Mutation analysis of FGFR1-3 in 11 Japanese patients with syndromic craniosynostoses

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2017-01-28 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 大石, 彰 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3136

論文審査の結果の要旨

頭蓋骨縫合早期癒合症は、単一あるいは複数の頭蓋骨縫合の癒合が早期に起こることによって生じる先天的な骨格異常である。癒合した骨縫合の成長障害と代償的非癒合縫合の過成長による頭蓋骨の変形の他に、四肢の異常などの合併症を伴う症候性頭蓋骨縫合早期癒合症が約 20%を占める。それらは臨床症状によって Crouzon 症候群(CS)、Pfeiffer 症候群(PS)、Jackson-Weiss 症候群(JWS)、Muenke 症候群(MS)などに分類され、*FGFR2* や *FGFR3* 変異の常染色体優性遺伝によるとされる。今回、申請者らは、症候性頭蓋骨縫合早期癒合症 11 例の *FGFR1-3* 遺伝子における変異の有無、およびその部位と疾患との関係を調べ、それによって早期診断から適切な予後診断と治療法の選択、遺伝カウンセリングにつなげることを試みた。

CS の 4 例、PS の 4 例、JWS の 1 例、MS の 2 例（姉妹）の末梢血からゲノム DNA を抽出し、直接塩基配列決定法で解析した。その結果、11 例中 10 例に *FGFR2* または *FGFR3* 変異が検出された。着目すべきは、臨床診断した CS 患者から新規の *FGFR2* p.Asn549Thr 変異（PS で既報）が、JWS 患者から新規の *FGFR2* p.Ser347Cys 変異（CS で既報）が同定されたことである。すなわち、同じ変異が異なった表現型を示したことになる。次に、CS 女児の父親（表現型正常）から *FGFR2* p.Ser252Leu 変異が、MS 姉妹の父親（軽度の大頭のみ）から *FGFR3* p.Pro250Arg 変異が同定された。これも、遺伝型と表現型は完全には一致せず、遺伝子変異だけでなく、（エピ）ジェネティックな要因・環境要因などが絡み合って表現型が形成されていると推察された。

表現型だけにとらわれず、詳細な遺伝子解析など総合的に診断することによって、患者自身の適切な管理、血縁者に対する細やかな遺伝カウンセリングが可能となることを明らかにした点を審査委員会では高く評価した。

以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者　　主査　前川　真人
　　副査　才津　浩智　　副査　蓑島　伸生