



Identifying pathogenic variants in rare pediatric neurological diseases using exome sequencing

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2025-05-02 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 小松, 和幸 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000402

論文審査の結果の要旨

次世代シーケンサーによる網羅的ゲノム解析は、希少な小児神経疾患の診断率を飛躍的に向上させた。中でもエクソーム解析は診断において費用対効果の高い手法であり、エクソン領域のみならずエクソン-イントロン境界近傍のイントロンバリエーションの解析も可能である。本研究は、小児神経疾患の患者コホートについてエクソーム解析を行い、同定された病的バリエーションを用いてアノテーションツールの有用性について後方視的に検討した。本研究は昭和医科大学倫理委員会および浜松医科大学臨床研究倫理委員会の承認（それぞれ承認番号 G219-N, G220-N、承認番号 15-282, 17-163, 20-207）を得て実施された。

未診断の小児神経疾患患者 463 例を対象とし、アノテーションツールとしては、アレル頻度、バリエーションの病的意義が登録されているデータベース ClinVar、スプライス異常を予測する SpliceAI、患者表現型との関連性を評価する PhenoMatcher を用いた。結果として 270 例に 271 個の病的 Single nucleotide variant と 33 個の病的 Copy number variation が同定された。*de novo* で検出された顕性疾患原因バリエーション 13 個は、健常集団におけるアレル頻度情報のデータベースである 54KJPN および gnomAD に登録されていたが、いずれもアレル頻度は 0.001% 未満であった。ClinVar では 38.4% の病的バリエーションが抽出できた。PhenoMatcher では 96.7% のバリエーションが 0.6 以上の関連性スコアを示し、新たな cutoff 値の候補となり得ることが示唆された。イントロン領域の解析では SpliceAI を活用することで、従来の 10 塩基以内の解析範囲を超えた病的バリエーションの同定が可能であった。

本研究では、小児神経疾患におけるエクソーム解析において病的バリエーションを効率的に検出するために、SpliceAI や ClinVar などのアノテーションツールが有用であることを示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内容であると全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 黒住 和彦

副査 前田 達哉 副査 岩泉 守哉