

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 西尾 洋介

論 文 題 目

Gain-of-function *MYCN* causes a megalencephaly-polydactyly syndrome manifesting mirror phenotypes of Feingold syndrome

(*MYCN* 遺伝子の機能獲得型バリエントは Feingold 症候群と対照的表現型を呈する巨脳-多指症候群の原因である)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 木村 宏
名古屋大学教授

委員 秋山 真志
名古屋大学教授

委員 内田 広夫
名古屋大学教授

指導教授 高橋 義行

論文審査の結果の要旨

今回、*MYCN*の機能獲得型バリエントを有する巨脳症患者を新たに2名同定し、新規バリエントの機能解析およびモデルマウスを用いた病態解析を行うことで *MYCN* の機能獲得型バリエントによる巨脳-多指症候群を新規疾患概念として確立した。新たに同定したバリエント[NM_005378.6:c.179C>T;p.Pro60Leu(P60L)]により、既報告バリエント[NM_005378.6:c.173C>T;p.Thr58Met(T58M)]と同様に、*MYCN* の安定性に重要なリン酸化部位である Thr58 のリン酸化が低下し、ユビキチン化が誘導されないために、*MYCN* が分解されずに蓄積することを確かめた。同症候群は、*MYCN*の機能喪失型変異を原因とし小頭症を特徴とする Feingold 症候群と対照的な表現型を示す臨床的に認識可能な症候群であることが示されると同時に、*MYCN* は腫瘍発生のみならず臓器発生においても重要な役割を果たしていることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. *Mycn*機能獲得型マウスは、巨脳症および多指症を呈し、ヒト患者の主要表現型が再現された他、腎臓の嚢胞性変化や、膈および子宮閉鎖による子宮水腫を認めた。それぞれ腎尿細管および生殖器上皮組織の過剰増殖が病因として知られており、*Mycn*は中枢神経・四肢以外の臓器の正常な発生においても重要な役割を果たしていることが示唆された。また、腎臓および生殖器における表現型はヒト患者では認めていないが、今後、出現に注意すべき表現型であると考えられる。
2. 今回新たに同定されたバリエント[NM_005378.6:c.179C>T;p.Pro60Leu(P60L)]および既報告バリエント[NM_005378.6:c.173C>T;p.Thr58Met(T58M)]は、グリオーマなどの腫瘍において体細胞変異としてデータベース登録されている。今回、生殖細胞系列における機能獲得型バリエントが細胞周期離脱遅延を起こし、巨脳症などの表現型を呈するのと同様の機序で、腫瘍発生に寄与していると考えられる。
3. 細胞周期離脱遅延による細胞増殖に有利な環境が、神経芽腫発症の一因になっていると考えられるが、腫瘍発生において体細胞における新たな変異の獲得や変異の集積が起こっているのかは明らかではない。今後の展望として、今回同定した患者の腫瘍検体の全ゲノム解析を行い、神経芽腫の発生メカニズムを追及する予定である。

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。

