

# 主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	泉 陽 子
主 論 文 題 名				
Genome-wide copy number analysis and systematic mutation screening in 58 patients with hypogonadotropic hypogonadism (低ゴナドトロピン性性腺機能低下症58例の網羅的原因遺伝子解析)				
(内容の要旨)				
<p>低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 (hypogonadotropic hypogonadism: HH) は、視床下部-下垂体機能障害により性腺機能低下症状を引き起こす希少遺伝疾患であり、性成熟障害や不妊症の原因として臨床的に重要である。HHは、単独型ゴナドトロピン分泌不全症 (IHH) と、複数の下垂体ホルモン分泌障害を呈する複合型下垂体機能低下症 (combined pituitary hormone deficiency: CPHD) に大別され、それぞれ複数の原因遺伝子異常が報告されている。しかしながら、多数の症例に対する網羅的遺伝子解析の報告は少なく、HHの遺伝学的病因の理解は断片的であった。そこで本研究では、アレイ比較ゲノムハイブリダイゼーション (array based comparative genomic hybridization: aCGH) を用いたゲノムコピー数解析と次世代シーケンシング (next-generation sequencing: NGS) を用いた既知原因遺伝子変異スクリーニングによる網羅的遺伝子解析を行い、既知原因遺伝子異常の寄与の程度を明らかにするとともに同解析法の有用性について検討した。</p> <p>対象は、日本人HH患者 58例 (男性34例, 女性24例, 年齢分布0-56歳)。Gバンド分染法で明らかな染色体異常を認める症例は解析から除外した。aCGHにより、原因遺伝子を含む領域のゲノムコピー数異常の有無を検索した。さらに、29既知原因遺伝子の翻訳領域を対象に、NGSによる変異スクリーニングを行った。検出された塩基置換はサンガー法で確認し、PolyPhen-2などのソフトウェアを利用したコンピュータによる機能予測を加えた。</p> <p>58例中14例 (約24%) に病的遺伝子異常を同定した。明らかな合併症のないIHH1例において<i>FGFR1</i>を包含する8番染色体短腕微小欠失を同定し、染色体微細構造異常がIHHの病因の一部を占めていることを明らかにした。また、13例において既知遺伝子翻訳領域の病的変異を同定し、本症の原因として<i>FGFR1</i>, <i>CHD7</i>などゴナドトロピン放出ホルモン神経の遊走に関与する遺伝子の異常が多いことを明らかとした。さらに、IHH患者1例でCPHD原因遺伝子<i>SOX3</i>のポリアラニンリピート欠失、CPHD患者1例でIHH原因遺伝子<i>WDR11</i>のスプライスサイト変異を同定し、IHHとCPHDが共通の遺伝学的成因を有する連続した疾患スペクトラムであることを示した。</p> <p>本研究では、日本人HH発症における既知原因遺伝子異常の寄与の割合が24%であった。また、既知遺伝子変異陽性患者の新たな表現型が明らかとなった。本研究で構築した網羅的遺伝子解析法が、遺伝的異質性を有する他の疾患の遺伝子診断法のモデルとなる可能性が示された。</p>				