

審査の結果の要旨

氏名 坂元 純

*WT1* 遺伝子はヒト11番染色体短腕(11p)上にあり、胎生期における腎および泌尿生殖器の発生、および主要な小児期悪性腫瘍のひとつであるウィルムス腫瘍(腎芽腫)の発症に深く関与していると考えられているが、その役割はいまだに正確に把握されていない。本研究では先天性泌尿生殖器奇形男児に発症したウィルムス腫瘍、およびその男児の体細胞のDNA解析から新たな*WT1* 遺伝子の変異を明らかにした。本研究はこの結果をもとに過去の散発的な報告例をまとめて、まだ確立されていない症候群であるGU+WT(46XYの核型をもつ男児で、先天性泌尿生殖器奇形とウィルムス腫瘍を合併するが腎不全は発症しない症例)における*WT1* 遺伝子の役割を明らかにすることを試みて、下記の結果を得ている。

1. 1歳時に片側性ウィルムス腫瘍を発症した先天性尿道下裂、停留精巣、および極小ペニスを伴う男児から、*WT1* 遺伝子エクソン7の脱落を導く点突然変異をイントロン7内に確認した。この変異により導かれる異常WT1蛋白は、エクソン7の脱落だけでなくmRNA上にできる新たなストップ・コドンのため短縮型異常蛋白となる。

この*WT1* 遺伝子変異は、体細胞ではヘテロ接合で父方由来の染色体上に新たに発生したものであり、腫瘍細胞では母方由来の染色体11p領域における広汎なヘテロ接合の喪失(Loss of Heterozygosity=LOH)に伴うヘミ接合となっていることが確認された。このタイプの症例に対し、遺伝子多形を利用してここまで明らかにしたのは本研究が初めてであり、きわめて価値が高い。

2. 過去のGU+WTと思われる症例報告を詳細に検討すると、GU+WT患児の体細胞では、短縮型異常WT1蛋白生成を導く*WT1* 遺伝子変異がすべての症例で見られる。この遺伝子変異は体細胞ではヘテロ接合と考えられ、腫瘍化に伴いLOHによるヘミ接合となることが予想される。散発性ウィルムス腫瘍例やもうひとつの*WT1* 遺伝子関連症候群であるWAGR症候群の研究から、腫瘍発症に伴うLOHは母方由来染色体に選択的に起きることが確認されてい

る。本研究によって、GU+WTにおいてもその先天性泌尿生殖器奇形の本態は父方由来染色体上に発生する短縮型異常WT1蛋白を導く先天性WT1遺伝子突然変異、ウィルムス腫瘍の発症はその後の母方由来染色体の広汎な11pLOHであることが示された。これまでGU+WTをひとつの症候群として考えることはなされてきておらず、この意味でも本研究の意義は大きい。

3. 本研究によってGU+WTが新たにWT1遺伝子関連症候群に加えられるとともに、文献的検索を加えることによって各WT1遺伝子関連症候群におけるWT1遺伝子の役割が簡潔な表にまとめられた。このような研究はこれまでなされておらず、WT1遺伝子関連症候群の今後の検討に大きく資するものと考えられる。

4. そのうえで、本研究では先天性泌尿生殖器異常男児をみたときのウィルムス腫瘍および腎不全のリスク管理計画図を作成している。これは同患児の両親へのインフォームド・コンセントを容易にするだけでなく、同患児への一元的な管理を提唱するもので、今後科学的な検証を積み上げるうえで重要な試みである。遺伝子診断を実際の医療の場へ応用する例として非常に意義深い。

以上、本論文は自検例のGU+WT症例のWT1遺伝子解析から出発し、未確立であったGU+WT症候群の表現型および分子生物学的な背景を明らかにした。本研究によりWT1遺伝子関連症候群に新たな症候群の概念が導入されるとともに、各WT1遺伝子関連症候群におけるWT1遺伝子の動態が体系的に明らかにされた。さらにその遺伝子診断の医療への応用も試みられており、WT1遺伝子およびWT1遺伝子関連症候群の今後の研究に多大な貢献をする論文と考えられる。本論文に対する学位の授与は相当である。