［課程－２］

審査の結果の要旨

氏名　　小　川　　直　美

本研究はマルファン症候群に関する臨床像の評価およびマイクロアレイを用いた遺伝子解析法による遺伝子解析の実践を通じて下記の結果を得ている。

1. マルファン症候群は常染色体優性遺伝の遺伝病である。診断にはゲント基準が用いられ、原因遺伝子フィブリリン１の変異の存在は大基準の一つであるにも関わらず、原因遺伝子が大きく、解析に手間と時間がかかることから、遺伝子解析があまり行われていないのが現状であった。そこで、本研究では、高速・大量シーケンスを可能とするマイクロアレイ法を適用し、マルファン症候群での有用性を検討した。マルファン症候群用にマイクロアレイをデザイン・作成し、東京大学医学部附属病院におけるマルファン外来や心臓外科外来を受診した 58 家系 70 人において遺伝子解析を行い、36 家系に変異を同定し得た。そのうち 26 個が新規変異であった。変異検出率は約 69%と従来法に遜色なく、点変異を 100%の精度で同定することが可能であった。また、12688 塩基対のシークエンスを 8 人分同時に 3 日以内で行うなど、高速大量シーケンスが可能であった。変異の種類としては、特にスプライシング変異を多数同定したことは特筆に値する。また、ボーダーライン 4 名ならびに診療上の制約から臨床評価を完全に行うことができずに診断が定まっていなかった１名の合計５名において、遺伝子解析で変異が見つかったことにより、マルファン症候群の確定診断をつけることが可能であった。

　マルファン症候群患者の臨床所見については、ゲント基準の項目が検討されたが、その内、硬膜拡張や手首・親指サイン、高口蓋、萎縮線条などが高い頻度で見受けられ、これらの項目の検討を漏らさず行うことの重要性を提起したとともに、ほとんど見受けられることがなかった僧帽弁輪石灰化や、反復するヘルニアなどに関しては、診断基準としての再検討を提起する結論となった。

　遺伝子変異と表現型との関連性について検討したところ少数例ながらシステイン残基に関わる変異が水晶体亜脱臼に関連することが示された。上

記のように高速シークエンス法はマルファン症候群の遺伝子診断に有用であることが示された。

２．　血中 TGFβ1 濃度とマルファン症候群との関連性を検討したが、マルファン症候群でやや高値を示すものの、その診療マーカーとしての有用性は乏しく、マルファン症候群の病態形成における TGFβ 系の病態生理学的意義については今後、病理学的・遺伝学的見地から更に検討が必要と考えられた。

以上、本論文は日本人におけるマルファン症候群の臨床像を明らかにするとともに、新しい遺伝子解析手法であるマイクロアレイ法の有用性を示し、それを導入することにより多数の新規遺伝子変異を同定している。またマルファン症候群の病態形成に関わると考えられる TGFβの意義についても検討を行っている。本研究は欧米人とは異なる日本人におけるマルファン症候群の臨床像・遺伝要因を詳細に示し、この領域の診療における大きな進歩をもたらすものと考えられ、その貢献度は非常に大と考えられ学位の授与に値するものと考えられる。