

京都大学	博士 (医学)	氏名	濱中 耕平
論文題目	Clinical, muscle pathological, and genetic features of Japanese facioscapulohumeral muscular dystrophy 2 (FSHD2) patients with <i>SMCHD1</i> mutations ( <i>SMCHD1</i> 遺伝子変異を有する顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー2型の臨床、筋病理、遺伝学的特徴)		
(論文内容の要旨)			
<p>顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (facioscapulohumeral muscular dystrophy、以下 FSHD) は、顔面、肩甲帯、上腕の左右差のある筋力低下を主徴とする、遺伝性筋疾患である。多くの FSHD 患者は、4 番染色体長腕サブテロメアに位置するマクロサテライトリピート (D4Z4 リピート) の短縮により発症する (FSHD1)。多くの健常者の D4Z4 リピートは 7 回以上の繰り返しを持つが、日本人の FSHD1 患者の D4Z4 リピートは 6 回以下に短縮している。D4Z4 リピートはヘテロクロマチン構造を持ち、ヘテロクロマチンの位置効果により、隣接する遺伝子の発現を抑制している。一方、D4Z4 リピートの短縮は、同リピートの DNA メチル化の低下を引き起こし、隣接する遺伝子の発現が脱抑制される。これらの遺伝子がコードするタンパク質には筋毒性があり、FSHD の筋症状を引き起こす。</p> <p>一方、D4Z4 リピートの短縮がないにもかかわらず、D4Z4 リピートの DNA メチル化が低下している FSHD 患者 (FSHD2) が存在する。FSHD2 の原因遺伝子として、structural maintenance of chromosome hinge domain containing 1 (<i>SMCHD1</i>) がある。<i>SMCHD1</i> は D4Z4 リピート上に局在し DNA メチル化に関わっている。一方、<i>SMCHD1</i> の機能喪失変異は、D4Z4 リピートから <i>SMCHD1</i> を非局在化させ、D4Z4 リピートの DNA メチル化が低下し、FSHD1 と同様のメカニズムで筋症状を引き起こす。</p> <p>本研究では、臨床的に FSHD が疑われたが D4Z4 リピートが 7 回以上の繰り返しを持つ日本人患者 308 例において、バイサルファイトパイロシーケンス法を用いて、D4Z4 リピートにおける DNA メチル化を測定した。結果、20 例で健常対照群の (平均-2×標準偏差) 以下に DNA メチル化が低下していた。それらの家系に置いて、<i>SMCHD1</i> をシーケンス解析したところ、11 家系 13 例に 10 種類の新規変異、1 種類の既報告変異を同定した。11 種の変異の内訳は、4 種のスプライス部位変異、2 種のナンセンス変異、2 種のフレームシフト変異、2 種のインフレーム欠失変異、1 種のミスセンス変異であった。</p> <p><i>SMCHD1</i> 遺伝子は <i>DUX4</i> のみならず多くの遺伝子の転写を制御するため、<i>SMCHD1</i> 変異を有する FSHD2 は FSHD1 と異なる表現型を持つ可能性が考えられたが、本 13 例は FSHD1 とほぼ同様の臨床筋病理像を呈した。また、D4Z4 リピートの繰り返し回数中央値が 13 回と、過去の報告での健常者における繰り返し回数より明らかに短く、FSHD2 の発症には <i>SMCHD1</i> 変異のみならず正常下限程度の繰り返し回数を持つ D4Z4 リピートが必要である事が示唆された。</p> <p>本研究で、本邦初の <i>SMCHD1</i> 変異を有する FSHD2 患者が同定され、臨床、病理、遺伝学的な特徴が明らかになった。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) の多くは、D4Z4 マクロサテライトリピートの短縮によって発症する (FSHD1)。D4Z4 の短縮は D4Z4 の DNA メチル化低下を介し、近傍の *DUX4* 遺伝子の転写が脱抑制され FSHD を発症する。しかし、一部の FSHD は D4Z4 の DNA メチル化低下を呈しながらも、D4Z4 の短縮を示さない (FSHD2)。最近、FSHD2 の一部は *SMCHD1* 遺伝子変異によって発症することが明らかになったが、アジアでの報告は未だない。

本研究では、臨床的に FSHD が疑われたが D4Z4 短縮の無い日本人患者 308 例において、バイサルファイトシーケンス法を用いて、D4Z4 の DNA メチル化を測定した。結果、健常対照群の平均-2×標準偏差以下に DNA メチル化が低下している 20 例を見出した。それら 20 症例において、*SMCHD1* をシーケンス解析したところ、11 家系 13 例に 10 種の新規、1 種の既報告 *SMCHD1* 変異を同定した。

*SMCHD1* 遺伝子は *DUX4* のみならず多くの遺伝子の転写を制御するため、*SMCHD1* 変異を有する FSHD2 は FSHD1 と異なる表現型を持つ可能性が考えられたが、本 13 例は FSHD1 とほぼ同様の臨床筋病理像を呈した。

以上の研究は *SMCHD1* 変異を有する FSHD2 の臨床、筋病理、遺伝学的特徴の解明に貢献し FSHD2 の診断、病態メカニズムの理解に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 28 年 6 月 6 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降