

論文審査の結果の要旨

報告番号	博(医歯薬)甲第 732 号	氏名	Nan Jia
学位審査委員	主 査	植田 弘師	
	副 査	武田 弘資	
	副 査	李 桃生	
論文審査の結果の要旨			
1 研究目的の評価			
<p>DNA 修復機構の一つであるヌクレオチド除去修復機構 (NER) 欠損性遺伝性疾患として、色素性乾皮症 (XP) やコケイン症候群 (CS) が知られている。これらの疾患は、修復 DNA 合成 (UDS) あるいは RNA 合成回復 (RRS) として知られる NER 活性を測定する方法を用いることにより診断される。本研究において、既存の修復活性測定方法の改善に取り組み、これを応用する事で、正確な臨床診断と新規 NER 関連因子探索を目指している。新たに確立した方法を用いて、責任遺伝子未知の NER 欠損性疾患疑い症例を解析することにより得られる結果は、新規疾患責任遺伝子の同定につながる他、新規原因変異の分子機能解析を進める事で、詳細な NER 機構の解明及び疾患発症のメカニズム解明につながると期待される事から、本研究の目的は十分に妥当である。</p>			
2 研究手法に関する評価			
<p>既知の NER 活性測定法を応用した上で、EdU を指標とした UDS 試験、EU を指標とした RRS 試験、EdU を指標とした紫外線感受性試験、及びウイルス相補性試験の一連の技法を用いた臨床診断スキームの確立を行っており、簡便性、客観性、迅速性へ十分に配慮して実施している。また、汎用性を高めるために、血球細胞での測定方法や、様々な DNA 損傷物質に対する感受性試験の構築等にも取り組んでおり、臨床診断と責任遺伝子探索法確立の方向性として、極めて妥当な方法で実施している。</p>			
3 解析・考察の評価			
<p>責任遺伝子未知の NER 異常性疾患疑い症例に関して、NER 活性を調査した結果、XP 症 3 例のうち 1 例は日本人 XP 症例において変異頻度が高い POLH 遺伝子のスプライス変異を認め、XP-V と診断した。一方、CS 症 16 例における解析で、合計 17 種類の変異を CS の責任遺伝子である CSA/CSB 遺伝子に同定した。そのうち、合計 9 種類の変異は、これまでに報告のない新規の変異であった。また、CSB 変異は、CSB タンパク質の ATPase 活性及び DNA との結合に重要である helicase motifs に存在した。CSB の TC-NER における詳細な役割は、まだ明らかにされていないため、本研究の成果をもとに、より詳細な機能解析を進めることで、helicase motifs の働きや CS 疾患発症の分子メカニズム解明に繋がると期待されることから、本研究は高く評価できる。</p> <p>以上のように、本論文において、責任遺伝子未知の DNA 修復異常性疾患疑い症例を対象とした疾患発症の分子メカニズム解明に大いに貢献すると期待され、審査委員は全員一致で博士 (薬学) の学位に値するものと判断した。</p>			