

# 主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	福 家 智 子
主 論 文 題 名				
Molecular and Clinical Studies in 138 Japanese Patients with Silver-Russell Syndrome (日本人におけるシルバーラッセル症候群138症例の分子遺伝学および臨床的解析)				
( 内 容 の 要 旨 )				
<p>シルバーラッセル症候群 (SRS) は出生前後の成長障害と、多彩な奇形徴候を呈す先天奇形症候群である。約45%は、11p15.5領域に存在するインプリンティング調節領域である<i>H19</i>-メチル化可変領域 (<i>H19</i>-DMR) における低メチル化 (エピ変異)、5-10%は7番染色体の母性片親性ダイソミー (<i>upd</i>(7)<i>mat</i>) によることが知られているが、約半数は原因不明である。近年複数DMRのメチル化異常や稀な染色体コピー数異常を伴うSRS症例の報告が蓄積されており、これらの知見はSRS発症機序を知るうえで重要である。本研究では未だ包括的解析の報告が少ない日本人SRS症例を集積し、白血球を用いた分子遺伝学的・臨床的検討を行った。</p> <p>対象は日本人SRS 138例である。全例に11番染色体上<i>H19</i>-DMRのメチル化解析、7番染色体上<i>MEST</i>-DMRのメチル化解析およびマイクロサテライトマーカー解析を行い、エピ変異例と<i>upd</i>(7)<i>mat</i>例を同定した。また138例中38例に網羅的メチル化解析を行い、複数DMRのメチル化異常を検索した。さらに全例に全染色体カタログCGHアレイ解析を、<i>H19</i>-DMR低メチル化症例および原因不明例に既報の候補領域である11p15.5, 7p12.2, 12q14, 17q24.1-q24.3, 7q32-qter領域を対象としたカスタムCGHアレイ解析を行い、染色体コピー数異常の有無を確認した。発症要因別に表現型、胎盤重量、両親年齢等の比較検討を、さらにエピ変異陽性例ではメチル化係数と体格値、胎盤重量の相関解析を行った。</p> <p>解析の結果、30.7%で<i>H19</i>-DMR低メチル化を、6.4%で<i>upd</i>(7)<i>mat</i>を認め、既報に比し日本人ではエピ変異例の割合が低いことが示された。発症要因による表現型の差異は既報と同様であった。胎盤重量はエピ変異陽性例、<i>upd</i>(7)<i>mat</i>例でともに有意に小さく、両群間に有意差はなかった。エピ変異陽性例でメチル化係数と出生時体重・体長、現在の体重・身長、胎盤重量との間に各々正の相関を認めた。網羅的DMRメチル化解析の結果、エピ変異陽性例で解析した全DMR中2.4%に複数DMRのメチル化異常を認め、特に1番染色体上<i>ARHI</i>-DMRの著明な低メチル化を伴う1症例を同定した。CGHアレイ解析の結果、原因不明例において17番染色体長腕の<i>de novo</i>ヘテロ欠失 (約3.86 Mb) を有する1症例を同定した。</p> <p>以上、(1)SRSの発症要因頻度は診断基準により左右される可能性があること、(2)インプリンティング遺伝子の発現異常は胎盤の成長障害を生じること、(3)エピ変異陽性例は発生段階におけるメチル化維持機構の破綻により複数DMRのメチル化異常を有する可能性があること、(4)SRSの発症要因として単一遺伝子異常の可能性が否定できないこと、が示された。</p>				