

Title	Roberts syndrome is caused by mutations in ESC02, a human homolog of yeast EC01 that is essential for the establishment of sister chromatid cohesion
Author(s)	Hugo, Hernando Vega Fajardo
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/47391">https://hdl.handle.net/11094/47391</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;大阪大学の博士論文について</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	ウゴ Hugo Hernando Vega Fajardo
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 20650 号
学位授与年月日	平成 18 年 9 月 20 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	Roberts syndrome is caused by mutations in <i>ESCO2</i> , a human homolog of yeast <i>ECO1</i> that is essential for the establishment of sister chromatid cohesion (ロバーツ症候群は姉妹染色分体の接着に重要な酵母因子 <i>ECO1</i> のヒトホモログである <i>ESCO2</i> の変異によって発症する)
論文審査委員	(主査) 教授 大藪 恵一  (副査) 教授 吉川 秀樹 教授 戸田 達史

#### 論文内容の要旨

【目的】ロバーツ症候群はアザラシ肢、顔面奇形を特徴とする常染色体性劣性遺伝病であるが、その原因遺伝子については解明されていない。そこでコロンビアのロバーツ症候群の家系のリンパ球サンプルを用いて、連鎖解析により遺伝子座位を決定し、その原因遺伝子を同定することにより、本疾患の病態を解明することを目的とする。

【方法ならびに成績】コロンビアのロバーツ症候群の 6 家系からの患者、正常者のリンパ球を株化し、そこからの DNA を抽出した。ゲノム上の DNA マーカー 400 個を用いて各サンプルの多型マーカーを決定した。ホモザイゴシティマッピングの原理により、ロッドスコアを計算し、その最高値が染色体 8 番にあることを決定した。更に近傍の DNA マーカーを増やしてマッピングを行い、D8S1839 の近傍でロッドスコア 13 となることを確認した。そこでこの近傍の機能の判明している細胞周期、染色体接着に関与する可能性のある遺伝子について、変異解析を行い *ESCO2* 遺伝子において患者全員で遺伝子異常を見だし、本疾患の原因遺伝子と同定した。コロンビア人以外にも、カナダ、イタリア、トルコ人においても遺伝子変異を同定し 8 種類の停止コドン、ミスセンス変異、スプライス異常を見いだした。また患者リンパ球の解析により、患者細胞でのマイトマイシンなど細胞分裂阻害剤に対する反応が違うことを見いだした。

【総括】ロバーツ症候群における原因遺伝子が姉妹染色分体の接着に関与する遺伝子であることが判明したことは、この罹患者のリンパ球で **premature centromere separation** が見いだされることを説明しうることであり、今後更に導の下流遺伝子などを同定することにより、肢芽の発生に重要な因子が解明される可能性があり、今後の研究が待たれる。

## 論文審査の結果の要旨

ロバーツ症候群はアザラシ肢、顔面奇形を特徴とし常染色体性劣性遺伝病であることが知られているが、その原因遺伝子が知られていない。本研究はコロンビアの家系のリンパ球サンプルを用いて、ポジショナルクローニングの手法によって遺伝子座位の決定、原因遺伝子の同定を行い、患者における遺伝学的、細胞生化学的異常について解析を行った。

ロバーツ症候群 6 家系の患者および健常者のリンパ球を芽球化し、その DNA を用いて約 400 個の DNA マーカーを用いたホモザイゴシティーマッピングの原理により、ロッドスコアの計算から遺体子座位が染色体 8 番にあることを決定した。その近傍の候補遺伝子を順次患者 DNA において解析した結果、ESCO2 遺伝子において患者全員において遺伝子異常を見いだした。またこの遺伝子の正常発現パターンの解析、患者におけるスピンドルチェックポイントの解析を行っており、合わせてこの研究が学位論文に値すると考えられる。