

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 新田 孟徳

〔題名〕

β -thalassemiaの原因となった新規のKLF1変異 (c.947 G>A)

〔要旨〕

β -Thalassemia は β -globin 鎖の産生低下によって起こる遺伝性疾患で、殆どが β -globin 遺伝子の点突然変異や数塩基の挿入/欠失が原因である。我々は、血液生化学データ及び Hb スクリーニングの結果から軽症型 β -Thalassemia が疑われたが、 β -globin 遺伝子自身に異常がない日本人症例に遭遇した。そこで β -globin 遺伝子の発現に強く関連する *Erythroid Kruppel-Like Factor (KLF1)* 遺伝子に焦点を絞り解析を行ったところ、新規の変異 *KLF1* c.947 G>A, p.C316Y が認められた。この変異は KLF1 の 2nd zinc finger motif の C₂H₂ 構造形成に関わる 2 番目のシステインにあたる。KLF1 の 3 つの zinc finger motif のうち中央の 1 つの機能欠失により、 β -globin 遺伝子 promoter(CACCC box)への結合能に影響を及ぼしたことが推測された。

様々な発現実験の結果、この KLF1 変異が β -globin 遺伝子発現を 7%まで低下させることが判明した。さらに、KLF1 変異ヘテロ接合体では β -globin 遺伝子発現が 70%に低下するという実験結果は、患者の臨床症状(軽症型 β -Thalassemia)を説明できるデータであった。また、次世代シーケンサーを用いた全 exome 解析の結果、本症例において KLF1 c.947 G>A のみが β -Thalassemia 発症に関連する遺伝子変異であることが明らかになった。

本研究によって新規*KLF1*変異(c.947 G>A)が β -globin遺伝子発現低下を引き起こすことが証明された。 β -Thalassemiaが原因遺伝子の β -globin遺伝子異常ではなく、発現調節因子である*KLF1*変異によって引き起こされることを報告したものはこれまでなく、本報が第一報目となる。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名が欧文の場合は、和訳を () 書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1421 号	氏 名	新田 孟徳
論文審査担当者	主査教授 徳田 信子		
	副査教授 岡野 こずえ		
	副査教授 山城 安啓		
学位論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
β-thalassemia の原因となった新規の KLF1 変異 (c.947G>A)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
A New Kruppel-like Factor 1 mutation (c.947 G>A or p.C316Y) in Humans Causes β-Thalassemia Minor (人において新規 KLF1 変異(c.947 G>A or p.C316Y) は軽症型 βサラセミアを引き起こす)			
掲載雑誌名 Hemoglobin (DOI: 10.3109/03630269.2015.1008702) (2015 年 掲載予定)			
(論文審査の要旨)			
<p>本学位論文は、β-globin 遺伝子に異常がない軽症型 β-Thalassemia 患者において、新規の変異である KLF1 c.947G>A, p.C316Y が β-thalassemia 発症の原因になったことを明らかにした。β-thalassemia の主な原因は β-globin 遺伝子の変異または数塩基の挿入/欠失であるが、本例では β-globin 遺伝子に変異・欠失はなく正常であった。そこで、著者らは β-globin 遺伝子発現調節タンパクである KLF1 に焦点を絞って解析を行い、dual-luciferase reporter assay や次世代シーケンサーを用いた全 exon 解析の結果、KLF1 c.947G>A, p.C316Y のみが患者において β-thalassemia 発症に関わっていることを突き止めた。また、本 KLF1 変異が引き起こす β-globin 発現の低下レベルと、患者の示す表現型が結びついていることを述べ、in vivo と in vitro の結果が一致していることを示している。</p>			
本論文の新規性			
<ol style="list-style-type: none"> 1. 新規変異 KLF1 c.947G>A, p.C316Y を発見し、この変異が β-globin 遺伝子の発現低下を示していることを dual-luciferase reporter assay などを行い、徹底的に解析をしている(データがそろっている)。 2. 次世代シーケンサーを用いて、whole exome 解析を行うことで、網羅的に遺伝子変異を検索しており、その結果 KLF1 c.947G>A, p.C316Y のみが患者において β-Thalassemia 発症に関与していることを証明している。 3. β-Thalassemia が β-globin 遺伝子自身の変異ではなく、その遺伝子発現調節タンパクである KLF1 変異によって引き起こされた例はこれまでなく本報が第一報目である。 			
関連論文は国際誌に受理されており、博士後期課程の学位論文として十分な評価ができる。			

備考 審査の要旨は800字以内とすること。