

氏名	笠井紀夫
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 2151号
学位授与の日付	平成13年3月25日
学位授与の要件	医学研究科外科系耳鼻咽喉科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Genomic Structures of <i>SCN2A</i> and <i>SCN3A</i> -Candidate Genes for Deafness at the <i>DFNA16</i> Locus (常染色体優性遺伝性難聴 <i>DFNA16</i> における候補遺伝子としてのヒト <i>SCN2A</i> および <i>SCN3A</i> のゲノム構造の解析と変異の検索)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 二宮 善文 教授 竹居 孝二

学位論文内容の要旨

DFNA16 は、急性の聴力増悪を繰り返しながら最終的には聾に至る遺伝性難聴である。この原因遺伝子を同定するため、この領域に存在する EST をもとに候補遺伝子の解析を行った。家系構成者の末梢血より抽出したゲノム DNA を用いたマッピングを行い、その遺伝子領域に YAC 及び PAC コンティグを構築し、候補遺伝子をスクリーニングした。その結果、膜電位依存性ナトリウムチャネル遺伝子である *SCN2A* 及び *SCN3A* を同定した。両遺伝子の全イントロン-エクソン構造を明らかにし、その異常を検索したが *DFNA16* の原因は発見できなかった。両遺伝子は類似の塩基配列及び構造を持ち、その 5' 側を向き合うように位置しており、また発生・発達依存性に転写が調節されている alternative splice exon を認めた。 *SCN2A* はヒト蝸牛において発現が認められ、その転写調節領域を含め依然として *DFNA16* の候補遺伝子と考えられる。

論文審査結果の要旨

本研究はヒト第2染色体長腕(2q23-24.3)に位置する遺伝性難聴の遺伝子座、*DFNA16* の原因遺伝子を同定するための分子遺伝学的な検索を報告したものである。家系構成者の末梢血より抽出したゲノムDNAを用いたマッピングを行ない、その領域にYAC及びPACコンティグを構築して候補遺伝子を検索した。その結果、膜電位依存性ナトリウムチャネル遺伝子である *SCN2A* 及び *SCN3A* を同定した。両遺伝子の全イントロン-エクソン構造を明らかにし、それらの遺伝的異常を検索したが、*DFNA16* に関連する明確なコーディング領域の変異は発見できなかった。両遺伝子は類似の塩基配列と構造を持ち、その5'-側を向き合うように近接して位置しており、また発生・発達依存性に転写が調節される alternatively spliced exon を認めた。特に *SCN2A* はヒト蝸牛において発現しているため、その転写調節領域における異常などの可能性が指摘され、依然として *DFNA16* の候補遺伝子であると考えられる。

以上のように、本研究は遺伝性難聴の原因遺伝子の一つとして確立しているカリウムチャネル遺伝子と類似した遺伝子を *DFNA16* 遺伝子領域に発見し、現在のところは確定していないが十分に候補遺伝子としての資格を有するそれらの遺伝子を詳細に解析したもので、意義のある研究成果と認めた。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。