

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	成育科学領域小児病態学教育研究分野 山本 洋平
指導教授氏名	照井 君典
論文審査担当者	主 査 富山 誠彦 副 査 斉藤 敦志 副 査 漆館 聡志
<p>(論文題目) Mutational analysis by targeted sequencing in 11 cases of tuberous sclerosis (結節性硬化症 11 例における原因遺伝子変異の検討)</p> <p>結節性硬化症は、過誤組織または過誤腫が発生し、全身の臓器障害が認められる。原因遺伝子として TSC1 遺伝と TSC2 遺伝子が同定されている。本研究では、臨床的に結節性硬化症と診断された症例について、原因遺伝子変異の同定を試みた。</p> <p>結節性硬化症 11 例に対し、患者血から抽出したゲノム DNA を用いて、TSC1 および TSC2 遺伝子の全翻訳領域およびその周辺の領域を PCR 法にて変異解析を行った。スプライシング異常の可能性がある変異については、RNA を用いて RT-PCR 法や直接塩基配列決定法による解析を行うとともに、ゲノム編集およびミニジーンを用いた解析を行い、変異がスプライシングに与える影響を評価した。TSC1 および TSC2 遺伝子の変異を同定できなかった症例については、4,000 種類以上の遺伝子について変異解析を行った。</p> <p>検討した症例の内訳は definite 10 例、possible 1 例の計 11 例であった。TSC1 または TSC2 遺伝子の変異は 7 例で同定された。原因遺伝子の内訳は、TSC1 変異 1 例、TSC2 変異 6 例であった。同定された TSC2 変異のうち 2 例は新規の変異であった。症例 9 に認められた新変異はスプライシング異常を引き起こす可能性があった。上述の詳細な解析を行い、pathogenic と判定した。TSC1 および TSC2 遺伝子変異を同定できなかった症例について、mTOR 系に関連する遺伝子 (AKT1, AKT2, AKT3, PTEN) に変異は認められなかった。</p> <p>今回我々は、結節性硬化症 11 例について、次世代シーケンサーを用いたターゲットシーケンスにより遺伝子解析を行い、7 例に TSC1 または TSC2 遺伝子の変異を同定した。新規の TSC2 変異を 2 症例で認め、スプライシングに異常を引き起こす可能性があると考えられた 1 例について詳細な解析を行い、新規の変異が特徴的なスプライシングの異常を引き起こすことを明らかにした。</p> <p>今回の研究では、ターゲットシーケンスによる遺伝子診断が、結節性硬化症の補助診断として有用であることを示され、学位授与に値する</p>	
公表雑誌等名	弘前医学 掲載予定