





審査結果報告書

2021 年 1 月 26 日

主 査 氏 名	堺 隆一	
副 査 氏 名	堀江 良一	
副 査 氏 名	佐藤 俊哉	
副 査 氏 名	勝村 啓史	

1. 申請者氏名 : DM16010 加藤 千勢

2. 論文テーマ :

Nevoid basal cell carcinoma syndrome caused by splicing mutations in the PTCH1 gene

(母斑基底細胞癌症候群 11 家系に生じたスプライシング変異の解析)

3. 論文審査結果 :

加藤千勢氏は本研究で、母斑基底細胞癌症候群の患者の遺伝子解析によって見つかった疾患責任遺伝子 *PTCH1* の変異のうち、変異の位置がエキソン-イントロン境界部周辺である 11 症例について、mRNA 解析によりスプライシング異常の有無を解析した。その結果、すべての症例においてスプライシング異常によると思われる異常な mRNA の検出に成功した。さらにエキソン-イントロン境界部の塩基配列の各症例における変異から実際のスプライシング異常が予測可能かどうかについても、スプライシングに影響を与える部位の各塩基の出現頻度をもとにバイオインフォマティクス的手法を用いて解析を行った。解析したすべての症例で、見つかったスプライシング異常が実際に異常な *PTCH1* タンパク質の発現に関わることが示された一方で、一部の症例では元となるゲノム配列の変異パターンからスプライシング異常が予測できるわけではないことを明らかにした。スプライシング異常は多くの遺伝性疾患や悪性腫瘍の原因となっていると考えられており、この解析結果は母斑基底細胞癌症候群だけでなく幅広い疾患において、ゲノム異常が mRNA スプライシングにもたらす影響を考えるうえで示唆を与える重要な研究であり、十分に博士論文に値するものであると考えられる。