

別紙 1-1

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 早野 聡

論 文 題 目

Frequent intragenic microdeletions of elastin in familial supravalvular aortic stenosis

(家族性大動脈弁上狭窄症において遺伝子内微小欠失の頻度は高い)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

碓氷 尊考 

名古屋大学教授

委員

室原 豊明 

名古屋大学教授

委員

古森 公浩 

名古屋大学教授

指導教授

高橋 義行 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

本研究は、稀な先天性心疾患である大動脈弁上狭窄症 (SVAS; Supravalvular aortic stenosis) を家族性に発症した 7 家系に対して、全エクソーム解析を用いた遺伝子解析を実施して、Elastin 遺伝子 (*ELN*) において、3 家系で病的な新規点変異、3 家系で新規微小欠失を同定した。SVAS は 7q11.23 の微小欠失を原因とする Williams-Beuren 症候群 (WBS) に合併することが知られているが、本研究は WBS の特徴が無いが、FISH 法で 7q11.23 微小欠失が否定された症例を対象とした。これらの結果により、従来原因不明とされてきた本症の約半数の原因が、*ELN* の微小欠失であることが示唆された。また SVAS の遺伝子検査にあたっては、サンガー法による変異の解析のみならず、MLPA 法や array-CGH 法などを用いて *ELN* 内の微小欠失を検索することが必要であることが示された。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. *ELN* 変異によって、なぜ大動脈弁上に限局した狭窄が生じるのかという疑問については、血行動態的ストレスが疑われるが、証明されていない。*ELN* ノックアウトマウスの検討では、狭窄病変は胎生期において既に生じており、これは組織培養でも起こることから、血行動態的ストレスだけでは説明が困難である。
2. エラスチン線維は大血管に最も多く含まれるため、大血管は *ELN* 変異の影響を受けやすいと考えられる。*ELN* 変異によって全身組織に病変を生じる疾患として、皮膚弛緩症などの症状を起こす Cutis Laxa という疾患が存在するが、この殆どの症例で *ELN* の 3' 末端にミスセンス変異が認められる。一方で WBS や家族性 SVAS などの知見から、SVAS の原因は *ELN* の haploinsufficiency である可能性が高いと考えられている。*ELN* 変異が蛋白質に与える影響によって、表現型が異なる可能性がある。
3. 本研究では *ELN* 変異と SVAS 発症はほぼ完全な共分離を示したが、SVAS の重症度には家系内でも大きな個体差を認めた。SVAS は出生後に進行する場合があるため、無症候の *ELN* 変異保有者は、フォローアップ中に SVAS を発症する可能性がある。

本研究は、大動脈弁上狭窄症の遺伝学的背景について、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	※ 甲 第	号	氏 名	早野 聡
試験担当者	主査	碓氷章 	副査 ₁	室原豊明 
	副査 ₂	志村公浩 	指導教授	高橋義行 
(試験の結果の要旨)				
<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. Elastin遺伝子変異によって大動脈弁上に限局した狭窄を生じるメカニズムについて 2. Elastin遺伝子変異が大血管のみに病変を引き起こし、全身に問題を生じない理由について 3. Elastin遺伝子変異を有しながら発症しない家族がいる理由について <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、小児科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>				