

FGFR1 analyses in four patients with hypogonadotropic hypogonadism with split-hand/foot malformation: Implications for the promoter region

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2018-05-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 大高, 幸之助 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3353

論文審査の結果の要旨

FGFR1 (fibroblast growth factor receptor 1) のヘテロ接合性機能低下型変異は、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 (HH)、無嗅症/嗅覚低下症を伴う HH、裂手裂足症を伴う HH 等の様々な常染色体優性遺伝性疾患の原因として知られており、裂手裂足症を伴う HH のおよそ 90% で *FGFR1* 変異が同定される。申請者らは、裂手裂足症を伴う HH の 4 症例の原因変異の同定を目指して、直接塩基配列決定による *FGFR1* 変異解析と multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 法による *FGFR1* 遺伝子座のコピー数解析を行った。

直接塩基配列決定により、2 症例でミスセンス変異 (c.289G>A, p.[G97S]; c.2331G>C, p.[R744T])、1 症例でスプライス部位の変異 (c.1663+1G>T) を同定した。2 つのミスセンス変異は、FGF8 反応性のオステオカルシンプロモーターを用いたルシフェラーゼ解析で機能低下型変異であることを確認した。また、スプライス部位の変異により、エクソン 12 がスキップする変異転写産物が生成されることを、白血球 mRNA を用いた解析で明らかにした。残りの 1 症例では、非コードエクソン 1 を含む微小欠失を同定し、正常 *FGFR1* mRNA の発現量が対照者の約半分に低下していること、*Alu* 配列を介した non-allelic homologous recombination で生じた 8,312 bp の欠失であることを明らかにした。更に、この欠失内の転写開始部位を含む 414 bp にプロモーター構成要素が存在することを、ルシフェラーゼ解析で明らかにした。この微小欠失は、HH を呈する母親でも認められた。

これらの解析により、4 症例における原因変異と変異が引き起こす異常を明らかにしただけでなく、非コード領域を解析することの重要性を示した点を審査委員会では高く評価した。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 才津 浩智

副査 蓑島 伸生

副査 佐々木 茂和