

論文審査の要旨

報 告 番 号	総 研 第 587 号	学 位 申 請 者	寺 崎 茜
審 査 委 員	主 査	高 嶋 博	学 位 博士 (医学・歯学・学術)
	副 査	浅 川 明 弘	副 査 吉 本 幸 司
	副 査	花 谷 亮 典	副 査 橋 口 昭 大

DNA analysis of benign adult familial myoclonic epilepsy reveals associations between the pathogenic TTTCA repeat insertion in *SAMD12* and the non-pathogenic TTTTA repeat expansion in *TNRC6A*

(良性成人型家族性ミオクローヌスてんかんの DNA 解析により明らかとなった *SAMD12* における病原性 TTTCA リピート挿入と *TNRC6A* における非病原性 TTTTA リピート伸長の相関)

良性成人型家族性ミオクローヌスてんかん (Benign adult familial myoclonic epilepsy; BAFME) は、1991 年に Yasuda によって提唱された、稀な常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) 形式をとる疾患である。成人発症の手指振戦、ミオクローヌス、頻度の低いてんかん発作を特徴とし、小脳性運動失調や認知機能障害を伴わない非進行性の疾患であるとされてきた。我々は 1999 年と 2011 年に遺伝子連鎖解析を行い、8q23.3-q24.13 上の約 7.16Mb に連鎖領域を絞り込んだ。しかし、その翻訳領域には病因遺伝子変異は同定できず、変異はイントロン領域に存在することを予想していた。2018 年に日本人 BAFME の遺伝子変異が同定され、主には我々が絞り込んだ領域内の *SAMD12* (8q24.11-24.12) にあり、その他、*TNRC6A* (16p12.1)、*RAPGEF2* (4q32.1) におけるイントロン領域の TTTCA/TTTTA ペンタヌクレオタイドリピートの異常伸長が病因変異であった。今回我々は、日本人の 12 家系において、遺伝子変異解析を行った。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 当研究室で蓄積してきた 12 家系と孤発例 3 例において、全患者で *SAMD12* のイントロン 4 に TTTCA 配列の挿入を含む、TTTCA/TTTTA リピートの異常伸長を確認した。
- 2) BAFME 患者の TTTCA/TTTTA リピートは 516 (3.39 kbp) から 2363 (12.63 kbp) の範囲であった。一方、非罹患者の TTTTA ペンタヌクレオタイドリピートは 14-1050 の範囲であり、TTTCA 配列の挿入は認めなかった。
- 3) TTTCA/TTTTA リピート長とミオクローヌス振戦、てんかん発作、いずれか早い方の発症年齢は負の相関関係にあり、ミオクローヌス振戦といずれか早い方の発症年齢においては有意差を認めた。
- 4) TTTCA/TTTTA リピート長は、親より子でさらに伸長し、発症年齢も若年化していたことから、臨床的にも遺伝的にも表現促進現象が確認された。
- 5) 母親の出産年齢とリピート長の親子差の間に、中程度の相関関係を認めた。
- 6) ホモ接合性の変異患者では、進行性ミオクローヌスてんかん様の重症型を呈することが確認された。
- 7) 健常群と比較して、*SAMD12* に TTTCA/TTTTA リピートを有する BAFME 患者においては、*TNRC6A* の TTTTA ペンタヌクレオタイドリピートが伸長している頻度が有意に高かった。
- 8) 既報の日本人家系と中国人家系との間に、創始者効果を認めた。

本研究は、日本人 BAFME の分子遺伝学的特徴と臨床症状の関連を捉えており、本領域の学術的意義は大きい。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。