

## [課程—2]

### 審査の結果の要旨

氏名 石浦 浩之

本研究は遺伝性痙性対麻痺の本邦における分子疫学を明らかにし、その分子基盤を解明するため、マイクロアレイを用いたハイスループット遺伝子解析法を開発したものであり、下記の結果を得ている。

1. Resequencing microarray と comparative genomic hybridization array を用いたハイスループット遺伝子解析システムを構築し、遺伝性痙性対麻痺の原因遺伝子のうち 13 個以上を解析することを可能にした。
2. Resequencing microarray の変異検出のためにプログラムを作成し、変異検出感度を向上させた。
3. 本邦の遺伝性痙性対麻痺症例 151 症例を収集し、その臨床像を明らかにした。また、この 151 症例について前述のハイスループット遺伝子解析システムを用いた解析を行った。常染色体優性遺伝例では SPG4、SPG3A、SPG31、SPG8 の順に多く、合計 65.5%で診断をつけることができた。孤発例においては合計 10.7%で診断をつけることが可能となった。孤発例においては特に、純粋型症例における SPG4、複合型症例における SPG11 の頻度が高かった。最終的に、この結果から、分子疫学と遺伝子型表現型連関について詳細に検討した。具体的には、①SPG4 には nonsense 変異、frameshift 変異、splice site 変異、rearrangement が多く、haploinsufficiency の機序が考えられること②SPG4 の発症年齢と変異の種類との関連を見出さず、同一変異を持つ家系内においても発症年齢が大きく異なることがあること③ SPG3A と SPG31 は若年発症の純粋型を呈すること④高齢発症の SPG8 家系を 2 例見出し、そのうち 1 例は *KIAA0196* 遺伝子の大きな欠失を呈し、SPG8 の病態機序として haploinsufficiency が考えられること⑤高齢発症で認知機能障害と脳梁菲薄化を呈する家系で *SPG21* の新規変異を見出すとともに、本家系は既に *SPG21* 変異が報告されている Mast 症候群と臨床的に大きく異なっていたことを見出したこと、など多くの点を指摘した。
4. 上記の分子疫学の結果より、遺伝性痙性対麻痺の遺伝子解析に適したアルゴリズムを作成し、実際に応用した。
5. 遺伝子未同定症例に関しては、マイクロアレイを用いたハイスループッ

ト連鎖解析を行った。常染色体劣性遺伝と考えられる 3 家系の解析を行った結果、少なくとも 2 家系においては既知の遺伝子座に連鎖しないことが判明し、新規病型と考えられた。

以上、本論文は遺伝性痙性対麻痺の分子基盤を明らかにした。本研究は、本邦における遺伝性痙性対麻痺の過去最大規模の研究であり、臨床遺伝学的に重要な貢献をなしたと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。