

岡崎哲也 学位論文審査要旨

主査 花 木 啓 一
副主査 難 波 栄 二
同 前 垣 義 弘

主論文

Clinical diagnosis of Mendelian disorders using a comprehensive gene-targeted panel test for next-generation sequencing

(次世代シーケンシング用の網羅的な遺伝子標的パネル検査を使用したメンデル遺伝病の臨床診断)

(著者：岡崎哲也、村田恵、甲斐政親、足立香織、中川奈保子、笠城典子、松村渉、前垣義弘、難波栄二)

平成28年 Yonago Acta medica 59巻 118頁～125頁

参考論文

1. Pharmacoresistant epileptic eyelid twitching in a child with a mutation in *SYNGAP1*
(薬剤抵抗性のてんかん性瞬目発作を有する小児の*SYNGAP1*変異)

(著者：岡崎哲也、斎藤義朗、平岩里佳、齋藤伸治、甲斐政親、足立香織、西村洋子、難波栄二、前垣義弘)

平成29年 Epileptic Disorders 19巻 339頁～344頁

2. Probing the inhibitor versus chaperone properties of sp^2 -iminosugars towards human β -glucocerebrosidase: a picomolar chaperone for Gaucher disease

(ヒト β -グルコセブレブロシダーゼに対する sp^2 イミノ糖の阻害物質とシャペロン特性の調査：ゴーシェ病のためのピコモルシャペロン)

(著者：Teresa Mena-Barragán、M. Isabel García-Moreno、Alen Sevšek、岡崎哲也、難波栄二、檜垣克美、Nathaniel I. Martin、Roland J. Pieters、José M. García Fernández、Carmen Ortiz Mellet)

平成30年 Molecules DOI : 10.3390/molecules23040927

学 位 論 文 要 旨

Clinical diagnosis of Mendelian disorders using a comprehensive gene-targeted panel test for next-generation sequencing

(次世代シーケンシング用の網羅的な遺伝子標的パネル検査を使用したメンデル遺伝病の臨床診断)

次世代シーケンサー (NGS) を用いた全エクソーム解析 (WES) や全ゲノム解析の遺伝学的診断における有用性が確認されている。一方で、WESや全ゲノム解析では、原因とは関係のない多数のバリエーションが見出されるため結果解釈に難渋したり、コストが高値であるといった問題がある。本研究では、遺伝性疾患の原因遺伝子のみを搭載した遺伝子パネルを用いて未診断症例の遺伝子解析を行い、その有用性について検討を行った。

方 法

2014年10月から2015年9月までの間に、鳥取大学医学部附属病院を受診したメンデル遺伝病が考えられる未診断症例17家系20例 (男:女=12:8) を対象とした。年齢は10歳未満が13例、10歳から19歳が3例、20歳以上が4例だった。事前に特定の遺伝性疾患が強く疑われている症例を「syndromic diagnosis群」、特定の遺伝性疾患があげられていない症例を「no syndromic diagnosis群」に分類した。4,813個の遺伝性疾患の原因遺伝子を搭載した遺伝子パネルである、TruSight Oneシーケンスパネルを用いて網羅的な遺伝子解析を行った。

結 果

17家系20例に対し解析を行い、6家系6例で疾患の原因と考えられる遺伝子バリエーションを同定した (35%)。「syndromic diagnosis群」では11家系中5家系で原因遺伝子バリエーションを同定した (45%)。一方で、「no syndromic diagnosis群」では原因遺伝子バリエーションを同定できたのは6家系中1家系のみだった (17%)。原因遺伝子バリエーションを同定できた6例中5例は常染色体優性遺伝病で、全てHuman Genome Mutation Database (HGMD) に病的意義がある遺伝子バリエーションとして登録されていた。1例は常染色体劣性遺伝病 (Joubert症候群) で、複合ヘテロ接合性に原因遺伝子バリエーションを同定した。一方の遺伝子バリエーションは、HGMDに病的意義があるものとして登録されていた。他方はHGMDには登録がなかったが、ナンセンス変異であること、一般頻度が低いが、鳥取大学医学部附属病院のin-house

databaseにJoubert症候群症例が有するバリエーションとして登録があったことなどから、疾患の原因となる遺伝子バリエーションと判断した。

考 察

本研究で疾患の原因となる遺伝子バリエーションを同定できた6例中2例では、それぞれ*NFI*遺伝子、*MSDI*遺伝子に遺伝子バリエーションを認めた。この2つはサイズの大きな遺伝子で、サングー法での解析では何度もシーケンスを行う必要があり、さらに結果解釈に要する時間の面でも負担が大きいことが課題だった。NGSを用いることで、一度のシーケンスで解析を行うことができ、特に原因遺伝子バリエーション同定のプロセスにおいて、NGS解析で得られるデータでは解析対象遺伝子に認めたバリエーションのみを容易に表示することができるため、原因遺伝子バリエーションの同定を簡便に行うことができた。また、Joubert症候群では原因遺伝子が30以上報告されており、全ての遺伝子の解析をサングー法で行うことは現実的ではないが、遺伝子パネルを用いることでこれらの原因遺伝子の大部分を一度に調べることができた。先行研究のWESでの原因遺伝子バリエーション同定率は20～30%との報告が多い。解析前に症状から候補疾患があげられている場合には同定率は高くなり、36%だったという報告がある。一方で、候補疾患があがっていない知的障害例での解析では同定率は16%だったという報告がある。本研究の結果では、全体の同定率は35%で、候補疾患があがっている場合には45%と先行研究よりも高い同定率が得られた。本研究で原因遺伝子バリエーションを同定できた1例では、解析前は「no syndromic diagnosis群」だったが、候補にあがった遺伝子バリエーションから臨床情報を振り返ることで同定することができた。NGS解析で得られる非常に多くの疾患の原因とは無関係の遺伝子バリエーションの中から、原因となるものをあげるためには臨床情報が非常に重要となる。また、本研究の解析では、ほとんどの原因遺伝子バリエーションが病的バリエーションデータベースに登録されていた。同定率向上に寄与する因子として、臨床情報とデータベースの充実があげられた。特に、臨床情報の活用という点では、主治医と解析実施者との間で円滑な情報共有を行うことができる体制が重要であると考えられた。

結 論

メンデル遺伝病の原因遺伝子バリエーション同定において、疾患原因遺伝子を搭載した遺伝子パネル解析はWES同様に有用で、候補疾患が絞られている場合にはより効率的な方法であると考えられた。原因遺伝子バリエーション同定率の向上には臨床情報の活用およびデータベースの充実が寄与すると考えられた。