



Cognitive impairment in a complex family with AAGGG and ACAGG repeat expansions in RFC1 detected by ExpansionHunter Denovo

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2024-03-25 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 渡邊, 一樹 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000136

論文審査の結果の要旨

遺伝性脊髄小脳変性症 (Spinocerebellar degeneration, SCD) は短い縦列反復配列 (Short tandem repeat, STR) 異常伸長が病的バリエーションとして知られている。Cerebellar ataxia neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS) は遺伝性 SCD のひとつであり、*RFC1* 遺伝子のイントロン 2 の 2 種類の STR (AAGGG, ACAGG) の異常伸長が報告された。申請者は、日本人大家系 11 人 (罹患者 6 人、罹患疑い 1 名、非罹患者 4 名) を対象として詳細な分子遺伝学的検討と臨床的な評価を行った。さらに、詳細な脳画像と認知機能障害の関連について検討した。本研究は、浜松医科大学臨床研究倫理委員会の承認を受け実施された。

Whole genome sequencing (WGS) データから、STR 伸長をゲノムワイドに検出する ExpansionHunter Denovo を用いて解析したところ、*RFC1* 遺伝子の STR 異常伸長が検出された。Repeat primed PCR とサザンブロットハイブリダイゼーションの結果、4 人が AAGGG と ACAGG 伸長を複合ヘテロ接合体で認め、3 人が ACAGG 伸長をホモ接合体で有していることが確認された。臨床症状について既報告も含めた STR の種類ごとの検討では、発症年齢、咳嗽、感覚性ニューロパチー及び運動失調の有症率に STR の種類による有意な差はなかった。四肢末梢の筋萎縮を呈する頻度は、既報よりも高率に認めた。認知機能検査を行った 3 例全例で認知機能検査では正常範囲内であったが、前頭葉機能評価の Frontal assessment battery は全例で低下を認めた。画像解析では、3 人中 1 人に前頭葉の糖代謝低下が認められた一方で、他の 2 人では小脳の糖代謝低下が認められた。

申請者は WGS とタンデムリピート検出ツールを用いることによって、複雑な家系の分子遺伝学的なバックグラウンドを明らかにした。また、認知機能検査と脳画像検査を加えた詳細な臨床像の検討を行い、遺伝型と表現型の相関や CANVAS の病態に関する考察を行った。

審査委員会では、この一連の研究成果を有意義であると高く評価した。

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 堀田 喜裕

副査 五島 聡

副査 長島 優