HamaMed-Repository
浜松医科大学学術機関リポジトリ
浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

Silver-Russell syndrome without body asymmetry in three patients with duplications of maternally derived chromosome 11p15 involving CDKN1C

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2016-05-21 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 中島, 信一 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3011

博士(医学)　　中島　信一

論文題目

Silver-Russell syndrome without body asymmetry in three patients with duplications of maternally derived chromosome 11p15 involving *CDKN1C*

(*CDKN1C* を含む母親由来 11 番染色体短腕 15 領域の重複を伴う半身低形成のないシルバーラッセル症候群の 3 例)

論文の内容の要旨

［はじめに］

シルバーラッセル症候群 (SRS) は、子宮内発育遅延、成長障害、相対的頭囲拡大、半身低形成などの徴候を呈する先天奇形症候群である。SRS の発症機序として、11p15.5 に位置する imprinting control region (ICR) 1 内の父由来 H19-Differentially methylated region (DMR) の低メチル化が 45%程度、7 番染色体母性ダイソミーが 5%程度であることが知られている。Cyclin-dependent kinase inhibitor 1C (*CDKN1C*) は ICR1 の近位部に位置する ICR2 の制御を受ける母性発現遺伝子であり、細胞増殖抑制因子である。そして、*CDKN1C* の機能喪失型の変異により、過成長のため Beckwith-Wiedemann 症候群が生じることが知られている。

最近、*CDKN1C* の比較的軽度機能亢進変異が SRS を生じること、*CDKN1C* の比較的重度機能亢進に起因する Intrauterine growth retardation, metaphyseal dysplasia, adrenal hypoplasia, and genital anomalies (IMAGe) 症候群患者が SRS 表現型を伴うことが報告された。そして、これらの患者は、Nechine らが提唱した SRS 診断クライテリアを満足するものの、身体非対称が軽微あるいは認められないという特徴を呈している。

われわれは、半身低形成のない SRS 患者において、*CDKN1C* を含む母親由来 11 番染色体短腕重複を同定した。そして、現在までの知見とあわせ、母親由来の *CDKN1C* 重複が、*CDKN1C* の比較的軽度機能亢進変異と同様に、半身低形成のない SRS サブタイプを発症することを示した。

［患者］

Nechine らの SRS 診断クライテリアを満足する家系 A の発端者(症例 1)とその甥(症例 2)、および家系 B の発端者(症例 3)である。いずれの症例でも半身低形成が認められず、また IMAGe 症候群の特徴である骨幹端異形成、副腎不全、外性器異常も認められなかった。

［方法］

染色体 G-banding により核型を決定し、サブテロメア FISH により転座の確認をした。11 番染色体の重複範囲を 2×400k フォーマットのアレイ CGH (comparative genome hybridization) により決定した。11 番染色体重複の親由来は複数のマーカーを用いたマイクロサテライト解析により決定した。11 番染色体短腕に位置する 2 つの DMR のメ

チル化状態をパイロシークエンス法により解析した。本研究は浜松医科大学倫理委員会にて承認されている。

［結果］

核型は、症例 1 では 46,XX,der(16)t(11;16)(p15.3;q24.3)mat、症例 2 では 46,XY,der(16)t(11;16)(p15.3;q24.3)mat、症例 3 では 46,XX,der(17)t(11;17)(p15.4;q25.3)mat であり、11 番染色体短腕末端の過剰が認められた。アレイ CGH での解析では、11 番染色体短腕重複は、症例 1 と 2 では短腕末端から 7.98 Mb、症例 3 では短腕末端から 4.43 Mb であり、この重複範囲には、H19-DMR と KvDMR で支配される 2 つのインプリンティング領域が含まれていた。3 例ともに、マイクロサテライト解析では、2 つのアレルが母親由来であり、1 つのアレルが父親由来であった。メチル化解析では、H19-DMR 低メチル化と KvDMR 過剰メチル化が認められ、過剰染色体が母親由来であることに一致した。

［考察］

以上の成績は、3 症例において母性発現遺伝子である *H19*、*KCNQ1* と *CDKN1C* が重複により過剰に発現していることを示唆する。そして、腫瘍抑制因子であるとされる *H19* とカリウムチャネル遺伝子である *KCNQ1* の過剰発現が身体発育に影響するとは考えがたいことから、3 症例の SRS 表現型発症は、細胞増殖抑制因子である *CDKN1C* が 2 コピー発現していることに起因すると推測される。

これまでに *CDKN1C* を含んだ母親由来の 11 番染色体短腕重複は 16 例の報告があり、それらの多くは SRS 様の表現型を呈している。そして、半身低形成を認めるものは 16 例中 1 例であり、いずれの症例も IMAGe 症候群の特徴である骨幹端異形成、副腎低形成、男児外性器低形成を呈していない。したがって、これらの知見と併せて、*CDKN1C* 機能亢進や過剰発現は、半身低形成のない SRS サブタイプ発症を招くと推測される。

［結論］

母親由来の *CDKN1C* 重複は、*CDKN1C* の比較的軽度機能亢進変異と同様に、半身低形成のない SRS サブタイプ発症を招く。