

氏 名	ま ま だ み つ か ず 儘 田 光 和
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3105 号
学位授与の日付	平 成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	身 体 決 定 遺 伝 子 に つ い て の 検 討

論文調査委員 (主 査) 教 授 松 田 文 彦 教 授 小 泉 昭 夫 教 授 川 村 孝

論 文 内 容 の 要 旨

身長は遺伝因子により規定される部分が大いことは周知の事実であるが、主要な身長決定遺伝子はその多くがいまだ未知のままである。そこで本研究では身長の決定に影響を及ぼしうると考えられる遺伝子につき候補遺伝子アプローチによる検討を行った。

まず、特発性低身長症の患者を対象として FGFR3 (fibroblast growth factor receptor 3) 遺伝子との関連につき研究を行った。FGFR3は低身長を主要な症状とする軟骨無形成症や軟骨低形成症等の原因遺伝子であり、重症な変異で顕著な低身長をきたす一方で軟骨低形成症といった軽症例では正常人との判別が困難な場合もある。そこで、正常人の身長決定に寄与する可能性を考え候補遺伝子として選択したものである。解析は、臨床的に特発性低身長と診断した54人の患者に対して、FGFR3のすべてのエクソンの塩基配列を direct sequence 法にて決定する方法により行った。その結果、既知の SNP を除いて新規の遺伝子変異はみつからなかった。当該 SNP については正常身長群、高身長群と比較してその頻度に有意差はなかった。

以上の結果を受け、低身長をきたす疾患の多さに起因する関連解析実施に際しての候補遺伝子選択の困難さ、加えてそれぞれが身長決定に寄与する程度の低さが課題として挙げられた。その一方で高身長をきたす疾患は少数であることから、次なる研究として、高身長をきたす疾患から候補遺伝子を選択し検討することとした。そこで、そのような疾患の代表的なものである Marfan 症候群の原因遺伝子である FBN1 (fibrillin I) を候補遺伝子として、高身長を呈する人を対象とした関連解析を実施した。

対象はボランティアとして集められた高身長群 (>2SD) 219名、正常身長群 (-1SD ~ 1SD) 209名で、明らかな Marfan 徴候を呈するものは除外した。方法は、まず FBN1 遺伝子に関するハプロタイプブロックの同定を行い、その上でエクソン上にある SNP で主要なハプロタイプを代表するものを選択しそれらのタイピングを実施、その後 dominant model を前提として統計学的検討を行うこととした。ハプロタイプブロックの解析は、minor allele frequency が0.2以上の21個の SNP について50人の normal control のタイピングを行い、ウェブ上で入手できる解析ソフトを用いて行った。統計学的検討は Bonferroni の補正を伴う χ^2 二乗検定、及びトレンドテストにより実施した。

ハプロタイプブロック解析の結果、FBN1 領域に2つのブロックを同定した。それをもとに上記の基準に従い3つの SNP を選択し関連解析を実施した。その結果、エクソン15上にある SNP (T/C) に関して TT:TC+CC として両群間で χ^2 二乗検定を行い、C allele の有無と身長との間に有意な相関を認めた ($p=0.0061$, odds ratio 1.79)。そのほかの2つの SNP に関しては有意差を認めなかった。加えて、この結果に基づき有意差を認めた SNP について、C allele を有する数に応じて有意に身長が高くなることが両群において示された ($p<0.001$)。

これらの結果は FBN1 が身長を規定する遺伝因子の一つであることを示唆していると考えられる。

論文審査の結果の要旨

本研究では身長決定に影響を及ぼしうると考えられる遺伝子につき検討を行った。

まず、特発性低身長症の患者を対象として *FGFR3* 遺伝子との関連につき研究を行った。解析は、特発性低身長と診断した54人の患者に対して *FGFR3* の全エクソンの塩基配列を決定する方法により行った。その結果有意な遺伝子変異は見つからなかった。

以上の結果を受け、低身長をきたす疾患からの候補遺伝子選択は困難であると考えた。その一方で高身長をきたす疾患は少数であることから、次に代表的な高身長をきたす疾患である Marfan 症候群の原因遺伝子である *FBN1* を候補遺伝子とした相関解析を実施した。

対象は高身長群219名、正常身長群209名。方法は、まずハプロタイプブロックの同定を行い、その上で相関解析に用いる SNP を選択しタイピングを実施した。ハプロタイプ解析により2ブロックを同定し、それをもとに3 SNP を選択し相関解析を実施。その結果、エクソン15上にある SNP (T/C) に関して身長との間に有意な相関を認めた ($p=0.0061$)。加えて、当該有意差を認めた SNP について、C allele を有する数に応じて有意に身長が高くなることが両群において示された ($p<0.001$)。

これらの結果は *FBN1* が身長を規定する遺伝因子の一つであることを示唆している。

以上の研究は身長決定に影響を及ぼす遺伝子の解明に貢献し、身長予測や低身長の診断治療につながり得る点で評価に値する。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19年2月20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。