

口蓋裂と神経管閉鎖障害（二分脊椎）に共通する発症機構を明らかに ～異なる先天性疾患が同一の表皮の形成異常で起こる～

地方独立行政法人 大阪府立病院機構 大阪母子医療センター研究所 病因病態部門の吉田千春主任研究員、松尾勲部長らを中心とする研究グループは、名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所分子構造センターとの共同研究によって、異なる2種類の先天性疾患のそれぞれの原因遺伝子が、将来皮膚となる表皮の細胞で協調して働くことで口蓋裂と神経管閉鎖障害（顕在性二分脊椎）の発症に関わることを世界で初めて発見しました。現在、小児の難治性希少疾患の治療において、罹患者のゲノム解析による検査技術を確立することや発症機構を解明することから新規な治療方法を開発することが求められています。今回の研究成果は、異なる先天性疾患の発症機構が同一の分子機序の破綻によるという驚くべき発見であり、新しい検査法・治療法の開発に繋がる大きな一歩になると期待しています。

〔背景〕 新生児の約5%は、神経管閉鎖障害（将来脳や脊髄になる神経管がうまく閉じないことによって生じる[二分脊椎など]）^{注1}や口唇口蓋裂^{注2}など、生まれつきの病気（先天性疾患）を持って生まれてきます。実際、乳児の死亡原因の第一位は先天性疾患でありながら、病名さえつけられていないケースが多いのが実情です。先天性疾患の原因については、親からの遺伝的な要因や母体内の環境・栄養状態などさまざまな要因が関わっているため、疾患の予防法・治療法も十分に確立されていません。先天性疾患の中でも、口唇口蓋裂は、日本では発症頻度の高いことが知られており、500人に1人の割合で発症します（図1）。また、二分脊椎などの神経管閉鎖障害は、2000人に1人の割合で発症することが知られています（図1）。特に、神経管閉鎖障害の患者さんでは、成長に伴って下肢の変形や麻痺、尿・便失禁、腎機能障害などを発症し、外科的手術後も後遺症に悩まされているケースが多いです。

ヒト罹患者のゲノム解析の結果から、*GRHL3* 遺伝子異常は、口唇口蓋の形成異常と神経管閉鎖障害（二分脊椎など）を発症し、Van der Woude 症候群2 (OMIM 606713)^{注3}の原因であると報告されています。また、ヒト *EMG1* 遺伝子異常は、口唇口蓋形成を含む顔面頭蓋形成に異常を示す Bowen-Conradi 症候群(OMIM 211180)^{注4}の原因であることが報告されています。しかし、これら両症候群の関連性については全く分かっていませんでした。

〔研究結果〕 私たちは、顕在性二分脊椎の発症に関わる *GRHL3* タンパク質と細胞内で一緒に存在して働く因子を網羅的に探索した結果、*EMG1* タンパク質が候補因子として発見されました（図2）。細胞レベルでの発現解析から、*GRHL3* タンパク質の核内で局在するためには *EMG1* 因子が必要であること、これら2つのタンパク質が核内で協調的に働くことで、表皮細胞へ分化することができることを発見しました（図3）。さらに、遺伝子組み換え技術を用いて、表皮特異的に両遺伝子を共に欠損させたマウスでは、単独で遺伝子を欠損させたマウスと比較して、神経管閉鎖障害（二分脊椎）と口蓋裂の発症頻度が高まり、それらの症状も重篤化することがわかりました（図1,4）。これら結果は *GRHL3* タンパク質と *EMG1* タンパク質が、神経管閉鎖と口蓋閉鎖に協調して働いていることを示しています（図1）。さらに遺伝子欠損マウスにおいて発現が低下する分子を網羅的に同定・比較することで、*EMG1* と *GRHL3* タンパク質はどちらも共通のカノニカル Wnt/ β -catenin というシグナリング経路で、働いていることもわかりました。

これまでこれらの先天性疾患の発症機序や関連性はよく分かっていませんでした。今回の結果は、これら異なる先天性疾患が、同一のシグナリング経路の異常で発症する可能性を示唆するもので、将来的には、神経管閉鎖障害（二分脊椎）と口蓋裂に対する新規な発症予防法や臨床症状

の軽減緩和法に道を開くと期待しています。

本研究成果は、8月5日付け英国の科学誌 *Development* に発表された。

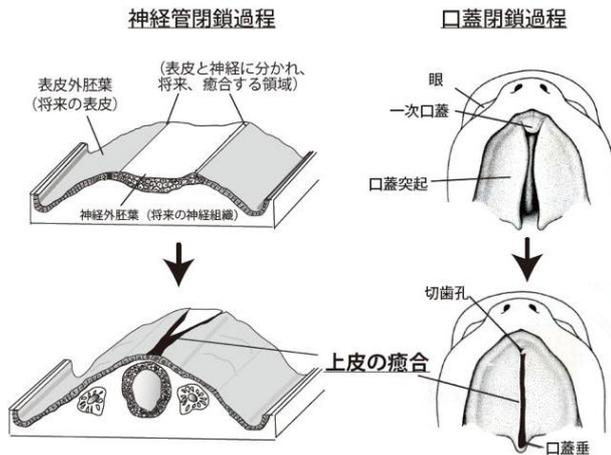


図1：神経管と口蓋の閉鎖過程の類似性

神経管と口蓋の閉鎖過程において、向かいあった正中線上の表皮細胞同士が癒合することで、閉鎖が進行する点で両者の閉鎖過程は類似している。今回、表皮細胞において EMG1 と GRHL3 が協調して機能することで、神経管閉鎖や口蓋の閉鎖に働いていることを明らかにした。

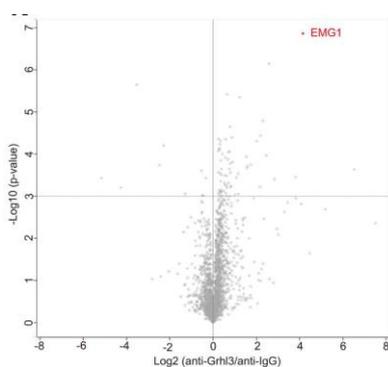


図2：細胞内で GRHL3 と一緒に存在して働く候補分子を網羅的に同定した

GRHL3 に特異的な抗体を用いて免疫沈降を行い、得られたタンパク質を質量分析（LC-MS/MS 解析）で解析した結果、EMG1 が同定された。
 [名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所分子構造センター 三城恵美チーフ（特任講師）、加納圭子テクニカルスタッフとの共同研究]

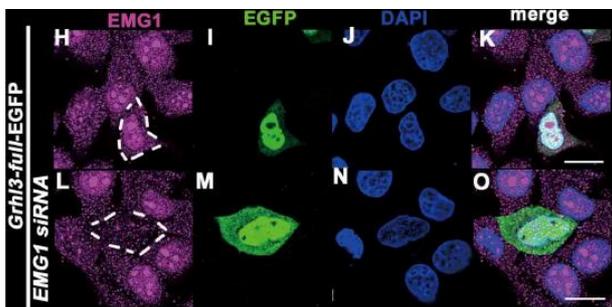


図3：EMG1 は、GRHL3 を核内だけに特異的に分布（存在）させるために必要である

siRNA を用いて EMG1 の発現を低下させた細胞（左図 L-O）では、本来核内だけに発現する GRHL3（左図 H-K）が細胞質でも発現するようになる。GRHL3 が核内で転写因子として働くことは、表皮細胞の分化に必要であることが示めされていることから、EMG1 がなくなると、

GRHL3 が細胞質でも存在するようになることで、表皮への分化がうまく行かなくなる。

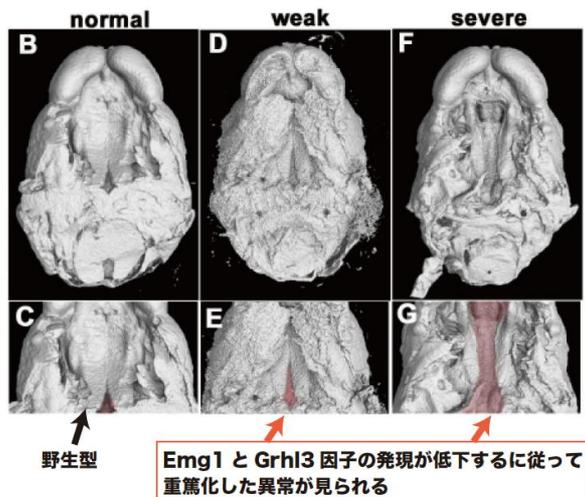


図4：*Emg1* と *Grhl3* の二重欠損マウスでは口蓋裂の症状が重くなる

マウスにおいて *Emg1* と *Grhl3* 遺伝子の単独遺伝子の欠損と比べて、両遺伝子の二重欠損では、口蓋裂の症状が重篤化し、発症頻度も高まった。B, C, Normal(正常)、D, E, weak (軽症)、F, G, severe(重症)。

[掲載原著論文]

タイトル：EMG1 cooperates with GRHL3 in β -catenin-mediated surface ectoderm differentiation to regulate neural tube closure.

著者： Chiharu Kimura-Yoshida, Kyoko Mochida, Chihiro Matsuno, Keiko Kano, Emi Mishiro-Sato, and Isao Matsuo

掲載雑誌： *Development* 152, 8月5日 on line publication (2025)

注1：二分脊椎などの神経管閉鎖障害

神経管閉鎖障害は、妊娠初期の胚（胎児）において、将来の脳・脊髄となる神経管がうまく閉じることができないことで発症する先天性の病気。脊髄部分で閉じないと二分脊椎を、脳で閉じないと無脳症を発症する。神経管閉鎖障害の発症原因としては、遺伝と環境の両方の要因が示されているが、完全には解明されていない。二分脊椎の主たる治療法は、外科的手術であるが、術後も下肢の運動・感覚障害が残るケースも多く、継続的なフォローアップが必要である。予防として妊娠前からの葉酸摂取が推奨されているが、葉酸では予防されない神経管閉鎖障害もある。

注2：口唇口蓋裂

妊娠期の胎児において、口唇や口蓋の裂け目がうまく閉鎖できずに生まれてくる先天性の病気。口唇裂のみ、口蓋裂のみ、唇顎裂（口唇裂と顎裂）など、多様な病型がある。発症原因としては、遺伝的要因と環境的要因が複雑に絡み合っていると考えられているが、半数以上は依然として不明。

注3：Van der Woude 症候群 2 (OMIM 606713)

GRHL3 遺伝子異常による優性遺伝性疾患で、下口唇小窩と唇裂または唇・口蓋裂を主症状とする。Van der Woude 症候群は、口唇口蓋裂の中では最も発症頻度の高い疾患。同様な病態症状を示す Van der Woude 症候群 1 (OMIM 119300)は、IRF6 遺伝子異常による優性遺伝性疾患である。

注4：Bowen-Conradi 症候群(OMIM 211180)

EMG1 遺伝子異常による劣性遺伝性疾患で、胎生期より成長遅延が観察され、乳児期に成育障害、顔面頭蓋の形成障害を示す。治療法はなく、出生後1年以内に死亡するケースが多い。