



Comprehensive genetic analysis confers high diagnostic yield in 16 Japanese patients with corpus callosum anomalies

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: 宮本, 祥子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004115

論文審査の結果の要旨

脳梁形成異常は稀な先天性脳形成異常であり、単独の症例と合併症のある症例が存在する。申請者は、国内 10 施設から集められた 16 例の脳梁形成異常を呈する症例に MRI 等の検査を含む臨床的な評価を行った。患者末梢血由来の DNA を用いて Whole-exome sequencing を行い、さらにコピー数解析、モザイクバリエントの検索、ヘテロ接合性喪失についても検討した。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。

完全脳梁欠損が 14 例、脳梁形態異常が 2 例で、知的障害、運動発達遅滞、言語発達遅滞、てんかん発作等、多様な神経症状を認めた。MRI 所見では側脳室後角の拡大等の所見が観察された。分子遺伝学的検討では、16 症例中 9 例 (56%) に原因と考えられる病的バリエントを同定した。9 例すべてでヘテロ接合性の *de novo* バリエントを認め、うち 2 例はコピー数異常であった。第 18 染色体長腕のコピー数異常 (欠失) はモザイクバリエントであった。検出されたバリエントのうち、3 例に *ARID1B* 遺伝子のバリエントを、第 18 染色体長腕の欠失を含めると 2 例に *TCF4* 遺伝子のバリエントを認め、それぞれの遺伝子と脳梁形成異常との関連が示唆された。

脳梁形成異常は先天性症候群と関連しており、さまざまなバリエントの関連の報告がある。申請者らは脳梁形成異常を対象として、分子遺伝学的解析技術を用いて検討した。約半数の症例の遺伝的要因を明らかにして、遺伝的要因の異質性を明らかにした。*ARID1B* 遺伝子のバリエントが主要な遺伝的要因であることを確認し、*TCF4* 遺伝子のバリエントの脳梁形成異常への関連を考察した。

申請者は以上のように、国内より収集した脳梁形成異常の症例を臨床的に精査し、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た。さらに、検出したバリエントについて詳細に考察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 前川 真人

副査 福田 冬季子