

佐々木 健作 論文内容の要旨

主 論 文

Maternal uniparental isodisomy and heterodisomy on chromosome 6
encompassing a *CUL7* gene mutation causing 3M syndrome

CUL7 遺伝子変異を含む 6 番染色体の母性片親性アイソダイソミーとヘテロダイ
ソミーが引き起こす 3M 症候群

佐々木 健作、岡本 伸彦、小崎 健次郎、依藤 亨、霜川 修、三嶋 博之、
吉浦 孝一郎、原田 直樹

Clinical Genetics 80 巻 5 号 478-483 2011 年 [6 ページ]

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 放射線医療科学 専攻
(主任指導教員：吉浦 孝一郎 教授)

緒 言

3M 症候群は子宮内発育遅延、出生後の重度成長障害、特徴的顔貌を主徴とする先天異常症候群である。遺伝形式は常染色体劣性で、cullin 7 (*CUL7*)、obscurin-like 1 (*OBSL1*)、coiled-coil domain containing protein 8 (*CCDC8*) 遺伝子の変異によって引き起こされる。邦人男児症例の疾患解析の過程で、母親だけに *CUL7* 変異があり、父親には変異は無いにもかかわらず疾患が発症していることを見出した。本症例の発症メカニズムを明らかにすべく、詳細な検討を行った。

対象と方法

非近親婚カップルの 2 歳 9 ヶ月男児。在胎 36 週、出生体重 1,000 (-4.8 SD) g、身長 33.0cm (-6.8 SD)、頭囲 30.2cm (-1.5 SD)、帝王切開で出生し、Ap7/9、尿道下裂、右鼠径ヘルニア、陰嚢水腫、重度の成長障害、中度の精神運動発達遅滞、逆三角形の頭部、前額突出、濃い眉毛、頬部低形成、上向きの鼻腔、やや厚い口唇、小さく突出した下顎、短い胸郭、軽度の脳室拡張、細い長骨を認め、特異顔貌より 3M 症候群と診断した。

末梢血液を用いて G バンド法による染色体検査を行い、微少欠失確認のために *CUL7* 領域に対する細菌人工染色体 (Bacterial Artificial Chromosome: BAC) クローンを

用いた蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (fluorescence *in situ* hybridization: FISH) 解析を行った。既知責任遺伝子である *CUL7* のコーディングエクソンとその近傍における DNA 変異を調べるために、末梢血液由来のゲノム DNA を用いてサンガー法による塩基配列決定を行った。また、ゲノムワイドなジェノタイプングとコピー数、及び片親性ダイソミーを評価するために、アフィメトリクス社製の高密度オリゴヌクレオチド塩基多型 (single-nucleotide polymorphism: SNP) マイクロアレイである Genome-Wide Human SNP Array 6.0 (SNP6.0) を用いてトリオ (両親と患児) 解析を実施した。

結 果

G バンド法による核型判定では患者に異常は認められなかった。*CUL7* のコーディング領域をシーケンス解析した結果、児は c. 2975G>C、p. R992P のミスセンス変異のホモ接合であり、母親が G/C 変異のヘテロ接合、父親が G/G の正常であることを同定した。患児における *CUL7* のヘテロ欠失を疑い FISH 解析を実施したが、欠失等の構造異常は検出されなかった。そこで *CUL7* 部分欠失と母由来 6 番染色体の母性片親性ダイソミー (maternal uniparental disomy in chromosome 6: matUPD6) の有無を検討するために、SNP6.0 アレイを使用してトリオ解析を実施した結果、患児に *CUL7* 座のコピー数変化は検出しなかったが、*CUL7* を含む 6p22.3-q12 における約 49.5 メガベース (megabase pairs: Mb) と 6q25.1-q27 における 20.2 Mb の領域でヘテロ接合性の消失 (loss of heterozygosity: LOH) を検出した。また、6p25.3-p22.3 (16.2 Mb) と 6q12-q25.1 (84.7 Mb) の領域に関しては患児と母親の間でジェノタイプの同一性が認められた。ハプロタイプ解析の結果、染色体 6 番全域にわたる父性アレルの欠失が確認され、これらの領域はそれぞれ 2 つのアイソダイソミーとヘテロダイソミー領域から構成されており、6 番染色体全域にわたる matUPD6 であった。

考 察

我々は、本症例において、*CUL7* 遺伝子における変異アレルが母親由来のアイソダイソミーによってホモ接合性となっている事を明らかにした。matUPD6 の報告は稀であり、これまでに 7 例のみが報告されているが、matUPD6 を持つ 3M 症候群の報告は前例がない。また、これまで報告されてきた *CUL7* 変異による 3M 症候群患者において、精神遅滞や鼠径ヘルニア、陰嚢水腫、脳室拡張といった臨床症状は見られず、本症例における一部の症状は 6 番染色体のホモ接合性が関係している可能性が高い。本症例は、単純なアイソダイソミーやヘテロダイソミーでは無く、両者が混在した染色体構成となっており、片親性ダイソミーの発生機構及び劣性遺伝病の発症機序を考えるうえで示唆的で重要と思われる。