

審査の結果の要旨

氏名 田村 麻由子

本研究は希少な遺伝性疾患であるビタミンD依存性くる病Ⅱ型（HVDRR）において実際の臨床症例を提示し、特異な遺伝様式についての解析、およびビタミンD受容体（VDR）遺伝子変異の機能解析を通して、疾患病態に対する分子細胞生物学的追究をこころみたるものであり、下記の結果を得ている。

1. 世界的にごく希少である劣性遺伝性疾患のHVDRRについて、8名の患者を見出した。またこの8名および両親につきVDR遺伝子解析を行い、3つの新規変異と2つの既報変異を同定した。
2. 上記のうち特異な遺伝様式を示した家系につき、SNP解析、STR解析を行い、母由来片親性ダイソミー（UPD）であることが疑われたことから、患者、父、母について全ゲノムSNPアレイ解析を行った。これにより12番染色体全長性母由来UPDであることを証明し、これによりHVDRRを発症したことを示した。
3. 同患者につき、SNPアレイを用いた正確なUPDの診断により両親に対して次子の発症率について正確な遺伝カウンセリングを行うことができた。さらにVDR遺伝子解析の結果から、一般的なHVDRRの治療法であるアルファカルシドール大量投与では効果が期待できないことがわかり、カルシウム投与に切り替え、臨床所見の改善を得た。このように、分子生物学的な解析により、正しい遺伝カウンセリング、効果的な治療法への変更が可能となった。
4. 臨床所見と*in silico*解析の結果との間に乖離のあった例における新規変異S360Pについて、複数の既報変異と比較しながらVDRの機能解析を行った。VDR転写活性化能解析にて、他の変異と同様に転写活性化能が低下しており、同変異が疾患原因であることを示した。さらにリガンド結合能、コファクターやRXR α との相互作用能、核移行能について、すべて極めて低下していることがわかり、リガンド結合領域のミスセンスとしては、これまでにない広範囲な障害を起こすことを示した。

以上、本論文は、HVDRRの臨床症例においてVDR遺伝子変異を新たに同定し、その特殊な遺伝様式の解明、さらにVDR機能解析を行うことで同疾患の病態に対して新しい知見を加えるものとなった。また、臨床的知見と分子細胞生物学的知見とをリンクさせ、基礎実験にて得られた知見を臨床に還元するものであった。これは、VDRを中心とするビタミンDシグナルのメカニズムに基づいて、骨疾患の病態解明に対する知見を深める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。