

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	安 原 潤
論文審査担当者 主 査 小児科学 山 岸 敬 幸 内科学 家 田 真 樹 小児科学 鳴 海 覚 志 外科学 志 水 秀 行 学力確認担当者：金井 隆典 審査委員長：家田 真樹 試問日：2023年12月13日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Novel pathogenic <i>GATA6</i> variant associated with congenital heart disease, diabetes mellitus and necrotizing enterocolitis (先天性心疾患、糖尿病、壊死性腸炎の発症に関わる <i>GATA6</i> 新規病因バリエーションの同定)				
本研究では、先天性心疾患の遺伝学的病因を解明するための新たなアプローチとして、比較的まれな先天性心疾患の家系例を複数集積し、網羅的にエクソーム解析をおこない、一家系において<i>GATA6</i>新規病因バリエーションを検出した。この家系では先天性心疾患のほかに糖尿病と壊死性腸炎が認められ、<i>GATA6</i>のバリエーションが先天性心疾患と同時に新たな心外表現型として消化管異常をきたす可能性が示唆された。 審査では、対象家系の糖尿病と<i>GATA6</i>の関連について問われ、14歳発症の1型糖尿病で自己免疫疾患であるため<i>GATA6</i>バリエーションとの関連は低いと思われると回答された。対象家系の壊死性腸炎の特徴について問われ、先天性心疾患に合併する通常の壊死性腸炎は肺血管抵抗が低下し心不全や虚血を認める生後1週間以降に発症するが、本症例では血行動態の安定していた生後2日に発症した点が特徴的であり、早産や感染など他のリスク因子も認められなかったと回答された。<i>GATA6</i>バリエーションにより消化管異常をきたす機序について問われ、不明だが、<i>GATA6</i>は内胚葉の発達と分化に必須の転写因子なので、消化管の発生・分化に関わる遺伝子発現制御に影響すると考えられると回答された。バリエーションの絞り込みについて問われ、トリオによるエクソーム解析では4つの候補バリエーションが同定され、追加のエクソーム解析で家系内のsegregationにより<i>GATA6</i>が唯一の候補バリエーションであることが判明したと回答された。<i>GATA6</i>バリエーションによる先天性心疾患の発症機序について問われ、semaphorin-plexinシグナリングの破綻により心臓神経堤細胞の遊走が障害されて総動脈幹症が発生することが報告されていると回答された。家系内の心臓表現型の差異についても問われ、modifierとなるバリエーションは同定されなかったため、不完全浸透や多様な表現度によると考えられると回答された。本研究の機能解析実験で心臓由来ではない細胞を用いた妥当性について問われ、<i>GATA6</i>バリエーションによる機能障害を評価することを目的としたため、内因性<i>GATA6</i>の発現がないHEK293細胞を使用して野生型とバリエーションを比較したことは妥当であると回答された。本研究の臨床的意義について問われ、<i>GATA6</i>バリエーションを有する症例の表現型の予測、遺伝カウンセリングにつながる可能性があると回答された。 以上、今後、多数の症例の詳細な検討が望まれるものの、<i>GATA6</i>バリエーションが先天性心疾患の原因になることを支持し、その表現型のスペクトラムを消化管異常に拡大し、新たな心外表現型として壊死性腸炎を報告した点で有意義な研究であると評価された。				