

## 学 位 論 文 要 約

博士論文題目 がん原遺伝子 *BRAF* 変異導入による cardio-facio-cutaneous 症候群モデルマウス作製とその病態解明

.....東北大学大学院医学系研究科.....専攻

.....発生・発達医学.....講座.....小児病態学.....分野

氏名.....守谷充司.....

Noonan 症候群類縁疾患は特異的顔貌異常、心疾患、精神発達遅滞を伴う先天奇形症候群で、Noonan 症候群の他に Costello 症候群、cardio-facio-cutaneous (CFC) 症候群が知られている。いずれも常染色体優性遺伝性疾患である。Noonan 症候群類縁疾患の原因遺伝子は、RAS/mitogen-activated protein kinase (MAPK) シグナル伝達経路を構成する分子であることが報告されており、それらの疾患群は RAS/MAPK 症候群または RASopathies と呼ばれている。本研究で対象としている CFC 症候群は、臨床症状として心奇形、特徴的な顔貌、多彩な皮膚症状、低身長、骨格異常、カールして脆弱な毛髪、中等度から重度の精神発達遅滞が認められる。原因遺伝子は *BRAF*、*MEK1/2*、*KRAS* が報告されており、*BRAF* 遺伝子変異は約 50-75% の患者で認められ、その中でも *BRAF* Q257R 変異が最も頻度が高い。東北大学遺伝病学分野では *Braf* Q241R (ヒトでは Q257R) の変異をもつノックインマウス (*Braf*<sup>Q241R/+</sup> B6 マウス; C57BL/6J 系統) を作製し 2014 年に報告した。*Braf*<sup>Q241R/+</sup> B6 マウスは心室中隔欠損・肺動脈弁肥厚・肉柱異常・緻密化障害などの心奇形、脊椎後彎や下顎形成異常などの骨格異常、浮腫を認め、胎生期/新生仔期に死亡した。しかし、そのため新生仔期以降の表現型の評価が困難であった。本研究では、この *Braf*<sup>Q241R/+</sup> B6 マウスを近交系の BALB/c マウスおよび非近交系の ICR マウスと交配させることで胎生期/新生仔期致死を回避し、*Braf* Q241R 変異をもつマウスの新生仔期以降の表現型を解析した。

*Braf*<sup>Q241R/+</sup> BALB マウス (BALB/c 系統) は成長障害、薄毛を呈し、離乳時まで約 90% のマウスが死亡した。*Braf*<sup>Q241R/+</sup> ICR マウス (ICR 系統) は成長障害、薄毛、脊柱後彎、脾腫、精巣肥大を認めながら離乳後も生存したが、生後 34 週までに約 66% が死亡した。生後 23-31 週齢の *Braf*<sup>Q241R/+</sup> ICR マウスを用いて心臓超音波検査を行ったところ、心房中隔欠損、肺動脈狭窄を認めたが、心臓壁肥厚や心機能低下はなかった。組織学的検査にて *Braf*<sup>Q241R/+</sup> ICR マウス胎仔の心臓を解析したところ肺動脈弁肥厚、僧帽弁肥厚、心室肉柱異常を認め、変異ホモマウス (*Braf*<sup>Q241R/Q241R</sup> ICR) では冠動脈異常、両大血管右室起始、大動脈騎乗、心室中隔欠

(書式 18) 課程博士

損を認めた。また、生後 23-31 週齢の *Braf<sup>Q241R/+</sup>* ICR マウスの体重あたりの心臓重量は *Braf<sup>+/+</sup>* ICR マウスに比べて有意に重かったが、心筋細胞の大きさは変わらず線維化は認めなかった。これらの結果より *Braf<sup>Q241R/+</sup>* ICR マウスは CFC 症候群の症状のうち特異的顔貌、肥大型心筋症、てんかん、悪性腫瘍は呈さないが、先天性心疾患、成長障害、骨格異常を示したので、CFC 症候群患者の生後から成人まで、またそれ以降の臨床的表現型を再現するモデルとして有用であると考えられた。

本研究では、CFC 症候群モデルマウス *Braf<sup>Q241R/+</sup>* B6 マウスを近交系の BALB/c マウスおよび非近交系の ICR マウスと交配させ、胎生期から新生仔期の致死を軽減し、新生仔期以降の CFC 症候群モデルマウスを作製しその病態を解析した。非近交系である ICR 系統マウスは、ヒトと同様に遺伝子背景が均一でないため、近交系の C57BL/6J 系統マウスや BALB/c 系統マウスよりも薬理学的な研究一般的に使われており、*Braf<sup>Q241R/+</sup>* ICR マウスは今後の CFC 症候群の病態解明や CFC 症候群患者に有用な薬剤、化合物をスクリーニングするにあたって非常に有効であることが考えられる。