

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	福 家 智 子
論文審査担当者	主 査	小児科学	高 橋 孝 雄	
	ゲノム医学	小 崎 健次郎	ゲノム医学	工 藤 純
	産婦人科学	青 木 大 輔		
学力確認担当者：			審査委員長：小崎 健次郎	
			試問日：平成26年11月	4日
<b>( 論 文 審 査 の 要 旨 )</b>				
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)				
<p>本研究では日本人シルバーラッセル症候群 (SRS) 138名の発症要因を解析し、その発症要因別頻度を明確にするとともに表現型との関係性を明らかにした。次にSRSにおけるMultiple methylation defects (MMDs) 頻度を検討し、主たる発症要因である11番染色体上<i>H19</i>-メチル化可変領域 (Differentially methylated region; DMR) の低メチル化 (エピ変異) 14例中5例でMMDを認めた。さらにエピ変異例において1番染色体上<i>ARHI</i>-DMRの著明な低メチル化を伴う1例を同定し、同DMRの低メチル化が成長障害に関与する可能性を示した。また原因不明例において17q24欠失を有する1例を同定し、この欠失領域内に存在する遺伝子の発現異常がSRS発症に関与している可能性を示した。</p> <p>審査では、既報に比し本研究でのエピ変異例の頻度が少ない理由について問われた。エピ変異例でより特徴的である相対的頭囲拡大と骨格の左右非対称を認める症例の割合が少なかったことが理由と考えられ、診断基準の適切性についてさらなる検討が必要であると回答された。<i>H19</i>-DMR低メチル化により生じる<i>IGF2</i>発現異常のその他の機序について問われ、11p15.5領域の構造異常を伴うSRS報告例が存在すると回答された。加えて今回エピ変異全例に対し同領域を対象としたカスタムアレイCGH解析を行ったがコピー数異常を認めなかったこと、さらに一部の症例において次世代シーケンス解析を行ったが責任DMR内の遺伝子変異を認めなかったことが回答された。その回答を受け、<i>IGF2</i>の一塩基変異など微細な変異の有無を見逃さないためにも、今後エピ変異全例に対し当該領域のシーケンス解析を行う必要があることが提言された。メチル化機序の詳細について問われ、特筆すべき現象として始原生殖細胞と受精直後の2回にわたりダイナミックな脱メチル化が生じ、メチル化状態は世代毎にリセットされること、さらに少なくとも胞胚期までにはメチル化修飾が完了していることが解明されているものの、メチル化維持に関与するヒストン修飾、クロマチンリモデリングなどの機序にはまだ不明な点が多く、解明の手がかりとして今回解析を行ったMMDの事象が非常に有用であると回答された。</p> <p>以上、本研究では日本人SRSを対象とした大規模な解析を行い、発症要因によりその表現型に差異があることを明らかとした。さらに全染色体を対象とした包括的メチル化解析、アレイCGH解析、および次世代シーケンス解析を行い、エピ変異発症機序の解明、および原因不明例における未知の発症要因の解明を試みた結果、エピ変異例の35.7%でMMDを認めること、および17q24欠失領域内の遺伝子発現異常がSRS発症に関与している可能性があることを明らかとした点で有意義な研究であると評価された。</p>				