

京都大学	博士 (医学)	氏名	森美奈子
論文題目	Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients (日本人ファンconi貧血患者 117 人の原因遺伝子解析)		
(論文内容の要旨)			
<p>ファンconi貧血 (Fanconi anemia, FA) は、稀少な遺伝性骨髄不全症候群であり、日本、欧米ともに頻度は同等で、年間出生数 100 万人あたり 5~10 人程度と報告されている。これまで 22 個の原因遺伝子が同定され (<i>FANCA</i>~<i>FANCW</i>)、<i>FANCB</i>、<i>FANCR</i> 以外は常染色体劣性遺伝形式をとる。これらの遺伝子によりコードされる蛋白質は DNA 鎖間架橋の修復に参与する。この DNA 鎖間架橋修復機構の欠落による染色体不安定性を背景に FA を発症し、身体の先天異常、進行性骨髄不全、悪性腫瘍の合併を特徴とする。ただし、原因遺伝子と、その変異は多彩であり、三徴以外の臨床症状にもバリエーションが認められている。</p> <p>PCR ダイレクトシーケンス法、次世代シーケンス法、アレイ Comparative Genomic Hybridization (CGH)法など、さまざまな手法を用いて 117 人の日本人 FA 患者のゲノム解析を行い、113 人の原因遺伝子と 215 の変異アレルを同定した。全エクソンシーケンス法 (whole-exome sequencing: WES)、ターゲットシーケンス法 (targeted-seq) を取り入れることで、約 9 割の患者の原因遺伝子同定が可能であった。しかし、残りの約 1 割は、WES や targeted-seq 解析では診断困難であり、比較的大きな遺伝子欠損やプライス異常を同定可能なアレイ CGH 法や RNA シーケンス解析を行うことで原因遺伝子が同定された。</p> <p>日本人 FA の原因遺伝子として <i>FANCA</i> が 58%、<i>FANCG</i> が 25%であり、この 2 つの遺伝子で全体の 8 割以上を占め、3 番目が欧米などでは比較的まれな <i>FANCB</i>であった。原因遺伝子として最も頻度の高い <i>FANCA</i> 遺伝子における変異パターンは 55 種類と多彩であり、頻度の高い変異として <i>FANCA</i> c.2546delC が同定された。一方、<i>FANCG</i> 遺伝子における変異パターンは 7 種類と少なく、中でも c.307+1G>C と c.1066C>T の頻度が高く、この 2 つの変異で <i>FANCG</i> 原因遺伝子の 86%を占めていた。東北メガバンクの 3.5KJPNv2 データベースによると、一般日本人の 0.04%から 0.1%程度がこの 3 つの高頻度変異を保有している。FA-A 群患者は c.2546delC を含むいくつかの founder mutation に加え、<i>FANCA</i> 遺伝子の不安定性により日本人集団中にさまざまな変異が蓄積し、<i>FANCA</i> 両アレル変異によって FA を発症するものと考えられる。一方 FA-G 群患者は基本的に founder mutation を背景に発生しているものと考えられる。原因遺伝子と表現型との関連については、<i>FANCB</i>、<i>FANCI</i> を原因遺伝子とする症例では極めて重症な先天異常を有し、<i>FANCD1</i> (<i>BRCA2</i>)、<i>FANCN</i> (<i>PALB2</i>)を原因遺伝子とする症例では骨髄不全を呈さず、若年で悪性腫瘍を合併し予後不良であることが明らかとなった。</p> <p>さらに、3.5KJPNv2 データベースに基づき、日本人における病的 <i>FANCA</i> 遺伝子変異保有率を推定した。今回解析した 117 人の FA 患者から同定された 7 種類の変異も含め、全部で 66 種類の病的変異を同定した。病的アレル頻度の合計は 0.013 であり、一般日本人の 2.6%程度が病的 <i>FANCA</i> 遺伝子の保因者と推定された。</p> <p>この研究は、東アジアにおける FA 患者の原因遺伝子解析として最大規模である。欧米とは異なる日本人における原因遺伝子、その変異の特徴、頻度の低い <i>FANCB</i>、<i>D1</i>、<i>I</i>、<i>N</i></p>			

を原因遺伝子とする患者における臨床像の特徴などが明らかとなった。今回の解析結果は日本人 FA 患者における効率的な原因遺伝子解析の手順を示し、今後の診断治療の指針となるものである。

(論文審査の結果の要旨)

Fanconi 貧血 (FA) は、稀少な遺伝性骨髄不全症候群であり、これまで 22 個の原因遺伝子が同定され (*FANCA*~*FANCW*)、基本的に常染色体劣性遺伝形式をとる。FA は、身体の先天異常、骨髄不全、悪性腫瘍の合併を特徴とするが、原因遺伝子とその変異は多彩であり、臨床症状にもバリエーションが生じる。

本論文では、日本人 FA 患者 117 人のゲノム解析を行い、欧米とは異なる日本人における特徴を明らかにした。日本人 FA の原因遺伝子として *FANCA* が 58%、*FANCG* が 25%で、最も頻度の高い *FANCA* 遺伝子における変異パターンは多彩で、高頻度な変異として c.2546delC が同定された。一方、*FANCG* 遺伝子における変異パターンは少なく、2 つの変異 (c.307+1G>C と c.1066C>T) で *FANCG* 原因遺伝子の 86%を占めていた。*FANCB*、*FANCI*を原因遺伝子とする症例では極めて重症な先天異常を有し、*FANCD1*、*FANCN*を原因遺伝子とする症例では骨髄不全を呈さず、若年で悪性腫瘍を合併し予後不良であった。また、先天異常を伴わない FA は 108 例中 7 例で、原因遺伝子は 6 例が *FANCA*、1 例が *FANCG*であり、*FANCA* の変異パターンに特徴は認められなかった。以上の研究は、日本人 FA 患者における原因遺伝子と変異の特徴の解明に貢献し、今後の FA 患者の診断治療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、令和元年 6 月 6 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