



## 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>

## 論文審査の結果の要旨

シルバーラッセル症候群 (Silver-Russell syndrome: SRS)の原因の 30-60%は、*H19/IGF2* IG-DMR (Differentially methylated region)の低メチル化 (エピ変異)によると言われている。申請者らは、裂手症、外性器異常、発達遅滞、胎盤低形成を伴う SRS 患者において、遺伝的原因を検討した。

同意の下、患児を対象としたアレイ CGH (comparative genome hybridization)解析では、病的なコピー数異常は同定されなかった。続いて、患児および両親に対して全エクソーム解析を施行したところ、*de novo IGF2*(insulin-like growth factor 2)フレームシフト変異 (NM\_000612.5:c.110\_117delinsAGGTAA, p.(Leu37 Glnfs\*31))が同定された。そこで近傍の DMR を利用して、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。今回同定された *IGF2* 変異は、世界で 2 番目となるものである。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、父性発現遺伝子である *IGF2* 発現は消失していると推測された。なお、パイロシーケンス法にて、*H19/IGF2* IG-DMR にエピ変異は認められないことを確認した。

頻度の多いエピ変異による SRS との比較から、本例のような *IGF2* 変異による SRS は、1) 出生時の頭囲が小さい、2) 長管骨形成不全、裂手症、多指症がある、3) 外性器異常・心奇形・発達障害が多い、4) 血清 IGF-II が正常下限と低い、5) 片側低形成が少ないなどの特徴が指摘された。これらの特徴は、各組織における *IGF2* の発現量から説明可能と考えられた。

申請者らは以上のように、全エクソーム解析によって世界で 2 番目となる *IGF2* 変異による SRS 症例を見出し、その症候群の発生機序、エピ変異による SRS と比較した症状の特徴とその理由を明らかにすることによって、臨床症状から SRS の原因推定に至る可能性をも示した。審査委員会では、この一連の研究成果を分子遺伝学的にも臨床的にも有意義であると高く評価した。

以上により、本論文は博士 (医学) 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 前川 真人

副査 堀田 喜裕

副査 蓑島 伸生