The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	X-linked Retinoschisis With Point Mutations in the XLRS1 Gene
Author(s)	井上, 由美子
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43780
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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【106】

氏　　名	井上由美子（いのうえ ゆみこ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　16903　号
学位授与年月日	平成14年3月25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	X-linked Retinoschisis With Point Mutations in the XLRS1 Gene （X連鎖性網膜分離症における XLRS1遺伝子変異）
論文審査委員	（主査） 教　授　田野　保雄 （副査） 教　授　不二門　尚　　教　授　遠山　正彌

論文内容の要旨

【目的】

X連鎖性若年性網膜分離症は伴性劣性遺伝形式を示す疾患で、若年者に重篤な視力障害をひきおこす網膜変性症である。特徴的臨床所見としては、眼底所見は車軸状黄斑分離、ときに内層裂孔を伴う周辺部網膜分離、銀箔様網膜反射、さらに網膜電図（ERG）では陰性型b波が知られている。しかし、臨床病型は多岐にわたり、本疾患の早期診断、早期治療は困難であるのが実状である。最近、Sauer らによって、X染色体短腕22.2に位置する本疾患の責任遺伝子である XLRS1遺伝子が同定された。XLRS1遺伝子は6つのエクソンからなり、ゲノム DNA 上にて約15kb にもおよんでいる。さらに、X連鎖性若年性網膜分離症患者の XLRS1遺伝子におけるさまざまな遺伝子変異検索が施行され、5つの1エクソン欠損、12のスプライスサイト変異、11のフレームシフト変異、7つのナンセンス変異、51のミスセンス変異などが既に報告されている。今回、我々は本邦におけるX連鎖性若年性網膜分離症に特徴的な臨床所見をもつ患者での XLRS1遺伝子変異を分子遺伝学的手法により解析した。

【方法ならびに成績】

本邦において臨床的に眼底検査と ERG 所見からX連鎖性若年性網膜分離症が疑われた患者とその家族8家系10名を対象とした。臨床病型は、5症例8眼に中心窩網膜分離を、5症例8眼に周辺部網膜分離、3症例3眼に網脈絡膜変性、2症例2眼に bull's eye 黄斑部変性、1症例2眼に傍中心窩円形黄斑嚢胞を認めた。ERG 所見は、10症例18眼に陰性型b波を認めた。さらに各人の末梢静脈血から定法通り DNA を抽出し、Polymerase Chain Reaction（PCR）法にて隣接する上流と下流のイントロンを含む XLRS1遺伝子の各エクソンを増幅し精製した後、PCR ダイレクトシークエンス法にて塩基配列を決定した。新規の変異が疑われた部分は正常なX染色体100個を対象として PCR-RFLP 法を行い遺伝子多型ではないことを確認した。ダイレクトシークエンスの結果、患者10名の XLRS1遺伝子に8つの点遺伝子変異を同定した。それらは、XLRS1遺伝子エクソン4においては G276C ヌクレオチド変換による W92C 変異、G326A ヌクレオチド変換による G109E 変異、195T 欠損によるフレームシフト変異；エクソン5においては T330A ヌクレオチド変換による C110X 変異；エクソン6においては C544T ヌクレオチド変換による R182C 変異、C574T ヌクレオチド変換による P192S 変異、G590C ヌクレオチド変換による R197P 変異、C598T ヌクレオチド変換による R200C 変異であった。それらの変異の種類は6つの点遺伝子変異はミスセンス変異、1つは

ナンセンス変異、さらにもう1つはフレームシフト変異であった。さらに、本検索にて同定した8つのうち5つは新規報告のXLRS1点遺伝子変異（C110X変異、G109E変異、R200C変異、R197P変異、および、195T欠損によるフレームシフト変異）であった。

【総括】

本研究にて、本邦のX連鎖性若年性網膜分離症患者のXLRS1遺伝子にPCRダイレクトシークエンス法を用いて、5つの新規遺伝子点変異を含む8つの異なる遺伝子変異を同定した。このようにPCRダイレクトシークエンス法などを用いた遺伝子情報の蓄積は、X連鎖性若年性網膜分離症の病因のメカニズムの解明に新たな洞察を加えることが期待される。さらに、XLRS1遺伝子の変異検索によるさまざまな変異の同定は、多彩な臨床像を持つX連鎖性若年性網膜分離症の早期発見、確定診断及び遺伝相談に有用である。最終的には、遺伝子情報を蓄積して変異－表現型の相関関係を明らかにすることが必要で、それによって臨床病型や予後に応じた適切な治療法が確立すると思われる。

論文審査の結果の要旨

本研究は、疾患原因遺伝子の変異検索という国際的にもきわめて関心の高い問題にとりくんでおり、X連鎖性若年性網膜分離症のXLRS1遺伝子に5つの新規遺伝子点変異を含む8つの異なる遺伝子変異の同定に成功している。本疾患が若年者に重篤な視力障害をひきおこす網膜変性症であり、また、臨床病型が多岐にわたるため早期発見、確定診断が困難であることを考えれば、その意義は極めて大きいと考えられる。このような遺伝子情報の蓄積から、X連鎖性若年性網膜分離症の病因のメカニズムの解明に新たな洞察が加わることが期待される。

本論文は学位の授与に価するものと認める。