



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

論文審査の結果の要旨

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り、これまでに 11 の型があるとされている。本研究の対象は、非血族婚の両親から出生した女兒で、出生時から合趾症が認められ、その後、両側中間肢骨短縮、両側腓骨低形成などの足趾奇形を伴う中間肢異形成症であり、重度の精神運動発達遅滞や両側腎低形成を伴った症例である。

本学の所定の倫理委員会で承認を受けた後、本人および両親の白血球由来ゲノム DNA を抽出し、次世代シーケンサーを用いて全エクソームシーケンス解析（トリオ解析）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。本変異は公共のデータベースなどに登録がなく、*in silico* 解析で病的変異と示唆された。

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* の病的変異は中間肢異形成症の原因遺伝子として十分考えられるものである。さらに、精神運動発達遅滞患者を対象とした大規模研究で、*AFF3* の本例とは異なる *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。

審査委員会では、中間肢異形成症症例において初めて *AFF3* の病的変異との関連性を示したこと、骨格の所見に加えて精神運動発達遅滞および内臓奇形を伴う特徴的な表現型では *AFF3* 遺伝子変異検索が有用と提示したこと、独立した症候群として *AFF3* 関連中間肢異形成症を提唱したことを高く評価した。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 星 詳子

副査 堀田 喜裕