

### 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 阿部 (羽田野) ちひろ

論 文 題 目


Whole genome sequencing of 45 Japanese patients with intellectual disability

(日本人知的障害患者 45 名における全ゲノム解析)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

尾崎 信次 

名古屋大学教授

委員

石 明子 

名古屋大学教授

委員

中山 敦雄 

名古屋大学教授

指導教授

高橋 義行 

## 論文審査の結果の要旨

知的能力障害を呈する小児患者 45 例において全ゲノム解析を行い、その遺伝的原因の解明を試みるとともに網羅的ゲノム解析の有用性についての検討を行った。45 例中 11 例において *ADNP*, *SATB2*, *ANKRD11*, *PTEN*, *TCF4*, *IQSEC2*, *KCNA2*, *SMS*, *SLC6A8*, *SPAST*, *AGTPBP1* 遺伝子に病因バリエントを検出し、さらに 1 例において *DYRK1A* 遺伝子を含む 75,820 塩基の欠失を検出した。これら 12 例中 5 例は新規のバリエントで、また *de novo* バリエントが 8 例 (67%) と高率であり既報告と合致した。全ゲノム解析により包括的に病因バリエントを検出し、知的能力障害における網羅的ゲノム解析の有用性が示唆された。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 対象者 45 名は知的能力障害の程度、身体合併症の有無やその種類といった臨床像に違いがみられた。特に知的能力障害の重症度が低い場合、環境要因含め複数の因子が関連している可能性が示唆されており、解析前の臨床像の評価は重要と考えられる。
2. 全ゲノム解析では非コード領域のバリエントや構造多型の検出にも優れるとされるが高額であり、また非コード領域のバリエントの解釈は現状では困難である。しかし一般集団における非コード領域を含むバリエントデータベースが構築されつつあり、将来的にはこれらのバリエントの解釈が可能となり全ゲノム解析のコスト効果が上がる可能性が示唆される。
3. 主に 3 つの可能性が想定される。1 つは新規の原因遺伝子の場合で、特に常染色体劣性遺伝形式の知的能力障害原因遺伝子は未同定のもが多く存在すると示唆されている。2 つめは非コード領域に病因バリエントを有する場合である。3 つめは環境要因を含む複数の因子が病因となっている場合である。

本研究は、知的能力障害患児の遺伝的原因解明と網羅的ゲノム解析の有用性について重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	阿部 (羽田野) ちひろ
試験担当者	主査		副査 <sub>1</sub>	
	副査 <sub>2</sub>		指導教授	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 今回行った全ゲノム解析の対象者における解析前の臨床評価について</li> <li>2. 全ゲノム解析のコスト効果について</li> <li>3. 今回の解析で病因を同定し得なかった例について</li> </ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、小児科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				