

論文内容要旨

論文題目

先天性中枢性低換気症候群 (congenital central hypoventilation syndrome) における PHOX2B 遺伝子のポリアラニン伸長機構の解明

責任講座： 小児科学講座

氏名： 荒井 博子

【内容要旨】 (1,200 字以内)

先天性中枢性低換気症候群 (congenital central hypoventilation syndrome: CCHS) は、呼吸中枢の先天的な異常により、睡眠中に低換気をきたす疾患である。CCHS はポリアラニン病の一つで、転写調節因子である *PHOX2B* の 20 ポリアラニン鎖における 5~13 アラニンの伸長 (25~33 ポリアラニン) 変異が主因であり、ごく少数例に点変異が検出される。また、ポリアラニン鎖の伸長変異のほとんどは *de novo* の変異であり、この伸長機構については、明らかにされていない。

CCHS における *PHOX2B* のポリアラニン伸長機構を明らかにするために、アラニン伸長変異を有する 39 症例 (伸長の内訳は、25 ポリアラニン変異 7 名、26 ポリアラニン変異 13 名、27 ポリアラニン変異 14 名、30, 31, 32 ポリアラニン変異各々 1 名、33 ポリアラニン変異 2 名) および 25 症例の両親を対象とし、*PHOX2B* の 6 つの SNPs と 3 つの DIPs を解析し、ハプロタイプ解析を行った。

結果は、25 家系中 8 家系 (約 30%) が由来について informative であり、伸長変異はすべて父親由来であった。この 8 家系中 6 家系 (約 25%) では、さらに伸長機構について informative であり、すべて不等姉妹染色分体交換によることが確認された。39 症例を解析し、最も頻度の高い 27 ポリアラニン変異アレルでは、rs17884724:A>C が高頻度 (71%) に検出された。一方、野生型の 20 ポリアラニンでは、10% しか検出されない。*de novo* の伸長変異は全て父親由来であるが、CCHS 症例の出生には、父親の年齢効果は確認されなかった。

de novo のポリアラニン伸長変異は精子形成時の不等姉妹染色分体交換により生ずることが明らかにされたが、他の多くの遺伝子変異や染色体異常も、同様に精子形成時に変異が新生することが知られており、精子形成時に作用する複製・修復機構が卵子形成時と異なることが予測される。また、27 ポリアラニン変異を生成しうる 2 つの姉妹染色分体の整列では、rs17884724:A>C 多型により、ミスマッチ配列が少なくなることが予測される。このことから、*de novo* のアラニン伸長変異は不等姉妹染色分体交換により生成されるものと考えられる。以上の研究から、CCHS における *PHOX2B* のポリアラニン鎖の伸長変異は、主に精子形成時の不等姉妹染色分体交換により生成されるものと考えられる。

平成 22 年 1 月 15 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名: 荒井 博子

論文題目: 先天性中枢性低換気症候群 (congenital central hypoventilation syndrome) における
PHOX2B 遺伝子のポリアラニン伸長機構の解明

審査委員: 主審査委員

中島 修

Ⓔ

副審査委員

久保田 功

Ⓔ

副審査委員

石井 邦明

Ⓔ

審査終了日: 平成 22 年 1 月 14 日

【論文審査結果要旨】

荒井博子氏は、本邦における先天性中枢性低換気症候群 (CCHS) 患者で、PHOX2B 遺伝子のポリアラニン伸長変異を有する 39 症例に対して、詳細な遺伝子解析を、うち 25 症例については、患者両親のハプロタイプ解析を行い、主に以下の 3 点を明らかにした。

1. PHOX2B 遺伝子伸長変異は、解析した全例で、父親由来と確認または推定され、母親由来とされる同変異は認められなかった。さらに、解析した全例が de novo に父親の精子形成過程において生じたと推定された。
2. ハプロタイプおよびシーケンス解析から、PHOX2B 遺伝子伸長変異は相同染色体間での不等交差によるのではなく、全例で姉妹染色分体間での不等交差により生じたと推定された。
3. CCHS 発症に対する、父親の年齢効果は、著明には認められなかった。

以上の解析結果から、荒井氏は CCHS における PHOX2B ポリアラニン伸長の主要な機構は、精子形成時の不等姉妹染色分体交換によるものと結論した。

7Ala 伸長が認められる 27Ala alleles の占める割合が極めて高いハプロタイプにおいて、推定される不等交差部のミスマッチが、当該ハプロタイプでは、他のハプロタイプとくらべて 1カ所減ることが確認され、不等交差が起こりやすいことが推定された。この事実からも、PHOX2B ポリアラニン伸長が不等姉妹染色分体交換により誘起されることが支持されている。また、荒井氏は、父親の年齢効果が顕著には認められないこと、および母親由来の変異が認められないことから、細胞分裂回数に依存しない、精子形成に特有の機構が、PHOX2B 遺伝子における不等交差に関連している可能性を指摘した。

本研究は、先行研究が、PHOX2B ポリアラニン伸長変異が父親由来だけでなく母親由来もあると報告したのに対し、先行研究よりも実験的に精確を期する手法をとった上で、本研究での全解析例においては父親由来の変異しか認められないことを示した。PHOX2B ポリアラニン伸長変異の主要なメカニズムが精子形成時の不等姉妹染色分体交換であることが本研究により明確に示されたことは、今後の PHOX2B ポリアラニン伸長の分子メカニズム研究にとっても、大変意義深いと考えられる。

以上から、主・副審査委員は、本研究は学位授与に値すると判断した。

(1, 200字以内)