

# 津田 雅由 論文内容の要旨

A type of familial cleft of the soft palate maps to 2p24.2–p24.1 or 2p21–p12

(軟口蓋裂の家系解析の結果、2p24.2–p24.1 もしくは 2p21–p12 が候補領域に同定された)

著者：津田雅由、山田崇弘、三古谷忠、曾我部いづみ、中島光子、水上尚典、木住野達也、木下晃、新川詔夫、平野明喜、吉浦孝一郎

Journal of Human Genetics

In press

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 医療科学専攻  
主任指導教員：平野明喜 教授

## 緒言

唇裂を伴わない口蓋裂 (cleft palate isolated、以下、口蓋裂) はありふれた先天奇形の一つであり、その発生には遺伝因子、妊娠中の環境因子等が影響すると考えられている。口蓋裂は二次口蓋の癒合不全に起因するものであり、一次口蓋の癒合不全により生ずる唇裂もしくは唇顎口蓋裂 (cleft lip with or without palate) とは遺伝的背景が異なると考えられている。唇裂もしくは唇顎口蓋裂の発症にかかわる遺伝子は多く報告されているが、それに比し口蓋裂に関連する遺伝子の報告はわずかである。口蓋裂は解剖学的に、裂が硬口蓋にまで及ぶ軟硬口蓋裂と、軟口蓋に限局する軟口蓋裂に分類される。軟硬口蓋裂と軟口蓋裂では発症起序が異なる可能性を指摘する報告があるが、軟口蓋裂について遺伝学的解析を行った報告はみられない。そこで、今回われわれは常染色体優性遺伝を示す軟口蓋裂の 1 家系について解析を行った。

## 対象と方法

対象は 5 人の軟口蓋裂患者と 1 人の粘膜下口蓋裂患者 (submucous cleft palate) を含む北海道在住の 1 家系 15 人である。3 世代にわたり連続して軟口蓋裂患者がみられており、常染色体優性の遺伝形式と考えられた。粘膜下口蓋裂患者は、軟口蓋裂患者と同一家系内にみられること、また解剖学的に軟口蓋の筋層の欠如など軟口蓋裂に類似する部分があることより、同一の遺伝子座を持つものと考え、解析上罹患者として扱った。末梢血より DNA を抽出、GeneChip® Mapping 10K 2.0 Array を用いて全ゲノムに散在する約 10000 個の SNP の遺伝子型を決定した。続いて

MERLIN プログラムを使用し、パラメトリック連鎖解析により LOD 値を算出した。LOD 値が高く算出された領域について、マイクロサテライトマーカーを用いて再度 LOD 値を算出し、確認を行った。LOD 値が高く算出された領域に含まれる 9 つの遺伝子のエクソン部分について、直接シーケンス法により変異解析を行った。また発端者の DNA を用いて Genome-Wide Human SNP Array 5.0 を用いてコピー数の解析を行った。

## 結果

連鎖解析の結果、染色体領域、2p24.2-24.1 (約 4Mb)、2p21-12 (約 34Mb) の 2 箇所 の LOD 値が 2.408 を示し、その他の領域は全て 1.0 以下であった。確認のために行ったマイクロサテライトマーカーを用いた連鎖解析でも同じ LOD 値 2.408 を示した。本候補領域内に存在する *BMP10*、*CALM2*、*GDF7*、*GTF2A1L*、*MATN3*、*RHBO*、*SPRED2*、*TGF- $\alpha$* 、*VAX2* 遺伝子のエクソン部分の変異解析を行ったが、疾患の原因となる変異はみつからなかった。欠失や重複のゲノムコピー数変化を確認するため、マイクロアレイを用いて発端者のゲノムのコピー数解析を行ったが、連鎖解析により同定した候補領域内にコピー数変化は認められず、その他の領域内にみつかったコピー数変化領域もすべて UCSC のゲノムブラウザ上でコピー数多型として登録されていたため、病的意義はないものと考えられた。

## 考察

染色体領域 2p24.2-24.1 (約 4Mb)、2p21-12 (約 34Mb) の 2 箇所が全ゲノムスキャンで LOD 値 2.408 を示し、本来有意な結果とされる LOD 値  $> 3.0$  ではなかったが、今回は全ゲノムスキャンを行った結果、同領域のみが最高の LOD 値を示したことから、軟口蓋裂の原因遺伝子が存在する領域として確定された。古典的なマイクロサテライトマーカーによる確認によっても、候補領域の LOD 値は 2.408 を示し、GeneChip® Mapping 10K 2.0 Array を用いた連鎖解析の正しさが確認された。しかし、候補領域は広く、機能的に原因遺伝子となりうる遺伝子を選出し、変異解析を行ったが原因遺伝子の確定までには至らなかった。今後は、今回同定できた候補領域の遺伝子・ゲノム塩基配列決定等により患者特異的な変異を同定し、家族性軟口蓋裂の原因遺伝子を確定させる必要がある。本論文は軟口蓋裂について全ゲノム連鎖解析を行い、原因遺伝子の存在領域を確定させたはじめての報告であり、今後の軟口蓋裂・口蓋裂関連の遺伝子解析の基礎となるデータである。