



Title	ABCA4 Gene Mutations in Japanese Patients with Stargardt Disease and Retinitis Pigmentosa
Author(s)	福井, 健寛
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/45332">https://hdl.handle.net/11094/45332</a>
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、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>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

氏名	福井 健寛
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第18554号
学位授与年月日	平成16年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科先端応用医学専攻
学位論文名	<i>ABCA4 Gene Mutations in Japanese Patients with Stargardt Disease and Retinitis Pigmentosa</i> (日本人のスタルガルト病患者と網膜色素変性症患者におけるABC4遺伝子変異)
論文審査委員	(主査) 教授 不二門 尚 (副査) 教授 田野 保雄 教授 戸田 達史

## 論文内容の要旨

[目的] スタルガルト病(STGD)は萎縮性黄斑変性と黄白色斑病巣を特徴とする若年発症の網膜変性症である。網膜色素変性症(肝)は網膜杆体細胞を変性の主体とする色素沈着性の網膜変性症である。2つの疾患は臨床的に明確に鑑別されるが、欧米人においては、retina-specific ATP-binding cassette transporter (ABCA4) 遺伝子が、大部分のSTGDと一部の常染色体劣性RPの原因遺伝子であることが報告されている。本邦での報告は未だなく、2つの疾患の関連についても明確にされていない。そこで我々は、日本人のSTGD患者とRP患者におけるABCA4遺伝子の変異の検索と、ABCA4遺伝子の変異と表現型の比較を今回の研究の目的とした。

[方法] 今回の検討における対象患者の診断基準は以下とした。STGD患者(1. 常染色体劣性遺伝 2. 30歳までの発症 3. 萎縮性黄斑変性もしくは黄白色斑病巣を伴う両眼の中心視力低下 4. 蛍光眼底造影での“dark choroid”所見 5. 正常から軽度異常の網膜電位図)。RP患者(1. 常染色体劣性遺伝 2. 色素沈着性の網膜変性 3. 暗所網膜電位図の著明な異常)。上記の診断基準をみたすSTGD患者10家系とRP患者120家系について、本人から書面による遺伝子解析の同意を得た上で、末梢血を採取しDNAを抽出した。STGD患者10家系については、single-strand conformation polymorphism法とダイレクトシークエンス法でABCA4遺伝子の50エクソンすべてについて変異の検索を施行した。RP患者120家系については、STGD患者で同定したABCA4遺伝子のnull変異について制限酵素切断長多型にて検索し、片アレルしか変異が同定できなかった患者についてのみ、ダイレクトシークエンス法にて変異を検索した。変異を持った家系については、同意を得られた家族に対し遺伝子検査を施行した。

[成績] STGD患者において10家系中5家系6名にABCA4遺伝子の変異を認めた。4つが新規変異(IVS12+2T>G, Ile604Ser, 1894delA, Leu1583Pro)で1つが既知変異(Arg2149stop)であった。null変異の複合ヘテロ接合体かホモ接合体のSTGD患者は全て重症例であった。RP患者において120家系中6家系9名にABCA4遺伝子の変異を認めた。3つが新規変異(IVS7-45\_952delinsTCTGACC, Lys461stop, IVS12+2T>G)で1つが既知変異(Arg2149stop)であった。これまでの報告と同様に、変異が同定された6家系9名のRP患者のすべてがnull変異のホモ接合体か複合ヘテロ接合体であった。変異が同定された1家系のRP患者は幼少時STGDと診断されており、年齢に伴い変性が網膜周辺部に及んでいた。また、10代でSTGDと診断されている2家系と、20代・40代・60代

で RP と診断されている 3 家系は同一変異のホモ接合体であり、前述の症例と同様に、年齢に伴に変性が網膜周辺部に進行していた。

[総括] 我々の遺伝子解析により、日本人の STGD 患者と RP 患者において 6 つの新規変異 (IVS7-45\_952delins-TCTGACC、Lys461stop、IVS12+2T>G、Ile604Ser、1894delA、Leu1583Pro) と、1 つの既知変異 (Arg2149stop) を同定し、日本人においても *ABCA4* 遺伝子が、大部分の STGD と一部の RP の原因遺伝子であることが確認された。また、null 変異が同定された STGD 患者と RP 患者の表現型の比較より、*ABCA4* 遺伝子の変異により臨床所見が年齢とともに STGD から RP に変化する汎網膜変性症が起こることが明らかとなった。*ABCA4* 遺伝子変異による RP が STGD の進行した病期であることが今回の解析より示唆された。

#### 論文審査の結果の要旨

申請者の学位申請論文は、スタルガルト病と常染色体劣性網膜色素変性症患者において retina-specific ATP-binding cassette transporter (*ABCA4*) 遺伝子の日本人に特有な変異を同定し、*ABCA4* 遺伝子が日本人におけるスタルガルト病と一部の常染色体劣性網膜色素変性症の原因遺伝子であることを報告した最初の論文である。さらに、*ABCA4* 遺伝子の変異が同定されたスタルガルト病と常染色体劣性網膜色素変性症患者の表現型の比較より、*ABCA4* 遺伝子の変異による常染色体劣性網膜色素変性症がスタルガルト病の進行した病期であることを示している。臨床的には明確に鑑別できる 2 つの疾患の原因遺伝子が同じ遺伝子である矛盾を説明している有意義な内容である。一般にスタルガルト病では周辺視野が残存し光覚を失うことはないとされているが、進行した病期では光覚を失う可能性を示唆しており、臨床上重要な問題を指摘している。

以上の内容より、申請者の学位申請論文は学位の授与に値すると考えられる。