

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	乙 第 1272 号	氏 名	山 口 智 美
論文審査担当者	主 査 桑 原 宏 一 郎 副 査 中 沢 洋 三 ・ 松 田 和 之 ・ 才 津 浩 智		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>遺伝性結合組織疾患である血管型エーラス・ダンロス症候群 (vascular Ehlers–Danlos syndrome ; vEDS) は III 型コラーゲン遺伝子 <i>COL3A1</i> の病的バリエントに基づく常染色体顕性遺伝疾患であり、動脈病変 (瘤、解離、破裂)、臓器破裂などの致命的な合併症を生じる。正確な診断に基づく早期介入が患者の生命予後・QOL 向上に寄与する。病的バリエントの多くはトリプルヘリカルドメインにおけるグリシン残基 (Gly) の置換を伴うミスセンスバリエントあるいはインフレームの欠失をもたらすスプライスバリエントで、優性阻害効果を呈する。一方、ナンセンスバリエントなどによりハプロ不全を呈する場合は軽症化する。山口は、vEDS を含む遺伝性結合組織疾患に対する最適な次世代シーケンス解析システムを構築し、これを用いて vEDS 患者の分子遺伝学的・臨床的特徴について検討した。</p> <p>その結果、以下の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) <i>COL3A1</i> バリエントは、vEDS 疑い 101 名のうち、33 名 (32.7%) に検出された。また、他の遺伝性結合組織疾患 (ロイス・ディーツ症候群およびあるいは家族性胸部大動脈瘤・解離) の臨床診断を受けた 2 名においても検出された。</li><li>2) 計 35 名 (病理解剖検体で解析した患者 2 名を含む) のうち、トリプルヘリカルドメインの Gly 置換を伴うミスセンスバリエントを 20 名 (57.1%) に、非 Gly 置換を伴うミスセンスバリエントを 1 名に、スプライスバリエントを 8 名に、ナンセンスバリエントを 3 名に、インフレーム欠失を 2 名に、複数エクソンの欠失を 1 名に検出した。</li><li>3) ナンセンスバリエント 3 名のうち、1 名は軽症であったが、残りの 2 名は vEDS に典型的な症状を示した。</li><li>4) 非 Gly 置換を伴うミスセンスバリエント 1 名は vEDS に典型的な症状を示したが、バリエント評価のガイドラインによれば VUS (病的意義不明) であった。培養皮膚線維芽細胞からの III 型コラーゲン産生量は軽度低下であり、皮膚電顕病理におけるコラーゲン細線維サイズの不均一性も Gly 置換を伴う典型例に比べて軽度であった。</li></ol> <p>本解析システムは、塩基置換、小挿入欠失、複数エクソンの欠失重複の検出を可能とする (病理解剖検体にも対応) 包括的な遺伝子スクリーニング法であり、本患者シリーズはアジアにおける過去最大規模のものである。軽症化することが報告されているハプロ不全患者間でも重症度に差があることや、非 Gly 置換などに対しては臨床、分子、生化学、病理学などを含む包括的なアプローチの必要性が示された。以上より、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			