

京都大学	博士（医学）	氏 名	巖 俊霞
論文題目	Combined linkage analysis and exome sequencing identifies novel genes for familial goiter（連鎖解析と全エクソン配列決定による家族性甲状腺腫に関連する新規遺伝子の同定）		
（論文内容の要旨）			
非中毒性甲状腺腫は、びまん性あるいは結節性の甲状腺の肥大に特徴付けられる疾患である。性別、ヨウ素摂取不足、喫煙などの複数の要因が甲状腺腫の発症に影響する。また、家族例、双生児例の研究から、非中毒性甲状腺腫には明らかに遺伝素因がある。しかしながら、多くの遺伝因子はいまだ明らかになっていない。本研究の目的は非中毒性甲状腺腫が集積する家族における遺伝因子を同定することである。 甲状腺腫が常染色体優性で数世代に渡って集積する3家族を対象とした。全ゲノム連鎖解析を3家族で行い、併せて各家族それぞれ2名の発症者について全エクソン配列決定を行った。連鎖解析ではLODスコアが1.5より大きい座位を、希少変異を検索する候補領域とした。一つ目の家族では4p16の領域に二つのヘテロ接合性ミスセンス変異<i>RGS12</i> p.V56Mと<i>GRPEL1</i> p.G37Dが認められ、甲状腺腫の表現型で分離し、ともに同一のハプロタイプ上に位置した。このハプロタイプは対照者150名にはなく、公開データベースにもなかった。二つ目の家族では21q22.12の領域に希少なミスセンス変異<i>CLIC6</i> p.A551Tが甲状腺腫の表現型で分離し、対照者150名にこの変異は認められなかった。三つ目の家族では4p16の領域に希少なミスセンス変異<i>WFS1</i> p. V412Aが甲状腺腫の表現型で分離し、対照者150名に1.7%のアリル頻度であった。これらのアミノ酸残基はほ乳類では高度に保存されていた。<i>WFS1</i>の変異はこれまでにバセドウ病を引き起こすことが報告されているが、他の遺伝子（<i>RGS12</i>, <i>GRPEL1</i>, <i>CLIC6</i>）は甲状腺疾患と関連づけられていない。これらの遺伝子は甲状腺で発現していた。Polyphen2やSIFTによる予測で、これらの変異はタンパク質に有害であり、家族性甲状腺腫に重要な役割があることを示唆する。 また全エクソン配列決定データから既知の甲状腺腫、先天性甲状腺機能低下症の原因遺伝子（<i>TG</i>, <i>TSHR</i>, <i>TSHB</i>, <i>SLC5A5</i>, <i>SLC26A4</i>, <i>IYD</i>, <i>TPO</i>, <i>DUOX2</i>, <i>DUOXA2</i>, <i>NKX2-1</i>, <i>FOXE1</i>, <i>PAX8</i>, <i>NKX2-5</i>）の変異を検索した。<i>TG</i>, <i>TSHR</i>, <i>NKX2-1</i>にいくつかの希少なミスセンスあるいはスプライシング部位の変異を認めたが、健常者から継承される、あるいは発症者に共有されないため、本研究の家族においては候補から除外された。しかしながら表現型を修飾する可能性は残されている。 以上のように、連鎖解析と全エクソン配列決定を組み合わせ、甲状腺腫の表現型に従って分離する<i>RGS12</i>, <i>GRPEL1</i>, <i>CLIC6</i>, <i>WFS1</i>の希少なミスセンス変異を見いだした。これらの遺伝子は家族性甲状腺腫に関連する新規遺伝子である。今後のこれらの遺伝子の機能解析により、甲状腺腫の発症、他の甲状腺疾患の機序の解明に寄与すると考えられる。			

（論文審査の結果の要旨）			
本研究では非中毒性甲状腺腫が、常染色体優性で数世代に渡って集積する家族において、全ゲノム連鎖解析を行い、併せて各家族それぞれ2名の発症者について全エクソン配列決定を行った。連鎖解析ではLODスコアが1.5以上である座位を候補領域として、希少変異を検索した。一つ目の家族では4p16の領域に二つのヘテロ接合性ミスセンス変異<i>RGS12</i> p.V56Mと<i>GRPEL1</i> p.G37Dが認められ、甲状腺腫の表現型で分離し、ともに同一のハプロタイプ上に位置し、このハプロタイプは対照者150名にはなかった。二つ目の家族では21q22.12の領域に希少なミスセンス変異<i>CLIC6</i> p.A551Tが甲状腺腫の表現型で分離し、対照者150名にこの変異は認められなかった。三つ目の家族では4p16の領域に希少なミスセンス変異<i>WFS1</i> p. V412Aが甲状腺腫の表現型で分離し、対照者150名に1.7%のアリル頻度であった。これらのアミノ酸残基はほ乳類では高度に保存されていた。またこれらの遺伝子は甲状腺で発現していた。Polyphen2 や SIFT による予測で、これらの変異はタンパク質に有害であった。また既知の甲状腺腫、先天性甲状腺機能低下症の原因遺伝子の変異を検索し、いくつかの変異を認めたが、表現型に従って分離しなかった。 以上の研究は甲状腺腫の原因遺伝子の解明に貢献し、甲状腺腫の原因解明に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成26年1月8日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			