

審査の結果の要旨

氏名 寺西 裕

本研究は日本人 NF2 患者の臨床的・遺伝的背景の解析を通じて、NF2 germline mutation が検出されない例における NF2 遺伝子体細胞モザイクの診断を行い、さらに NF2 患者の遺伝的因子と機能予後の関連解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

- 1) 臨床所見解析の結果、NF2患者の白内障および非腫瘍性末梢神経炎の合併率は8.3%、4.2%と低く、また家族歴がある患者の割合は6.2%と低かった。これまでの海外からの報告と比較すると、白内障および非腫瘍性末梢神経炎の割合は少なく、集団差がある可能性が示唆された。
- 2) 遺伝子解析結果ではNF2患者における体細胞モザイクを正確に診断するために、様々な正常組織(末梢血、毛根、口腔粘膜) DNAと腫瘍DNAを対象にターゲットアンプリコンシークエンスを用いて1%レベルのNF2遺伝子変異の検出を行った。その結果過去の報告と比較すると体細胞モザイクの診断率は高く、様々な正常組織DNAをターゲットアンプリコンシークエンスの解析対象に加えたことにより診断率が上げられる可能性が示唆された。また末梢血DNAで変異が検出されないものの、毛根および口腔粘膜DNAで低頻度NF2遺伝子変異が検出され、かつ同部位の変異が同患者の腫瘍DNAにおいて高頻度で検出された例も複数例見られた。これは過去に同様の報告は無く、世界初の報告となる。
- 3) 遺伝子解析結果と臨床所見との関連解析の結果では、「NF2遺伝子体細胞モザイクもしくはundetectedの群」は「NF2 germline mutationを持つ群」に比較して合併腫瘍が少なく、特に頭蓋外腫瘍および皮膚病変が少ないことが新たに分かった。また患者機能予後や頭蓋内神経鞘腫増大速度に関する解析でも「体細胞モザイクおよびundetected」の群で有意に軽症であることが新たに分かった。さらに本研究の結果から本研究48症例を「NF2遺伝子mutation type」と「発症年齢」から4つのグループに分け、有効聴力温存期間をKaplan Meier method / log-rank testで比較すると、特に「NF2遺伝子mutation typeが“Mosaicism or Undetected”であり、かつ“発症年齢 \geq 25”であるグループがその他のNF2患者と比較してほとんど聴力が悪化しないということが分かった。この結果は「NF2患者は必ず聴力が失われる」という一般概念とは大きく異なる事実であり、社会的意義は大きいと思われた。

以上、本論文では日本人 NF2 の表現型における集団差を新たに明らかにした。また様々な

組織 DNA を用いたターゲットアンプリコンシーケンスにより高い体細胞モザイクの診断率を達成し、また末梢血以外の組織のみに存在する体細胞モザイクがあることを世界に先駆けて明らかにした。また *NF2* 遺伝子 **mutation type** と発症年齢により機能予後を予測できる可能性を示した。これらは表現型の集団差、体細胞モザイク、機能予後などこれまで十分に明らかになっていなかった *NF2* の臨床的・遺伝的背景の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。