

審査の結果の要旨

氏名 村田 敬

本研究は、特異的な顔貌、幅広い母指趾、低身長、精神発達遅滞を呈する先天奇形症候群であるRubinstein-Taybi症候群(RTS)の原因遺伝子である*CREB-binding protein* (CBP)遺伝子の解析、ならびにCBPのヒストンアセチルトランスフェラーゼ (HAT) 活性の異常とRTSの関係を調べるために、16例の典型的RTS患者のCBP遺伝子の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 16例のRTS患者中、6例にCBP遺伝子の異常を同定した。このうち、fluorescent *in situ* hybridization (FISH)解析では1例にCBP遺伝子の片方のアリルの微小欠損が同定され、reverse transcriptase-polymerase chain reaction single-strand conformation polymorphism (RT-PCR-SSCP)解析およびシーケンスでは、5例においてCBP遺伝子の片方のアリルの変異が同定された。症例1では、塩基4319と4320の間に2塩基の欠失があり、コドン1167にストップコドンが出現するnonsense mutationが見いだされた。症例2では、塩基4898から4908にかけて11塩基の欠失があり、コドン1361から1379にかけて異常なアミノ酸が出現し、コドン1380にストップコドンが出現するframe-shift mutationが見いだされた。症例3では、塩基5212と5213の間に"CCTCGGTCCTGCAC"の14塩基の挿入があり、コドン1466から1471にかけて異常なアミノ酸が出現し、コドン1472にストップコドンが出現するframe-shift mutationが見いだされた。症例4では、塩基5222から5223にかけて2塩基の欠失があり、コドン1469か

ら1476にかけて異常なアミノ酸が出現し、コドン1477にストップコドンが出現する frame-shift mutationが見いだされた。症例5では塩基4951のグアニン(G)がシトシン(C)に置換され、コドン1378がCGG (アルギニン) からCCG (プロリン) となる missense mutationが見いだされた。

2. 症例1から4については、HATドメインの一部を欠く短いCBPが生成されることが予想された。また、症例5で見いだされたコドン1378のアルギニンは、CBPのHATドメイン中に存在し、マウスCBP、ショウジョウバエCBP homologue、ヒトp300の間で種を超えて保存されていることがわかった。そこで症例5と同一の変異をリコンビナントCBP蛋白に導入したところ、CBPのHAT活性は失われ、かつ、CREBによる転写を促進する転写コアクチベーターとしての機能も失われていた。

以上、本論文はRTS患者のCBP遺伝子の解析から、CBPのHAT活性の喪失がRTSの原因であることを初めて明らかにした。さらに、ヒストンジアセチラーゼの投与による、RTSの新しい治療法の可能性を示した。また本論文は、HAT活性の異常により生じる疾患の存在を初めて明らかにしたという点でも、重要である。このように、本研究は疾患に於けるHAT活性の役割の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。