京都大学	博士（医学）	氏　名	平　明日香
論文題目	Mutations in the gene encoding the E2 conjugating enzyme UBE2T cause Fanconi Anemia （ユビキチン結合E2酵素UBE2T遺伝子変異を原因としたファンコニ貧血の発症）		

（論文内容の要旨）

ファンコニ貧血（Fanconi anemia, FA）は先天性骨髄不全症候群の１つであり、1927年、スイスの小児科医 Guido Fanconi によって報告された劣性の小児遺伝性疾患である。本症においては、進行性の骨髄不全、急性骨髄性白血病や固形腫瘍の合併、先天奇形や不妊などの臨床症状が引き起こされる。FA には現在までに 17 の責任遺伝子が知られており、その産物である FA 蛋白群はひとつの分子ネットワーク（FA 経路）において働く。FA の本態は、内因性アルデヒド等による DNA 鎖間架橋をはじめとした DNA 損傷の修復不全から生じるゲノム不安定性と考えられる。

ユビキチン結合 E2 酵素である UBE2T は、E3 である FANCL を介して FANCD2/I 複合体をモノユビキチン化し、このことは FA 経路におけるキーとなる現象と考えられている。エクソーム解析や array comparative genomic hybridization (aCGH)解析によって、日本人ファンコニ貧血患児２名において UBE2T 遺伝子の biallelic mutation を同定した。症状からは２名とも典型的な FA 患児であった。２名は UBE2T の N 末端に位置するミスセンス変異 c.C4>G (p.Gln2Glu)を共通して持っており、細胞にはこの変異を持った UBE2T 蛋白質を発現していた。正常の UBE2T をレンチウイルスによって導入すると、FANCD2 のモノユビキチン化や DNA 損傷部位への集積、DNA 架橋剤に対する感受性、DNA 架橋剤添加後の染色体脆弱性の回復を認め、この UBE2T 変異がこれらの症例において FA 発症の原因であることがわかった。UBE2T 変異による FA 症例を FA-T と呼ぶことが HUGO Gene Nomenclature Committee によって承認された。このミスセンス変異は、In vivo においても In vitro においても、基質である FANCD2 のモノユビキチン化を障害したが、自己ユビキチン化は低下しておらず、E3 酵素 FANCL との結合を特異的に障害することを見出した。さらに、患児の細胞を用いて、UBE2T のノックダウンを行うと細胞はマイルドに紫外線処理に感受性となったが、正常 UBE2T 発現は紫外線感受性に影響をおよぼさなかった。したがって、このミスセンス変異 p.Gln2Glu は FA 経路における UBE2T 機能は低下させるが、紫外線感受性には影響がなく、separation of function mutation と考えられた。以上、本論文では、UBE2T の両アレルの変異によるファンコニ患者の新規サブグループ FA-T を同定した。

（論文審査の結果の要旨）

ファンコニ経路の E2 酵素である UBE2T は、E3 である FANCL を介して FANCD2/I 複合体をモノユビキチン化し、これは FA 経路におけるキーとなる現象である。日本人 FA 患児２名において UBE2T 遺伝子の変異を同定した。臨床症状は典型的で、N 末端に位置するミスセンス変異 c.C4>G (p.Gln2Glu)を共通して持っていた。正常の UBE2T を導入により細胞学的レベルで病的所見の回復を認め、UBE2T 変異が FA 発症の原因であることがわかった。この変異は、基質である FANCD2 のモノユビキチン化を障害したが、自己ユビキチン化は低下しておらず、FANCL との結合を特異的に障害することを見出した。さらに、UBE2T のノックダウンを行うと緩徐に紫外線処理に感受性となった。したがって、この変異 p.Gln2Glu は FA 経路における E2 機能は低下させるが、紫外線感受性には影響がなく、separation of function mutation と考えられた。

本論文では、UBE2T による FA 患者の新規サブグループ FA-T を同定した。以上の研究はファンコニ貧血と関連の DNA 損傷応答の解明に貢献し、発がん機構や幹細胞維持のメカニズム理解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 27 年 7 月 23 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