

総 説 (平成 24 年度横浜市立大学医学研究奨励賞受賞研究)

Coffin-Siris 症候群の分子病理の解明と新規責任遺伝子探索

鶴 崎 美 徳

横浜市立大学学術院医学群医学部 遺伝学

要 旨 : Coffin-Siris 症候群 (Coffin-Siris Syndrome, CSS) は, 1970年に Coffin 医師と Siris 医師により, 知的障害 (Intellectual Disability, ID), 発育不全, 疎な頭髪および睫毛, 特異顔貌, 第5指・趾爪の低形成もしくは欠失を伴う症候群として報告された. その大多数は孤発例で, 遺伝的原因是は不明であった. 我々は集積した CSS を伴う22例を対象に研究を行った. 典型例5例のゲノム DNA を用い, 全エクソーム解析 (Whole Exome Sequencing, WES) を行った結果, 2例において *SMARCB1* の新生突然 (*de novo*) 変異を認めた. 本遺伝子がクロマチンリモデリング因子の1種である SWI/SNF 複合体の BAF 型の構成サブユニットをコードする遺伝子群の1つであることから, SWI/SNF 複合体の構成サブユニットをコードする16遺伝子を候補遺伝子と考え, 全症例で高解像度融解温度曲線解析 (High Resolution Melting analysis, HRM) により変異解析を行った. その結果, 22例中19例で *SMARCB1*, *SMARCA4*, *SMARCE1*, *ARIDIA*, あるいは *ARIDIB* のいずれかのサブユニットに変異が認められた. さらに, 新たに集積された49例と HRM で変異が認められなかった22例中3例の CSS 症例を対象に, WES, もしくはターゲットリシーケンス解析 (Target Resequencing, TR) により既知責任遺伝子の変異を確認したところ, 52例中20例で *SMARCB1*, *SMARCA4*, あるいは *ARIDIB* の3つのサブユニットに変異が認められた. 最終的に, 71例中39例 (54.9%) において *SMARCB1* (7例, 9.9%), *SMARCA4* (8例, 11.3%), *SMARCE1* (1例, 1.4%), *ARIDIA* (3例, 4.2%), あるいは *ARIDIB* (20例, 28.2%) のいずれかのサブユニットに変異が認められた. 本研究により, CSS の分子診断が可能となり, 今後の病態解明と治療・予防法の開発につながる事が期待される.