

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Analysis of genetic mutations related to TGF /BMP signaling in children and adults with pulmonary arterial hypertension
別タイトル	成人および小児PAHにおけるTGF 経路関連疾患遺伝子の解析
作成者(著者)	小島, 泰子
公開者	東邦大学
発行日	2016.04
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨. 62.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：澁谷和俊 / タイトル：Analysis of genetic mutations related to TGF /BMP signaling in children and adults with pulmonary arterial hypertension /著者：Yasuko Kojima, Masaki Shintani, Tomotaka Nakayama, Yoshiyuki Furutani, Tsutomu Saji, Toshio Nakanishi /掲載誌：Toho Journal of Medicine /巻号・発行年等：1(2):23-31, 2015 /
著者版フラグ	none
報告番号	32661乙第2851号
学位授与年月日	2016.4.25
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	<a href="https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD05492521">https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD05492521</a>

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

小島泰子より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2699 号

学位申請者 : 小 島 やす 子

学位審査論文: Analysis of genetic mutations related to TGF- $\beta$ /BMP signaling in children and adults with pulmonary arterial hypertension

(成人および小児 PAH における TGF- $\beta$  経路関連疾患遺伝子の解析)

著 者 : Yasuko Kojima, Masaki Shintani, Tomotaka Nakayama, Yoshiyuki Furutani, Tsutomu Saji, Toshio Nakanishi

公 表 誌 : Toho Journal of Medicine 1 (2) : 23-31, 2015

論文内容の要旨 :

背景: 肺動脈性高血圧 (PAH) は肺血管抵抗の上昇と右心不全を特徴とする血管疾患であり、疾患遺伝子として形質転換成長因子 TGF- $\beta$  経路に属する *BMPR2*、*ENG* 及び *ALK1* 遺伝子が知られている。以前の研究で我々は小児 PAH57 例で *BMPR2* 変異 18 例、*ALK1* 変異 7 例を同定した。いずれも変異を認めなかった症例を対象として更に同経路の *ENG*、*SMAD1*、*SMAD2*、*SMAD3*、*SMAD4*、*SMAD5*、*SMAD6*、*SMAD7*、*SMAD8*、*ALK3*、*ALK6* 遺伝子を解析し、*SMAD8* 変異 1 例、*ALK6* 変異 2 例を同定した。今回我々は PAH と TGF- $\beta$ /BMP 経路の相関を成人および小児例に拡大し調べた。

方法: 成人 PAH21 例に *BMPR2*、*ALK1*、*ENG*、*SMAD8*、*ALK6* 遺伝子のスクリーニングをし、変異を認めなかった症例について *SMAD1*、*SMAD2*、*SMAD3*、*SMAD4*、*SMAD5*、*SMAD6*、*SMAD7*、*ALK2*、*ALK3*、*ALK4*、*ALK5*、*ALK7* 遺伝子を追加解析した。一方以前我々が行った小児 PAH 研究において *BMPR2*、*ALK1*、*ALK3*、*ALK6*、*ENG*、*SMAD1*、*SMAD2*、*SMAD3*、*SMAD4*、*SMAD5*、*SMAD6*、*SMAD7*、*SMAD8* 遺伝子に変異を認めなかった 29 例を対象に *ALK2*、*ALK4*、*ALK5*、*ALK7* 遺伝子を解析した。

結果: 成人 PAH21 例において *BMPR2* 変異 9 例、*ALK1* 変異 1 例を同定した。いずれも変異のない 11 例を対象として行った追加解析では遺伝子変異を同定できなかった。また以前のスクリーニングで変異を認めなかった小児 PAH 29 例は、追加解析で遺伝子変異を同定できなかった。小児例では *BMPR2* 遺伝子変異を 57 例中 18 例 (31.6%) 認めており、今回 21 例中 9 例同定した成人例

の方が1.4倍多かった。一方でALK1 遺伝子変異は小児例で57例中7例(12.3%)同定しており、今回21例中1例同定した成人例よりも2.6倍多かった。

結論：本研究では、*BMPR2*と*ALK1* 遺伝子の変異を同定したが、他の遺伝子は、IPAHの成人におけるTGF- $\beta$  経路に属する遺伝子変異は同定されなかった。このような解析を繰り返してきたが、IPAHの約半数の症例は遺伝子変異が同定されていない。近年ではWntやNotchなどTGF- $\beta$  経路以外のクロストークする別経路にも注目が集まっている。我々は*Notch3* 遺伝子の変異を2例同定した。また最近では全ゲノム解析の技術を用いて、caveolin-1 (*CAV1*)、potassium channel subfamily K, member 3 (*KCNK3*)、eukaryotic initiation factor 2 alpha kinase 4 (*EIF2AK4*) などPAHの新規疾患関連遺伝子が発見されている。今後このような更なる拡大解析が、PAH疾患遺伝子の同定と臨床応用に重要なアプローチとなるだろう。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2699 号	氏 名	小 島 泰 子
学位審査担当者	主 査	澁 谷 和 俊
	副 査	本 間 栄
	副 査	盛 田 俊 介
	副 査	関 根 孝 司
	副 査	伊 豫 田 明
<p>学位審査論文の審査結果の要旨 :</p> <p>平成 28 年 2 月 9 日 (火) 16 : 00-17:00 医学部第 2 セミナー室にて、5 名の審査者の出席の下 (書面による事前審査者 1 名を含む) で学位審査が行われた。</p> <p>研究概要 : 特発性肺動脈性肺高血圧 (IPAH) の病態解明と新規治療法開発の一助として、成人例と小児例と病態関連候補遺伝子の変異について比較・検討した。成人例 21 例に対して <i>BMPR2</i>、<i>ALK1</i>、<i>ENG</i>、<i>SMAD8</i>、<i>ALK6</i> の遺伝子変異を検索し、変異を認めなかった 11 症例に対して <i>SMAD1</i>、<i>SMAD2</i>、<i>SMAD3</i>、<i>SMAD4</i>、<i>SMAD5</i>、<i>SMAD6</i>、<i>SMAD7</i>、<i>ALK2</i>、<i>ALK3</i>、<i>ALK4</i>、<i>ALK5</i>、<i>ALK7</i> 遺伝子の変異を検討した。また小児例 57 例に対して <i>BMPR2</i>、<i>ALK1</i>、<i>ALK3</i>、<i>ALK6</i>、<i>ENG</i>、<i>SMAD1</i>、<i>SMAD2</i>、<i>SMAD3</i>、<i>SMAD4</i>、<i>SMAD5</i>、<i>SMAD6</i>、<i>SMAD7</i>、<i>SMAD8</i> 遺伝子に変異を認めなかった 29 例 (先行研究により抽出) を対象に <i>ALK2</i>、<i>ALK4</i>、<i>ALK5</i>、<i>ALK7</i> 遺伝子を解析した。この結果、成人例 21 例中 9 例に <i>BMPR2</i> 変異、1 例に <i>ALK1</i> 変異を認めた。いずれにも変異が認められなかった成人例 11 例では、その他の 12 の遺伝子にも異常は検出されなかった。先行研究にて 13 の遺伝子に異常の認められなかった小児 IPAH 29 例では、本研究で行った <i>ALK2</i>、<i>ALK4</i>、<i>ALK5</i>、<i>ALK7</i> の遺伝子に異常は認められなかった。即ち、本研究では、<i>BMPR2</i> と <i>ALK1</i> 遺伝子の変異を同定したが、他の TGF-<math>\beta</math> 経路に属する新規の遺伝子変異は検出されなかった。また、成人例は小児例に比して <i>ALK1</i> 遺伝子の変異が低率であることが明らかとなった (対小児例変異率は <i>BMPR2</i> 遺伝子が 1.4 倍、<i>ALK1</i> 遺伝子が 0.39 倍)。</p> <p>質疑応答 : 主な質問は次の通り : 対象とした遺伝子変異は胚細胞系・体細胞系いずれか、具体的な解析方法、検体の収集期間、遺伝子変異と病態との相関、治療への応用、発症に関わる環境要因、<i>BMPR2</i> 変異の肺動脈特異性、低浸透率の理由、研究対象者数の確認、成人例と小児例の本質的相違。これらの質問に対して申請者は明確に回答した。</p> <p>審議 : IPAH に関する新規疾患関連遺伝子変異の検出は行えなかったが、小児発症例で <i>ALK1</i> 遺伝子変異が高率であることを明らかにした研究であり審査委員全員の一致で学位授与に相当すると判断した。</p>		