



Exploring unsolved cases of lissencephaly spectrum: integrating exome and genome sequencing for higher diagnostic yield

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: 古川, 省悟 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000408

論文審査の結果の要旨

滑脳症は胎生期の神経細胞遊走異常により起因する稀な脳形成障害である。古典的滑脳症患者の遺伝子解析において、約8割の患者に *PAFAH1B1* と *DYNC1H1* を含む 5 つの主要な原因遺伝子の病的バリエーションが同定されるが、未診断症例も多数存在する。本研究では、非典型的滑脳症患者における遺伝子診断率向上を目指した。

国内の医療機関から集積された滑脳症患者に対し、臨床所見に基づいて推定された候補遺伝子について Sanger 法による初期スクリーニングを行い、バリエーションが検出されなかった 12 名の滑脳症患者を対象とした。全例エクソーム解析 (ES) を実施し、塩基置換バリエーションおよびコピー数バリエーション (CNV) の検索を行った。さらに、ES で原因が同定できなかった 8 名にゲノム解析 (GS) を実施し、塩基置換バリエーションのほかに、CNV、構造変異 (SV) およびトランスポゾンの検索を施行した。また、滑脳症関連遺伝子における *Alu* 配列と LINE-1 配列の分布を解析し、これらの反復配列が SV の発生に与える影響を検討した。本研究は昭和大学における人を対象とする研究等に関する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 (承認番号 91-130) を得て施行した。

ES により 12 名のうち 4 名の患者で既知原因遺伝子の病的バリエーションを同定した。GS では、8 名中 3 名の患者で *PAFAH1B1* の構造異常 (逆位 1 名、欠失 2 名) を検出した。特に 2 例の欠失は ES データを用いた CNV 検出ツールでは同定できなかった。さらに、滑脳症関連遺伝子の中で *PAFAH1B1* と *DYNC1H1* は *Alu* 配列の密度が高かった。*Alu* 配列ペア間の相同性を検証すると、高度の相同性を有するペアの割合は *PAFAH1B1* の方が有意に高かった。

PAFAH1B1 は滑脳症の主要な疾患原因遺伝子であるが、ES ベースの CNV 検出ツールでは構造異常の検出が困難であることが示された。また、*PAFAH1B1* は *DYNC1H1* と比較して、*Alu* 相同配列内で長い完全一致領域を持つために、相同組換えを介した SV が起こりやすい可能性を提唱した。

審査委員会では、ES と GS を組み合わせた包括的遺伝子解析が滑脳症患者の高い診断率につながることを示し、診断率向上のための段階的な診断ワークフローを提案したことを高く評価した。

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 前田 達哉

副査 中村 友彦

副査 岩泉 守哉