

## 審査の結果の要旨

マイ ハイ ナム

氏名 MAI HAI NAM

嚢胞性線維症 (cystic fibrosis; CF) は白色人種において頻度の高い重篤な遺伝病である。CF は全身の外分泌腺機能不全に基づく疾患であり、肺や膵臓に病変がみられるが、最も生命予後に関わるのは肺病変である。

しかしながら、東洋人種における *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene) の遺伝的多型についてはよくわかっていない。

本論文において、我々は3つの部分に分けて研究を行った。

1. *CFTR* の遺伝的多型をベトナム人において探索し、他の人種と比較した。
2. *CFTR* mRNA のスプライス変異を引き起こす TGmTn 多型と M470V 多型が、日本人における難治慢性呼吸器感染症のひとつである肺 MAC 感染症に関連するかを検討した。
3. TGmTn 多型の TG リピート数と *CFTR* mRNA のエクソン9欠失の割合との関係性を評価した。

## 研究の結果

- 1-1 ベトナム人における *CFTR* の遺伝子多型を初めて明らかにし、白色人種と比較してベトナム人では TG リピート数の長い TG12 と TG13 の頻度が非常に高い (ベトナム人 58% 対 白人 8%) ことを示した。*CFTR* 蛋白の機能低下をきたすとされる T5 を有するハプロタイプ(T5-TG12-V470) は、ベトナム人においては非常に稀ではなかった。

1-2 日本人肺 MAC 症患者において T5 の頻度は健常者集団と比較して有意に高かった ( $p=0.023$ ) ことから、おそらくは気道環境の変化や肺胞マクロファージの殺菌力の変化により、T5 アリルは肺 MAC の易感染性に関わっているのではないかと推測された。

1-3 TG リピートの機能解析により、TG リピート数がエクソン9欠失に有意に関連していることが示された。TG11 のホモ接合体においては、エクソン9を欠失する mRNA の割合は平均 16.6%であったのに対し、TG12 のホモ接合体においては平均 41.3%であった ( $p<0.0001$ )。

以上、この研究はアジア人のヒト気道上皮細胞を用いた最初の研究であり、アジア人において T5 アリルに加えて TG リピート数が長いことが気道の CFTR の機能低下をきたすという我々の仮説を支持するものであったと考えられ、学位の授与に値するものと考えられます。