



Title	Allelic homogeneity in Avellino corneal dystrophy due to a founder effect
Author(s)	辻川, 薫
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49953
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

氏 名	辻 川 薫
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 2 5 8 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 21 年 2 月 19 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	Allelic homogeneity in Avellino corneal dystrophy due to a founder effect (アベリノ角膜ジストロフィーに認められる創始者効果)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 不二門 尚 (副査) 教 授 戸田 達史 教 授 遠山 正彌

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

角膜ジストロフィーは、遺伝性に両眼の角膜混濁をきたし、高度に視力を障害する疾患群である。治療は外科的手術によることが多い。Avellino 角膜ジストロフィー (ACD) は、常染色体優性遺伝を示し、本邦においては最も頻度が高い角膜ジストロフィーである。責任遺伝子は Transforming growth factor beta-induced (TGFB1) gene であるが、この疾患は強い対立遺伝子同質性が認められ、患者は R124H の変異のみを認める。本邦においてはこの変異のホモ接合体が存在するが、我々はそれらにおいて表現型が重篤なだけでなく、明らかに二つの異なる表現型が存在することを報告し、Type I, Type II と命名した。Type I は、灰白色の顆粒がびっしりと角膜実質上層部に存在し、Type II は、網様状のレースのような灰白質の病変が見られるといった違いがある。ここで、Type II 患者は鳥取県に集中していることから、我々は Type II 患者において R124H の他に何らかの修飾変異が存在するのではないかと考え、遺伝学的な相違点について検索した。また、得られた結果より ACD の対立遺伝子同質性の原因について検討した。

〔 方法ならびに成績 〕

対象は Type I および II の ACD ホモ接合体患者 13 家系 14 名、ヘテロ接合

体患者 39 家系 45 名および正常対照 66 人である。対象の抹消血白血球より抽出されたゲノム DNA をテンプレートとして、TGFB1 遺伝子の全翻訳領域を PCR にて増幅しその塩基配列を決定した。

結果は、予想に反して、Type I, II 間において塩基配列の違いは認めなかった。つまり、Type I, II はすべて同一の塩基配列を示した。

しかし、Type I, II の患者全 14 人において、正常対照と異なる複数の一塩基置換 (SNP) を R124H を除いた 6 箇所に認め、すべてのホモ接合体の患者は、それらの置換において正常人と違う対立遺伝子をホモ接合で持っていた。さらに、ヘテロ接合体の患者 45 人を調べたところ、全員がホモ接合体で認められた対立遺伝子を少なくとも一つ持っており、それぞれの対立遺伝子は疾患と強い連鎖不平衡の関係にあった。

〔 総 括 〕

TGFB1 関連角膜ジストロフィーは、遺伝学的に極めて興味深い特徴を持っている。格子状、顆粒状、Reis-Bucklers、および Avellino 角膜ジストロフィーは、いずれも角膜上皮下混濁を認めるが、その沈着物と形態が異なり、原因変異は、R124C、R555W、R555Q、R124H と同定されており、それぞれが強い対立遺伝子同質性をもつ。例えば格子状変性の患者のほとんどが R124C 変異を持つ。

それらの中で、ACD は、ヨーロッパでは文献的にたった 12% を占めるだけだが、本邦では 72% と頻度が高いという特徴を持つ。また、Avellino という命名の由来は、この疾患がイタリアの Avellino という地域に集中して発症していたことにより、これらの事実は ACD において何らかの創始者効果が存在することを予想させる。しかし、ACD の対立遺伝子座同質性の原因は、ヨーロッパにおいてはハプロタイプ解析より創始者効果ではなく、変異 hot spot によるものであると報告されている。本研究では、二つのタイプの ACD の塩基配列は一致していたが、原因変異を含めて 7 つの SNP を認めた。また、連鎖不平衡解析によりそれらはいずれも同じ共通祖先の染色体より由来すると結論するのが妥当である。これらの結果は ACD には創始者効果が存在し、本疾患が本邦に多いという現象をよく説明する。また、このような創始者効果は、同様に本邦に多く、また、対立遺伝子同質性をもつ TGFB1 関連角膜ジストロフィーの一種である格子状角膜ジストロフィー IIIA において認められることも筆者は以前に報告しており、本邦における角膜ジストロフィーの特徴的分布の原因になっているものと思われる。

論文審査の結果の要旨

今回の論文は、Avellino角膜ジストロフィー（ACD）という本邦で多く報告されている疾患に認められる強い対立遺伝子同質性（TGFB1遺伝子のR124H変異）の遺伝学的背景を検索したものである。本邦には同疾患のホモ接合体が存在するが、それらでは表現型が重篤なだけでなく、明らかに二つの異なる表現型（Type IおよびII）が存在することを我々は既に報告した。しかしながらこれら2つの臨床型患者のTGFB1翻訳領域の塩基配列は完全に一致していた。一方で、病因変異以外に6つの単塩基変異（SNPs）を認め、それらもホモ接合体である事に注目し、疾患とこれらの変異も強い連鎖不平衡を生じていることを証明できた。これはこの疾患が創始者効果により、共通の染色体断片が伝播されているということを示し、本邦における角膜ジストロフィーの疾患分布特徴をよく説明しており、価値のある研究成果といえる。よって申請者は博士（医学）の学位授与に値すると考えられる。