

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 谷ヶ崎 博

本研究は我が国における FA の遺伝学的特徴を明らかにするため、既に報告した C 群 8 家系を除く 45 家系について、*FANCA* および *FANCG* 遺伝子変異の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

FANCA 遺伝子について

- 1) 45家系中、26家系で*FANCA*の変異を見出し、45の変異アリルを同定した。うち22は新規の変異であった。
- 2) 2546delCは8 アリル (18%) で認めたが、欧米では報告されていない。一方、50%以上の変異は 'private mutation' であった。
- 3) ミスセンス変異蛋白については、MMCに対する感受性とFANCD2のユビキチン化の測定により病的変異であることを証明した。
- 4) Real time PCRはexonのコピー数を決める信頼性の高い方法であり、欠損したexonの同定に有効であった。
- 5) (4)の方法により、7 アリルにおいてlarge deletionを検出し、そのうち2 アリルで、break pointを同定した。1つは Alu-mediated recombination によるものと考えられた。

FANCG 遺伝子について

- 1) 45 家系中、10 家系で*FANCG*の変異を同定した。IVS3+1G>C と1066C>T が変異アリルの90%を占めた。
- 2) ハプロタイプ解析の結果、IVS3+1G>C を持つアリルと1066C>T を持つアリルはそれぞれ固有のハプロタイプを有し、founder変異と考えられた。
- 3) IVS3+1G>C は日本人の祖先に由来する比較的古い変異であり、1066C>T は韓国人の祖先に由来し、比較的後期に日本に伝わった変異であろうと推測された。

臨床表現型との関連

- ・我が国のG群患者では、A群患者より発症年齢が若年であり、拇指奇形および低身長割合も有意に高率であった。

本論文は最多数の日本人 FA 患者の遺伝子解析である。解析の結果、日本の FA は欧米とは大きく異なる遺伝子型から構成されていることが判明した。FA についての基礎的データに乏しかった我が国において、本研究は FA 遺伝子診断のスクリーニング法の開発や遺伝子型-表現型相関の解析の基盤として有用である。さらに臨床医に対しても、FA の診断、予後予測、治療法の選択について、欧米の解析からでは得られない重要な情報を提供するものである。

また、本論文は世界的にも単一民族で、*FANCA*と*FANCG*を対比させた初めての研究であり、この2つのFA遺伝子変異の特徴の解明に重要な貢献をなしたと考えられる。

以上より、本論文は学位の授与に値するものと考えられる。