

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 中村 明枝

審査担当者	主査	教授	水上 尚典
	副査	教授	有賀 正
	副査	教授	清水 宏
	副査	教授	野々村 克也

学位論文題名

Molecular Genetics Analyses of the Cause of Hypocalcemia and Hypercalcemia
(カルシウム異常をきたす疾患の分子遺伝学的解析)

本研究は、カルシウム異常症の原因となる、GATA3 遺伝子異常による HDR 症候群、カルシウム感知受容体 (以下 CASR) 異常による常染色体優性低カルシウム血症 (以下 ADH)、家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症 (以下 FHH) について、患者より変異を同定し、*in vitro* にて変異体の機能解析を行ったものである。CASR では、アロステリックモデュレーターによる変異受容体の効果について検討し、将来的な治療薬としての発展性を検討した。

審査において、副査清水教授より、c. 1063de1C において、NMD (nonsense-mediated mRNA decay) が起こる可能性について、また、CASR の機能喪失型変異をヘテロ接合性に有する症例の頻度について質問、指摘があった。また、副査有賀教授より、HDR 症候群における免疫異常の合併について、副甲状腺や内耳の構造異常に対する画像などでの検討について質問があった。また、副査野々村教授から、CASR のカルシウム結合によりシグナル伝達の活性は本当に同時に同程度におきるのかという質問を受けた。主査水上教授からは、FHH や NSHPT 症例における臨床症状について、今後のアロステリックモデュレーター研究の必要性についての質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は自身の研究結果や過去の報告を引用して、おおむね妥当な回答をした。

本研究は、HDR 症候群での新たな臨床所見の合併の可能性について、また、Mueller 管形成における GATA3 の関与の可能性について言及している。また、カルシウム感知受容体の機能解析は、今後、受容体のシグナル伝達の機序解明に重要であり、アロステリックモデュレーターの変異受容体の機能変化の成果は、CASR 異常症の新たな治療法として期待される。

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。