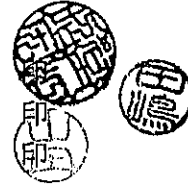


論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 甲第2471号 氏名 奥村 亜希子
論文審査担当者 主査 谷内江昭宏
副査 田嶋 敦
山田 正仁



学位請求論文

題 名 Development of a practical *NF1* genetic testing method through the pilot analysis of five Japanese families with neurofibromatosis type 1
掲載雑誌名 Brain and Development
平成 27 年掲載予定

神経線維腫症 1 型 (以下 NF1) は 3000 人に 1 人認める常染色体優性遺伝疾患である。多発性カフェオレ斑、虹彩小結節、皮膚神経線維腫を主徴とし、症状・重症度は多様である。疾患責任遺伝子 *NF1* は細胞分化・増殖に関連する Ras や mTOR 系を抑制するため、がん抑制遺伝子と考えられている。*NF1* に変異の hot spot がなく、偽遺伝子が多数存在し、変異が多様なため、現在でも NF1 の遺伝子診断は困難である。そこで我々は、単純で効率的な *NF1* 変異スクリーニング法を確立するため、日本人 NF1 患者 5 家系を解析した。

NF1 変異スクリーニングは、ヘテロ 2 本鎖 DNA 作成後に酵素切断を行って変異を検出する独自の方法 (CHIPS) で DNA レベル解析を、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) で RNA レベル解析を行った。両者で異常がない場合には、DNA マイクロアレイ法により大欠失の検出、切断点の特定を行った。

家系 1 ではナンセンス変異が、家系 2 ではスプライスドナー部位の変異が同定された。家系 3 では一塩基置換が同定され、ミスセンス変異と予想されたが、RNA 解析でこの変異によるスプライス異常からナンセンス変異を引き起こすことが判明した。残りの 2 家系では 1 型大欠失と 1 型と 2 型を融合した新規の大欠失が確認された。以上から *NF1* 変異の解釈には DNA と RNA 双方での解析が必要であり、CHIPS と RT-PCR を組み合わせることで *NF1* の点突然変異を効果的にスクリーニングできることが証明された。また、日本人では *NF1* の大欠失の頻度が欧米より高く、特異な切断点を持つ大欠失がみられる可能性が示唆された。そして今回の解析では NF1 での遺伝型・表現型の相関が明確ではなかった。

NF1 は mTOR 阻害剤による治療が始まりつつあるが、早期診断が困難な症例も多く、遺伝子検査の需要は高まっている。今後、本研究で確立した *NF1* スクリーニング法で症例の解析を積み重ね、日本人での *NF1* 変異の特性・分布を明らかにしていく必要がある。

以上、本研究は解析困難とされていた *NF1* で DNA・RNA 双方での解析が不可欠であること、さらに変異に民族特異性が存在する可能性を示した。これらの成果は *NF1* 変異解析・NF1 治療介入に寄与する重要な知見であると評価され、本研究は学位に値する労作であると判断された。