



## De novo IGF2 mutation on the paternal allele in a patient with Silver-Russell syndrome and ectrodactyly

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2019-05-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 矢本, 香織 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/00003559">http://hdl.handle.net/10271/00003559</a>

博士 (医学) 矢本 香織

論文題目

*De novo IGF2* mutation on the paternal allele in a patient with Silver-Russell syndrome and ectrodactyly

(*IGF2* 遺伝子の *de novo* 変異が父親由来アレルで同定された裂手症合併シルバーラッセル症候群の 1 例)

論文の内容の要旨

[はじめに]

ヒト染色体 11p15.5 に存在する父性発現遺伝子 *IGF2* (insulin-like growth factor 2) は、個体・胎盤の成長・発達に大きな役割を果たしている。事実、父由来 *H19-DMR* (Differentially methylated region) の低メチル化による *IGF2* 発現低下は、胎児期・出生後の成長障害、胎盤低形成、相対的頭囲拡大、前額突出、片側低形成、摂食障害などの徴候を呈するシルバーラッセル症候群 (Silver-Russell syndrome: SRS) の原因として知られている。しかし、*IGF2* 遺伝子自体の変異は、まだ 1 家系で同定されているに過ぎない。今回、われわれは、裂手症、外性器異常、発達遅滞、胎盤低形成を伴った SRS 症例において、次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析を施行し、新規 *IGF2* 変異を同定した。

[症例]

在胎 31 週、子宮内発育不全・胎児仮死のため帝王切開で出生した男児で、出生時身長 34 cm (-3.7 SD)、体重 764 g (-4.1 SD)、頭囲 27 cm (-1.0 SD)、胎盤重量 176 g (29-32 週の平均胎盤重量: 394 g) であった。前額突出、小顎、逆三角形の顔貌、両側裂手・左裂足症、尿道下裂、二分陰囊が認められ、また、摂食障害のため経管栄養が行われた。18 カ月の時点で、身長 65.4 cm (-4.2 SD)、体重 7100 g (-2.9 SD)、頭囲 45.0 cm (-1.6 SD) と、成長障害が認められた。片側低形成は認められなかった。以上より、本患者は、Netchine-Harison の SRS 診断クライテリアを満たすことが判明した。また、内分泌検査データは、IGF-I 37.4 nmol/L (基準範囲 1.8-19.3)、IGFBP-3 3.40 mg/L (1.02-2.50)、IGF-II 46.9 nmol/L (44.5-85.5)、LH <0.5 IU/L (<0.5)、FSH 1.0 IU/L (<1.5)、testosterone <0.35 nmol/L (<0.35) であった。

[方法ならびに結果]

白血球由来ゲノム DNA を用いて分子遺伝学的解析を施行した。まず、アレイ CGH (comparative genome hybridization) では、病的なコピー数異常は認められなかった。続いて、本人及び両親に対して、次世代シーケンサー (NextSeq 500) を用いた全エクソーム解析を施行し、本人に *de novo IGF2* フレームシフト変異 (NM\_000612.5:c.110\_117delinsAGGTAA, p.(Leu37Glnfs\*31)) を同定した。さらに、メチル化感受性制限酵素切断前後で、変異とメチル化感受性制限酵素切断部位を含んだ long PCR 産物に対して変異部位の直接シーケンス解析を施行し、変

異が父親由来アレルに存在することを確認した。なお、本研究は、浜松医科大学臨床研究倫理委員会の承認のもとに行われ、両親から書面による同意を得た。

#### [考察]

今回同定された *IGF2* 変異は、世界で2番目となるもので、最初に報告されたナンセンス変異同様、父由来アレルから産生される mRNA は、nonsense-mediated mRNA decay を受けると予測され、したがって、父性発現遺伝子である *IGF2* 発現量は消失していると推測される。そして、*Igf2* がマウス肢芽で強く発現し、また、*Igf2* のノックアウトマウスにおいて長管骨の奇形が報告されていることから、SRS と裂手症を含む本症例の全表現型は *IGF2* 遺伝子の完全欠損で説明されると考えられる。また、本症例における胎盤重量は、正常の半分以下であり、これは、*IGF2* 変異症例で胎盤低形成を示した初めてのデータである。

さらに、*IGF2* 変異症例 (Mutation-group: M 群) と *H19-DMR* エピ変異症例 (Epimutation-group: E 群) における臨床所見の差異が注目される。すなわち、われわれは、この2群の比較から、1) 出生時の頭囲が M 群で小さいこと、2) 長管骨形成不全、裂手症、多指症が M 群のみで認められ、また、合指症が M 群でやや多いこと、3) 外性器異常・心奇形・発達障害が M 群で多いこと、4) 血清 IGF-II が、M 群では正常下限で、E 群では正常範囲であること、5) 片側低形成が E 群で多いことを見出している。1)・4)は、胎児の脳や肝臓などの一部の組織では、例外的に *IGF2* が両アレルから発現しているため、M 群では *IGF2* 発現量が半減するのに対し、E 群ではほぼ正常に保持されることに一致する。一方、2)・3)・5)は、*IGF2* がほとんどの組織では父性発現を示すことから、*IGF2* の発現量は、M 群では消失し、E 群ではエピ変異陽性細胞のモザイク率にしたがって様々な発現量を示すことで説明される。以上から、M 群・E 群の臨床像は、各組織における *IGF2* の発現量に規定されると考えられる。

今回の *IGF2* 変異症例の検討から、*H19-DMR* のエピ変異や7番染色体母性ダイソミーが認められない SRS 症例の中で、特に、重症の四肢・指趾形成不全症を合併している症例、血清 IGF-II の低下が認められる症例、片側低形成が認められない症例において、*IGF2* 遺伝子変異検索が必要と考えられる。

#### [結論]

今回、われわれは、裂手症合併 SRS 症例において、世界で2番目の *IGF2* 遺伝子変異を同定した。今後、*IGF2* 遺伝子変異を持つ症例の蓄積・検討が必要である。