

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 鈴木伸明

論 文 題 目

**Establishment of mouse model of MYH9 disorders: Heterozygous R702C mutation provokes macrothrombocytopenia with leukocyte inclusion bodies, renal glomerulosclerosis and hearing disability**

(MYH9異常症モデルマウスの確立：R702C変異はマウスにおいて顆粒球封入体を伴う巨大血小板減少、腎糸球体硬化症、感音性難聴を引き起こす)

論文審査担当者

主 査

委 員

委 員

委 員

委 員

委 員

委 員

指導教授

名古屋大学教授

高橋 雅 英

名古屋大学教授

石川 鋼 一

名古屋大学教授

中島 務

名古屋大学教授

松下 也



## 論文審査の結果の要旨

May-Hegglin 異常症は巨大血小板、血小板減少、好中球封入体を 3 徴候とする常染色体優性を示す疾患である。この血液学的 3 徴候をきたす疾患は腎症、感音性難聴、白内障からなる Alport 様症状の有無や好中球封入体の形態の違いなどからいくつかの亜型が存在することが知られていたが、2001 年にこれらの疾患の原因遺伝子が nonmuscle myosin heavy chain IIA (NMMHC-IIA) をコードする *MYH9* であることが同定された。近年ではこれら *MYH9* の異常によって引き起こされる疾患群を *MYH9* 異常症と呼ぶようになりつつある。本研究ではこの疾患の代表的な変異遺伝子である R702C を組み込んだノックインマウスを作製し、その表現型を解析した。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. *MYH9* 異常症の本邦における新規患者は年間 10 例前後と非常に少ない。世界的にも同様の発症頻度であり、ヒトでの病態解析はなかなか進んでいないのが現状である。ここ 10 年くらいは複数グループが様々な遺伝子組み換えによるモデルマウスを作製し、新しい知見を報告している。我々の作製したマウスはベクターを工夫し、変異遺伝子によるアミノ酸以外はバックグラウンドの系統と同じになるように設計した。その結果、既報のマウスよりヒト *MYH9* 異常症にて見られる表現型を強く発現することに成功した。
2. 巨核球から血小板が分離する際には血小板が十分に成熟した段階で NMMHC-IIA が働き、血小板を分離させていくが、R702C 変異による異常 NMMHC-IIA ではこの働きが上手くいかず、血小板が十分に成熟する前に放出してしまう機序が考えられた。
3. ヒト症例においては一般に NMMHC-IIA の頭部の変異は尾部の変異に比較して、強い巨大血小板減少症を示し、腎症状も重度であることが知られている。マウスにおいても既報で報告されている尾部の変異である D1424N と E1841K のノックインマウスに比較して、頭部の変異である R702C ヘテロマウスでは、より強い巨大血小板減少症と腎臓の糸球体硬化像を示し、頭部の変異は尾部の変異に比べて、強い表現型を発現することが示された。
4. ノックアウトマウスではホモマウスは胎生初期に死亡。ヘテロマウスは半数程度のマウスにて難聴を示す個体が認められたが、血小板、白血球、腎臓には特に異常が認められなかった。一方、我々の作製した R702C マウスではヘテロマウスで表現型を発現したことから、*MYH9* 異常症における表現型はハプロ不全によるのではなく、ドミナントネガティブに働く変異タンパクによって、惹起されることが考えられた。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。