

Whole exome sequence により本邦初の *RTEL1* 変異を同定した Hoyeraal-Hreidarsson 症候群

石村匡崇¹⁾、土居岳彦¹⁾、高田英俊¹⁾、瀧本智仁¹⁾、山元裕之¹⁾、吉田健一³⁾、小川誠司³⁾⁴⁾、
小島勢二⁵⁾、大賀正一¹⁾²⁾、原 寿郎¹⁾

- 1) 九州大学大学院医学研究院成長発達医学
2) 九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学
3) 東京大学病院 Cancer Board
4) 京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学
5) 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学

研究要旨

患児は在胎 36 週、体重 1455g で出生した男児。体重増加不良と発達遅滞があり、頭部 MRI で小脳低形成を認めた。1 歳時に *E.coli* による敗血症罹患後より汎血球減少と低グロブリン血症が進行した。骨髄は低形成髄で、Flow-FISH 法によりテロメア長の短縮を認め、先天性角化不全症の最重症型である Hoyeraal-Hreidarsson 症候群と診断した。先天性角化不全症は、これまでテロメア関連遺伝子変異により発症すると報告されているが、本症例では既知の原因遺伝子に変異は認めず、whole-exome sequence による原因遺伝子検索を行ったところ、*RTEL1* (Regulator of telomere elongation helicase 1) 遺伝子の複合ヘテロ遺伝子変異を同定した。*RTEL1* はテロメアの維持・複製、および DNA 二本鎖切断修復に関与しており、2013 年に先天性角化不全症の新規原因遺伝子として新たに報告された。本症例は本邦初の *RTEL1* 変異による Hoyeraal-Hreidarsson 症候群と考えられた。

A. 研究目的

Hoyeraal-Hreidarsson 症候群(HHS)は先天性骨髄不全症候群の 1 つであり、先天性角化不全症 (dyskeratosis congenita ; DC) の最重症型として知られる。乳児期早期に骨髄不全症を発症し、小頭症、小脳低形成、成長発達遅延、顔貌異常を認める遺伝性疾患である。これまでテロメア関連遺伝子の変異により発症すると報告されているが、まだ半数例では既知の遺伝子異常を認めず、未知の原因遺伝子が存在すると考えられる。われわれは、既知のテロメア関連遺伝子に異常を認めない HHS 男児例とその両親を対象とし、全 exon 解析(whole exome sequence)を行い、原因遺伝子探索を試みた。

B. 研究方法

[症例]

在胎 36 週 0 日、体重 1455g で出生した男児。体重増加不良と発達遅滞があり、頭部 MRI で小脳低形成を認めた。1 歳時に *Escherichia coli* による敗血症

罹患後より汎血球減少と低ガンマグロブリン血症が進行した。末梢血で B 細胞・NK 細胞数は著減していた。骨髄は低形成で、Flow-FISH 法によりテロメア長の短縮を認め、先天性角化不全症の最重症型である Hoyeraal-Hreidarsson 症候群と診断した。造血不全が進行し発熱が持続し緊急的に臍帯血移植を施行したが生着前に頭蓋内出血を発症し救命できなかった。

[遺伝子解析]

ご両親に遺伝子解析について説明を行い、同意を得て患者末梢血より DNA を抽出し、既知の原因遺伝子(*TERC*, *TERT*, *DKC1*, *NHP2*, *NOP10*, *TINF2*, *TCAB1*)および *APOLLO/IKAROS* 遺伝子に対し、サンガー法による遺伝子解析を行った。

[whole exome sequence]

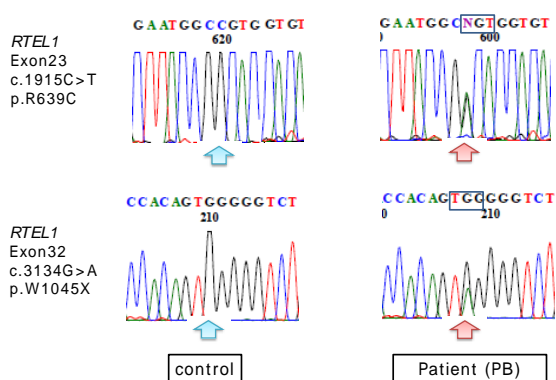
患児の毛髪および爪、また両親の末梢血より DNA を採取し、whole exome sequence を行った。

C. 研究結果

サンガー法で解析した遺伝子 (*TERC*, *TERT*, *DKC1*, *NHP2*, *NOP10*, *TINF2*, *TCAB1*, *APOLLO*, *IKAROS*) に変異を認めなかった。

Whole exome sequence では、in house SNP (正常検体で見られる SNV)、dbSNP131 で報告されている SNP、アミノ酸置換を伴わない synonymous な SNV、Mismatch 率 (SNV を call する read の割合) が 25% 以下 (in/del では 10%) で信頼度が低い SNV を除外し、患者検体で 354 の SNV/SNP または in/del を同定した。これらのうち、常染色体劣性遺伝形式をとり、テロメア関連遺伝子であるものは唯一 *RTEL1* (Regulator of telomere elongation helicase 1) 遺伝子であり、複合ヘテロ遺伝子変異 (c.1915C>T: p.Arg639Cys, c.3134G>A: p.Trp1045X) を認めた。サンガー法により確認し (図 1)、患児の両親は保因者であった。

図 1. 本症例で同定した *RTEL1* 遺伝子変異



c.1915C>T: p.Arg639Cys 変異に関して、SIFT (<http://sift.jcvi.org/>) および Poly-phen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>) による変異予想解析では、いずれも Damaging であり、同部位は種を越えて保存されている部位であった。

D. 考察とまとめ

RTEL1 はテロメアの維持・複製、および DNA 二本鎖切断修復に関与しており (Vannier JB, et al.

Cell 2012)、2013 年に先天性角化不全症の新規原因遺伝子として報告された (Ballew BJ et al. Hum Genet. 2013、Walne AJ. et al. Am J Hum Genet. 2013、Le Guen T. et al, Hum Mol Genet. 2013 など)。過去の報告ではほとんどが本症例と同様の常染色体劣性遺伝形式の HHS で表現型も類似していた (表 1)。一方で hetero 接合性変異の軽症 DC 例も報告されており、今後の症例蓄積が望まれる。HHS は骨髄不全、免疫不全が合併し予後不良の疾患である。迅速に診断し、造血幹細胞移植など適切な治療介入が必要である。

	本症例	既報告
性別	男	男:女=11:8
血族婚	-	1/12
IUGR	+	13/19
成長障害	+	13/19
小頭症	+	15/19
小脳低形成	+	16/19
発達遅滞	+	12/16
骨髄不全	+	19/19
免疫不全	+	13/18
口腔・消化器所見	+	7/19
皮膚所見	-	7/18
予後	死亡	死亡/生存=9/10

表 1. 既報告と本症例との比較

E. 研究危険情報

特になし

F. 知的財産の出願・登録状況

特になし

