

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 安田 怜

主論文 1編

Towards genomic database of Alexander disease to identify variations modifying disease phenotype.

Scientific Reports. 9: 14763, 2019

審査結果の要旨

アレキサンダー病 (Alexander disease; AxD) は glial fibrillary acidic protein (GFAP) 遺伝子変異による極めて稀な遺伝性神経変性疾患である。AxD は神経症候と画像所見に基づいて大脳優位型、延髄脊髄優位型、中間型の3病型に分類される。大脳優位型と比較し、延髄脊髄型、中間型 AxD では幅広い発症年齢を呈し、GFAP 変異のホットスポットは認められないため、GFAP 変異以外に表現型の多様性を修飾する因子の存在が考慮されてきた。近年、単一遺伝子疾患において、ゲノムワイド関連解析を用いて表現型の多様性に関連する遺伝子座が報告されてきたが、AxD では報告がなく疾患表現型修飾遺伝子は未解明である。

申請者は、発症年齢に関連する疾患修飾遺伝子を明らかにするために、延髄脊髄優位型、中間型 AxD 患者について関連解析を行った。対象は本学で遺伝子検査を行い、GFAP へテロ変異を認めた発端者である 31 例の延髄脊髄優位型または中間型 AxD 患者である。GFAP 変異の違いによる発症年齢への影響を調整するため、GFAP 変異は変異効果予測ツールである PROVEAN を用いて "Neutral" または "Deleterious" に分類した。全エクソームシーケンス (whole exome-sequencing; WES) と DNA マイクロアレイ解析によりゲノムデータを取得し、発症年齢を目的変数、GFAP 変異効果予測を共変数として、各バリエーションについてロジスティック回帰分析による関連解析を行った。次いで AxD 病態生理との関連が報告されている 33 の候補遺伝子に注目した。延髄脊髄優位型、中間型 AxD の発症年齢は幅広く (5-72 歳)、10-30 歳代と 60 歳前後をピークとする二峰性であった。GFAP 変異効果予測は 9 例で Neutral, 22 例で Deleterious を呈し、発症年齢に有意差を認めた (Neutral 58.0 ± 8.8 歳, Deleterious 38.9 ± 8.8 歳, $p < 0.01$)。発症年齢に関する関連解析では WES で 46 バリエーション、マイクロアレイ解析で 645 SNPs が $p < 0.01$ を示したが、ゲノムワイドレベルにおける有意水準には至らなかった。AxD 病態に関連する候補遺伝子の解析では GAN, SLC1A2, CASP3, HDACs, PI3K のバリエーションに $p < 0.05$ の関連が示された。GAN は GFAP 蛋白分解, SLC1A2 はグルタミン酸毒性, CASP3 はアストロサイトの viability, HDACs と PI3K は GFAP 発現調節との関連が報告されている。今回の研究は AxD を含む超稀少単一遺伝子疾患のゲノムワイド解析としては世界で最初の報告で、発症年齢に関連する複数の遺伝子を同定した。

以上が本論文の要旨であるが、AxD の疾患表現型修飾遺伝子を同定するためのゲノムデータベースの構築に向けて基盤となる点で、医学上価値ある研究と認める。

令和元年 11 月 21 日

| | | | |
|------|----|-------|---|
| 審査委員 | 教授 | 黒田 純也 | ㊦ |
| 審査委員 | 教授 | 外園 千恵 | ㊦ |
| 審査委員 | 教授 | 細井 創 | ㊦ |