

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 氏名 池田史圭
指導教授氏名	伊藤悦朗
論文審査担当者	主 査 澤村大輔 教授 副 査 伊東 健 教授 副 査 鬼島 宏 教授
(論文題目) Exome sequencing identified <i>RPS15A</i> as a novel causative gene for Diamond-Blackfan anemia (エクソームシーケンスで同定されたダイヤモンド・ブラックファン貧血新規原因遺伝子 <i>RPS15A</i>)	
(論文審査の要旨) Diamond-Blackfan 貧血 (以下 DBA) は新生児期～乳児期に発症する先天性赤芽球癆である。今回申請者は新規の DBA 原因遺伝子を検索するために、次世代シーケンサーを用いた全エクソン解析と候補遺伝子の機能解析を行った。発端者は、貧血の家族歴のある女兒であり、3 カ月時に末梢血血液検査にて貧血と網状赤血球減少、骨髓血検査にて赤芽球系のみの著明な低形成が認められ DBA と診断された。DBA において変異が報告されている 11 遺伝子と 5q- 骨髓不全症候群に関連する <i>RPS</i> 遺伝子についてスクリーニング検査を施行したが、変異および欠失は認められなかった。そこで、全エクソン解析を施行した。その結果、 <i>RPS15A</i> 第 3 エクソンのスプライス部位にヘテロの一塩基置換 (c.213 G>A, p.K71K) が認められた。当該変異を培養細胞系に導入して解析するとその変異は、赤血球系細胞の細胞増殖を抑制し、リボソームの小サブユニットを構成する 18S rRNA の成熟を障害した。さらに <i>in vivo</i> で <i>RPS15A</i> 変異の影響をみるために、モルフォリノオリゴヌクレオチド (MO) をゼブラフィッシュの受精卵に注入し、 <i>rps15a</i> をノックダウンしたところ、赤芽球系細胞の低形成がみられた。 今回の研究で、申請者は本症の新規原因遺伝子 <i>RPS15A</i> を同定し、さらに <i>RPS15A</i> が赤血球生成に重要な機能を果たすことを証明した。以上の結果は、学位授与に値する。	
公表雑誌等名	Haematologica in press