Osaka University Knowledge Archive

Title	Two Distinct Kerato-epithelin Mutations in Reis-Bucklers Corneal Dystrophy
Author(s)	岡田, 正喜
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42587
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏　　名	岡　田　正　喜（おかだ まさき）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　16104　号
学位授与年月日	平成13年 3 月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系専攻
学　位　論　文　名	Two Distinct Kerato-epithelin Mutations in Reis-Bücklers Corneal Dystrophy （ライス＝ビュックラース角膜変性症におけるケラトエピセリン遺伝子変異の解析）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　田野　保雄 （副査） 教　授　遠山　正彌　　教　授　不二門　尚

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

ライス＝ビュックラース角膜変性症は角膜上皮下混濁・反復性角膜上皮剥離を特徴とする常染色体優性の角膜変性症である。1997年、ライス＝ビュックラース角膜変性症を含む4種類の角膜変性症の原因遺伝子としてBIG－H3（ケラトエピセリン）が同定され、ライス＝ビュックラース角膜変性症の患者ではケラトエピセリン遺伝子の555番目のコドンがアルギニンからグルタミンに変異（Arg555Gln）していると報告された。

我々は上皮下に混濁を有するライス＝ビュックラース角膜変性症2症例についてその原因となる遺伝子変異を解析した。解析した2症例は疾患の重症度において著明な差を認め、その重症度の相違がどのような遺伝子型に由来するのかを明らかにするためにその遺伝子型と表現型との相関について検討した。

【方法ならびに成績】

1．報告された変異（Arg555Gln）の検索　同意を得た後2症例から採血しゲノムDNAを抽出。ケラトエピセリン遺伝子のコドン555を含むエクソン12をPCRを用いて増幅し、そのPCR産物の塩基配列をシークエンスした。軽症の症例1には報告された変異（Arg555Gln）を認めたが、重症の症例2には報告された変異が無いことを確認した。

2．変異の同定　症例2において遺伝子全17エクソンをPCRにて増幅し、SSCPにて変異を検索しSSCPにて変位したバンドが認められたエクソンについてはPCR産物の塩基配列を決定。症例2では124番目のコドンがアルギニンからロイシンに変異（Arg124Leu）していた。

【総括】

重症度の異なるライス＝ビュックラース角膜変性症の2症例についてケラトエピセリン遺伝子の変異を検索した。軽症例にはライス＝ビュックラース角膜変性症の原因と報告された変異Arg555Glnを認めたが、重症例にはその変異が無いことを確認した。重症例にはかわりに新規変異Arg124Leuを認めた。これによりライス＝ビュックラース角膜変性症には異なるケラトエピセリン遺伝子変異に由来する2つの表現型が存在することが明らかとなった。2つの表現型を文献的に検討すると、軽症型の症例1は角膜沈着物の構造が蜂の巣状を呈しており1967年ThielとBehnkeによって初めて報告されたhoneycomb型角膜変性症であると考えられた。また重症型の症例2は角膜沈着物が地図状を呈しており、こちらが本来のライス＝ビュックラース角膜変性症の表現型であると考えられた。報告さ

れていた変異 Arg555Gln は Thiel－Behnke 角膜変性症の検体を解析した結果と予測される。

コドン124番のアルギニンは格子状角膜変性症Ⅰ型（Arg124Cys）・アベリノ角膜変性症（Arg124His）の変異となることが既に報告されていた。今回コドン124番のアルギニンの変異が引き起こす3番目の表現型を明らかにした。格子状角膜変性症Ⅰ型・アベリノ角膜変性症はアミロイド線維の沈着を特徴とするが、今回解析したライス＝ビュックラース角膜変性症の重症型にはアミロイド線維を認めない。その結果今まで通用していたケラトエピセリン遺伝子のコドン124の変異はアミロイド線維の沈着を特徴とするという一元的な理解ではケラトエピセリン変異が引き起こす一連の病態を十分には説明できないことが明らかとなった。ケラトエピセリン変異タンパクが角膜に沈着するまで、あるいはアミロイド線維を形成するまでには他の分子との相互作用、具体的には分解酵素等による様々な修飾段階があり、そのため同じコドン124番のアルギニンの変異が3種類の表現型を発症させるといった機構が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本論文は、稀な疾患であるライス＝ビュックラース角膜変性症の2家系についてその原因となるケラトエピセリン遺伝子変異を明らかにし、ライス＝ビュックラース角膜変性症の診断、ケラトエピセリン変異タンパクの病態発生機序について検討を加えたものである。

ケラトエピセリン遺伝子の変異スクリーニングの結果、軽症例には既知の変異 Arg555Gln を認め、重症例には新規変異 Arg124Leu を認めた。これによりライス＝ビュックラース角膜変性症には異なるケラトエピセリン遺伝子変異に由来する2つの表現型が存在することが明らかとなった。2つの表現型は文献的には、軽症例が Thiel－Behnke 角膜変性症であり重症例は本来のライス＝ビュックラース角膜変性症であると考えられ、本論文は本来のライス＝ビュックラース角膜変性症の遺伝子変異を発見した報告である。

ケラトエピセリン遺伝子のコドン124番のアルギニンは格子状角膜変性症Ⅰ型（Arg124Cys）・アベリノ角膜変性症（Arg124His）といったアミロイド線維の沈着を特徴とする角膜変性症の変異部位である。今回認められた変異 Arg124Leu が引き起こす重症型ライス＝ビュックラース角膜変性症ではアミロイド線維を認めず、その結果ケラトエピセリン遺伝子のコドン124 の変異はアミロイド線維の沈着を特徴とするという解釈ではケラトエピセリン変異が引き起こす一連の病態を十分には説明できないことが明らかとなった。

角膜変性症の原因となる遺伝子変異を明らかにすることは、表現型の境界を明確にするのみならず、変異タンパクの発症機構を解明していく上で不可欠である。稀な疾患であるライス＝ビュックラース角膜変性症の2つの異なる病態に対して原因となるケラトエピセリン遺伝子変異を明らかにした成果は高く評価され、本論文は学位論文に値するものと認める。