

審査の結果の要旨

氏名 新谷 かおり

本研究は、低リン血症惹起作用を有し、生体内での血中リン濃度の恒常性維持に必須のホルモンである線維芽細胞増殖因子 23 と家族性高リン血症性腫瘍状石灰沈着症の発症との関連を明らかにするため、本症患者の線維芽細胞増殖因子 23 遺伝子の解析や、変異型 DNA の発現によって産生されるタンパクの分析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 本患者白血球ゲノム DNA を用いて線維芽細胞増殖因子 23 遺伝子のすべてのエクソンを PCR 法で増幅し、線維芽細胞増殖因子 23 遺伝子の全コード領域のシーケンスを、PCR 産物の直接シーケンス法により決定した。その結果、本症例はコドン 129 のセリンからフェニルアラニンへのミスセンス変異のホモ接合体であることが明らかになった。また、同様の症状を有する同胞にも同じ線維芽細胞増殖因子 23 遺伝子変異が確認された。
2. この S129F 変異が線維芽細胞増殖因子 23 タンパクに及ぼす影響を明らかにするため、S129F 変異型線維芽細胞増殖因子 23 を peak rapid cell を用いて *in vitro* で発現させ、培養液中と細胞融解液中をウエスタンブロット法で分析した。またコドン 129 のセリンの重要性を検討するために、S129A、S129T、S129W の変異型線維芽細胞増殖因子 23 を作製し、同じように *in vitro* で発現させた。その結果、S129F 変異やその他のコドン 129 のセリンの変異型では、活性のある全長型線維芽細胞増殖因子 23 の成熟の障害と分泌の低下が認められた。一方、活性のない C 端フラグメント線維芽細胞増殖因子 23 の著明な産生亢進が認められた。
3. 患者血中の線維芽細胞増殖因子 23 の濃度測定や、上記培養液中の線維芽細胞増殖因子 23 濃度の測定からも全長型線維芽細胞増殖因子 23 濃度と C 端フラグメント線維芽細胞増殖因子 23 濃度との乖離が裏付けられた。すなわち、S129F 変異によって活性のある全長型線維芽細胞増殖因子 23 の分解が亢進し相対的低値となり、高リン血症をひきおこし代償的作用により C 端フラグメント線維芽細胞増殖因子の産生が著明に亢進していると考えられた。

以上、本論文では家族性高リン血症性腫瘍状石灰沈着症患者において、これまで知られていなかった線維芽細胞増殖因子 23 の S129F 変異を報告した。また、S129F 変異が線維芽細胞増殖因子 23 タンパクに及ぼす影響を解析し、家族性高リン血症性腫瘍状石灰沈着症発症における線維芽細胞増殖因子 23 の役割を明らかにしたものであり、学位の授与に値すると思われる。