

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 加藤 耕治

論 文 題 目


*MYCN de novo* gain-of-function mutation in a patient with a novel  
megalencephaly syndrome

(*MYCN* 遺伝子の新生突然機能獲得型変異は新規の巨脳症症候群を呈する)

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

内 田 広 夫 

名古屋大学教授

委員

秋 山 真 志 

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

今回我々は、巨脳症、知的障害を呈する症例において *MYCN* 遺伝子に *de novo* の機能獲得型変異 (NM\_005378.5; c.173C>T; p.Thr58Met) を同定し、それが新規の巨脳症症候群を引き起こすことを世界で初めて報告した。今回変異が同定された Thr58 は、そのリン酸化が *MYCN* の分解を誘導するアミノ酸である。*MYCN*-T58M は Thr58 のリン酸化能が欠落しているため、タンパクが分解されずに安定となり蓄積し、結果として *CCND1*、*CCND2* の発現増加を引き起こすことが示された。更に、*in vivo* の検討では *MYCN* の過剰発現が神経前駆細胞の細胞周期からの離脱を遅延させることが示され、これが巨脳症と関連していると考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. exome 解析での候補遺伝子は *MYCN* の他、*de novo* で *TTF1*、*MAU2*、*PADI6*、常染色体劣性形式で *GRIN3B*、X 染色体劣性形式で *LOC1001*、*HS6ST2* が挙げられた。これらの variant についてはアレル頻度や発現プロファイル、既知の表現型との関連などを総合的に判断し、病的 variant である可能性は低いと判断した。*MYCN* は保存性の高いアミノ酸に未報告の variant を有し、類似の症候群の責任遺伝子と相互作用が知られているため、Top Candidate と判断した。
2. *CCND2* や *AKT3*、*PIK3R2* の機能獲得型変異は、私たちの症例と類似の表現型を呈する Megalencephaly-polymicrogyria-polydactyly-hydrocephalus (MPPH) 症候群の原因であることが知られている。*MYCN* 遺伝子と PI3K-*CCND2* 経路に相互作用があるため類似の表現型を呈するのだと考えられるが、一方で *MYCN* 遺伝子の機能獲得型変異例では神経芽腫の発症や脳皮質の形態など、既知の MPPH 症候群とは異なる形質を呈しており、鑑別が可能と考えられる。
3. 神経芽腫の発生のトリガーは、異所的な *MYCN* の発現と考えられている。通常 *MYCN* は器官形成期に高発現を示し、胎生後期～出生後にかけて低下する。しかし今回同定されたタンパク安定型変異体が、通常では発現していない時期においても発現を持続したことが神経芽腫の発症に繋がったのではないかと考えられる。本研究は、*MYCN* の器官形成に関わる役割を理解する上で、重要な知見を提供した。

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。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	加藤 耕治
試験担当者	主査	木村 宏	副査 <sub>1</sub>	内田 広夫
	副査 <sub>2</sub>	秋山 真志	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"> <li>1. exome解析におけるvariantの絞り込みについて</li> <li>2. 既知の疾患とMYCN遺伝子の機能獲得型変異例との鑑別点について</li> <li>3. MYCNの機能獲得型変異と神経芽腫の発症との関連について</li> </ol> <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>				