immunology

論文タイトル: Alanine-scanning mutagenesis of human

STAT1 to estimate loss- or gain-of-function variants

著者名: Kagawa R, Fujiki R, Tsumura M, Sakata S,

Nishimura S, Itan Y, Kong XF, Kato Z, Ohnishi H,

Hirata O, Saito S, Ikeda M, Baghdadi JE, Bousfiha A,

Fujiwara K, Oleastro, Yancoski J, Perez L, Danielian

S, Ailal F, Takada H, Hara T, Puel A, Boisson-Dupuis

S, Bustamante J, Casanova JL, Ohara O, Okada S,

Kobayashi M.

DIO番号: 10.1016/j.jaci.2016.09.035

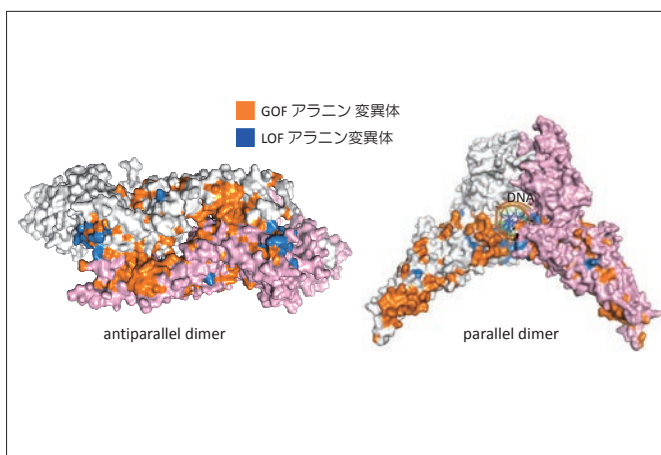


図1 GOF, LOF アラニン置換体の局在