

氏名(本籍)	佐藤正樹(茨城県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博乙第1998号		
学位授与年月日	平成16年2月29日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Three novel mutations in the X-linked juvenile retinoschisis (XLRS1) gene and a novel homozygous mutation in the fundus albipunctatus (RDH5) gene. (若年性網膜分離症及び白点状眼底における, 新規遺伝子変異)		
主査	筑波大学教授	医学博士	吉田 薫
副査	筑波大学教授	医学博士	原 晃
副査	筑波大学助教授	医学博士	川上 康
副査	筑波大学助教授	医学博士	松村 明
副査	筑波大学講師	医学博士	望月 昭英

論文の内容の要旨

(目的)

若年性網膜分離症(X-linked juvenile retinoschisis: XLRS)と白点状眼底(Fundus albipunctatus: FA)は、いずれも遺伝性進行性網膜変性疾患であり、XLRSは伴性劣性遺伝形式、FAは常染色体劣性遺伝形式である。臨床的に、XLRSは網膜中心窩の車軸状嚢胞様変性や眼底周辺部の灰白色様変化が認められ、一方、FAは眼底に特異的な白点を認める先天停止性夜盲の一型とされている。いずれの疾患も徐々に視力低下をきたし、老年期には社会的失明となることが多い。近年、責任遺伝子として前者ではXLRS1遺伝子が、後者ではRDH5遺伝子が同定され、以後それぞれの遺伝子変異が報告されているが、その遺伝子型と表現型との相関は未だ明らかでなく、症例の集積が待たれている。今回我々は、XLRSを有する日本人3家系とFAを有する日本人2家系において、その臨床病型と遺伝子型を検索した。また、XLRSの1例は基礎疾患としてTurner症候群を有し、表現型は女性でありながら伴性劣性遺伝形式の本疾患を発症した、極めて稀な症例である。

(対象と方法)

XLRSの対象は、3家系のうち、発端者6名と保因者と考えられた3名である。FAの対象は、2家系のうち、発端者2名と保因者と考えられた2名である。計13名に対し、視力、屈折、細隙灯顕微鏡、間接的眼底鏡、蛍光眼底造影などを含む眼科的臨床検査を試行し、同意の得られた発端者の計6名に対し網膜電図検査を実施した。また文書によるinformed consentを得た後、全員の末梢血を採取し、ゲノムDNAを抽出した。既報告のprimerを用い、XLRSにおいてはXLRS1遺伝子の6つのExon領域(一部Intron領域も含む)を、FAにおいてはRDH5遺伝子の4つのExon領域をPCR法にて増幅した。その後、PCR産物を抽出・精製し、Dye Terminator法にて塩基配列を直接同定した。変異の確認されたExonに関しては、sense鎖とantisense鎖の両方の塩基配列を同定した。またControlとして、血縁のない健常者30名の同Exon領域の塩基配列も

同定した。

(結果)

XLRS：すべての発端者が、中心窩の車軸状嚢胞様変性と眼底周辺部の灰白色様変化を有していたが、周辺部の網膜分離症は明らかではなかった。また、網膜電図検査を実施できた4名においては、いずれも典型的な negative wave 型を呈し、既報告に合致した。遺伝子変異検索にては、それぞれの家系の発端者の XLRS1 遺伝子に、nonsense 変異 (Trp96stop), splice donor site 変異 (522 + 1g → a), missense 変異 (Lys167Asn) が確認され、いずれも新規変異であった。それぞれの保因者は、発端者の有する変異を heterozygous に有しており、伴性劣性遺伝形式が確認された。

FA：発端者2名とも、黄斑部から網膜中間周辺部にかけて特異的な白点を有しており、内1名は区画性網膜色素変性症も呈していた。また網膜電図検査では、2名とも暗順応後に杵体機能の弱い改善が確認された。遺伝子変異検索にては、それぞれの発端者の RDH5 遺伝子に、新規 missense ホモ接合変異 (Gly107Arg), 複合ヘテロ接合変異 (Arg280His, Leu310GluVal) が確認された。それぞれの保因者は、発端者の有する変異の一方のみを heterozygous に有していた。健常者30名の両遺伝子には、上記変異はいずれも確認されなかった。

(考察)

若年性網膜分離症の自覚的な視覚障害は幼少時に認められるが、視力障害は長期間をかけてゆっくりと進行する。XLRS1 遺伝子がコードする retinoschisin は224のアミノ酸からなり、視細胞や網膜内層に発現し、細胞と細胞の接着に重要な役割を果たしていると考えられている。Trp96stop 変異は未熟な retinoschisin をもたらすと考えられ、また 522 + 1g → a 変異は splicing に影響すると考えられるが、XLRS1 mRNA の発現は網膜のみであるため、確認は困難である。Lys167Asn 変異を有する症例は、missense 変異であるためか臨床的に重篤ではなく、このことは非常に興味深い。一方、白点状眼底は非進行性の先天停止性夜盲と考えられてきたが、中高年期に錐体ジストロフィーを合併する症例が報告され、疾患の概念が変わりつつある。RDH5 遺伝子がコードする 11-cis retinol dehydrogenase は318のアミノ酸からなり、網膜色素上皮細胞に発現しロドプシンの再生に関与する。今回のホモ接合変異 (Gly107Arg) の症例は、区画性網膜色素変性症を有する非典型例であり、進行性の白点状網膜炎との鑑別に、遺伝子診断が大変有用であった。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、若年性網膜分離症と白点状眼底を対象とし臨床病型と遺伝子型を調べたものである。若年性網膜分離症を有する日本人3家系において3つの新規遺伝子変異を確認し、Turner 症候群を有するため伴性劣性遺伝形式の本疾患を発症した稀な症例についても報告している。また、白点状眼底を有する日本人2家系において、1つの新規ホモ接合変異と既報告の複合ヘテロ接合変異を確認し、進行性白点状網膜炎との鑑別に遺伝子診断が有用であることを示した。近い将来の遺伝子治療の導入には、疾患の遺伝子型と表現型の相関を見極めることが不可欠であり、本研究はその一部を担うものとして評価できる。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。