

別紙 1-1

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 山本 英範

論 文 題 目


Phosphorylated proteome analysis of a novel germline *ABL1* mutation causing an autosomal dominant syndrome with ventricular septal defect

(生殖細胞 *ABL1* 変異による心室中隔欠損を伴う常染色体優性遺伝症候群のリン酸化プロテオーム解析)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

碓氷 章考 


名古屋大学教授

委員

室原 豊明 

名古屋大学教授

委員

木村 宏 

名古屋大学教授

高橋 義行 

指導教授

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

常染色体優性遺伝形式に心室中隔欠損 (VSD)、関節拘縮、成長障害などを呈する家系に対して全エクソーム解析を行い、*ABL1* の新規機能獲得型変異を発見した。培養細胞を用いたリン酸化プロテオーム解析により発症メカニズムについて検討した。解析の結果、*UFD1*、*AXIN1*、*ATRAX* のリン酸化亢進が、それぞれ VSD、関節拘縮、成長障害の発症に関与している可能性が示唆された。*UFD1* は 22q.11.2 欠失症候群における先天性心疾患 (CHD) の発症に関与していることが知られているが、既報を含め *ABL1* の機能獲得型変異による症候群 (以下、*ABL1* 症候群) では 22q.11.2 欠失症候群と類似する心臓表現型が呈されていた。この所見は、*ABL1* 症候群と 22q.11.2 欠失症候群に共通する心臓発生メカニズムが存在する可能性を示唆している。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. *ABL1* 症候群の詳細な発症機序は未解明であり、本研究はそれを検討した初めて報告である。リン酸化プロテオーム解析により *UFD1* のリン酸化亢進が示されたが、*ABL1* の機能獲得型変異が *UFD1* をリン酸化する機序は知られていない。*ABL1* 症候群は 2017 年に初めて報告された比較的新しい疾患概念であり、今後は遺伝子改変動物を用いた検証が求められる。
2. *ABL1* は骨髄細胞において *BCR* と融合遺伝子を形成することで機能獲得し、慢性骨髄性白血病を惹起することが知られている。*ABL1* 症候群では CHD の他、精神発達遅滞、消化管疾患など様々な合併症を呈することが報告されているが、一方で白血病をはじめとした悪性疾患を呈した報告はない。生殖細胞と骨髄細胞で表現型が異なる原因は未解明であるが、*ABL1* の機能獲得のみでなく、臓器特異的なセカンドヒットやエピジェネティックな関与が存在する可能性が考えられる。
3. *ABL1* 症候群は、重度の精神発達遅滞を伴う症例から、軽度の皮膚異常が唯一の表現型である症例まで、その表現型や重症度は変異箇所によって多岐に渡ると考えられる。従って、遺伝子異常を想定されていない CHD 患者、さらには健常者と考えられている人においても *ABL1* の機能獲得型変異を有している可能性はありうる。一方で既報では、遺伝子検査をされるまでマルファン症候群と臨床診断されていた *ABL1* 症候群も報告されている。*ABL1* 症候群は新規疾患概念であり、CHD 患者において *ABL1* の機能獲得型変異を確認することは一般的ではない。これらの点より、遺伝子異常を想定されていない症例や、他症候群と考えられている症例に *ABL1* 症候群が含まれている可能性が示唆される。

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

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	山 本 英 範
試験担当者	主査	碓氷章	副査 ₁	室原豊明
	副査 ₂	木村宏	指導教授	高橋義行
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>ABL1</i>の機能獲得型変異によってUFD1のリン酸化が亢進する機序について 2. 慢性骨髄性白血病との発症機序の違いについて 3. 遺伝子異常を想定されていない先天性心疾患患者が<i>ABL1</i>機能獲得型変異を有している可能性について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、小児科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				