

Target Resequencing of Neuromuscular Disease-Related Genes Using Next-Generation Sequencing for Patients with Undiagnosed Early-Onset Neuromuscular Disorders

| | |
|-------|--|
| メタデータ | 言語: jpn 出版者: 公開日: 2016-11-25 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 北村, 裕梨 メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/10470/31561 |

主論文の要約

Target Resequencing of Neuromuscular Disease-Related Genes Using Next-Generation Sequencing for Patients with Undiagnosed Early-Onset Neuromuscular Disorders

(未診断の早期発症神経筋疾患患者に対して行った次世代シーケンサーを用いた神経筋疾患関連遺伝子のターゲットリシーケンス解析)

東京女子医科大学大学院
先端生命医科学系専攻遺伝子医学分野
(指導：斎藤加代子教授)

【目的】

北村裕梨

神経筋疾患は遺伝学的異質性を示す疾患群であり、臨床像が広くオーバーラップしている。近年の分子遺伝学の著しい進歩により、神経筋疾患の原因遺伝子の同定が次々となされるなか、神経筋疾患関連遺伝子の特徴として、①遺伝子サイズが巨大 ②表現型が広くオーバーラップしている ③ひとつの表現型に関連する遺伝子が多数存在する等の理由から、診断において、従来のサンガー法による解析では多大な労力とコストを要する。近年、高速ハイスループットに解析を行う次世代シーケンサー (NGS) の登場により、効率よく一度に多くの関連遺伝子の解析が可能となった。

【対象および方法】

倫理委員会の承認のもとに、診断がついていない早期発症の神経筋疾患が疑われる患者 42 例 (臨床診断別に、①筋ジストロフィー (MD) 群 : 20 例、②先天性ミオパチー (CM) 群 : 17 例、③脊髄性筋萎縮症 (SMA) 群 : 5 例) を対象に、神経筋疾患に関連する 74 個の遺伝子について NGS を用いたターゲットリシーケンス解析を行った。

【結果】

42 例中 19 例 (45.2%) で原因遺伝子を同定した、①MD 群 20 例中 12 例 (60.0%) (先天性筋ジストロフィー6 例、ベッカー型筋ジストロフィー (BMD) 2 例、肢帯型筋ジストロフィー3 例、福山型筋ジストロフィーと BMD の合併 1 例、②CM 群 17 例中 7 例 (41.1%) (ネマリンミオパチー3 例、中心核ミオパチー1 例、筋線維不均等症 1 例、ミオシンミオパチー1 例、先天性筋無力症候群 1 例、③SMA 群では原因遺伝子は同定されなかった。確定診断された 19 例中 6 例において筋生検を施行することなく診断に至った。

【考 察】

臨床像・病理像に共通点を有し、分子遺伝学的異質性を示す疾患群である遺伝性神経筋疾患の関連遺伝子を一括して網羅的解析することで、未診断症例において、迅速な確定診断が可能となり、NGS による網羅的な解析は非常に威力を発揮するといえる。さらに臨床型-遺伝子型の関連も明らかになり、新たな知見も加えることができた。患者に対して、適切な医療ケアの提供、次子への発症リスクなどの遺伝学的な情報提供も可能となった。一方、NGS の欠点として、サイズの大きい欠失/挿入や繰り返し配列の検出困難が挙げられる。今回の解析で原因遺伝子が同定されなかった症例においてはエクソーム解析等による検討が必要と考えられる。

【結 論】

早期発症の神経筋疾患において、従来の遺伝子解析にて原因遺伝子が未確定の症例 42 例中 19 例 (45.2%) で、NGS を用いた原因遺伝子の網羅的解析を行うことにより、迅速かつ効率的に原因遺伝子を確定できた。詳細な確定診断を行うことで、症状進行の予測、起こり得る合併症、次子への発症リスクなど適切な遺伝カウンセリングが可能となった。