

## 【別紙 2】

### 審査の結果の要旨

氏名 磯島 豪

本研究は原因不明であった **Kenny-Caffey** 症候群 (**KCS**) 2 型の原因を明らかにするために、日本全国から報告症例の検体を収集し、エクソームシーケンスを行い、*de novo* 変異による原因疾患を同定するパイプラインを新たに構築して、原因遺伝子の同定を試みたものであり下記の結果を得ている。

1. 日本全国の臨床的に診断された **KCS** 4 症例の検体を収集して、**KCS1** 型の原因遺伝子である *TBCE* 遺伝子の翻訳領域をサンガー法でシーケンスを行い **KCS1** 型であることを否定して **KCS2** 型であることを明らかにした。
2. 収集した 4 家系の中から 3 家系のトリオ検体 (両親と患児) を用いたエクソームシーケンスを行い、原因の可能性のある非同義性の変異を、それぞれの家系に 11,024 個、10,828 個、11,020 個同定した。
3. 本研究のために構築した *de novo* 変異による原因疾患を同定するパイプラインを用いてフィルタリングを行い、それぞれの家系に 5 個、5 個、6 個の候補遺伝子を抽出した。
4. 抽出した候補遺伝子の中で、3 つの家系に共通している遺伝子として、*FAM111A* 遺伝子を同定した。
5. エクソームシーケンスを行った患児 3 人についてサンガー法にシーケンスを行い、3 人とも *FAM111A* 遺伝子に全く同じ **R569H** を同定した。さらに患児の家族には *FAM111A* 遺伝子の翻訳領域には変異が無いことを確認した。
6. 残りの 1 症例についてもサンガー法にて *FAM111A* 遺伝子解析を行ったところ、全く同じ **R569H** を同定し、**KCS2** 型の原因遺伝子が *FAM111A* 遺伝子であることを明らかにした。
7. 健常日本人 50 人をサンガー法で *FAM111A* 遺伝子解析を行い、**R569H** が多型ではなく変異である可能性を高いことを示した。
8. リアルタイム法を用いた白血球における *FAM111A* 遺伝子 mRNA の発現解析では、健常コントロール、患児、家族に発現の差は認めなかった。

以上、本論文は原因不明であった **KCS2** 型の原因遺伝子について、日本全国から報告症例を蓄積して、3 家系のトリオ検体を用いてエクソームシーケンスを行い、新たに構築した原因遺伝子同定のためのパイプラインを用いて、原因候補遺伝子を抽出して、他の症

例で候補遺伝子の変異を調べることで、KCS2 型の原因遺伝子が *FAM111A* であることを明らかにした。さらに、すべての症例において同じ R569H の変異を同定したことにより、R569H が KCS2 型のホットスポットであることを明らかにした。FAM111A の機能は現在のところ明らかではないが、KCS2 型は、均整のとれた低身長、副甲状腺機能低下症が特徴であることから、骨の成長や副甲状腺の発生や維持に重要な役割を果たすと考えられる。今後の骨成長のメカニズムの解明や副甲状腺の発生の研究に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。