

論文審査の要旨

報 告 番 号	総 研 第	461 号	学位申請者	安藤 匡宏
審 査 委 員	主 査	橋口 照人	学 位	博士 (医学)
	副 査	久保田 龍二	副 査	熊本 一朗
	副 査	武田 泰生	副 査	中村 雅之

Clinical and genetic diversities of Charcot-Marie-Tooth disease with *MFN2* mutations in a large case study

(大規模ケーススタディから見える *MFN2* 遺伝子変異を有する Charcot-Marie-Tooth 病の臨床的、遺伝学的多様性)

Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) は、遺伝性ニューロパチーの中で最も代表的な疾患であり、これまで 80 以上の原因遺伝子が報告されている。CMT は正中神経の運動神経伝導速度によって脱髄型と軸索型に分類され、軸索型 CMT の原因遺伝子として最も頻度が高いのが *MFN2* 遺伝子である。そこで学位申請者らは CMT と臨床診断された 1334 症例を対象にマイクロアレイ法や次世代シーケンサーを用いて CMT 既知遺伝子の網羅的解析を実施し、陰性例に対してはエクソーム解析を実施した。次にそれらの網羅的遺伝子解析データから *MFN2* 変異を抽出し、得られた新規変異についてはコントロールデータベースとの比較やコンピュータを用いた変異のダメージ解析 (in silico analysis)、家系解析の結果から American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) standards and guidelines に沿って分類した。さらに *MFN2* 既報告の病的変異を有している症例と ACMG ガイドラインに沿って pathogenic もしくは likely pathogenic に分類される変異を有している症例を用いて *MFN2* 変異による CMT の臨床像を検討した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) CMT 症例 1334 例中 79 例に *MFN2* 遺伝子の変異を同定した。
- 2) 軸索型 CMT 症例 801 例の検討で *MFN2* 遺伝子変異を有する症例は 62 例 (7.7%) であった。
- 3) *MFN2* 遺伝子変異を有する症例中 4 例は脱髄型に分類された。
- 4) 変異は既報告変異 59 例 30 変異、新規変異 20 例 15 変異であった。
- 5) 臨床的には若年発症で運動神経優位障害の軸索型 CMT の表現型を呈していた。
- 6) 若年発症かつ重症の表現型を呈していた CMT 症例に *MFN2* 遺伝子の重複変異を同定した。
- 7) 若年発症かつ精神発達遅滞を合併した CMT 症例に *MFN2* 遺伝子と *PMP22* 遺伝子の重複変異を同定した。

CMT 多数例の網羅的遺伝子解析データから 15 の新規変異を含む 45 の *MFN2* 変異を同定した。さらに *MFN2* 遺伝子変異を有する CMT の疫学データを検討し、他国に比べて *MFN2* 変異の頻度が低いことを示した。また臨床像の解析により、孤発例の頻度が高いことも本邦における *MFN2* 遺伝子変異を有する CMT の特徴であることが明らかとなった。CMT 原因遺伝子の重複変異例では単独変異例と比較し、若年発症かつ重症の表現型を呈していることを示した。重複変異が末梢神経に対してより強い負荷を与えているのではないかと考察した。

本研究により、学位申請者らは *MFN2* 遺伝子変異による CMT 症例の臨床像を明らかにし、また CMT の原因遺伝子における重複変異を有する症例を提示し、網羅的遺伝子解析ならびに重複変異を解析する重要性を示した。この研究は今後の CMT の病態解明に大きく貢献しうるものと考えられる。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。