

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号
------	-------	---

氏 名 大平 晃也

論 文 題 目

F9 mRNA splicing aberration due to a deep Intronic structural variation in a patient with moderate hemophilia B

(中等症血友病患者に認められるイントロン深部の構造的変異による
*F9 mRNA*のスプライシング異常)

論文審査担当者

主 査	名古屋大学教授	佐藤 光夫
	名古屋大学教授	早川 文彦
	名古屋大学准教授	平山 正昭

論文審査の結果の要旨

血友病 B とは血液凝固第 IX 因子 (FIX) 遺伝子 (*F9*) の異常に起因する FIX の量的・質的異常による遺伝性出血性疾患である。*F9* は X 染色体長腕末端側に存在する 8 つのエクソンと 7 つのイントロンを持つ全長 33.5 kb の遺伝子であり、2.8 kb の mRNA に転写される。これまで血友病 B 症例では *F9* のエクソン領域において 1000 を超える遺伝子異常が報告されているが、イントロン深部(エクソン・イントロン境界から 100 塩基以上離れた領域)における遺伝子異常はほとんど報告されていない。本研究では、血友病 B 中等症の症状を示しながら *F9* のエクソン領域に遺伝子変異を認めなかった症例に対し詳細な遺伝子解析を実施し、*F9* イントロン 1 深部に新規遺伝子異常を同定した。さらに Exon-trap 解析により、その遺伝子異常が *F9* mRNA のスプライシングの異常を引き起こすことを明らかにした。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. *F9* イントロン 1 深部に 28-bp の欠失と 476-bp の挿入 (HNRNPA1 遺伝子エクソン 12 由来) を伴う新規構造的変異を同定した。
2. 挿入された配列内部にスプライシングにおいてエクソンと認識されうる配列が含まれており、この配列がエクソン (偽エクソン) となるような異常スプライシングが実際に細胞内で起きていることを Exon-trap 解析により明らかにした。
3. 血友病 B の責任遺伝子変異と考えられるイントロン深部遺伝子異常を初めて報告した (血友病 A やデュシェンヌ型筋ジストロフィなどでは既に報告がある)。

本研究は、血友病 B の発症機序の理解と、イントロン深部遺伝子異常による疾患発症機序の理解に重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医療技術学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※第	号	氏名	大平 晃也
試験担当者	主査 名古屋大学教授		名古屋大学准教授	名古屋大学教授
	佐藤 光夫		平山 正昭	 早川 文彦 
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 血友病Bでよく認められるF9遺伝子変異の種類と血友病発症の機序について 2. 本症例の患者検体を追加採取できるとしてスプライシング異常を確認する方法について。人においてF9 mRNAを発現する組織、臓器をふまえて回答すること 3. 最近の血友病治療の問題点について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、医療技術学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				