

# 小児科月曜集談会

## マルチオミクス解析による希少遺伝性疾患 の分子病態解明

名古屋大学環境医学研究所 発生遺伝分野 / 医学系研究科 人類遺伝・  
分子遺伝学教室 / 医学部附属病院 ゲノム医療センター・ゲノム解析部門  
荻朋男先生

11月19日（月） 18時～ 臨床講義棟 第3講堂

次世代ゲノム解析 (NGS)の普及により、遺伝子コード領域を解析する全エクソームシーケンシング (WEX)が様々な疾患の原因究明に利用されるようになった。WEXでは比較的安価に病的変異の検索が可能であるが、疾患原因変異の多くはイントロンや調節領域に存在することから、多くの症例で確定診断には至らない。我々は、AMEDオミックス解析拠点事業にて「ゲノム不安定性疾患群を中心とした希少難治性疾患の次世代マルチオミクス診断拠点」を構築し、NGSを用いたゲノム・トランスクリプトーム解析、精密質量分析による疾患プロテオーム解析や、患者細胞のDNA修復活性を評価するなどのオミックス解析技術を組み合わせることで、ゲノム解析のみでは診断が困難な、孤発性の希少遺伝性疾患症例の診断率の向上を目指した研究をおこなっている。本セミナーでは、オミックス解析により疾患原因が判明した症例の中から、オリゴジェニックな遺伝形式を示した多発奇形を伴う造血不全症、色素性乾皮症の本邦創始者変異、重篤なアイカルディ・ゴーティエ症候群、父性片親性ダイソミーによる新規の脂質代謝異常などについて紹介したい。

ファンコニ貧血 (FA)は、多発奇形を伴う造血不全症で、発症頻度が数十万に一人と極めて稀な遺伝性疾患である。Mitomycin CなどのDNA鎖間架橋剤処理を用いた染色体脆弱試験によりFAの確定診断が行われ、現在までに報告されているFA発症関連遺伝子 (20個以上)は全て、本処理によって生じたDNA損傷 (ICL)の修復に関与している。しかしながら、生体内では人工的なDNA鎖間架橋剤は存在しないことから、「どのようなDNA損傷がFA発症の引き金になるのか」が、この分野の最大の関心事の一つである。昨今のマウスを中心とした研究から、代謝過程で生じるアルデヒドがDNA鎖間架橋を形成し、これらのDNA損傷を修復することができないために、FA患者では造血不全が発症するというモデルが提唱されている。我々は、複数家系のFA-likeな患者のWES解析から、東南アジアに高頻度に見られる変異を含むオリゴジェニックなアルデヒド代謝関連酵素の変異を同定したので、紹介したい。

お問合せ： 小児科 内線5954