

氏名(生年月日)	八 木 寿 人
本 籍	
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与の番号	甲第 395 号
学位授与の日付	平成 17 年 3 月 18 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 (医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	Role on <i>TBX1</i> in human del22q11.2 syndrome (22q11.2 欠失症候群における <i>TBX1</i> の役割)
主論文公表誌	Lancet 第 362 巻 第 9393 号 1366-1373 頁 2003 年
論文審査委員	(主査) 教授 岡野 光夫 (副査) 教授 笠貫 宏, 高桑 雄一

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

22q11.2 欠失症候群は DiGeorge 症候群 (DGS), 円錐動脈幹異常顔貌症候群 (CAFS), 軟口蓋心臓顔貌症候群 (VCFS) を含み, 共通の染色体 22q11.2 の半接合体部分欠失を有する隣接遺伝子症候群であり, 新生児約 4,000~5,000 人に 1 人の割合で生まれる. この症候群は 3Mb の染色体微小欠失, 全例に認められる異常顔貌 (CAF) と心奇形, 胸腺低形成, 口蓋裂, 低カルシウム血症などで特徴づけられる. 3Mb の欠失領域には少なくとも 30 個の遺伝子が存在することが知られているが, これらの遺伝子と表現型との関係は未だに明らかになっていない.

近年ノックアウトマウス等の解析により *Tbx1* 遺伝子が 22q11.2 欠失症候群の主な表現型を引き起こす疾患候補遺伝子として考えられているが, ヒトにおいては多くの試みにもかかわらず未だ明らかになっていない. そこで欠失を認めない CAFS および CAF を伴う DGS の患者において *TBX1* 遺伝子の遺伝子解析を行い, *TBX1* 遺伝子が 22q11.2 欠失症候群の主症状の疾患遺伝子であるかどうかを検討する.

〔対象および方法〕

典型的な表現型を呈する CAFS, または CAF を伴った DGS の患者ならびにその家族の同意のもとに採血を行い, リンパ球細胞株の作製およびゲノム DNA を抽出し解析を行った. 欠失の有無を調べるために, 染色体 22q11.2 欠失領域内外の 10 個の probe を用いて fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 法を行った. 欠失の認められなかった患者に対して *TBX1* 遺伝子の遺伝子解析を行った.

〔結果〕

235 例の CAFS, または CAF を伴った DGS の患者のうち 225 例 (96%) に 1.5Mb から 3Mb の欠失を認めたが, 残りの 10 例については 22q11.2 領域の微小欠失は認められなかった. 欠失の認められなかった 10 家系, 13 例において *TBX1* 遺伝子の遺伝子解析を行った結果, 1 家族例を含む 3 家系 5 例に変異を認めた. その内訳は孤発例の DGS 患者 1 例, 孤発例の CAFS/VCFS 患者 1 例, 家族例の CAFS/VCFS 患者 3 例であった. また, 今回認められた変異は健常者 555 例 (1110 染色体) においては認められなかった ($p < 0.0001$).

〔考察〕

我々の結果は *TBX1* 遺伝子の変異が 22q11.2 欠失症候群の 5 つの主症状, CAF, 心奇形, 胸腺低形成, 口蓋裂, 低カルシウム血症を引き起こしうることを示している. ヒトにおいてこのことを初めて同定することができた理由には, 症例的的確な絞り込みがあげられると思われる. また, 同一変異をもつ家族例の検討により, 胎児期における環境因子や他の遺伝子がそれらの表現型の重篤度に関与することが考えられる.

〔結論〕

TBX1 遺伝子は 22q11.2 欠失症候群の最も主要な遺伝的決定因子である.

論文審査の要旨

22q11.2 欠失症候群が臨床的に報告されてから現在まで約 40 年間、その疾患遺伝子は同定されていなかった。本症候群は染色体 22q11.2 の半接合体部分欠失を有する隣接遺伝子症候群であるが、本論文により欠失領域内に存在する 30 個以上の遺伝子の中から主要な疾患遺伝子として *TBX1* が同定され、*TBX1* の変異により本症候群における主症状全てが引き起こされうことを示した。30 個以上の遺伝子欠失と *TBX1* の遺伝子欠失がほぼ同様の表現型を示すということは、*TBX1* 遺伝子とその関連遺伝子の機能解析によって本症候群の病態を解明できると思われる。

また、本症候群における顔貌診断がいかに重要であるかということの世界に知らしめた。これまでに諸外国から数十件の問い合わせや解析依頼があり、共同研究も進行している。今後 *TBX1* 遺伝子の機能解析により、本症候群の病態解明ならびに新しい治療法の確立が期待される。