

審査結果の要旨

氏名 馬淵 昭彦

偽性軟骨無形成症と多発性骨端異形成症は、共に骨端の異形成を特徴とする疾患群である。この二つの疾患は、重症から軽症まで多様な臨床像をとる明瞭に区分できない連続した一つの病態であると考えられている。近年、両疾患の原因遺伝子が、*COMP* (cartilage oligomeric matrix protein) 遺伝子の変異によって生じることが判明した。加えて、多発性骨端異形成症には遺伝的異質性があり、*MATN3* (matrilin-3) 遺伝子等他に 5 つの遺伝子も原因遺伝子であることが明らかにされている。しかしながら、変異の特徴や多様な臨床像との関係は未だ明確ではない。また、これら以外の診断法は未確立のままである。本研究は、*COMP* 遺伝子と *MATN3* 遺伝子の変異検出及びそれらと臨床像及び血漿中 *COMP* 濃度との関連の検討を試みたものであり、下記の結果を得ている。

COMP 遺伝子では、偽性軟骨無形成症 7 例の全例、多発性骨端異形成症では 17 例中 6 例で遺伝子変異を同定している。また変異が同定された 13 例中新規変異は 9 例であった。これらの内、スプライシングに関与する大欠失変異や停止コドンを生じるフレームシフト変異は、*COMP* 遺伝子では初めての同定例である。一方、*MATN3* 遺伝子では、多発性骨端異形成症では 17 例中 5 例で変異を同定している。*MATN3* 遺伝子では、全例が家系例でありこの内 3 例で p.T120M 変異が同定されたが、近傍マーカーも共通していることは、この変異が頻度の高い変異であることを示唆している。

次いで、*COMP* 遺伝子及び *MATN3* 遺伝子に関して臨床像と変異との関連の検討を行っている。ここでは、*COMP* 遺伝子の変異の位置が重症度の指標の一つである身長が関連していることが示唆されている。*COMP* 遺伝子の第 7CLR ドメインでの変異は、全例 - 6 S.D. 以下の高度の低身長となっている。一方、第 7CLR ドメイン以外の変異では、大欠失例以外すべて身長は - 6 S.D. 以上であった。これは、高度低身長である場合、変異が *COMP* 遺伝子第 7CLR ドメインの変異に生じやすいことを示している。

第三に、血漿中の COMP 濃度と COMP 遺伝子変異の有無との関連を検討している。その結果、COMP 遺伝子に変異がある場合、偽性軟骨無形成症、多発性骨端異形成症のいずれも正常と比べ血漿 COMP 濃度が低下していることを示した。さらに、多発性骨端異形成症において COMP 遺伝子変異の有無でみた場合でも、変異がある場合は血漿 COMP 濃度が低下することを示した。これは、特に多発性骨端異形成症で COMP 遺伝子に変異があるか否かのスクリーニングを容易にするものと考えられた。

以上、本論文は偽性軟骨無形成症と多発性骨端異形成症の遺伝子変異の検出を行いこれまで報告のなかった多様な変異を同定し、COMP 遺伝子の第 7CLR ドメインでの変異が高度低身長と関連していること、さらに血漿中の COMP 濃度と COMP 遺伝子変異の有無が関連していることを明らかにした。本研究は、効率的かつ系統的な遺伝子変異の検出法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。