

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号	2022B-5						
研究開発課題名	新しいインプリンティング異常症の疾患概念の確立およびインプリンティング異常症の新規遺伝子診断法の開発						
分類*	<input checked="" type="checkbox"/> ①	<input checked="" type="checkbox"/> ②	<input checked="" type="checkbox"/> ③	<input checked="" type="checkbox"/> ④	<input checked="" type="checkbox"/> ⑤	<input type="checkbox"/> ⑥	<input type="checkbox"/> ⑦
区分	<input type="checkbox"/> A	<input checked="" type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> S		
主任研究者	所属	分子内分泌研究部 臨床内分泌研究室					
	役職	室長					
	氏名	鏡 雅代					
実施期間	2023年 4月 1日 ~ 2024年 3月 31日						

※分類は下記①～⑦より選択

- ① 日本の成育分野の疾患の研究の基盤となる研究
- ② 診断、治療及び予防法の開発に関する研究
- ③ 発症機序や病態の解明等を行う研究
- ④ 診断や治療のための基準の開発等に関する研究
- ⑤ 患児・者のQOL向上に結びつく研究
- ⑥ 研究的視点や技術をもつ医療従事者を育てるための研究
(プロトコル作成のフェージビリティ研究)
- ⑦ 政策提言に結びつく研究

成果の概要

本研究の目的は、①6番染色体母性片親性ダイソミー (UPD(6)mat)、16番染色体母性片親性ダイソミーUPD(16)mat および類縁疾患、20番染色体母性片親性ダイソミー (UPD(20)mat) の疾患概念の確立と②既知インプリンティング異常症表現型を持つ未診断症例に対する新規遺伝子診断法の開発である。①の課題では、2023年度までにUPD(6)matを4症例集積し、全ゲノム解析を行い、特にアイソダイソミーによってLOHを呈した6番染色体上の領域について、病的バリエーション、構造異常、コピー数変化を探索し、潜性遺伝性疾患の原因となりうるバリエーションの存在を否定し得た。UPD(20)matについては、13症例を集積した。一次臨床像調査では、既報通り、SGA出生が大部分であり、その後も大部分の症例がSGA性低身長として経過していた。正常細胞系列とのモザイク症例は身長のカッチアップは良好で、UPD(20)mat細胞系列の成長障害への関与を示唆する。GH治療を行っていない症例は -2.0 SDを下回っており、早期からのGH治療は重要と考える。IQ/DQの低下を認める症例を約40%に同定した。血清内分泌学的検査では、血清Caは正常高値～軽度の異常高値であり、定期的な血清Ca等の測定および腎石灰化の有無の確認のための腹部エコーが必要性を示唆した。甲状腺ホルモンは軽度異常高値を示す症例を認めた。②については、Silver-Russell症候群の臨床診断基準を満たしたが、その遺伝学的原因が異なる症例の網羅的メチル化解析データを用いて、共通するEpi-signatureを探した。既知のSilver-Russell症候群の遺伝学的原因が判明している症例と、コントロール症例のIllumina社のメチル化アレイEPICを用いて85万か所のCpG siteのメチル化レベルを比較した。最初の解析で、メーカーからは影響がないといわれているversionの違い

を変動領域として検出していることが判明し、解析手法を変更し、Version の差の影響を補正し、血球分画を共変量とし、 β 値をロジット変換した M 値を用いて EWAS 解析を実施した。遺伝学的原因が異なる SRS 症例に共通して変化したプローブはなく、Silver-Russell 症候群の Epi-signature は同定できなかった。