

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：遺伝子診断に基づいたインプリンティング異常症 3 疾患の臨床像および治療法の評価に関する研究

2. 研究開発代表者： 鏡雅代 (国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部)

3. 研究開発の成果

本研究の目的はインプリンティング異常症 (ID)である Silver-Russell 症候群 (SRS), Temple 症候群 (TS14), Kagami-Ogata 症候群 (KOS14) の遺伝型に基づく詳細な診療ガイドラインにつながるエビデンスをまとめることである。

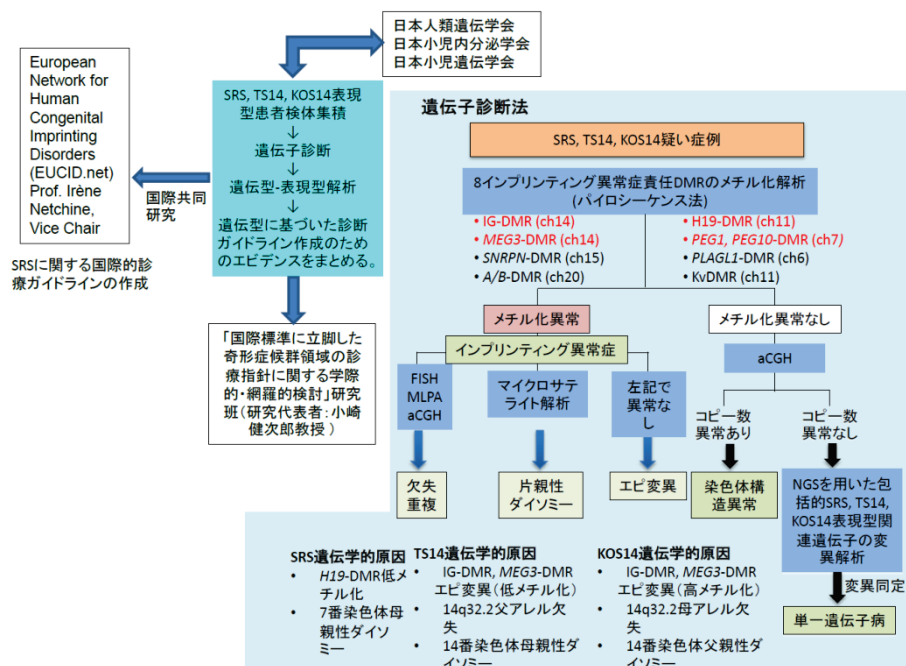
遺伝子解析は先行研究により我々がすでに開発している包括的メチル化解析法によるスクリーニングを行い、メチル化可変領域のメチル化異常症例に対しては構造異常同定のための

解析、染色体の親由来を同定するための解析を進める。メチル化を認めなかった症例については aCGH 解析による染色体構造異常についての検討、次世代シーケンサーを用いた成長障害関連疾患の遺伝子変異解析を進める。

研究初年度となる本年度は、これまでに集積している SRS の臨床像と遺伝学的原因についてまず検討した (下表)。結果、臨床的には SRS と診断基準を満たす症例のなかに遺伝子診断にて TS14 と診断される症例が含まれていることが明らかとなり論文発表した (Kagami et al. Eur J Hum Genet. 2015, 23(8):1062-1067)。また、6 番染色体母親性ダイソミーや 20 番染色体母親性ダイソミーおよび 11 番染色体母親性ダイソミーが含まれていることも明らかとなり報告した

(Luk HM et al. Am J Med Gent A in press)。加えて、染色体構造異常を病因とする SRS 症例も存在することが明らかとなり、SRS の遺伝学的多様性が明らかとなった。この成果は 2015 年 10 月にスペインで開催された国際的な SRS の診断基準、治療指針決定のための SRS consensus meeting に鏡、緒方が出席した際に提示し、SRS 表現型患者に対する遺伝子解析において、SRS 既知の遺伝学的陰性例に対し TS14 に対する遺伝子解析、染色体構造異常の検索を行うことが遺伝子診断ガイドラインに含まれた。

TS14 研究では、包括的メチル化解析法により SRS 表現型症例、15 番染色体インプリンティング異常症である Prader-Willi 症候群 (PWS) 表現型症例、原因不明 SGA 性低身長症例において TS14 を遺伝子診断した症例を認め合計 30 症例同定できた。世界的にも単独施設でここまでの患者集積をできている施設はない。前述したとおり、SRS と TS14 の臨床的な相違については一定の知見が得られてい



SRS症例	301名
H19-DMR低メチル化	74名
7番染色体母親性ダイソミー	21名
Temple症候群	7名
Prader-Willi症候群	2名
全染色体母親性ダイソミー	1名
6番染色体母親性ダイソミー	1名
20番染色体母親性ダイソミー	1名
11番染色体母親性ダイソミー	1名
染色体構造異常	16名
原因不明	177名

いことや、PWS との臨床像の相同性が知られていることから、TS14 の疾患概念を確立するたもの詳細な臨床像の調査を行った。その結果、年少児では SRS, PWS の表現型の類似性が認められるが、年長になるにつれて、発達面、体格の面で両疾患との違いが明らかになってくることが判明した。現在、論文発表の準備中である。

KOS14 については、本年度我々が臨床診断、治療についてのガイドラインとなる総説を発表した (Ogata et al, J Hum Genet, 2016)。現在不明である合併症などの長期予後の解明のための臨床像調査項目を含めた新たな調査票を作成し調査を開始した。

4. その他