

氏 名（本籍）	本 <sup>もと</sup> 谷 <sup>たに</sup> 安 <sup>やす</sup> 正 <sup>まさ</sup>
学位の種類	博 士（医 学）
学位記番号	医 博 第 2 0 0 1 号
学位授与年月日	平 成 1 5 年 3 月 2 4 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）医科学専攻
学位論文題目	胎生中期に致死となる新規メンケス病モデルマウスの病態および遺伝学的解析

（主 査）

論文審査委員	教授 笠 井 憲 雪	教授 大 隅 典 子
	教授 佐 藤 靖 史	

## 論 文 内 容 要 旨

1996年に東北大学農学部で維持していたマウス交雑群よりまだら模様の毛色と成長遅延が認められるミュータントマウスが発見された。このマウスの更なる特徴として、まだら模様の毛色を呈するのは雌のみで雄では認められないこと、それらのうち約20%の個体は歩行失調が認められ生後約2週齢で死亡することが挙げられる。

私は、このミュータントマウスの組織の銅濃度異常および脳における広範な神経細胞死の病理所見がメンケス病のモデルマウスである  $Mo^{br}$  マウスに非常に類似していることから、その疾患原因遺伝子である *Atp7a* 遺伝子に着目し、変異解析を行った。その結果、*Atp7a* 遺伝子内に1440塩基の欠損が見出されたが、この欠損部位および予想される *Atp7a* タンパクはヒト、マウスを含めてこれまで報告のない新規のものであることが判明した。また、欠損部位に存在する特徴的な機能モチーフより、このマウスを  $Mo^{ddl}$  マウスと命名した。さらに、 $Mo^{ddl}$  マウスの表現型において遺伝背景による相違が明らかとなり、C57BL/6 遺伝背景ではヘテロ接合体は生後すぐに全身性の出血により死亡したが、ICR 遺伝背景ではこのような症状は認められなかった。また、両遺伝背景のヘミ接合体は胎生中期に卵黄嚢からの出血が認められ死亡した。次に、組織学的検索により、C57BL/6 遺伝背景のヘミ接合体の卵黄嚢において卵黄嚢中胚葉と内皮細胞および卵黄嚢内胚葉の接着が乱れていること、細胞外マトリクスの一つであるI型コラーゲンの発現様式もそれに伴い乱れていること、卵黄嚢中胚葉の配列が不整列で、その細胞形態が異常であることを明らかにした。最後に、 $Mo^{ddl}$  マウスへの正常 *Atp7a* 遺伝子導入による回復実験により、C57BL/6 遺伝背景のヘミ接合体の胎生致死からの回復が可能であることを突き止め、これにより *Atp7a* 遺伝子が  $Mo^{ddl}$  マウスの胎生致死を引き起こす真の疾患原因遺伝子であることが明らかとなった。

$Mo^{ddl}$  マウスは他の  $Mo$  マウスでは報告されていない特徴的な変異型及び表現型を示すことから、*Atp7a* 遺伝子の機能探索のみならず、胎生期における *Atp7a* 遺伝子あるいは銅代謝研究の優れたモデルになると考えられた。

## 審査結果の要旨

この論文は、ヒトの遺伝性疾患であるメンケス病様症状を示すマウスの臨床症状を明らかにし、この原因遺伝子の同定および発生病理学上の特性を明らかにしたものである。このマウスは東北大学農学部で発見されたが、これまでに報告されているメンケス病モデル動物に比較し、最も重篤な症状を示す。そして、このマウスの胎児の発生過程で起こる病理現象を世界で初めて明らかにした。このため今後のメンケス病の解明や治療法の開発に大いに貢献する事が予想される。

この論文は第一次審査で高い評価を受け、若干の改善の指摘にも本審査において十分に答えている事が認められた。

以上の事から、この論文は大学院博士課程の学位に十分に値すると判断された。