

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	井 上 忠
論文審査担当者 主 査 小児科学 鳴 海 覚 志 内科学 家 田 真 樹 ゲノム医学 小 崎 健次郎 学力確認担当者： 審査委員長：家田 真樹 試問日：2024年11月14日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：The c.1617del variant of <i>TMEM260</i> is identified as the most frequent single gene determinant for Japanese patients with a specific type of congenital heart disease (<i>TMEM260</i> c.1617delは日本人の総動脈幹症において最も頻度の高い単一遺伝子バリエントである)				
総動脈幹症 (persistent truncus arteriosus : PTA) は、心臓の流出路の発生異常による先天性心疾患の最重症型である。PTAの遺伝的原因として22q11.2微細欠失が知られるが、半数以上の症例は原因不明である。本研究では、<i>TMEM260</i> c.1617del (Keio-Tohoku variant : KTv) が、単一遺伝子の一つのバリエントとして本邦のPTAの最も頻度の高い遺伝的原因であり、先天性心疾患では例外的な常染色体潜性遺伝形式で発症することを明らかにした。 審査では、まず日本人にKTvが多い理由について問われた。日本人・韓国人に生じた創始者変異の可能性があり、その根拠はKTvを有する<i>TMEM260</i>アレルにおいて、<i>TMEM260</i>近傍の一塩基多型のパターンが一致しておりハプロタイプとして保存されているためと回答された。KTvが創始者変異ならPTAの有病率が本邦で特に高いのかと問われ、有病率は他の人種と同様だが、そのことはKTvが創始者変異であることを否定する根拠にはならないと回答された。PTAに占める22q11.2微細欠失の割合がアジア人では他の人種に比して低く、<i>TMEM260</i> バリエントの割合が高いと推定されると付け加えられた。研究開始の契機となったPTA家系における胎児死亡例の死因としてPTAが関与したかを問われ、情報がなく心疾患の有無は不明だが、重度の弁逆流を合併した場合には、PTAが胎児死亡の原因になる可能性があるという回答された。PTAが胎児死亡する疾患であれば、出生したPTA患者数に基づいて算出した本邦のPTAにおけるKTvの占める割合は、実際と異なるのではないかと問われた。胎児死亡に至るPTA症例は稀なため影響は少なく、KTvが本邦PTAの遺伝的原因の約20%を占めるという考察は妥当であると回答された。少数の既報では<i>TMEM260</i>バリエントの種類によって、心臓表現型が異なる理由を問われ、qPCRやウエスタンブロッティングの結果からKTvは機能喪失をきたしており、他の既報のバリエントもその塩基配列の変化から機能喪失をきたすと考えられるため、表現型の差異には未知の修飾因子が関わっていると思われるという回答された。<i>TMEM260</i>バリエントタンパク質の凝集の意義について問われ、バリエントタンパク質の発現量は極めて低く、タンパク質が分解される過程での凝集が観察された可能性があり、実際にタンパク質が分解されているか、どのような経路で分解されるかについて解析中であると回答された。<i>TMEM260</i>と同様の機能を持つ分子があるかと問われ、同様のマンノース転移酵素の機能を持つ分子について複数の報告があるが、PTAと関連する分子は<i>TMEM260</i>だけであると回答された。<i>TMEM260</i>の基質を含めて、分子機能を検討することが望ましいと指摘された。 以上、心臓発生における<i>TMEM260</i>の詳細な機能解析が今後望まれるが、本邦の先天性心疾患の遺伝診療において極めて重要な情報となる新たなバリエントを明らかにし、PTAの発症分子機序として<i>TMEM260</i>の機能喪失が関与する可能性を示唆した有意義な研究であると評価された。				