

# IGF2 mutations: report of five cases, review of the literature, and comparison with H19/IGF2:IG-DMR epimutations

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2021-04-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 増永, 陽平 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/00003834">http://hdl.handle.net/10271/00003834</a>

博士 (医学) 増永 陽平

論文題目

*IGF2* mutations: report of five cases, review of the literature, and comparison with *H19/IGF2:IG-DMR* epimutations

(*IGF2* 変異: 5 例の症例報告と文献症例のレビュー、ならびに *H19/IGF2:IG-DMR* エピ変異例との比較)

論文の内容の要旨

[はじめに]

*IGF2* (insulin-like growth factor 2)は、ヒト染色体 11p15.5 に存在する父性発現遺伝子で、個体・胎盤の成長・発達に促進的に作用する。父由来 *H19/IGF2:intergenic (IG)-differentially methylated region (DMR)* エピ変異(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*)を招く。近年、*SRS* 患者において父由来アレル上の *IGF2* 変異が同定された。しかし、*IGF2* 変異例の臨床的特徴や *H19/IGF2:IG-DMR* エピ変異例の臨床像との差異についてはまだ明らかではない。われわれは、5 例の *IGF2* 変異例を同定し、既報 *IGF2* 変異例のレビュー、ならびに *IGF2* 変異例と *H19-DMR* エピ変異例の臨床所見の比較検討を行なったので報告する。

[患者ならびに方法]

われわれは、5 例の日本人 *IGF2* 変異例を同定した。症例 1 は心奇形を含む多発奇形・発達遅滞を、症例 2 は *SRS* と性分化疾患を、症例 3 は *SRS* を、症例 4 は胎児発育不全と手指奇形を、症例 5 は胎児発育不全と血清高 *IGF-I* 値を呈した。その原因検索のため、白血球由来ゲノム DNA を用いて全エクソーム解析またはターゲットシーケンス解析を施行した。本研究は、浜松医科大学臨床研究倫理委員会の承認を受け (91-002)、両親もしくは本人から書面による同意を得た後に行われた。

[結果]

症例 1 では exon 2 の欠失を招くスプライス部位の変異(c.-6-1G>C)を、症例 2~5 では SS 結合に関与する Cys 残基のミスセンス変異(それぞれ、p.(Cys70Tyr), p.(Cys71Arg), p.(Cys33Ser), p.(Cys45Ser))を同定した(症例 1, 2, 4, 5 は de novo、症例 3 は de novo または父由来)。なお、症例 5 で同定された *IGF2* 変異は体細胞モザイクであった。続いて、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む long PCR 産物に対して変異部位のダイレクトシーケンス解析を施行し、いずれの変異も父由来アレルに存在することを確認した。

非モザイク型 *IGF2* 変異 4 例(症例 1~4)では、*SRS* の臨床診断に用いられる

Netchine-Harbison score (N-H score)が 5/6 以上と高値で (4/6 以上で SRS と診断される)、それに加えて胎盤低形成(症例 1~3)、羊水過少(症例 3)、思春期遅発(症例 4)、逆三角形顔貌および口蓋裂(症例 1~4)、欠指(症例 4)、斜指(症例 1~4)、外生殖器異常(症例 2, 3)、心血管奇形(症例 1)、運動発達遅滞および言語発達遅滞(症例 1~3)が認められた。モザイク型 IGF2 変異例(症例 5)では、N-H score 3/6 と SRS 診断基準を満たさず、一方で、ゴナドトロピン依存性思春期早発がみられた。

#### [考察]

日本人非モザイク型 IGF2 変異 4 症例(症例 1~4)が SRS 表現型を呈したことは、父由来アレル上の IGF2 変異が SRS の発症に関与することを示す。また、症例 1~3 が胎盤低形成を呈したことは、IGF2 が胎盤形成に関与することに合致する。なお、症例 1, 4 は臨床的に SRS と認識されていなかったが、これは、これらの症例が SRS に特徴的な半身低形成を欠くのみならず、SRS に非典型的な多発奇形や手指奇形などを呈したためと思われる。

既報症例を含めると、これまでに 12 種類の IGF2 変異が同定されている。これらの変異は IGF2 領域に広く分布しており、ホットスポットや人種差は認められない。p.(Gly34Asp)を除くと、ナンセンス変異、フレームシフト変異、exon 2 欠失を招くスプライス部位の変異、SS 結合に関与する Cys 残基のミスセンス変異で、ほとんどが無機能型変異と推測される。

非モザイク型 IGF2 変異 14 例(症例 1~4 と既報 10 例)と H19-DMR エピ変異例の臨床所見を比較することで、以下の 2 点が明らかになった。第 1 に、父由来アレル上の IGF2 変異が、H19-DMR エピ変異同様、SRS を招くことである。そのため、IGF2 変異は稀であるが SRS の重要な一因であるといえる。第 2 に、IGF2 変異例と H19-DMR エピ変異例の表現型には一定の違いがあることである。IGF2 変異例では、H19/IGF2:IG-DMR エピ変異例と比較して、片側低形成が低頻度、発達遅滞・摂食困難が高頻度、相対的頭囲拡大が軽度、発達遅滞および心奇形が高頻度、血清 IGF-II が低値で、四肢奇形が散見されることが判明した。

この臨床像の違いを考察するうえで、以下の 4 点が重要である。第 1 に、IGF2 は、多くの組織では父由来アレルから発現するが、脳・肝では組織特異的なプロモーターにより両アレル性に発現することである。その結果、H19/IGF2:IG-DMR エピ変異例では、脳・肝での IGF2 が両アレル性に発現するため、頭囲が比較的保たれ、血清 IGF-II が正常レベルになるが、IGF2 変異例では、脳・肝での IGF2 発現が半減するため、頭囲が保たれず、血清 IGF-II が低値になると考えられる。第 2 に、H19/IGF2:IG-DMR エピ変異例は、体細胞変異として発症するため低メチル化細胞と正常細胞のモザイクを伴うが、IGF2 変異例は生殖細胞系列変異であるために非モザイクであることである。IGF2 変異例では、非モザイクを反映して片側低形成が低頻度となると考えられる。第 3 に、IGF2 発現は、インプリンティングされる組織において、H19/IGF2:IG-DMR エピ変異例では、モザイク

のために正常のメチル化を有する細胞がある程度残存するのに対し、IGF2 変異例では完全に消失すると考えられることである。その結果、IGF2 変異例では、N-H score が高値になると考えられる。第4に、IGF2/Igf2 が脳・心臓・肢芽で強く発現していることである。これは、IGF2 変異例において摂食障害・発達遅滞、心奇形の頻度が高く、手指奇形や長管骨欠失などの骨格奇形がみられることを説明すると考えられる。