

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 9 号		
所 属	保健学専攻 医療生命科学分野 医療生命科学領域	氏 名	竹澤 由夏
学位論文題目	siRNA down-regulation of FGA mRNA in HepG2 cells demonstrated that heterozygous abnormality of the A α -chain gene does not affect the plasma fibrinogen level (siRNAを用いたHepG2細胞のFGA mRNA発現抑制実験は、フィブリノゲンA α 鎖遺伝子のヘテロ型異常では血漿フィブリノゲン濃度を低下させないことを明らかにした)		
論文審査担当者	主 査 石田 文宏 副 査 寺田 克 , 奥村 伸生		
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>竹澤はフィブリノゲン (Fbg) が血漿中にほとんど検出できない無Fbg血症患者2例を経験した。遺伝子解析の結果1例はAα鎖遺伝子 (FGA) のホモ型、もう1例はFGAの複合ヘテロ型の異常であった。何れの症例もmRNA産生量が低下する遺伝子異常であった。しかし2例の患者の両親はヘテロ型遺伝子異常を有するにも関わらず、血漿Fbg量は正常であった。本学位論文はFGAヘテロ型遺伝子異常者ではmRNA産生量が半減してもFbg蛋白量は半減しないという仮説を立て、実証した研究の報告である。</p> <p>はじめにヒト正常肝細胞由来RNAとFbg産生肝細胞株であるHepG2細胞のFbg遺伝子 (FGA、FGB、FGG) mRNA量をreal-time RT-PCR法により定量した。その結果、ヒト正常肝細胞では、FGA-とFGB-mRNA量はほぼ等しく、FGG-mRNA量の2倍発現していた。一方、HepG2細胞では、FGA-mRNA量はFGG-mRNA量の2倍、FGB-mRNA量の4倍発現していた。</p> <p>次に3種のmRNAに作用するsiRNAをHepG2細胞に別々に導入して、各mRNA発現量を一過性に抑制し、30時間後にmRNA量とFbg分泌量を測定した。siRNAを1.0~2.0nM添加しFGA-mRNA量が46.3\pm4.4%に減少した時に、Fbg量が77.7\pm7.1%であったのに対して、FGB-mRNA量が53.8\pm1.6%に減少した時のFbg量は48.7\pm3.8%、FGG-mRNA量が45.2\pm1.3%に減少した時のFbg量は56.7\pm3.0%であり、FGAにおいてFbg量が有意に高値であった ($p < 0.05$)。すなわち、FGAではmRNA量が約50%程度に減少してもFbg量の減少は20%程度にとどまることが明らかになり、仮説を見事に立証した。</p> <p>さらに、ナンセンス変異などの原因により正常量のmRNAが産生されないヘテロ患者のFbg測定値を文献検索したところ、150 mg/dl以下症例はFGAで6.3%、FGBで50%、FGGで91.7%であった。一方、他の原因によりmRNAが減少しない患者における150 mg/dl以下症例は、FGAで85.7%、FGBで82.4%、FGGで97.8%であった。このような頻度の大きな相違は、竹澤の実験結果を裏付けるものであった。</p> <p>公開学位審査会は平成25年9月11日に主査・副査のほか3名の出席のもとで行われた。審査会の冒頭に「竹澤由夏」に本研究の概略を述べさせた後に、主査・副査から別紙様式第8号のような質疑を行い、応答は概ね適切であることを確認し、本研究の科学的意義とその説明に関して十分な知識を有しているものと評価した。</p> <p>以上、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>			