

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

秦 ひろか

主論文の題目
および

掲載・審査委員名

題目 原因不明胎児異常の網羅的遺伝子配列解析技術による遺伝学的診断の有用性の検討

掲載誌 聖マリアンナ医科大学雑誌 2013; 41: 187-194

主査 山本 仁

副査 北川 博昭

副査 熊井 俊夫

[論文の要旨・価値]

本研究は、これまで遺伝因子の関与が強く推定されるが遺伝学的解析が困難と考えられてきた胎児異常症例に対し、DNA マイクロアレイや次世代シーケンサー等の先進的なゲノム解析手法を系統的に用い、その有用性と問題点につき検討したものである。**方法・対象**：2012年から2013年に分娩に至った原因不明の発育および形態異常を呈した胎児4例を対象に網羅的一塩基多型解析および次世代シーケンサー(HiSeq1000, Illumina社、米国)による全エクソン配列解析を行った。羊水細胞、死産児の体液、臍帯血、両親の末梢血からゲノムDNAを抽出し、DNA マイクロアレイ技術により網羅的に取得した一塩基多型情報を利用し染色体構造解析を行った。その後、染色体構造に特段の異常を認めなかった3症例に対し全エクソン解析を行った。また、両親の全エクソン配列も解析し、標準配列情報と比較して異なる一塩基置換、微小な欠失や挿入も抽出した。さらに、想定される疾患の遺伝様式や発症頻度および遺伝子機能への影響を考慮し病因候補変異の絞り込みを行った。**結果**：4例中の2例で原因と考えられる遺伝学的異常を同定した。その内の1例は21番染色体トリソミー、他の1例はタナトフォリック骨異形成患者で fibroblast growth factor receptor (FGFR)3 遺伝子にミスセンス変異を同定した。また、残りの2例には、未知の微細構造異常や遺伝子変異が観察された。**考察**：一塩基多型アレイによる染色体構造変異解析は、細胞遺伝学的手法と比較し培養不要で高解像度の分析が可能であるため流死産検体にも応用可能であった。この手法を駆使することにより新たな病型分類や疾患概念の提唱、病因と病態の解明につながることを示唆される臨床的に価値のある研究と考えられた。

[審査概要]

審査は、平成26年1月21日に主査、副査および7名の陪席者のもとで行われた。最初にPCを用いた約20分間の論文発表の後、約40分間の質疑応答が行われた。質問の内容は、①知り得た情報を両親にどのように伝えるのかなどの倫理的な配慮に関するもの、②羊水からどのようにDNAを抽出したのか、③測定機器、測定費用との費用対効果、④この方法を次にどう生かしていくのか、など多岐に渡っていたが、概ね適切な回答が得られた。英語読解力に関しては、参考文献の一つの要旨を和訳することで評価したが十分な読解力があると判断された。以上のことより申請者、秦ひろか君は、学位授与に値すると判断した。

(最終) 試験結果の要旨

[研究能力・学識等]

1) 専門的知識

本研究を実施するに至った専門領域、関連領域の知識、研究背景、当該研究の意義と位置づけについて十分な知識を有している。

2) 研究能力

研究の立案から実施、結果の分析、考察に至るまで申請者自身が主体的に行っており、今後も独自で研究を進める能力があると判断された。

3) 発表能力

PCを用いた発表は分かり易く、十分な研究発表能力を有していると判断された。

4) 研究意欲

今回の研究で不足している点、今後の研究の方向性について良く理解している。そして、更に本研究を発展させたいとの積極的な抱負も述べ、研究に対する意欲は十分に認められた。

5) 態度・人柄

発表と質疑に対する応答を通して、謙虚で誠実な人柄がうかがわれた。礼儀正しく、学位授与に値する人物と判断された。