

## 学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称            博士（医 学）            氏名 高 橋 有 美

|       |    |    |           |
|-------|----|----|-----------|
|       | 主査 | 教授 | 田 中 伸 哉   |
| 審査担当者 | 副査 | 教授 | 福 田 諭     |
|       | 副査 | 教授 | 有 賀 正     |
|       | 副査 | 教授 | 石 田 晋     |
|       | 副査 | 教授 | 佐 々 木 秀 直 |

日本人 X 染色体連鎖精神遅滞における SLC9A6 遺伝子変異の意義及び役割

申請者は X 染色体連鎖精神遅滞(XMR)のうち、*SLC9A6* 遺伝子変異の意義を検討した。Angelman 症候群(AS)疑いの男児 22 例のうち 1 例で一塩基欠失によるフレームシフト変異を同定した。この変異は alternative splicing による 2 種類の転写産物のうち variant 1 のみで認めた。RT-PCR、定量的リアルタイム PCR、Western blotting で発現量低下を認め機能喪失型変異であることを証明した。variant 2 は mRNA の発現量は増加したが蛋白は発現しなかった。この患者は AS に臨床的に酷似し、重症度はこれまでの報告例と同等だった。非特異的 XMR 疑い家系 104 例に本変異は同定されなかった。

石田教授より variant 2 の増加の機序、variant 2 の蓄積による発症の可能性、モデルマウスの有無に関して質問があった。佐々木教授から、膜電位の変化と他の組織への影響、NHE6 蛋白の 2 種類の isoform の意義の質問があった。福田教授から、全身で発現する蛋白が精神遅滞を来す理由、変異のある家族への説明について意見を求められた。ユビキチン化との関連を含めた生化学的な研究について質問があった。田中教授からは、この検体を用いた大規模な精神遅滞の研究の有無、抗体を用いた病理組織学的な新しい知見の有無に関して質問があった。Western blotting で重合体が多いことを指摘された。有賀教授から、2 種類の isoform に関する知見はあるか、母の X 染色体不活化、対象の絞り込みについて質問があった。申請者はいずれにも妥当に回答した。

本研究は、AS 疑い男児 1 例に *SLC9A6* 遺伝子変異を同定し機能喪失型変異であることを証明し、転写産物の生体内での意義に示唆を与えたとして高く評価され、今後は XMR やシナプス形成の研究モデルとして期待される。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。