

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 490 号		学位申請者	吉村 明子
審査委員	主査	橋口 照人	学位	博士 (医学)
	副査	佐野 輝	副査	堀内 正久
	副査	下堂 薫 恵	副査	久保田 龍二

### Genetic Profile and Onset Features of 1,005 Patients with Charcot-Marie-Tooth disease in Japan

(日本における Charcot-Marie-Tooth 病患者 1,005 人の遺伝的プロファイルと発症特性)

Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) は、遺伝性ニューロパチーの中で最も頻度が高い疾患であり、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ている。これまで約 100 の原因遺伝子が報告されており、その臨床的複雑性および遺伝的多様性のために臨床診断による原因遺伝子の推測は困難である。そこで学位申請者らは臨床的に CMT と診断された 1,005 症例を対象に次世代シーケンサーを用いて CMT の包括的遺伝子解析を実施し、これら症例の遺伝学的特徴について検討した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 1,005 例中、301 例 (30.0%) に病的変異を同定した。
- 2) 同定例における頻度は gap junction protein beta 1 (*GJB1*) (66 例、21.9%) と mitofusin 2 (*MFN2*) (66 例、21.9%) が最も多く、次いで myelin protein zero (*MPZ*) (51 例、16.9%) であった。
- 3) 脱髄型では 45.7% の変異が同定され、同定例における頻度は *GJB1* (40.3%) が最も多く *MPZ* (27.1%)、peripheral myelin protein 22 (*PMP22*) (6.2%)、neurofilament light (*NEFL*) (4.7%) と続いた。
- 4) 軸索型では同定率が 22.9% と脱髄型と比較して低く、同定例における頻度は *MFN2* (37.2%)、*MPZ* (9.0%)、heat shock protein family B (small) member 1 (*HSPB1*) (8.3%)、*GJB1* (7.7%)、ganglioside induced differentiation associated protein 1 (*GDAP1*) (5.1%)、membrane metalloendopeptidase (*MME*) (5.1%) の上位 6 遺伝子で 72.9% を占めた。
- 5) 発症年齢においては 0~10 歳が最も頻度が高く、さらに早期発症 (0~10 歳) の CMT の診断率が高かった。
- 6) 北海道と四国を除く地域で、*GJB1*、*MFN2*、*MPZ* の 3 遺伝子が上位を占めた。

*PMP22* 重複・欠失陽性例を除外して CMT の遺伝子頻度を他国と比較すると、諸外国と同様に *GJB1*、*MFN2*、*MPZ* が上位 3 つを占めたが、スペインやイタリア、韓国などとは異なった。日本の既報告とも異なっており、この相違はサンプリングの偏りが影響した可能性が高い。発症年齢分布については 0~10 歳発症が最も頻度が高く、さらに診断率も 0~10 歳発症の軸索型は 30.5%、脱髄型は 54.8% であり共に高い値を示した。*GJB1*、*MFN2*、脱髄型 *MPZ*、点変異型 *PMP22*、*NEFL*、及び *GDAP1* (biallelic) の変異症例においては、早期発症の頻度が高かった。また軸索型 *MPZ* および *HSPB1* 変異症例においては、晩期発症の頻度が高いことを明らかにした。発症年齢が 40~50 歳代の脱髄型 CMT 患者は診断率が低く、60 歳代の脱髄型 CMT は最も高い診断率を示した。これらは脱髄型 CMT の 40 歳代以上発症の患者数が比較的少ないためと考えられた。また本邦の地域別遺伝子分布を提示し、地域による遺伝子頻度の違いを明らかにした。四国や北海道の遺伝子頻度の地域的な偏りは、より多くの症例数を蓄積して検証する必要性を述べた。

本研究により、学位申請者らは本邦における大規模な包括的遺伝子解析により CMT の遺伝子頻度を示し、それらの遺伝的特徴や地域的相違を明らかにした。この研究は今後の CMT の臨床診断に大いに貢献す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。