



Genomewide array comparative genomic hybridization in 55 Japanese normokaryotypic patients with non-syndromic intellectual disability

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2017-06-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 朝比奈, 美輝 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3196

博士(医学) 朝比奈 美輝

論文題目

Genomewide array comparative genomic hybridization in 55 Japanese normokaryotypic patients with non-syndromic intellectual disability

(正常核型を有する日本人非症候性知的障害患者 55 例のゲノムワイドアレイ比較ゲノムハイブリダイゼーション法による解析)

論文の内容の要旨

[はじめに]

知的障害 (Intellectual disability: ID) は一般人口の約 1 から 3% に発症する比較的頻度の高い疾患である。既知の症候群の様な一連の特異的臨床症状を伴う症候性 ID と、一連の特異的臨床症状を伴わない非症候性 ID に分類される。非症候性 ID は、非特異的な先天多発奇形の合併が多く、単一遺伝子変異のみならず複数の遺伝要因や環境要因、中枢神経感染症、環境化学物質などにより発症する。ゲノムワイドアレイ比較ゲノムハイブリダイゼーション法 (aCGH) はコピー数異常 (Copy number variants: CNVs) を検出する遺伝学的解析法の一つで、近年、非症候性 ID 患者の発症原因診断法として広く用いられている。実際、ID 患者を対象とした aCGH により、ID 発症に関与する病的意義のある CNVs (Pathogenic CNVs: pCNVs)、ID 発症に関与しない良性 CNVs (Benign CNVs: bCNVs)、ID 発症との関連が不確かな CNVs (Variants of uncertain clinical significance: VsUS) が多く同定されている。

[目的]

- (1) 非症候性 ID 患者を対象に aCGH を施行し CNVs を検出する。
- (2) 検出した CNVs から pCNVs と VsUS を選択し、ID 発症の原因遺伝子または発症に関与すると推測される候補遺伝子を抽出する。
- (3) pCNVs を検出した症例の割合を算出し、既報と比較する。
- (4) pCNVs 群と VsUS 群で特徴的な臨床症状を抽出する。

[患者対象ならびに方法]

正常核型を有する日本人非症候性 ID 患者 55 例 (男性 35 例、女性 20 例) を患者対象とし、白血球由来 DNA 検体を用いて aCGH を施行した。aCGH で検出した CNVs のうち、家族性あるいはウェブデータベースで健常人に多く認められる CNVs を bCNVs とみなし、bCNVs 以外の CNVs 内に含まれる遺伝子を抽出した。抽出した各遺伝子の機能、局在、関連する疾患などを調査し、ID 発症の原因または候補遺伝子の抽出を行った。抽出された遺伝子の情報を元に、確立した症候群で報告されている CNVs、既知原因遺伝子を含む CNVs、既知原因遺伝子内に挿入された CNVs、ID 患者における既報の CNVs を pCNVs と定義し、pCNVs と bCNVs に該当しない CNVs を VsUS と定義した。pCNVs 群、VsUS 群、bCNVs と CNVs が検出されなかった群の

3 群間の臨床症状を比較した。

なお、本研究は浜松医科大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認のもとに行なわれた。

[結果]

pCNVs を 9 例において計 12 種類、bCNVs を 9 例において計 9 種類、VsUS を 11 例において計 15 種類同定した。pCNVs を検出した症例の割合は 16%で既報と同程度であった。pCNVs の内訳は、既知の 5p 欠失 (1 例)、22q11.2 欠失 (2 例)、17q23.1q23.1 微細欠失 (1 例)、1q36 重複 (1 例)、12q42 欠失 (1 例)、ならびに、既知原因遺伝子 *MEF2C* を含む 5q14.3 重複 (1 例)、既知原因遺伝子 *DOCK8* を含む 9p24.2 欠失 (1 例)、既知原因遺伝子 *IL1RAPL1* を含む Xp21.3 重複 (1 例) であった。VsUS の内訳とその候補遺伝子は、3q29 重複 (*ATP13A4* 遺伝子、*OPA1* 遺伝子)、21q21.1 重複 (候補遺伝子なし)、5q23.3q31.1 重複 (*CDC42SE2* 遺伝子)、5q31.1 重複 (*CDC42SE2* 遺伝子)、9p23 重複 (*PTPRD* 遺伝子)、6q25.1 重複 (候補遺伝子なし)、8p23.3 重複 (*CLN8* 遺伝子、*ARHGEF10* 遺伝子)、8p23.2 重複 (*CSMD1* 遺伝子)、18q12.2 重複 (*KIAA1328* 遺伝子)、14q23.1 欠失 (*SLC38A6* 遺伝子)、21q22.11 欠失 (*ITSN1* 遺伝子)、Xp21.1 欠失 (*DMD* 遺伝子)、Xq25 欠失 (*ACTRT1* 遺伝子) 各 1 例、20q11.21 欠失 (候補遺伝子なし) 2 例であった。

臨床症状は各群間で相違を認めなかった。

[考察]

pCNVs を検出した症例の割合は 16%で既報と同程度であった。臨床症状の比較においては、pCNVs 群または VsUS 群で有意差をもって認められる特徴的な臨床症状はなく、臨床症状から pCNVs または VsUS の存在を推測することは困難と考えられる。

[結論]

本研究で我々は日本人非症候性 ID 患者 55 例において aCGH による解析と原因または候補遺伝子の同定、臨床症状の比較を行った。

aCGH 解析は、ID の遺伝的要因の解明に有用であることを更に裏付ける結果となった。また、本研究でいくつかの候補遺伝子が抽出できたことから、今後新たな ID 原因遺伝子を同定することに寄与できる可能性がある。