

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲第 980 号	氏名	清水 健 司
論文審査担当者	主 査 小 池 健 一 副 査 池 田 修 一 ・ 宇 佐 美 真 一		
(論文審査の結果の要旨)			
<p>Wolf-Hirschhorn 症候群 (以下 WHS) は 4 番染色体短腕 (4p) 遠位部の欠失を含む隣接遺伝子症候群であり、近年の解析技術の進歩により遺伝型—表現型の詳細が明らかになってきたが、けいれんとの関連を含めまだ不明な点が多い。今回、日本人 WHS22 症例において詳細な遺伝型—表現型の検討を行った。</p> <p>診察所見と G 分染法もしくは FISH 法で WHS と診断された 22 例を対象とし、マイクロアレイ法による詳細な欠失領域の同定と、BAC プローブを用いたメタフェーズ FISH 解析による染色体再構成の確認を実施した。各病院の臨床遺伝専門医により情報提供された臨床所見の詳細を、論文提出者が再評価した。</p> <p>その結果次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">1. WHS 症例の 4p 欠失範囲は 2.06Mb-29.42Mb と多様であり、端部欠失 20 例、中間部欠失 2 例で、その他領域の端部重複の合併例 4 例であった。2. 複雑な構造異常モザイクが確認された 2 例は、一方が不均衡転座と端部欠失、他方が欠失範囲の異なる 2 種類の端部欠失であった。3. けいれん発症 20 例において、重症度の指標として設定した①発症年齢 1 歳未満の頻度 ②重積頻度 は、共に 6Mb 未満の欠失サイズをもつ症例に比べ、6Mb 以上の例で高い傾向にあった。また難治性けいれんを認めた 4 例は全例臭化カリウム/ナトリウムの追加投与により改善した。4. 眼の構造異常と腎臓合併症の頻度に欠失サイズとの相関を認めた。また従来報告のなかった高コレステロール血症を 14 例中 5 例に認めた。 <p>収集した WHS 症例は、単純な 4p 欠失だけでなく他領域の重複合併や時に複雑な構造異常のモザイクを含む多様な遺伝型を呈していた。詳細な欠失サイズの同定にマイクロアレイは有用であり、最終的な染色体再構成やモザイクの判断にはメタフェーズ FISH 解析を組み合わせることが重要であった。また既報告例との比較により、従来想定されていたけいれんの責任遺伝子よりも遠位に存在する <i>CTBP1/CPLX1</i> が新たなけいれんの感受性遺伝子と推察され、これらを含む 6Mb 以上の欠失においてけいれんの重症度が高い傾向が認められ、WHS 健康管理における新たな指標になりうる知見と考えられた。</p> <p>上記の研究内容について、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。</p>			