

論文内容要旨

論文題目

先天性中枢性低換気症候群における PHOX2B 遺伝子変異：ポリアラニン伸長変異について

指導（紹介）教授 ： 三井 哲夫

氏 名 ： 目黒 亨

【内容要旨】（1，200字以内）

先天性中枢性低換気症候群 (congenital central hypoventilation syndrome: CCHS) は, neurocristopathy のひとつで, 呼吸の調節と自律神経系の障害を特徴とし, 化学的呼吸中枢の障害により主に睡眠時に, 重症型では覚醒時にも低換気をきたす疾患である. 中枢性低換気症状に加え, 巨大結腸症, 神経芽細胞腫, 自律神経系の異常の合併が認められる. 多くの典型的な症例では, 新生児期に睡眠時低換気を認め, 一部の症例では遅発性 CCHS として乳児期以降に発症する. 転写調節因子の *PHOX2B* 変異が病因であり, 90%以上は 20 個のポリアラニン鎖 (20PARM) が 24-33 個 (24PARM-33PARM) に伸びるポリアラニン伸長変異 (polyalanine repeat expansion mutation: PARM) が認められる. 変異の殆どは *de novo* の変異と考えられてきたが, 近年, PARM の約 25%は, モザイクの親などからの遺伝によると推定されている. モザイクとは同一受精卵由来だが遺伝的に異なる細胞が混在する個体を指し, 殆どのモザイクを有する個人は発症しないが, 現在までに 1 例 (モザイク率 7-13%) の発症が報告されている.

本研究では, CCHS 患者の PARM が親からの遺伝か, *de novo* の変異かを明らかにすること, およびモザイクを持つ個人の発症の有無について検討することを目的として, 日本人症例を対象として解析した. 方法は, 症例および両親よりゲノム DNA を調整し, 蛍光ラベルした PCR プライマーを用いて増幅し, シークエンサーを用いてフラグメント解析を施行した.

結果として, PARM を有する CCHS45 家系中 10 家系 (22%) が親からの遺伝であった. 1 家系 (2%) は遅発性 CCHS 罹患者の親から, 9 家系 (20%) は体細胞モザイクの親からの遺伝が確認された. モザイク親の内訳は 25PARM 1 例, 26PARM 5 例, 27PARM 3 例であった. 9 家系中 6 家系は父, 3 家系は母由来でモザイクの比率は 5-62%であり, いずれの親にも呼吸器症状を認めなかった. モザイクを持つ個人の発症の有無については, 臨床的に CCHS が疑われ, 従来の塩基配列決定法により *PHOX2B* 変異が検出されなかった 30 症例を解析し 1 症例 (6 歳男児) に 33PARM (モザイク率 1.1%) のモザイクを検出した. 患児は睡眠時の中枢性低換気を認めており CCHS 罹患者と考えられた.

PARM を有する CCHS 症例の 22-25%は親からの遺伝により発症している. また, モザイクによる発症の可能性もあり, フラグメント解析は 1.1%と非常に低いモザイク率の症例の検出に有効であった. 感度の良い分析法を用いた症例及び家族の解析は診断および遺伝カウンセリングに有用な情報を提供する.

平成29年1月23日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名: 目黒 亨
論文 題目: 先天性中枢性低換気症候群における PHOX2B 遺伝子変異: ポリアラニン伸長変異について

審査 委員: 主査 後藤 薫 
副査 川前 金幸 
副査 中島 修 

審査終了日: 平成29年1月19日

論文審査結果要旨

先天性中枢性低換気症候群 (congenital central hypoventilation syndrome: CCHS) は、神経堤の発生異常に起因し化学的呼吸中枢の障害により低換気をきたす疾患であり、巨大結腸症、神経芽細胞腫、自律神経系異常を合併することもある。多くの症例は新生児期に睡眠時低換気を示すが、一部の症例は遅発性 CCHS として乳児期以降に発症することもある。CCHS の原因に関しては、転写調節因子 PHOX2B のポリアラニン伸長変異 (polyalanine repeat expansion mutation: PARM) が 90% を占め、約 10% には非ポリアラニン伸長変異 (non-PARM) が認められる。変異の大部分は *de novo* の変異と考えられてきたが、近年 PARM には、正常遺伝子からなる細胞とヘテロ変異体接合子からなる細胞を併せ持つモザイク親からの遺伝によって生じる可能性も報告されているが、詳細は不明である。

本研究において目黒亨氏は、1) PARM を持つ CCHS 患者の親のゲノム DNA フラグメント解析、および 2) モザイクによる CCHS 発症の可能性の検討を行い、以下の結果を得た。

- 1) CCHS 患者を持つ 45 家系を解析したところ、1 例 (2%) は 25PARM (野生型に含まれる 20 個のポリアラニンに加えて 5 個の余剰ポリアラニン伸長変異を持つ) を有する遅発性 CCHS 患者の親から、また 9 例 (20%) は体細胞モザイクを持つ親からの遺伝であった。親のモザイク率は 5~62% であり、いずれの親にも呼吸器症状は認められなかった。
- 2) 臨床的に CCHS が疑われるが、従来の塩基配列決定法では PHOX2B 変異が検出されなかった 30 症例を解析した結果、33PARM (野生型 20 個に加えて余剰 13 個の PARM を持つ) を有し、約 1.1% のモザイク率を示す 1 症例 (6 歳男児) を見出した。

このような研究結果から目黒氏は、PARM の発症は、臨床症状のないモザイク型の親からの遺伝が約 20% であること、また低いモザイク率を持つ個人も CCHS を発症しうることを明らかにした。これらの結果は、CCHS 発症メカニズム解明に寄与すると考えられる。よって学位審査委員会は本研究が博士 (医学) の授与に値するものと判定した。