



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	http://hdl.handle.net/10271/00003834

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 40-60%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が、まれではあるが *IGF2* 変異による SRS も報告されている。申請者は、5 症例の日本人 *IGF2* 変異例を同定し、詳細な分子遺伝学的検討と臨床的な評価を行った。さらに、*IGF2* 変異例の既報をレビューし、*IGF2* 変異例と *H19-DMR* エピ変異例の臨床所見について比較検討した。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実施された。

患児を対象とした分子遺伝学的検討では、検討した 5 症例に *IGF2* 遺伝子異常以外には異常を認めなかった。症例 1 では exon 2 の欠失を招くスプライス部位の変異、症例 2~5 では SS 結合に関与するシステイン残基のミスセンス変異を、それぞれ父由来のアレルに同定した。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。症例 1~4 では、胎盤低形成、逆三角形顔貌及び口蓋裂、斜指、運動発達遅滞及び言語発達遅滞等が認められ、Netchine-Harison score (N-H score)が 5/6 以上と高値であったが、モザイク型 *IGF2* 変異を認めた症例 5 では、N-H score は 3/6 と SRS の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。非モザイク型 *IGF2* 変異の既報を含めた 14 例と、*H19-DMR* エピ変異例の臨床所見を比較し、*IGF2* 変異は *H19-DMR* エピ変異同様に SRS をきたすこと、*IGF2* 変異は *H19-DMR* エピ変異例と比較して片側低形成の頻度が低い等の違いがあることを明らかにした。さらに、*IGF2* 遺伝子の組織発現や発現量等から、*H19-DMR* エピ変異例の臨床所見との違いについて考察した。

申請者は以上のように、*IGF2* 変異 5 症例を分子遺伝学的、臨床的に詳細に検討して新たな知見を追加し、*H19-DMR* エピ変異例の臨床所見と比較して、*IGF2* 変異による SRS の臨床所見を明らかにした。審査委員会では、この一連の研究成果を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 堀田 喜裕

副査 星 詳子

副査 前川 真人