

Title	頭蓋骨縫合早期癒合症の病態解明と早期診断のための研究
Sub Title	Research on pathophysiology and early diagnosis of craniosynostosis
Author	武内, 俊樹(Takenouchi, Toshiki)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2019
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2018.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>研究代表者は、本研究を通じて、TWIST1の特定のアミノ酸置換変異 (p.Glu117Asp) は、頭蓋骨縫合早期癒合症と無眼瞼症を呈することを世界で初めて示し、関連専門学会で報告、American Journal of Medical Genetics誌に筆頭著者として論文発表した。TWIST1のハプロ不全により、頭蓋骨縫合早期癒合症を特徴とするSaethre–Chotzen症候群が発症する。TWIST1の塩基性領域の特定のヘテロ接合性アミノ酸置換変異 (p.Glu117Valおよびp.Glu117Gly) およびTWIST2のそれ (p.Glu75Ala, p.Glu75Gln およびp.Glu75Lys) により、それぞれSweeney–Cox症候群、Barber–Say/Ablepharon-Macrostomia症候群が発症する。Sweeney–Cox症候群とBarber–Say/Ablepharon-Macrostomia症候群は、無眼瞼症、眼間解離などの顔貌の特徴を共通に持つ。一方で、Saethre–Chotzen症候群とSweeney–Cox症候群が、共通の表現型を持つかについては不明であった。研究代表者は、無眼瞼症、眼間解離などを認め、頭部画像検査で両側冠状縫合早期癒合症を認めた男性患者に対して、網羅的遺伝子解析を行い、TWIST1の塩基性領域に新生突然変異(p.Glu117Asp)を認め、Sweeney–Cox症候群と診断した。In silicoおよび既報告のin vivoの解析結果から同変異の病原性が示唆された。これまでSaethre–Chotzen症候群に特徴的と考えられてきた頭蓋骨縫合早期癒合症をTWIST1の特定の変異 (p.Glu117Asp) を有するSweeney–Cox症候群患者でも認めた。本患者の頭蓋骨縫合早期癒合症以外の表現型の多くは、Barber–Say/Ablepharon-Macrostomia症候群と共通していた。本患者では、p.Glu117を、同じく負電荷をもつアミノ酸であるAspへ置換する変異によってSweeney–Cox症候群を発症したことから、p.Glu117はどのようなアミノ酸へ置換されてもSweeney–Cox症候群を発症、あるいは致死的となると考えられた。</p> <p>In the present study, we documented a boy with the ablepharon, hypertelorism, and bilateral coronal suture craniosynostosis who had a de novo heterozygous mutation in the basic domain of TWIST1, i.e., c.351C>G p.Glu117Asp. In silico and in vivo evidence supported the pathogenicity of this variant. Sweeney-Cox syndrome appears to share many characteristics with Barber-Say and ablepharon-macrostomia syndromes except for craniosynostosis, which is a cardinal feature of Saethre-Chotzen syndrome.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180328

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	専任講師	補助額	300 (A) 千円
	氏名	武内 俊樹	氏名 (英語)	Toshiki Takenouchi		
研究課題 (日本語)						
頭蓋骨縫合早期癒合症の病態解明と早期診断のための研究						
研究課題 (英訳)						
Research on pathophysiology and early diagnosis of craniosynostosis						
1. 研究成果実績の概要						
<p>研究代表者は、本研究を通じて、TWIST1 の特定のアミノ酸置換変異 (p.Glu117Asp) は、頭蓋骨縫合早期癒合症と無眼瞼症を呈することを世界で初めて示し、関連専門学会で報告、American Journal of Medical Genetics 誌に筆頭著者として論文発表した。TWIST1 のハプロ不全により、頭蓋骨縫合早期癒合症を特徴とする Saethre-Chotzen 症候群が発症する。TWIST1 の塩基性領域の特定のヘテロ接合性アミノ酸置換変異 (p.Glu117Val および p.Glu117Gly) および TWIST2 のそれ (p.Glu75Ala, p.Glu75Gln および p.Glu75Lys) により、それぞれ Sweeney-Cox 症候群、Barber-Say/Ablepharon-Macrostomia 症候群が発症する。Sweeney-Cox 症候群と Barber-Say/Ablepharon-Macrostomia 症候群は、無眼瞼症、眼間解離などの顔貌の特徴を共通に持つ。一方で、Saethre-Chotzen 症候群と Sweeney-Cox 症候群が、共通の表現型を持つかについては不明であった。研究代表者は、無眼瞼症、眼間解離などを認め、頭部画像検査で両側冠状縫合早期癒合症を認めた男性患者に対して、網羅的遺伝子解析を行い、TWIST1 の塩基性領域に新生突然変異 (p.Glu117Asp) を認め、Sweeney-Cox 症候群と診断した。In silico および既報告の in vivo の解析結果から同変異の病原性が示唆された。これまで Saethre-Chotzen 症候群に特徴的と考えられてきた頭蓋骨縫合早期癒合症を TWIST1 の特定の変異 (p.Glu117Asp) を有する Sweeney-Cox 症候群患者でも認めた。本患者の頭蓋骨縫合早期癒合症以外の表現型の多くは、Barber-Say/Ablepharon-Macrostomia 症候群と共通していた。本患者では、p.Glu117 を、同じく負電荷をもつアミノ酸である Asp へ置換する変異によって Sweeney-Cox 症候群を発症したことから、p.Glu117 はどのようなアミノ酸へ置換されても Sweeney-Cox 症候群を発症、あるいは致死的となると考えられた。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>In the present study, we documented a boy with the ablepharon, hypertelorism, and bilateral coronal suture craniosynostosis who had a de novo heterozygous mutation in the basic domain of TWIST1, i.e., c.351C>G p.Glu117Asp. In silico and in vivo evidence supported the pathogenicity of this variant. Sweeney-Cox syndrome appears to share many characteristics with Barber-Say and ablepharon-macrostomia syndromes except for craniosynostosis, which is a cardinal feature of Saethre-Chotzen syndrome.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Toshiki Takenouchi, Yoshiaki Sakamoto, Hironori Sato, Hisato Suzuki, Tomoko Uehara, Yoshiteru, Ohson, Kenjiro Kosaki.	Ablepharon and craniosynostosis in a patient with a localized TWIST1 basic domain substitution	American Journal of Medical Genetics Part A	Am J Med Genet A. 2018 Dec;176(12):2777-2780. doi: 10.1002/ajmg.a.40525.			
武内俊樹	新規疾患概念の確立と治療法開発についての今後の課題	日本人類遺伝学会第 63 回大会	2018 年 10 月			
武内俊樹、坂本好昭、佐藤裕範、鈴木寿人、上原朋子、大曾根義輝、小崎健次郎	頭蓋骨縫合早期癒合症と無眼瞼症を認めた Sweeney-Cox 症候群の 1 例	第 41 回日本小児遺伝学会学術集会	2019 年 1 月			