

論文審査の要旨及び担当者

| 報告番号                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | ① 乙 第 | 号 | 氏 名 | 内 田 登 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---|-----|-------|
| 論文審査担当者 主 査 小児科学 長谷川 奉 延<br>分子生物学 塩 見 春 彦 内科学 林 香<br>泌尿器科学 大 家 基 嗣<br>学力確認担当者： 審査委員長：塩見 春彦<br>試問日：2024年12月23日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |       |   |     |       |
| ( 論 文 審 査 の 要 旨 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |       |   |     |       |
| 論文題名：Znrf3 exon 2 deletion mice do not recapitulate congenital adrenal hypoplasia<br>(Znrf3エクソン2欠失マウスは先天性副腎低形成症を再現しない)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |       |   |     |       |
| <p>ヘテロ接合性ZNRF3エクソン2欠失は先天性副腎低形成症の病因である。本研究ではホモ接合性Znrf3エクソン2欠失マウス(Δ2)の表現型を解析し、Δ2は副腎球状層のβ-カテニン減少、Znrf3ノックアウトマウス(KO)に類似した副腎の形態変化、嗅上皮変性を示すが先天性副腎低形成症を再現しないことを明らかにした。</p> <p>審査では、ZNRF3/Znrf3エクソン2欠失の影響に種差がある理由を問われ、不明だが古典型Wnt/βカテニン経路以外の経路の変化に差があると推測すると回答された。ヒトで副腎症状のみが出る理由を問われ、他臓器で発現するホモログが副腎に存在しないためと推測されると回答された。ヒトの副腎不全発症時期を問われ、新生児期と回答された。ZNRF3の機能喪失が癌の原因になるか問われ、副腎皮質細胞における体細胞レベルでの欠失が副腎皮質癌で報告されていると回答された。ヒト生殖細胞でのZNRF3欠失はどのような症状をきたすか問われ、ヘテロの全欠失は健常者データベースに載っており無症状と思われると回答された。ヒトとマウスの塩基の相同性について問われ、ZNRF3/Znrf3エクソン2の相同性は高くアミノ酸が100%一致することが回答された。エクソン2の欠失でエクソン1と3が結合する理由を問われ、インフレーム欠失になるためと回答された。エクソン2とR-スポンジンの結合を証明したか問われ、先行論文で証明されていると回答された。ZNRF3が生後に活性化されることはあるか問われ、あるとは考えられていないと回答された。ヘテロ接合性Znrf3エクソン2欠失マウスの表現型およびその表現型になる理由について問われ、軽度の副腎形態変化がみられるが無症状であること、ヒトではヘテロで症状が出る他の遺伝子でもマウスではホモでなければ症状が顕在化しないことがあることが回答された。Znrf3が発現する時期および胎児期には副腎低形成でないか問われ、胎生期に発現しているが正確な時期は分からないこと、胎生期初期に副腎低形成である可能性は否定できないことが回答された。副腎重量は体重補正しなければ増加していないか問われ、体重補正なしで増加していると回答された。長期生存したΔ2副腎の表現型について問われ、腫大が継続すると回答された。髄質の細胞が分散するのは髄質発生の異常か問われ、皮質の形態変化の影響と考えたと回答された。マクロファージを調べた理由を問われ、KOで所見があり比較したためと回答された。嗅上皮変性の理由を問われ、不明であると回答された。死因は嗅覚障害のみで説明可能か問われ、他の要素もあり得ると回答された。Δ2に刺激臭を嗅がせることで嗅覚の評価をした方がよいと提案された。</p> <p>以上、本研究には検討すべき課題を残すものの、Znrf3エクソン2欠失の影響をin vivoで示した点で有意義な研究であると評価された。</p> |       |   |     |       |