

Title	PHENOTYPIC SPECTRUM OF CHARGE SYNDROME WITH CHD7 MUTATIONS
Sub Title	CHD7遺伝子変異陽性CHARGE症候群患者の表現型のスペクトラム
Author	荒巻, 道彦
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.2 (2007. 6) ,p.12-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070602-0012">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070602-0012</a>

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.

# PHENOTYPIC SPECTRUM OF CHARGE SYNDROME WITH CHD7 MUTATIONS

(CHD7遺伝子変異陽性CHARGE症候群患者の表現型のスペクトラム)

荒 巻 道 彦

## 内容の要旨

CHARGE症候群はcoloboma (C) コロボーマ、heart defect (H) 心奇形、atresia choanae (A) 後鼻孔閉鎖、retarded growth and development (R) 成長障害・発達遅滞、genital hypoplasia (G) 外陰部低形成、ear anomaly (E) 耳奇形を主症状とする多発奇形症候群であり、これらの徴候の頭文字の組み合わせにより命名された。原因遺伝子はChromodomain helicase DNA binding protein-7 (CHD7) であることが2004年に同定されたが、その機能は不明である。本研究では、CHARGE症候群と臨床診断した日本人患者24名を対象にCHD7の変異解析を行い、変異陽性患者17名の表現型のスペクトラムについて検討した。両親から書面による同意を得たのち患者末梢血からゲノムDNAを抽出し、CHD7の各エクソンをPolymerase chain reaction法により増幅した。PCR産物を熱変性高速液体クロマトグラフィー法により解析し、異常なクロマトグラム波形を認めた場合にPCR産物の塩基配列を直接シーケンス法によって決定した。患者24例中17例に変異が同定された。その内訳はナンセンス変異7例、フレームシフト変異6例、スプライシング変異3例、エクソン8~12の欠損が1例であり、全ての変異はヘテロ変異であり、カルボキシ端を欠くタンパクが産生されることから、CHARGE症候群はCHD7のハプロ不全により発症すると考えられた。変異の種類や変異の遺伝子内における位置と臨床症状との間に明らかな相関を認めなかった。変異陽性患者において高頻度に認められた症状は、コロボーマ(15/17例)、難聴(15/15例)、発達遅滞(17/17例)であった。コロボーマを認めた15症例のうち、虹彩のコロボーマを認めた症例は2例のみであり、CHARGE症候群を疑う場合には、視診により虹彩にコロボーマを認めなくても、眼底検査により網膜・視神経乳頭のコロボーマの有無を確認することが必須であると考えられた。難聴を認めた15例では、難聴の程度はいずれも80dB以上と高度であったことから、CHARGE症候群を疑う場合には乳児期早期に聴力の評価を行い、補聴器装着などの適切な治療計画を立てる必要があると考えられた。CHARGE症候群の古典的な症状とされる後鼻孔閉鎖は、17例中5例のみに認められ、後鼻孔閉鎖のない症例でも、CHARGE症候群が除外できないことが明らかになった。CHD7変異陽性患者のほぼ全例にコロボーマ・難聴・発達遅滞を認めたことから、CHD7が眼・耳・中枢神経の初期発生に重要な役割を果たすと結論した。初期胚においてCHD7がこれらの器官の原基に発現しているかどうか、今後の検討課題である。

## 論文審査の要旨

CHARGE症候群はコロボーマ(C)・心奇形(H)・後鼻孔閉鎖(A)・成長障害・発達遅滞(R)・外陰部低形成(G)・耳奇形(E)を主症状とする多発奇形症候群である。原因遺伝子はChromodomain helicase DNA binding protein-7 (CHD7) であるが、その機能は不明である。本研究ではBlakeの診断基準に合致する日本人CHARGE症候群患者24名を対象にCHD7の変異解析を行い、人類遺伝学的な見地からCHD7の役割を検討した。変異陽性例ではコロボーマ(15/17例)・難聴(15/15例)・発達遅滞(17/17例)を高率に認めることを示した。心奇形を13/17例、外陰部低形成を男児8例全例に認めた。また、本研究に並行してニワトリCHD7相同遺伝子を同定し、ニワトリ胚における本遺伝子の発現部位をin situ hybridizationで検討し、変異陽性例の臨床症状との相関を明らかにした。

審査では、変異を認めなかった7例についていかなる発症機序が推定されるか、と質問され、解析範囲外にある発現調節領域に変異が存在する可能性、CHD7以外にも原因遺伝子が存在する可能性などが想定される、と回答された。また、既に臨床診断されている症例においてさらに変異を同定することは、遺伝カウンセリング上、具体的にどのようなメリットがあるのか、と質問され、de novo変異であることが証明されれば、次子の再罹患率は極めて低いと説明する、と回答された。ついで、CHD7変異陽性例において奇形が高率に認められた器官と、その原基におけるCHD7遺伝子発現パターン、発現時期の関連について議論された。神経胚期ニワトリ胚でCHD7の発現を認めたのは、眼原基・耳原基・神経管全長であり、これらはいずれもヒトにおいて高頻度に奇形、機能異常を認めた器官である、と回答された。CHD7変異陽性例における先天性心疾患の特徴について質問され、ファロー四徴症・大血管転位など鰓弓由来とされる部位に発生異常が多いと回答された。さらに、CHD7の鰓弓形成への関与を示すデータがあるかと質問され、ニワトリ胚鰓弓にCHD7の発現を認めたとの自身のデータが示された。CHARGE症候群の性腺機能低下の発症機序について質問された。まず、鼻原基からGonadotropin releasing hormone (GnRH) 産生細胞が嗅神経に沿って視床下部へ移動することが説明され、ニワトリ胚鼻原基にCHD7の発現を認めたことに基づき、CHD7のハプロ不全により鼻原基・嗅神経の発生異常を生じ、その結果、GnRH産生細胞の移動が障害され、性腺機能低下を発症する、との仮説が述べられた。

以上、本研究はCHD7遺伝子の変異が様々な器官の奇形を惹起する機序についてさらに検討すべき課題を残しているものの、CHARGE症候群の奇形好発部位を明らかにし、これらの部位の原基とニワトリ胚におけるCHD7の発現部位に明確な対応があることを示した点で有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 小児科学 高橋 幸雄  
病理学 岡田 保典 産婦人科学 吉村 泰典  
解剖学 相磯 貞和  
学力確認担当者：  
審査委員長：岡田 保典

試問日：平成19年2月2日