

Title	長鎖型シーケンサーを用いた口唇口蓋裂の遺伝学的解析による原因解明
Sub Title	Elucidating the causes of cleft lip and palate by genetic analysis using long-read sequencer
Author	山田, 茉未子(Yamada, Mamiko)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2024
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	口蓋裂は症候群性と非症候群性に大別され、背景となる疾患が同定されることで、合併症の管理や予後の推定など、健康管理に結び付けることができる。申請者は長鎖型シーケンサーを用いた解析において、解析対象範囲を限定するAdaptive sampling手法を用いることで、点変異と構造変異を検出可能なシステムの実用的な構築を目指した。本研究を通じて、①口蓋裂の患者における構造異常の解析、②2人の眼間開離・脳梁無形成を呈する患者のゲノム解析を行なった。①解析の結果、chr15:35,674,498-40,083,579の範囲の欠失を同定した。欠失範囲内には口蓋裂、心疾患、精神発達遅滞の原因遺伝子であるMEIS2遺伝子と、多数のcafé-au-lait斑を特徴とするLegius症候群の原因遺伝子であるSPRED1遺伝子が含まれていた。Café-au-lait斑を合併する口蓋裂の患者は、15q14欠失症候群を想起して先天性心疾患や発達遅滞を伴う可能性を考慮し、包括的な医療管理につなげていく必要があると考えられた。②2名の患者にそれぞれ、SHH遺伝子にNM_000193.4:c.1302G>A, p.(Trp434*)、NM_000193.4:c.1215_1217delinsA, p.(Asp405Glufs*92)を新生突然変異として同定した。SHH遺伝子内重複の患者やShhを過剰発現したマウスにおいても同一の表現型を認めているが、まだgenotype-phenotype correlationは明らかにはなっておらず、症例の蓄積が必要である。SHHシグナルの亢進がhypertelorismや脳梁低形成を起こすという新たな疾患の可能性が示唆された。申請者は本研究を通じて、豪州とのゲノム解析の国際連携も開始した。研究のさらなる今後の発展が見込まれる。 Cleft palate can be broadly classified as syndromic or nonsyndromic, and identification of the underlying disease can lead to health management, including management of complications and estimation of prognosis. The applicant aimed to construct a practical system that can detect point mutations and structural mutations by using an adaptive sampling method that limits the scope of analysis in the analysis using a long-chain sequencer. In this study, we performed (1) analysis of structural abnormalities in patients with cleft palate and (2) genomic analysis of two patients with hypertelorism and aplasia of the corpus callosum. The results of (1) analysis identified a deletion in the region of chr15:35,674,498-40,083,579. Patients with cleft palate complicated by café-au-lait spots can have a 15q14 deletion syndrome, and the possibility of congenital heart disease and developmental delay should be considered, leading to comprehensive medical management. We identified NM_000193.4:c.1302G>A, p.(Trp434*) and NM_000193.4:c.1215_1217delinsA, p.(Asp405Glufs*92) as de novo variants in the SHH gene in two patients. The same phenotype has been observed in patients with SHH intragenic duplication and in mice overexpressing Shh, but the genotype-phenotype correlation is not yet clear and more patients are needed to confirm this finding. The study suggested the possibility of a new disease in which increased SHH signaling causes hypertelorism and hypoplasia of the corpus callosum. Through this study, the applicant has also initiated international collaboration for genome analysis with Australia. Further development of the research is expected in the future.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2023000010-20230269

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.

2023年度 学事振興資金（個人研究）研究成果実績報告書

研究代表者	所属	医学部クラスター部門	職名	専任講師（有期・医学部）	補助額	1,000千円 （特A）
	氏名	山田 茉未子	氏名（英語）	Mamiko Yamada		
研究課題（日本語）						
長鎖型シーケンサーを用いた口唇口蓋裂の遺伝学的解析による原因解明						
研究課題（英訳）						
Elucidating the causes of cleft lip and palate by genetic analysis using long-read sequencer						
1. 研究成果実績の概要						
口蓋裂は症候群性と非症候群性に大別され、背景となる疾患が同定されることで、合併症の管理や予後の推定など、健康管理に結び付けることができる。申請者は長鎖型シーケンサーを用いた解析において、解析対象範囲を限定するAdaptive sampling手法を用いることで、点変異と構造変異を検出可能なシステムの実用的な構築を目指した。本研究を通じて、①口蓋裂の患者における構造異常の解析、②2人の眼間開離・脳梁無形成を呈する患者のゲノム解析を行なった。①解析の結果、chr15:35,674,498-40,083,579の範囲の欠失を同定した。欠失範囲内には口蓋裂、心疾患、精神発達遅滞の原因遺伝子であるMEIS2遺伝子と、多数のcafé-au-lait斑を特徴とするLegius症候群の原因遺伝子であるSPRED1遺伝子が含まれていた。Café-au-lait斑を合併する口蓋裂の患者は、15q14欠失症候群を想起して先天性心疾患や発達遅滞を伴う可能性を考慮し、包括的な医療管理につなげていく必要があると考えられた。②2名の患者にそれぞれ、SHH遺伝子にNM_000193.4:c.1302G>A, p.(Trp434*)、NM_000193.4:c.1215_1217delinsA, p.(Asp405Glufs*92)を新生突然変異として同定した。SHH遺伝子内重複の患者やShhを過剰発現したマウスにおいても同一の表現型を認めているが、まだgenotype -phenotype correlationは明らかにはなっておらず、症例の蓄積が必要である。SHHシグナルの亢進がhypertelorismや脳梁低形成を起こすという新たな疾患の可能性が示唆された。申請者は本研究を通じて、豪州とのゲノム解析の国際連携も開始した。研究のさらなる今後の発展が見込まれる。						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
Cleft palate can be broadly classified as syndromic or nonsyndromic, and identification of the underlying disease can lead to health management, including management of complications and estimation of prognosis. The applicant aimed to construct a practical system that can detect point mutations and structural mutations by using an adaptive sampling method that limits the scope of analysis in the analysis using a long-chain sequencer. In this study, we performed (1) analysis of structural abnormalities in patients with cleft palate and (2) genomic analysis of two patients with hypertelorism and aplasia of the corpus callosum. The results of (1) analysis identified a deletion in the region of chr15:35,674,498-40,083,579. Patients with cleft palate complicated by café-au-lait spots can have a 15q14 deletion syndrome, and the possibility of congenital heart disease and developmental delay should be considered, leading to comprehensive medical management. We identified NM_000193.4:c.1302G>A, p.(Trp434*) and NM_000193.4:c.1215_1217delinsA, p.(Asp405Glufs*92) as de novo variants in the SHH gene in two patients. The same phenotype has been observed in patients with SHH intragenic duplication and in mice overexpressing Shh, but the genotype-phenotype correlation is not yet clear and more patients are needed to confirm this finding. The study suggested the possibility of a new disease in which increased SHH signaling causes hypertelorism and hypoplasia of the corpus callosum. Through this study, the applicant has also initiated international collaboration for genome analysis with Australia. Further development of the research is expected in the future.						
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）	
Mamiko Yamada	Café-au-lait Spots and Cleft Palate: Not a Chance Association.			Cleft Palate Craniofac J.	2023年7月	
Mamiko Yamada	Truncating variants of the sterol recognition region of SHH cause hypertelorism phenotype rather than hypotelorism-holoprosencephaly			American Journal of Medical Genetics	In Press	