



Two novel cases of biallelic SMPD4 variants with brain structural abnormalities

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2025-05-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 青木, 伸太郎 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000412

論文審査の結果の要旨

脳形成異常症(BSA, brain structural abnormalities)は、胎児期の脳形成が何らかの原因によって障害され、脳の形態や構造に異常をきたす疾患である。表現型や重症度の異なる多様な病型が知られており、脳発達の主要段階に関わる複数の遺伝子の病的変異との関連が報告されている。本研究では、本学が収集したBSA症例のうち、原因遺伝子変異が未同定の症例について網羅的遺伝子解析を実施し、背景にある遺伝的要因を特定することを目的とした。本研究は昭和大学倫理委員会（承認番号 G219-N, G220-N）及び浜松医科大学臨床研究倫理委員会（承認番号 15-282, 17-163, 20-207）の承認を得て実施された。

BSA 2 症例の患者及びその両親の末梢血由来ゲノムDNAを対象にエクソーム解析を行い、*SMPD4* 遺伝子の両アレル性バリエントを同定した。患者1は先天奇形を伴わず、重度の知的障害、肝腫大、単純脳回、脳梁菲薄化を呈し、ホモ接合性バリエント(c.740_741del, p.(Val247Glufs*21))を認めた。患者2は発育遅延、筋緊張低下、呼吸窮迫、関節拘縮、インスリン依存型糖尿病、感音難聴、顔面異形、脳萎縮、髄鞘形成不全、小脳低形成など多様な症状を呈し、複合ヘテロ接合性バリエント(c.2124_2125del, p.(Phe709*))及び c.1188+2dup)を認めた。c.1188+2dup バリエントについては、末梢血由来RNAのRT-PCR産物を配列決定し、exon 13のスキップにより367番目以降のアミノ酸置換と6残基下流の早期終止コドン(p.Ala367Ser*6)を生じることを明らかにした。c.1188+2dup バリエントのミニジーンレポーターを用いたスプライシング解析では、野生型配列に加えて、患者由来RNAと同様にexon 13がスキップしたスプライスバリエントが転写されることが示されたが、二者の量比は患者末梢血RNAと異なっていた。バリエントの存在(量)が機能異常を持つタンパク質の発現量に必ずしも線形相関しない点は、多彩な病型を持つ本疾患の背景を説明する一因と考えられた。審査委員会では、BSAの3つの新規の機能喪失型*SMPD4*バリエントを同定し、そのうちの1つのスプライスバリエントについて転写産物の様態を詳細に評価したことを高く評価した。

以上により、本論文は博士（光医工学）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 長島 優

副査 川田 善正 副査 前田 達哉

副査 岩泉 守哉