

[課程一 2]

審査の結果の要旨

氏名 田中 真生

本研究は、神経疾患診断におけるエキソーム解析データを用いた構造変異検出法の有用性を明らかにするため、既存の構造変異検出用プログラムである Conifer を中心に据え、エキソーム解析後のデータから構造変異を検出する解析パイプラインを構築し、過去当科にてエキソーム解析を行った 1230 例について同パイプラインを用いて解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 24 症例において原因遺伝子の可能性のある変異が検出され、変異を検出した遺伝子は 11 種類にのぼった (*PMP22*, *SACS*, *SPAST*, *FA2H*, *ZFYVE26*, *OPTN*, *KIF5A*, *LITAF*, *PARK2*, *CYP2U1*, *SBFI* 遺伝子)。また、これらの構造変異が実際に存在することをアレイ CGH 法により確認した。

2. 変異を検出した症例について、アレイ CGH 法により算出されたデータと、エキソーム解析データ (RPM 値) に基づいて算出したデータの比較を行い、データの一致性が高いことを確認した。

3. 24 症例のうち 14 症例については、同様の構造変異により疾患を発症した既報告があり、原因遺伝子変異と考えられた。また、別の 1 症例では通常のエキソーム解析結果で既報告のある一塩基挿入変異が検出され、同変異をホモ接合性に有すると診断されていたが、今回の解析によって欠失変異と一塩基挿入変異の複合ヘテロ接合性変異であると診断が修正された。

4. 疾患との関連性は考えにくいものの、4 症例において性染色体トリソミーを検出した (XXX 1 例, XXY 2 例, XYY 1 例)。

4. *SMN1* 遺伝子については偽遺伝子 (*SMN2*) と区別して RPM 値を計算できるよう、Exon 7 および Exon 8 の塩基相違部位に着目した特別な解析アルゴリズムを作成して解析を行い、2 症例において *SMN1* 遺伝子のホモ接合性の欠失を検出した。

以上、本論文はエキソーム解析データを用いた構造変異検出法が、エキソーム解析における遺伝子診断の正確性を高める上で有用であること、および神経内科領域の疾患においても、一塩基置換変異や短い挿入・欠失変異のみならず構造変異の有無についても評価を行うことが重要であることを明らかにした。本研究は、神経疾患領域において、診断確定

を目的とした遺伝子検査（クリニカルシーケンシング）において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。