

論文審査の要旨

報告番号	総研第 464 号	学位申請者	川野 孝文
審査委員	主査	河野 嘉文	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	小林 裕明	副査 橋口 照人
	副査	前村 公成	副査 西川 拓朗

Identification of a novel variant of the RET proto-oncogene in a novel family with Hirschsprung's disease

(特異な遺伝形式を持つ家族性ヒルシュスプルング病の遺伝子解析)

Hirschsprung's disease (以下 HSCR) は、肛門から連続性に広がる無神経節腸管を特徴とし、機能的腸閉塞を呈する先天性疾患である。原因遺伝子としてさまざまな遺伝子変異が報告されているが、すべての HSCR 症例で遺伝子変異が同定されておらず、さらなる検討が必要と考えられている。HSCR は病変の広さが S 状結腸までの Short type(以下 S-HSCR)とそれ以上の Long type に分けられる。S-HSCR は孤発性で男児に多い。しかし、すべての患者が S-HSCR で、女性にのみ発症し、3 世代にわたっている家系が 1 家系あり通常みられない遺伝形式であり、今までに報告されていない新しい変異の可能性があり遺伝子検索を行った。

方法は、末梢血より DNA を抽出した後、全エクソン領域の検索は次世代シーケンサーを用いて行った。その後、以下の 4 つの工程を用いて、候補遺伝子を同定した。(1) アミノ酸変異を伴わない遺伝子変異を除外した。(2) HSCR 発症の希少性を考慮し、病因遺伝子の変異頻度は 1%以下であると考え、1000genome project (健常人の遺伝子変異の変異頻度を世界中で調査した臨床研究) の database を用いて選別した。(3) 家系図より、優性遺伝と考え、heterogenous な遺伝子変異を選別した。(4) 罹患者とキャリアーに共通の変異で、非罹患者とは共通しない変異を選別。以上の検討工程で候補遺伝子を同定した。

その結果以下の新しい知見を得ることができた。

RET 遺伝子の変異(2765 番目のアリル C→A への変異により、RET 蛋白の 922 番目のアミノ酸 S (セリン) →Y (チロシン) へ変異)を同定し、これは今までにない報告の遺伝子変異であった。

Intron 領域の HSCR のリスクファクター遺伝子である変異 rs2435357 もこの家系において同定され、この家系においては、この 2 つの変異が HSCR の発症に関与していると考えられた。しかし、男性はキャリアーで女性にのみ発症するメカニズムは同定することができず、その解明と他の家族性 HSCR、孤発性 HSCR の原因遺伝子解析のために今後さらなる研究が必要と考えられる。

HSCR は遺伝性疾患と考えられているが、現在のところ原因遺伝子は十分に同定されていない。本研究は、特異的な遺伝形式をもつ家族性 HSCR の家系に着目し、新たな変異遺伝子を同定することができた非常に興味深い研究である。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。