

甲 第 号

叶 盛 学位請求論文

審 查 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

	委員長	教授	野上 恵嗣
論文審査担当者	委員	講師	酒井 和哉
	委員(指導教員)	招聘教授	小亀 浩市

主論文

Genetic analysis using long-read sequencing to overcome the difficulties in VWF gene

VWF 遺伝子解析の困難性を克服するロングリードシーケンシング法の構築

Sheng Ye, Yuka Eura, Masanori Matsumoto, Koichi Kokame

Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis 2025 May 17;9(4):102888

論文審査の要旨

本論文は、von Willebrand 因子（VWF）遺伝子の全域にわたる変異解析を目的とし、従来法では困難であった VWF 遺伝子の長大かつ複雑な構造や、高い相同性を持つ Pseudogene の存在といった課題を克服するため、Oxford Nanopore 技術によるロングリードシーケンシング法を新たに開発・適用したものである。本研究は、健常者および VWF 関連疾患患者由来の DNA を用いて、長鎖 PCR およびナノポアシーケンシングの最適化、得られたデータの多角的なバリエーションコールとサンガー法による厳密な検証を行い、VWF 遺伝子全領域の高精度な解析に成功した。特に、患者検体から希少な変異を同定した点、大規模欠失と誤認される可能性のある PCR アーチファクトを見抜き、解析結果の解釈に慎重を期した点は、極めて高い学術的意義を有する。従来のサンガー法や短鎖 NGS 法では解析困難であった VWF 遺伝子に対し、本手法は臨床診断や病態解明への応用可能性を示しており、今後の VWF 関連疾患診断におけるスタンダードとなる可能性が期待できる。公聴会では母国語でない日本語でもしっかりと発表され、多くの質問（本法構築までの困難点、血液型 O 型の影響の鑑別の可能性、結果からの解釈、検査を要する日数、他の疾患の応用、今後の臨床応用への展望）に対して的確に回答された。以上より、独創性・再現性・臨床的意義のいずれにも優れており、主論文の内容と公聴会での発表と合わせて、審査委員すべてが適と判断し、医学博士の学位に値する研究であると考える。

参 考 論 文

な し

以上、主論文に報告された研究成績は、循環器システム医科学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和7年9月9日

学位審査委員長

発達・成育医学

教授 野上 恵嗣

学位審査委員

血液・血流機能再建医学

講師 酒井 和哉

学位審査委員(指導教員)

循環器システム医科学

招聘教授 小亀 浩市