



## Mutation analysis of FGFR1-3 in 11 Japanese patients with syndromic craniosynostoses

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2017-01-28 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 大石, 彰 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/3136">http://hdl.handle.net/10271/3136</a>

博士(医学) 大石 彰

論文題目

Mutation analysis of *FGFR1-3* in 11 Japanese patients with syndromic craniosynostoses (症候性頭蓋骨縫合早期癒合症を有する日本人患者 11 例における *FGFR1-3* 遺伝子変異解析)

論文の内容の要旨

[はじめに]

頭蓋骨縫合早期癒合症は、単一あるいは複数の頭蓋骨縫合の癒合が早期に起こることによって生じる先天的な骨格異常である。癒合した骨縫合の成長障害と代償的非癒合縫合の過成長により頭蓋骨の変形を招く。本疾患は 2,100~2,500 出生に 1 人の頻度で発症するとされ、他の合併異常の有無により症候性と非症候性に分類され、半数以上が非症候性である。

症候性頭蓋骨縫合早期癒合症には、Apert 症候群(AS)、Crouzon 症候群(CS)、Pfeiffer 症候群 1 型~3 型(PS-1-3)(重症度により 1 型~3 型に分類される)、Jackson-Weiss 症候群(JWS)、Antley-Bixler 症候群 1 型と 2 型(ABS-1-2) (ステロイド代謝異常の有無により 1 型~2 型に分類される)、Muenke 症候群(MS)、Saethre-Chotzen 症候群(SCS)が含まれる。症候性頭蓋骨縫合早期癒合症は、通常単一遺伝子異常により引き起こされ、ある特定の遺伝子変異が複数の臨床診断と結びついている。適切な管理と遺伝カウンセリングのため遺伝子解析を実施し、変異と臨床診断を過去の報告と比較し検討した。

[対象ならびに方法]

対象は、症候性頭蓋骨縫合早期癒合症例と診断された 11 例である。臨床診断は、CS 4 例、PS 4 例、JWS 1 例、MS 2 例(姉妹例)であった。AS、CS、PS、JWS、ABS-2 患者で変異の報告がありかつ症候性頭蓋骨縫合早期癒合症患者で最も高頻度に変異を認める *FGFR2* 遺伝子と、黒色表皮症を伴う CS、MS 患者で変異の報告がある *FGFR3* 遺伝子、PS、JWS 患者で変異の報告がある *FGFR1* 遺伝子について、末梢血由来ゲノム DNA を用いた直接塩基配列決定法で解析した。解析に当たっては、浜松医科大学のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得た。

[結果]

*FGFR2* または *FGFR3* 変異が、11 患者中 10 例で同定された。CS 患者 4 例のうち 3 例から *FGFR2* p.Ser252Leu、*FGFR2* p.Ser347Cys、*FGFR2* p.Asn549Thr 変異が、PS-2 型患者から *FGFR2* p.Trp290Cys (3 例)、*FGFR2* p.Trp340Cys 変異が、JWS 患者から *FGFR2* p.Ser347Cys 変異が、MS 姉妹患者から *FGFR3* p.Pro250Arg 変異が同定された。

CS 患者の *FGFR2* p.Asn549Thr 変異、JWS 患者の *FGFR2* p.Ser347Cys 変異(従って当患者は *FGFR2* 関連 PS 亜型と判明)は新規変異であった。また、CS 女児の父親(表現型正常)から *FGFR2* p.Ser252Leu 変異を、MS 姉妹の父親(軽度の大頭のみを認める)から *FGFR3* p.Pro250Arg 変異を同定した。*FGFR2* p.Ser252Leu 変異は表現型正常日本人には非常に稀であり、HumVar、MutationTaster、SIFT による病原性解析

では病原性ありと判定された。

#### [考察]

変異を同定できた頻度は過去の報告と同様であり、症候性頭蓋骨縫合早期癒合症は、通常単一遺伝子異常に起因することが確認された。一方、変異が認識できなかった症例では、未知の *FGFR1-3* 遺伝子あるいはその他遺伝子の変異が存在する可能性、複数の感受性多型や遺伝子以外の環境要因等が発症に関与している可能性があると考えられる。

今回の解析では以下の 2 点が注目される。第一は、CS 患者から新規の *FGFR2* p.Asn549Thr 変異 (PS で既報) が、JWS 患者から新規の *FGFR2* p.Ser347Cys 変異 (CS で既報) が同定されたことである。これらは過去の報告と同様に、ある *FGFR2* 変異が異なる症候性頭蓋骨縫合早期癒合症の表現型に関与していることを示している。遺伝子変異以外に (エピ) ジェネティックな要因、環境要因が関与することにより、同じ遺伝子変異が異なる表現型関連していると推察される。また (エピ) ジェネティックな要因、環境要因は、*FGFR* 関連頭蓋骨縫合早期癒合症における表現型の類似性や差異の原因であると考えられる。表現型の類似例として、ABS-2 型と PS-2 型に共通する肘関節癒合や、JWS と MS に共通する足根骨癒合があり、表現型の差異例として、同じ遺伝子変異から四肢の異常を伴わない CS と四肢の異常を伴う PS の報告がある。今後は、臨床症状と遺伝子変異の組み合わせにより、より適切な疾患分類がされると思われる。

第二は、CS 女児の父親 (表現型正常) から *FGFR2* p.Ser252Leu 変異が、MS 姉妹の父親 (軽度の大頭のみを認める) から *FGFR3* p.Pro250Arg 変異が同定されたことである。*FGFR2* p.Ser252Leu 変異は、過去にも正常表現型の CS 家族構成員から同定されており、*FGFR3* p.Pro250Arg 変異は、男性において女性より軽度の表現型を招くとされている。これらの結果は、一見正常あるいは非特異的軽症表現型の家族構成員における遺伝子解析の有用性を示唆する。このような表現型の多様さの原因はまだ明らかにされていないが、複数の (エピ) ジェネティックな要因、環境要因、性別が関与している可能性がある。

#### [結論]

遺伝子検査は、表現型が明らかな患者に対してだけでなく、一見正常な表現型である家族構成員や非特異的な表現型の患者に対しても実施することで、適切な遺伝カウンセリングに役立つ。さらなる研究により、症候性頭蓋骨縫合早期癒合症の遺伝学的特徴と臨床的特徴がより明確になると期待される。