



De novo AFF3 variant in a patient with mesomelic dysplasia with foot malformation

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2020-04-07 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 清水, 大輔 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003710

博士（医学） 清水 大輔

論文題目

De novo AFF3 variant in a patient with mesomelic dysplasia with foot malformation
(*De novo AFF3* 遺伝子変異が同定された足趾奇形を伴う中間肢異形成症の 1 例)

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

中間肢異形成症は、中間肢骨短縮を中核症状とする遺伝的異質性および臨床的多様性の高い骨系統疾患である。このうち、足趾奇形と複雑な内臓奇形、精神運動発達遅滞を伴う中間肢異形成症症例において、2q11.2 領域の微小欠失が報告され、この領域に含まれる遺伝子は *AFF3* のみであった。さらに、モデルマウスにおいて、*Aff3* 部分欠失の表現型は、ヒトにおける 2q11.2 領域微小欠失の中間肢異形成症患者の表現型と類似していることが報告された。以上の報告より、*AFF3* の欠失が中間肢異形成症発症に関連していることが示唆される。しかし、*AFF3* が中間肢異形成症の責任遺伝子であることを支持する直接的な証拠は得られていない。

今回、われわれは、足趾奇形を伴った中間肢異形成症症例において、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、*de novo AFF3* 変異を同定したため報告する。

〔症例報告〕

非血族婚の両親から、在胎 38 週 0 日、身長 45.0 cm (-1.6 SD)、体重 2422 g (-1.4 SD)、頭囲 32.0 cm (-0.7 SD) で出生した女児である。出生時より左第 4・5 趾の合趾症が認められた。生後 7 か月時に、成長障害のために紹介となった。身長 61.5 cm (-2.6 SD)、体重 6470 g (-1.7 SD) であり、四肢短縮型低身長が顕著であった。一般臨床検査および低身長に対する内分泌検査では、異常所見は認めなかった。レントゲン検査では、両側中間肢骨短縮、両側腓骨低形成、左第 4 中足骨および右第 5 中足骨の低形成、左第 4・5 趾の合趾症、11 対の肋骨を認めた。以上より、本症例は、足趾奇形を伴う中間肢異形成症と診断された。また、頭部と全脊椎 MRI 検査および心臓超音波検査では、異常は見出されなかったが、腹部超音波検査では、両側腎低形成が認められた。2 歳 6 ヶ月の時点で、身長 73.1 cm (-4.9 SD)、体重 7360 g (-3.5 SD) と、成長障害がより顕著となった。定頸、有意語とも獲得はなく、重度の精神運動発達遅滞を認めた。

〔方法ならびに結果〕

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により承認されており（承認番号 15-142）、両親から書面による同意を得た。本人および両親の白血球由来ゲノム DNA 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た。その結果、本人に *de novo AFF3* ヘテロ

接合性ミスセンス変異 (NM_002285.2:c.697G>A, p.(Ala233Thr))が同定された。この変異は、Sanger 法でも確認された。また、同変異は、公共のデータベースおよびインハウスデータベースに登録はなく、*in silico* 解析では、病的であることが強く示唆された。The American College of Medical Genetics and Genomics の評価基準では、この変異は、likely pathogenic variant と判定された。その他に、臨床症状を説明しうる変異は同定されなかった。

[考察]

われわれは、足趾奇形を伴った中間肢異形成症症例において、*de novo* *AFF3* 変異を同定した。本症例は、中間肢異形成症症例で *AFF3* の遺伝子内変異が同定された初めての報告である。これまでに、中間肢異形成症症例において、2q11.2 領域の微小欠失の報告があり、この領域に含まれる遺伝子が *AFF3* のみであること、*Aff3* は、マウスの肢芽で強く発現し、*Aff3* の部分欠失のモデルマウスにおいて、ヒトの中間肢異形成症症例と類似した表現型が報告されていることから、*AFF3* の発現低下は、中間肢異形成症に関与していると考えられる。以上の所見は、*AFF3* が中間肢異形成症の原因遺伝子であることを示すものである。

また、本症例は、重度の精神運動発達遅滞を呈した。*Aff3* は、脳皮質の発達において、細胞遊走に重要な役割をはたしており、*Aff3* の発現を抑制した場合、細胞の遊走が抑制されることが報告されている。さらに、精神運動発達遅滞の患者において、*AFF3* の *de novo* ミスセンス変異が報告されていることから、*AFF3* 変異と精神運動発達遅滞の関連が示唆される。

本症例と *AFF3* を含む 2q11.2 領域の微小欠失症例の共通点として、足趾奇形を伴う中間肢異形成症であること、ならびに腎奇形、精神運動発達遅滞を伴うことが挙げられる。欠失症例でより重篤な表現型を示しており、両症例の表現型の差は、*AFF3* 変異の性質（欠失とミスセンス変異）、*AFF3* 変異以外の遺伝的および環境的因子によると推測される。また、*AFF3* を含む欠失は、隣接する遺伝子発現を変動させている可能性がある。本症例と 2q11.2 領域の微小欠失症例を *AFF3* 関連中間肢異形成症と定義し、*AFF3* 以外の中間肢異形成症と比較すると、骨格の所見は類似点が多いが、精神運動発達遅滞および内臓奇形は、*AFF3* 関連中間肢異形成症に特徴的な所見と言える。

これまでの知見と今回の *AFF3* 変異症例の検討から、原因不明の中間肢異形成症症例の中で、特に、精神運動発達遅滞を合併している症例、内臓奇形を合併している症例において、*AFF3* 遺伝子変異検索が有用であると考えられる。以上から、われわれは、中間肢異形成症のうち、精神運動発達遅滞、内臓奇形、足趾奇形を伴うタイプを *AFF3* 関連中間肢異形成症と呼ぶことを提唱する。

[結論]

本研究の結果は、*AFF3* を含む 2q11.2 領域の微小欠失症例とモデルマウスの報告と合わせ、*AFF3* が中間肢異形成症の原因遺伝子であることを示す。今後、*AFF3*

遺伝子変異を持つ中間肢異形成症症例の解析・検討が必要である。