

審査の結果の要旨

氏名 池上 政周

本研究はがん抑制遺伝子であり DNA 二本鎖切断修復能をもつ *BRCA2* 遺伝子のバリエーションの機能を明らかにするため、*BRCA2* 欠損大腸癌細胞株である DLD1 *BRCA2* (-/-) に piggyBac トランスポゾンを用いて *BRCA2* バリエントを導入し、poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) 阻害薬への薬剤感受性を評価する実験系によって得られた結果に基づき、ベイズ階層混合正規分布を用いてバリエントの病的意義推定を行う新規機能解析法の開発を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. DLD1 *BRCA2* (-/-) 細胞株に piggyBac トランスポゾンを用いて 20 種類の *BRCA2* バリエントを導入した。1 細胞に平均 10 コピーの cDNA が導入され、mRNA の発現量は生理的な範囲であった。*BRCA2* タンパク発現量にバリエント間でのばらつきはなかった。*BRCA2* 変異体を導入した細胞は、そのバリエントの機能に応じて PARP 阻害薬への感受性が変化した。一度の実験で数百種類のバリエントの機能解析を可能とする実験手法である MANO-B 法を構築し、全 244 種類の *BRCA2* バリエントの機能を解析した。ベイズ階層混合正規分布モデルを用いて推定したバリエントの機能は、米国臨床遺伝・ゲノム学会のガイドラインに基づき判定した病的意義と一致しており、信頼性がある手法であることを示した。186 種類の病的意義不明バリエントの機能解析の結果、新たに良性バリエントを 126 種類、病的バリエントを 37 種類同定した。

2. MANO-B 法の臨床応用例として、新規バリエントに対する迅速な病的意義判定システムである Accurate BRCA Companion Diagnostic (ABCD) テストを構築した。小スケールの実験系で MANO-B 法を行い、既に実施した実験結果とベイズ推定によって結果を統合する簡便な手法であり、5 週間で病的意義を判定することができた。4 バリエントという限られた数ではあるが、大規模な MANO-B 法での解析と一致する実験結果を得た。

以上、本論文は *BRCA2* バリエントの新規機能解析法を開発し、163 種類のバリエントの病的意義を明らかにした。本研究は *BRCA2* に関する遺伝学的検査やクリニカルシーケンスに基づく個別化医療の実現に重要な貢献をなすと考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。