



Title	An Overgrowth Disorder Associated with Excessive Production of cGMP due to a Gain-of-Function Mutation of the Natriuretic Peptide Receptor 2 Gene
Author(s)	三浦, 弘司
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34210
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	三浦 弘司
論文題名 Title	An Overgrowth Disorder Associated with Excessive Production of cGMP due to a Gain-of-Function Mutation of the Natriuretic Peptide Receptor 2 Gene (ナトリウム利尿ペプチド受容体2の機能獲得型変異によるcGMP過剰産生に関連した過成長疾患)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 【はじめに】 CNP (C型Na利尿ペプチド)-NPR2 (Na利尿ペプチド受容体2) シグナル系は内軟骨性骨化に重要である。我々はCNP-NPR2系の異常により高身長を呈した家系を経験し、本シグナルと骨代謝の関連について検討した【症例】12歳男児、身長 +2.7SD。手指はくも状で両母趾の過成長が特徴的であった。骨折歴を認め、腰椎骨密度は低値であった。母親、母方祖母にも同様の身体所見を認め、母親に側彎および腰椎圧迫骨折を認めた【目的】 CNP-NPR2系の遺伝子異常検索、同定した変異の機能解析、Tgマウスの作成及びその表現型の解析 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 <i>NPPC</i>、<i>NPR2</i>、<i>NPR3</i>遺伝子をdirect sequence法により解析し本児および母親、母方祖母に<i>NPR2</i> catalytic domainの同一部位にアミノ酸置換を伴う点変異(p. Val1883Met)を同定した。変異<i>NPR2</i> 遺伝子をHEK293A細胞に強制発現後CNPに対するcGMP反応を解析したところ、変異型受容体発現細胞ではCNP無添加条件においてcGMP濃度は上昇し、更にCNP添加によりcGMP濃度は濃度依存的に野生型受容体発現細胞より上昇した。軟骨特異的に変異<i>NPR2</i>遺伝子を発現するTgマウスを作成したところ、野生型マウスに比較して過成長を来し、軟骨cGMP濃度の上昇も認めた 〔総 括(Conclusion)〕 <i>NPR2</i>遺伝子の機能獲得型変異による高身長の家系を世界で初めて見出した。骨成長におけるCNP-NPR2シグナル系はヒト及びマウスにおいて重要であることを確認した。今後肺高血圧症や勃起不全などcGMP産生障害に起因する疾患の予防、治療ターゲットとなり得る可能性が考えられる。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 三浦 弘司		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授 木蘭 東一
	副 査	大阪大学教授 梁木 宏実
	副 査	大阪大学教授 下村 修一郎

論文審査の結果の要旨

【はじめに】 CNP (C型Na利尿ペプチド)-NPR2 (Na利尿ペプチド受容体2) シグナル系は内軟骨性骨化に重要である。我々はCNP-NPR2系の異常により高身長を呈した家系を経験し、本シグナルと骨代謝の関連について検討した【症例】 12歳男児、身長 +2.7SD。手指はくも状で両母趾の過成長が特徴的であった。骨折歴を認め、腰椎骨密度は低値であった。母親、母方祖母にも同様の身体所見を認め、母親に側彎および腰椎圧迫骨折を認めた【目的】 CNP-NPR2系の遺伝子異常検索、同定した変異の機能解析、Tgマウスの作成及びその表現型の解析【方法と結果】 *NPPC*、*NPR2*、*NPR3*遺伝子をdirect sequence法により解析し本児および母親、母方祖母にNPR2 catalytic domainの同一部位にアミノ酸置換を伴う点変異(p. Val883Met)を同定した。変異*NPR2*遺伝子をHEK293A細胞に強制発現後CNPに対するcGMP反応を解析したところ、変異型受容体発現細胞ではCNP無添加条件においてcGMP濃度は上昇し、更にCNP添加によりcGMP濃度は濃度依存的に野生型受容体発現細胞より上昇した。軟骨特異的に変異*NPR2*遺伝子を発現するTgマウスを作成したところ、野生型マウスに比較して過成長を来し、軟骨cGMP濃度の上昇も認めた【まとめ】 *NPR2*遺伝子の機能獲得型変異による高身長の家系を世界で初めて見出した。骨成長におけるCNP-NPR2シグナル系はヒト及びマウスにおいて重要であることを確認した。今後肺高血圧症や勃起不全などcGMP産生障害に起因する疾患の予防、治療ターゲットとなり得る可能性が考えられる。

このNPR2機能獲得型変異を世界で初めて発見し、詳細に検討したうえで報告したため、学位に値するものと認める。