

氏名	東野 俊英		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	第 6 1 2 号		
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科		
学位授与年月日	平成 31 年 2 月 15 日		
論文題目	尿酸トランスポーター遺伝子 <i>ABCG2</i> の rare variant と痛風の疾患感受性との関連		
審査担当専門委員	(主査) 日本大学	特任教授	飯野 正光
	大学改革支援・学位授与機構	特任教授	奈良 信雄
	東京医科歯科大学	教授	東田 修二

### 審査の結果の要旨

痛風は高尿酸血症を基盤として、遺伝的要因と環境的要因が交絡して発症する疾患である。遺伝的要因として、尿酸トランスポーター遺伝子 *ABCG2* の common variant である Q126X と Q141K 変異が知られており、尿酸輸送機能の喪失あるいは低下を伴い、痛風の疾患感受性に強い影響を及ぼすことが示唆されている。しかし、*ABCG2* の rare variant の痛風発症に関わる意義は明確でなかった。申請者は、日本人男性の痛風症例 480 名と対照症例 480 名を対象にターゲット・シーケンシングを行い、*ABCG2* の非同義変異を 22 個同定し、それらの頻度から common variant と rare variant に分類した。それらの半数については、HEK293 細胞を用いた *ABCG2* トランスポーターの発現機能解析実験を行い、残り半数についてはタンパク質機能変化予測アルゴリズムを用いて、機能変化が想定される rare variant を 17 個に絞り込んだ。それらの rare variant を一つ以上持つ対象者について、痛風疾患感受性との関連を解析した。その結果、common variant を待たずに rare variant を一つ以上持つことによって痛風疾患感受性が高まることが明らかになった。

本研究により、*ABCG2* の common variant だけでなく、機能変化を伴うと想定される rare variant も独立して痛風発症と関連していることが明らかになった。本研究の成果は、*ABCG2* の rare variant と痛風発症の関係を明らかにしたものであり、痛風のリスクアセスメントに個別化医療を導入する糸口を与えるものと高く評価できる。よって、本論文の学術的価値は高く、博士(医学)として合格と判断した。