

論文の内容の要旨

論文題目 原因不明の Silver-Russell 症候群患者における遺伝学的原因の解明

氏名 井上 毅信

[序文]

Silver-Russell 症候群 (SRS) は出生前後の成長障害や特徴的な身体所見を呈し、臨床症状の組み合わせで診断される。近年、Netchine-Harbison clinical scoring system (NH-CSS) が臨床診断基準として採用され、NH-CSS の 6 項目の臨床的特徴のうち 4 項目以上を満たした場合に SRS と診断されるが、満たしたのが 3 項目でも SRS が疑わしい患者に対しても、SRS の遺伝学的検査を行うことを検討すべきとされている。

SRS の主要な遺伝学的原因は、11p15 上に存在する *H19*-differentially methylated region (DMR) の低メチル化 (*H19*-hypo) と 7 番染色体母性片親性ダイソミー (UPD(7)mat) である。それらの遺伝学的原因をともに認めない SRS 患者の一部において、SRS 以外のインプリンティング異常症や病的なコピー数異常などが同定される。

SRS の表現型を持つ患者において病的なコピー数異常を検索した報告は複数あるが、(1) 患者の臨床情報が不十分 (2) 検索するコホートから SRS 以外のインプリンティング異常症が除外されていない (3) コホートが小規模といった問題点があった。

16 番染色体母性片親性ダイソミー (UPD(16)mat) は 1 対の 16 番染色体を母のみから受け継ぐ。16 番染色体以外に構造異常を認めない生産の UPD(16)mat 患者は 49 人報告されている。UPD(16)mat 患者は早産・成長障害・先天性心疾患・尿道下裂といった非特異的な症状を呈し、その症状のいくつかは SRS とオーバーラップする。しかし、原因不明の SRS 患者における UPD(16)mat の頻度や UPD(16)mat と SRS 患者の表現型の違いを詳細に検討した報告はなかった。

そこで我々は遺伝学的原因が不明の SRS 患者を対象とし、病的なコピー数異常と UPD(16)mat を検索し、それぞれの頻度と臨床像の特徴を明らかにした。

[目的-1]

原因不明の SRS 患者における病的なコピー数異常を持つ患者の頻度と、その臨床像の特徴を明らかにする。

[方法-1]

2002 年から 2016 年に SRS を疑われ紹介された 292 人のうち、82 人を対象とした。82 人はすべて *H19*-hypo・UPD(7)mat が除外されており、かつ既知のインプリンティング異常症に関係する 6 か所の DMR のメチル化係数が全て正常範囲内であった。82 人中 54 人は NH-CSS を 4 項目以上満たし (SRS-compatible)、28 人は NH-CSS は 3 項目のみ満たし、SRS 患者に多く認める逆三角形の顔貌または第 5 指の内彎・短縮も認め SRS が疑わ

れた (SRS-like)。

病的なコピー数異常の検索は array comparative genomic hybridization (aCGH) 法で行った。

[結果-1]

我々は、54人の SRS-compatible 群で3人 (5.6% [患者1: 4p 欠失症候群; 患者2: 18トリソミーモザイク; 患者3: 19q13.11 欠失症候群])、28人の SRS-like 群で2人 (7.1% [患者4、5: Williams 症候群]) 病的なコピー数異常を持つ患者を同定した。患者1は在胎34週で出生し、重症新生児仮死と脳室周囲白質軟化症を伴っていた。また、NH-CSSの4項目に加え、前頭部に連続する幅広い鼻稜・重度の運動・言語発達遅滞・心房中隔欠損症・てんかん・難聴といった4p 欠失症候群に特徴的な所見も伴っていた。患者2は、NH-CSSの5項目の所見に加え心室中隔欠損症を認めたが、18トリソミーに特徴的な所見である折り重なり指や揺り椅子状の足底を認めなかった。患者3は、NH-CSSの4項目に加えて、後頭部の皮膚欠損といった19q13.11 欠失症候群に特徴的な所見も認めた。患者4と5はNH-CSSの3項目を認めたが、Williams 症候群に特徴的な心血管疾患・高カルシウム血症・関節の過可動性・眼窩周囲の膨らみを認めなかった。病的なコピー数異常を認めた5人の患者のうち、先天性心疾患は2人に同定された。運動発達遅滞・言語発達遅滞は患者2以外の全例に認めた。

[考察-1]

患者1に認めた発達遅滞やてんかんは、4p 欠失症候群の症状としてではなく、SRSに合併した神経学的後遺症として認識されていた。神経学的後遺症の存在が原疾患の診断を困難とし、非特異的臨床像を持つSRSと臨床診断されることにつながることを示す。患者2で同定された18トリソミーモザイクの表現型は典型的な18トリソミーの表現型からほぼ正常まで様々と報告されている。患者3で同定された19q13.11 欠失症候群や、患者4、5で認めた非典型的なWilliams 症候群はSRSと類似した臨床像を呈することが報告されている。18トリソミーモザイク・19q13.11 欠失症候群・非典型的なWilliams 症候群をSRSの鑑別診断として考慮する必要がある。

次に、同定した病的なコピー数異常を持つ患者の臨床的特徴の頻度を、過去に報告されたH19hypo・UPD(7)mat患者と比較した。病的なコピー数異常を持つ患者における先天性心疾患の頻度は、H19hypo・UPD(7)mat患者と比較して有意に高かった。また、患者2以外の病的なコピー数異常を持つ患者は全て、中等度から重度の発達遅滞を来した一方で、H19hypo・UPD(7)mat患者のほとんどは発達遅滞を認めないか、認めたとしても軽度であった。病的なコピー数異常を持つ患者において、先天性心疾患や明らかな発達遅滞を合併する頻度が高いことが示された。

[小括-1]

我々は、54人の SRS-compatible 患者と28人の SRS-like 患者を対象としてコピー数解析を行った結果、病的なコピー数異常を SRS-compatible 患者の5.6%、SRS-like 患者の

7.1%に同定した。本検討により、神経学的後遺症の存在が原疾患の診断を困難とし、非特異的臨床像を持つ SRS と臨床診断されることにつながる場合があること、18 トリソミーモザイク・19q13.11 欠失症候群・非典型的な Williams 症候群を SRS の鑑別診断として考慮する必要性が示された。また、先天性心疾患や明らかな発達遅滞を認める SRS 表現型患者に対しては、コピー数解析を考慮すべきである。

[目的-2]

原因不明の SRS 患者における UPD(16)mat の頻度と、その臨床像の特徴を明らかにする。

[方法-2]

我々は前半の研究からさらに患者を集積した結果、2002 年から 2017 年に SRS を疑われて紹介された患者は 330 人となった。そのうち 94 人を今回の研究の対象とした。94 人はすべて、*H19*hypo・UPD(7)mat が除外され、既知のインプリンティング異常症に関する 6 か所の DMR のメチル化係数が全て正常範囲内であり、aCGH 法を用いたコピー数解析で病的なコピー数異常を認めなかった。94 人中 63 人は NH-CSS を 4 項目以上満たし (SRS-compatible)、31 人は NH-CSS の 3 項目と逆三角形の顔貌または第 5 指の内彎・短縮を認め SRS が疑われた (SRS-like)。

UPD(16)mat の検索のために、最初に父由来アレルでメチル化されている 16 番染色体上の *ZNF597*TSS-DMR に対して、パイロシーケンス法でメチル化解析を行い、メチル化異常を認めた患者は 16 番染色体のマイクロサテライトマーカー解析を行った。さらに、aCGH・single nucleotide polymorphism アレイによる解析を行った。

[結果-2]

我々は、SRS-compatible 群で 2 人 (3.2%) に UPD(16)mat を同定した。一方、SRS-like 群では同定されなかった。患者 1 は男児で、胎児発育不全のために在胎 27 週に緊急帝王切開で出生した。NH-CSS は 4 項目満たし、心室中隔欠損症・尿道下裂・停留精巣を合併していた。患者 2 は女児で、妊娠 29 週に切迫早産のために帝王切開で出生した。NH-CSS を 5 項目満たした。

[考察-2]

UPD(16)mat と SRS の臨床像はオーバーラップするため、本報告と既報を合わせた UPD(16)mat 患者と既報の *H19*hypo・UPD(7)mat 患者の臨床像を比較した。UPD(16)mat 患者の在胎週数の中央値は *H19*hypo・UPD(7)mat 患者よりも早かった。また、UPD(16)mat 患者の small for gestational age の頻度は *H19*hypo・UPD(7)mat 患者よりも有意に低く、先天性心疾患の頻度は *H19*hypo・UPD(7)mat 患者よりも有意に高かった。

[小括-2]

我々は 63 人の SRS-compatible 患者の中で 2 人 (3.2%) の UPD(16)mat 患者を同定し

た。UPD(16)mat の臨床像の特徴を考慮し、*H19*-hypo・UPD(7)mat・他のインプリンティング異常症・病的なコピー数異常を認めない原因不明の SRS 表現型患者に対しては、UPD(16)mat の検索を検討するべきである。

[結論]

我々は臨床診断基準に基づき SRS と診断されていた患者 7 人に、病的なコピー数異常や UPD(16)mat を同定した。これらの異常は、他施設で原因不明 SRS とされている患者にも存在する可能性があり、このような遺伝学的異常の同定は、当該患者の遺伝カウンセリング・合併症予測・治療法選択に有用と考えられる。本研究により、SRS 発症における *H19*-hypo・UPD(7) mat 以外のゲノム・エピゲノム異常の重要性が明確となった。