

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 小林 明恵
指導教授氏名	照井 君典
論文審査担当者	主 査 玉井 佳子 副 査 伊東 健 副 査 大門 眞
(論文題目) Dyserythropoietic anaemia with an intronic <i>GATA1</i> splicing mutation in patients suspected to have Diamond-Blackfan anaemia (ダイヤモンドブラックファン貧血と考えられた患者における <i>GATA1</i> イントロンのスプライシング変異を伴う赤血球形成異常性貧血)	
(論文審査の要旨) ダイヤモンドブラックファン貧血 (Diamond-Blackfan anemia: DBA) は、先天性の赤芽球癆で、合併奇形や悪性腫瘍の発症率が高いことが知られている。本研究は 2019 年に報告された <i>GATA1</i> イントロン変異を伴う赤血球形成異常性貧血が、本邦で臨床的に DBA と診断されている症例中に存在していないかどうかを検索し、その家系図や遺伝形式・臨床学的特徴を検討したものである。 215 名の DBA コホート中、ターゲットシーケンス及び全エクソームシーケンスで原因遺伝子が同定されなかった 79 名 (うち男児 47 名) を対象とした。既報の <i>GATA1</i> c.871-24 を含む領域を、ゲノム DNA を用いたサンガーシーケンス法により解析し、母方従兄弟の男児 2 名に既報と同一変異 (c.871-24 C>T) を同定した。症例は、既報と同様な特徴的臨床検査成績を示し、血球形態異常を認めた。また、両者の副腎皮質ステロイド反応性が良いことも見出した。さらに詳細な聞き取り調査により、家系上流に 3 名の再生不良性貧血患者がいること、両患児の兄弟に胎児水腫の発症があることから、調査可能な家族の同変異を調査し、両患児の母親と 1 患児の妹に同変異のヘテロ接合があることを明らかにした。異常を認めた周辺のイントロンスプライシング変異をスプライスサイト予測ソフトで予測後に変異を導入した <i>GATA1</i> ミニジーンコンストラクトを BHK 細胞に導入し、RT-PCR 法で転写産物を解析し、c.871-23 A>T も原因遺伝子変異になる可能性を示した。 本研究から、DBA と臨床診断されているにもかかわらず原因遺伝子が同定されなかった男児では、 <i>GATA1</i> イントロンのスプライシング変異を伴う赤血球形成異常性貧血を示す独立した疾患概念を有する病態が存在する可能性が示唆された。本遺伝子異常を有した場合のステロイド治療の検討や、同胞の胎児水腫発症のリスク認識や高齢化に伴う再生不良性貧血/骨髄異形成症候群への進展等に留意することの重要性が示された。極めて重要な知見であり、本論文は学位授与に値する。	
公表雑誌等名	eJHaem 受理 (掲載時期未定)