



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

論文審査の結果の要旨

発達遅延 (DD) または知的障害 (ID) の原因として遺伝的要因が知られており、しばしば小児神経疾患や先天奇形を合併する。DD/ID の原因遺伝子は多数報告されており、網羅的遺伝子解析が原因検索に有用とされる。申請者らは、神経学的所見や全身所見等、他の臨床所見を少なくとも 1 つ以上持つ、原因が明らかでない 101 例の DD/ID に対して、後ろ向きに臨床的な評価を行った。そして、患者末梢血由来の DNA を用いて全エクソーム解析を行い、さらにコピー数解析、モザイクバリエントの検索も行った。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。

主な臨床所見として、特徴的顔貌、頭部 MRI 異常、筋緊張低下、けいれん、自閉スペクトラム症を認めた。全エクソーム解析により、54 症例 (53.5%) に 58 個の病的バリエントを同定した。顕性遺伝形式の 51 の病的バリエントのうち 49 は *de novo* バリエントであった。同定された遺伝子は 1 症例ずつが多いが、*ARID1B* 遺伝子異常は 3 症例に認めた。さらに、3 症例に 3 種類の新規原因遺伝子を、4 症例にコピー数異常を、2 症例に体細胞モザイクバリエントを検出した。

DD/ID は複数の臨床症状を示すことがあり、さまざまなバリエントの関連の報告がある。申請者らは臨床所見を伴う DD/ID を対象として、分子遺伝学的解析技術を用いて検討し、約半数の症例の遺伝的要因を同定して遺伝的要因の異質性を明らかにした。原因同定に関与する臨床症状として、自閉スペクトラム症と外耳の形態異常をとりあげてそれぞれについて考察した。

申請者は以上のように、収集し臨床的に精査した DD/ID の多数例に対して最先端の分子遺伝学的解析方法によりその遺伝的要因を明らかにし、臨床所見を伴う DD/ID 患者の遺伝子解析が臨床的に有用であることを示した。さらに、原因同定に関与する臨床症状について検討して新たな知見の可能性を示した。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