



Genetic and phenotypic analysis of 101 patients with developmental delay or intellectual disability using whole-exome sequencing

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2022-03-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 平出, 拓也 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004113

博士（医学） 平出 拓也

論文題目

Genetic and phenotypic analysis of 101 patients with developmental delay or intellectual disability using whole-exome sequencing

（全エクソーム解析を使用した発達遅延または知的障害を呈する 101 症例に対する遺伝型および表現型解析）

論文の内容の要旨

知的障害（intellectual disability: ID）は発達期に発症し、概念的、社会的、および実用的な領域における知的機能と適応機能両面の欠陥を含む障害と定義されている。発達遅延（developmental delay: DD）は 5 歳以下の運動面と言語面の遅れのある乳幼児に対する ID の原型となる診断名である。DD/ID 患者は、しばしば自閉スペクトラム症やてんかん等の小児神経疾患や先天奇形を合併する。DD/ID の原因遺伝子は約 1400 と多数報告されており、全エクソーム解析による DD/ID の原因同定率は 27%から 39%と網羅的遺伝子解析が原因検索に有用である。DD/ID 患者の遺伝学的要因の検索において、原因となる病的バリエーション同定に関連する臨床症状を明らかにすることは、診断率を向上させるために有用である。本研究では DD/ID を呈する患者に全エクソーム解析を施行し、患者の遺伝型および表現型を解析することで、原因同定に関連する臨床所見を検討した。

〔患者ならびに方法〕

本研究は浜松医科大学臨床研究倫理委員会の承認（承認番号 16-076）を得て施行した。対象は DD/ID を呈する 101 症例で、DD/ID 以外の合併症を少なくとも一つ以上有していた。文書による同意取得後に、患者および親の末梢血または唾液より DNA を抽出し、全エクソーム解析を施行した。98 症例が患者と両親を解析したトリオ解析であった。公共データベースや日本人コントロールデータに登録のある頻度 1%以上のバリエーションを除外し、米国臨床遺伝・ゲノム学会のガイドラインを参照して、“Pathogenic” または “Likely pathogenic” と病理性が評価されたバリエーションを疾患原因となる病的バリエーションとした。同時に、2 種類の解析ツールを用いてコピー数異常の検出を行った。また、診療録を後方視的に調査し、臨床情報と遺伝学的解析結果との関連を統計学的に解析した。各臨床所見は、情報が診療録に記載されている患者のみを含めたため、評価された患者の数は臨床所見毎に異なった。

〔結果〕

全エクソーム解析により、54 症例（53.5%）に 58 個の病的バリエーションを同定した。今回の解析において、DD/ID の新規原因遺伝子を 3 種類同定した。常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式の病的バリエーションは 48 症例にみられ、4 つのコ

ピー数異常と2つの体細胞系列バリエーションを含む、50個の病的バリエーションを同定した。2症例において、臨床症状に関連する病的バリエーションを2種類の遺伝子に検出した。3症例(5バリエーション)は常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式、2症例はX染色体潜性遺伝形式、1症例はX染色体顕性形式の病的バリエーションであった。顕性遺伝形式の51の病的バリエーションのうち49個が両親にバリエーションを認めない*de novo*バリエーションであった。

本研究の患者にみられた主な臨床所見は、特徴的顔貌(62/95例、65.3%)、頭部MRI異常(51/92例、55.4%)、筋緊張低下(43/79例、54.4%)、低身長(44/87例、50.6%)、けいれん(37/84例、44.0%)、自閉スペクトラム症(20/72例、25.6%)であった。自閉スペクトラム症が原因同定と有意に関係していた(オッズ比11.88、95%信頼区間2.52–56.00)。特徴的顔貌に有意差はなかったが、外耳の形態異常が原因同定と有意に関係していた(オッズ比3.46、95%信頼区間1.23–9.73)。発達指数や知能指数と原因同定に関連はなかった。

[考察]

本研究の遺伝学的原因同定率は53.5%と既報告と比較して高かった。DD/IDのみ示す症例と比較し、DD/ID以外にも複数の臨床症状を示す症例の方が高い同定率を示すことが報告されている。本研究の症例は様々な合併症を呈するため、同定率が比較的高かったと考えられた。

最も原因同定に関与した臨床症状は自閉スペクトラム症であった。自閉スペクトラム症関連遺伝子として、クロマチン調節因子や転写因子などの遺伝子発現の調節に関わる遺伝子や、シナプス機能などの神経伝達に関わる遺伝子が知られている。そのうち、遺伝子発現の調節に関わる遺伝子は、DD/IDにも関わると報告されている。本研究の自閉スペクトラム症を合併したDD/IDの症例においても、多くの原因遺伝子が遺伝子発現の調節に関与する遺伝子であった(10/14遺伝子)。

外耳の形態異常も原因同定と関連していた。DD/IDに外耳形態異常を合併している症例の原因遺伝子において、14遺伝子のうち9遺伝子が遺伝子発現に関連する遺伝子であった。頭蓋顔面領域の発達において、神経堤細胞と頭蓋顔面外胚葉の間の相互シグナル伝達が重要である。神経堤細胞の発達は、DNAメチル化やヒストン修飾などのエピジェネティックな変化によって修飾される。DD/IDや自閉スペクトラム症、外耳の形態異常に関わる共通の遺伝的要因として、遺伝子発現調節に関わる遺伝子が関係している可能性が示唆された。

[結論]

全エクソーム解析は、原因不明のDD/ID患者の遺伝学的要因を検出するのに有用であった。DD/IDに自閉スペクトラム症や外耳形態異常を合併している場合、遺伝子発現調節に関連する遺伝的要因が関与している可能性があり、原因を同定できる可能性が高まることが示唆された。