

審査の結果の要旨

氏名 井上 毅信

本研究は、原因不明の Silver-Russell 症候群 (SRS) 患者における遺伝学的原因を解明するために、病的なコピー数異常と 16 番染色体母性片親性ダイソミー (UPD(16)mat) を検索したものであり、下記の結果を得ている。

1. Netchine-Harbison clinical scoring system (NH-CSS) に基づいて臨床像を評価した、既知のインプリンティング異常症に関連するメチル化異常を認めない SRS 患者 82 人に対して、array comparative genomic hybridization (aCGH) 法を用いてコピー数解析を行った結果、5 人 (6.1%) に病的なコピー数異常 (4p 欠失症候群・18 トリソミーモザイク・19q13.11 欠失症候群・Williams 症候群: 2 人) を同定した。
2. 同定した患者の表現型の解析により、神経学的後遺症の存在が原疾患の診断を困難とし、非特異的臨床像をもつ SRS と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、病的なコピー数異常を持つ患者は、SRS の主要な遺伝学的原因である 11p15 上に存在する *H19*-differentially methylated region の低メチル化 (*H19*-hypo) や 7 番染色体母性片親性ダイソミー (UPD(7)mat) を持つ患者と比較して、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。
3. さらに患者を集積し、NH-CSS に基づいて臨床像を評価した、既知のインプリンティング異常症に関連するメチル化異常も病的なコピー数異常もともに認めない SRS 患者 94 人に対して、パイロシークエンス法によるメチル化解析・マイクロサテライトマーカー解析・aCGH + single nucleotide polymorphism アレイ解析を行った結果、2 人 (2.1%) に UPD(16)mat を同定した。
4. 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 患者の臨床像の特徴を比較したところ、UPD(16)mat 患者の在胎週数の中央値は *H19*-hypo・UPD(7)mat 患者よりも早く、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いことが示された。
5. UPD(16)mat の表現型を引き起こしている要因を明らかにするために、同定した 2 人の UPD(16)mat 患者について、マイクロサテライトマーカー解析を患者の白血球由来の DNA に加えて頬粘膜由来の DNA でも行ったところ、どちらの組織由来の DNA でも父由来のピークを認めなかった。また、アイソダイソミーにより顕在化した常染色体劣性遺伝病も念頭に全エクソーム解析を行ったところ、患者の表現型に関連する遺伝子変異

を認めなかった。16番染色体上のインプリンティング遺伝子の発現異常が2人の患者に認められた表現型を引き起こしている可能性が考えられた。

以上、本論文ではSRSと診断されていた患者7人に、病的なコピー数異常・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、また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。

よって本論文は博士(医学)の学位請求論文として合格と認められる。