

論文審査の結果の要旨

氏名：田 村 豪 良

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Long-read sequence analysis for clustered genomic copy number aberrations revealed architectures of intricately intertwined rearrangements

（ロングリード解析による集簇したコピー数異常を呈した染色体の複雑構造異常の解明）

審査委員：（主 査） 教授 中 山 智 祥

（副 査） 教授 中 嶋 秀 人 教授 石 原 寿 光

教授 浅 井 聰

〔目的〕本研究の目的は、染色体同腕に集簇し、縦列した2か所のコピー数異常を認める染色体構造異常を詳細に解析し、それらの構造異常が形成された機序を明らかにすることである。

〔対象と方法〕生下時から染色体同腕に集簇し縦列したコピー数異常がある染色体構造異常を認める神経発達障害の小児4名を対象とし、マイクロアレイ染色体検査、全ゲノムのロングリードシーケンシング、Sanger シーケンシングを実施して個々のコピー数異常を詳細な塩基配列レベルまで解読した。

本研究は日本大学医学部附属板橋病院臨床研究倫理審査委員会および東京女子医科大学倫理審査委員会の承認を得て行われた。

〔結果〕症例1, 2は検出されたコピー数異常は欠失のみであり離断接続点は microhomology または平滑末端で接続されており、染色体再構成が非相同末端結合（non-homologous end joining: NHEJ）を介して起こったことを示唆し、chromothripsis によって起こったと結論付けた。症例3, 4は検出されたコピー数異常は重複領域が逆位となっており、特に症例3の領域は非アレル間相同組換え（non-allelic homologous recombination: NAHR）を好発部位と指摘する報告もあったが、この2例の離断接続点は参照配列にない塩基配列の挿入や平滑断端で構成されていたため、ポリメラーゼ θ を介する atypical chromoagenesis に起因するとの報告から考慮し、これらはより特異的な alternative NHEJ を介して構造異常が惹起されたものと考えられた。

〔考察〕特殊なコピー数異常が検出された場合、逆位を含めたより複雑な構造異常が認められることがある。これらの構造異常によって遺伝子自体の離断、欠失、融合などのコピー数異常に起因した機序だけでなく、遺伝子発現調節領域に影響を与える可能性があり、罹患者の表現型における一因となる可能性がある。より特殊なコピー数異常が検出された場合、複雑な構造異常が存在する可能性を考慮する必要がある。

〔結論〕このように本論文はコピー数異常がある染色体構造異常の機序を検討し、4例の複雑染色体構造異常を一塩基単位で同定することに成功した。縦列した2か所のコピー数異常はいずれも単純な構造としては存在せず、逆位を含む複雑な構造異常の一部となっていた。

本研究は国際ジャーナル（American Journal of Medical Genetics; Impact factor 3.659）に掲載されており学術的・臨床的意義は高く、医学・社会に貢献すると思われる。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

令和6年2月28日