

Comprehensive genetic analysis of 57 families with clinically suspected Cornelia de Lange syndrome

| | |
|-------|--|
| メタデータ | 言語: English 出版者: 公開日: 2020-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 青井, 裕美 メールアドレス: 所属: |
| URL | https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002446 |

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2200 号

Comprehensive genetic analysis of 57 families with clinically suspected Cornelia de Lange syndrome

臨床的に Cornelia de Lange 症候群を疑われた 57 家系の遺伝学的解析

青井 裕美 (あおい ひろみ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

Cornelia de Lange 症候群 (CdLS) は特徴的な顔立ちや上肢・手指の奇形、全身の多毛、知的障害などを呈する先天異常症候群である。コヒーシタンパク質をコードする遺伝子やその機能に関わる遺伝子のバリエーションにより発症する。現在主な原因遺伝子として *NIPBL*、*SMC1A*、*HDAC8*、*SMC3*、*RAD21* などが知られている。

我々は CdLS の新規原因遺伝子の同定および CdLS の遺伝子診断における全エクソーム解析 (Whole Exome Sequencing、WES) の有用性の評価を目的として、臨床的に CdLS を疑われた 57 家系に対して WES を行った。

まず患者のみの WES を行い、病的バリエーションの抽出を行い、候補バリエーションが絞り込まない症例に対しては、追加で両親の WES を行った (トリオ解析)。

その結果 57 家系中 36 家系の患者 (63.2%) に原因と考えられる病的バリエーションを同定した。患者のみの WES では既知原因遺伝子の病的バリエーションのみが同定され (*NIPBL* 22 家系、*SMC1A* 2 家系、*ANKRD11* 2 家系、*EP300* 1 家系、*KMT2A* 1 家系、*SETD5* 1 家系)、コピー数多型の解析では *NIPBL* を含む 93kb の (染色体バンド) 欠失、*MED13L* を含む 4.2Mb の (染色体バンド) 欠失、14Mb の 9p 欠失、774kb の 9q 欠失が 4 家系の患者にそれぞれ同定された。

トリオ解析では 22 家系の内 3 家系の患者に *ZMYND11*、*MED13L*、*PHIP* の病的バリエーションを同定した。これらの遺伝子は CdLS と表現型が類似する疾患でバリエーションの報告がされているが CdLS と診断された患者での報告は我々が初めてである。更に 1 家系で新規原因遺伝子の候補として *NAA50* を見出した。ネットワーク解析によりこれらの遺伝子と既知 CdLS 関連遺伝子との機能的関連が明らかとなり共通の病態パスウェイの存在が示唆された。また Kline らの臨床病型分類によると *ZMYND11* バリエーションを有する患者は典型的 CdLS に相当した。以上の結果から CdLS および類縁疾患では病型、原因遺伝子の点で広大な多様性を含んでいる事は明らかで、本研究で同定した 4 遺伝子を加えた包括的遺伝子スクリーニングが有用である。