

(様式 17)

## 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 今 雅史

主査 教授 近藤 亨  
審査担当者 副査 教授 篠原 信雄  
副査 准教授 矢部 一郎  
副査 教授 佐藤 典弘

### 学 位 論 文 題 名

非症候性尿道下裂の分子基盤の解明に関する研究：

次世代シーケンサーおよび、比較ゲノムハイブリダイゼーションを用いた、全既知遺伝子  
変異解析および、ゲノムコピー数解析

(Studies on molecular basis of non-syndromic hypospadias:

Systematic mutation screening and genome-wide copy-number analysis using next-generation  
sequencing and comparative genomic hybridization)

尿道下裂は、陰茎腹側の発達に異常があり、外尿道口が陰茎先端まで延長せず、陰茎腹側や陰囊、若しくは会陰部に開口する先天疾患で、46,XY disorder of sex development (DSD)の比較的一般的な表現型である。非症候性尿道下裂は多因子疾患と知られ、その原因と考えられる遺伝子について解析されてはいたが、全発現遺伝子を対象とした網羅的な解析は行われていなかった。申請者は、次世代シーケンサーと CGH アレイ法を用いて、62人の患者の染色体の遺伝子変異(単一、複数、コピー数異常)と疾患の程度との関連を検討し、非症候性尿道下裂の10%以上が単一遺伝子変異もしくは染色体微細構造異常に起因することを始めて明らかにした。加えて、軽度の尿道下裂患者においても単一遺伝子変異の存在を確認した。更に、本症の発症には、monoallelic 変異、biallelic 変異、oligogenic 変異の全ての関与を見出した。本研究結果は、非症候性尿道下裂の原因因子について全発現遺伝子を対象に網羅的に解析した結果であり、本疾患の原因探索のために重要な情報を供するものである。

審査にあたり副査の矢部准教授から選択した25遺伝子の理由、in silico 解析結果の意味、遺伝子変化と疾患の重症度との関係について質問があった。副査の佐藤教授からは、ホルモンとの因果関係、症例数を増やす必要性、実際の治療方法について質問があった。副査の篠原教授からは、本疾患は遺伝と環境要因のどちらが大きな要因となっているのか、2つの遺伝子異常の重要性についての質問があった。最後に、主査の近藤教授から、RNA seqによる定量実験、変異スクリーニングに5'&3'UTRの解析を省く理由、遺伝子名が確定していない遺伝子についてアミノ酸配列から推測されるタンパク質の機能、Y染色体が融合することにより異常となる遺伝子に変化があるのかの質問があった。申請者はこれらの質問に対して自らの研究結果や先行研究の研究結果に基づいて概ね妥当な回答を行った。

審査員一同はこれらの成果を評価し、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)の学位を受ける資格を有すると判定した。