

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1321 号	氏 名	武 田 良 淳
論文審査担当者	主 査 中 沢 洋 三 副 査 駒 津 光 久 ・ 高 橋 淳 ・ 澤 井 英 明		

(論文審査の結果の要旨)

I 型コラーゲン分子をコードする *COL1A1*、*COL1A2* 変異は、先天性結合組織異常症である骨形成不全症(OI)、および Ehlers-Danlos 症候群(EDS) の 4 つの病型 (古典型、血管型、多発関節弛緩型、心臓弁型) の原因である。近年、OI と EDS の中間的な疾患概念である *COL1*-related overlap disorder (C1ROD) の概念が新たに提唱された。今回、*COL1A1* または *COL1A2* に病的バリエントを検出し確定診断した *COL1* 関連症候群の臨床像、遺伝学的特徴について検討した。

臨床的に OI または EDS が疑われ、*COL1A1*/*COL1A2* 病的バリエントを検出した症例の臨床症状、遺伝子解析結果、合併症に関するデータを収集した。

その結果、武田らは次の結論を得た。

1. 対象は 15 家系 23 症例、20 歳未満の小児例は 10 例(43%)、20 歳以上の成人例は 13 例(57%)であった。臨床診断は OI 群が 18 例(78%)、EDS 群が 5 例(22%)で、遺伝子解析による確定診断は、OI type I または分類不能型 OI が 17 例、4 例が C1ROD、1 例が *COL1* 関連古典型 EDS であった。同一バリエント保有者の家系内において、臨床診断は父親が OI、長女および長男が多発関節弛緩型 EDS と異なっていた。
2. 15 家系中 11 家系が *COL1A1* のミスセンス・ナンセンス/フレームシフト・スプライスバリエント、4 家系が *COL1A2* のミスセンス・スプライス・4 塩基欠失バリエントであり、すべて triple helical domain 内に位置していた。C1ROD のバリエントはすべて triple helical domain 内の N 末端アンカー領域に位置していた。
3. 脳動脈瘤、くも膜下出血、脳動脈解離、脳梗塞、腹部大動脈瘤、大動脈解離、心臓弁疾患、動静脈奇形などの心臓・血管合併症は 23 例中 7 例(22%)にみられ、全例が 20 歳以上での発症であった。脳動脈瘤は成人 13 例中 4 例 (31%)にみられ、一般成人集団コホートにおける未破裂動脈瘤の有病率 (0.5~3%) と比較して有意に高値であった。

これらの結果より、*COL1* 関連症候群における臨床的・分子遺伝学的オーバーラップと同一家系内における表現度の多様性、遺伝学的診断の重要性が示された。背景とする表現型に関わらず重篤な血管合併症を発症する可能性があり、生涯にわたるサーベイランスおよび適切な治療介入が必要であることが示唆された。よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。