Osaka University Knowledge Archive

Title	Compound Heterozygous Mutations of Cytochrome P450 Oxidoreductase Gene (POR) in Two Patients With Antley-Bixler Syndrome
Author(s)	安達, 昌功
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58190
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

【143】

氏　　名	安　達　昌　功（あだち まさ のり）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２４８０４　号
学位授与年月日	平成23年3月25日
学位授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学　位　論　文　名	Compound Heterozygous Mutations of Cytochrome P450 Oxidoreductase Gene（*POR*）in Two Patients With Antley-Bixler Syndrome （2名のAntley-Bixler症候群患者に於けるチトクロームP450オキシドレダクターゼ（*POR*）遺伝子の複合ヘテロ変異）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　大薗　恵一 （副査） 教　授　吉川　秀樹　　教　授　下村伊一郎

論　文　内　容　の　要　旨

〔背景〕Antley-Bixler 症候群(ABS)は、頭蓋骨早期癒合や橈骨-上腕骨癒合等の骨格異常、後鼻腔閉鎖、顔貌異常等を主徴とする先天性奇形症候群である。ABSにおける繊維芽細胞成長因子受容体２（FGFR2）遺伝子変異が過去に報告されたが、本症には遺伝的異質性が存在することが想定されている。ABSの少なくとも一部には、女児の陰唇癒合や男児の小陰茎・停留精巣などを伴う事が知られており、我々は以前に、ABSの３名において、特異なステロイド合成障害（17α水酸化酵素、17,20-lyase、21水酸化酵素の活性低下所見）が存在することを報告した。また、ABSにおいては、コレステロール生合成に重要なlanosterol 14α-demethylase活性の低下も報告されている。これらの酵素は、いずれもcytochromeP450ファミリーに属するミクロソームに局在する酵素であり、電子供与体としてcytochrome P450 oxidoreductase（POR遺伝子にコードされる）を必要とすることが判明している。

〔目的〕上記に示すステロイド合成障害所見を有する2名のABS患者において、POR遺伝子変異を検索し、本症が、POR遺伝子変異に起因するという仮説を検討した。

〔方法ならびに成績〕

症例1）核型46,XY。頭蓋骨早期癒合に対する外科治療歴を有する。両側の上腕骨-橈骨癒合の他、多発性の関節拘縮を認める。14歳時の内分泌的評価にて、17α水酸化酵素、17,20-lyase、21水酸化酵素の活性低下所見を認め、以後ステロイド治療を受けている。外性器異常はなく、性発育も正常であった。

症例2）核型46,XX。生下時に両側の橈骨-上腕骨癒合と、陰核肥大・小陰唇癒合を指摘された。尿ステロイド分析により、症例１と同様の内分泌異常を認めた。11歳の時点で二次性徴は認めなかった。

上記2症例およびその両親から白血球を採取し、DNAを抽出後、PCR-direct sequence法にてPOR遺伝子を解析した。プライマー配列は、ヒトゲノム情報に基づき、全エクソンと、エクソン-イントロン領域を増幅できるように設計した。症例1は一塩基挿入（1329insC）とミスセンス変異（R454H）の複合ヘテロ変異であり、症例2は、1698insCとR454Hとの複合ヘテロ変異であることが判明した。各々の一塩基挿入変異は、早期に終止コドンを招くことで、不安定なmRNAを生じることが予想された。実際に、芽球化リンパ球を用いたRT-PCRによる検討では、これらミスセンス変異を有するアリルの発現は認められず、転写後直ちに消失することが想定された。一方、R454は、FAD結合ドメインに存在し、また種を超えて保存されている部位であるため、R454H変異は病因変異であると想定した。

FGFR2遺伝子の検討では、上記2症例に変異は認めなかった。

〔総括〕ABSの遺伝的異質性が証明された。すなわち、今回の検討で、ステロイド合成異常を伴うABSは、POR遺伝子変異により引き起こされ、常染色体劣性遺伝型式をとることが明らかとなった。一方、FGFR2変異によるABSは、ステロイド合成異常を欠き、常染色体優性遺伝型式を示すと考えられる。

論文審査の結果の要旨

本論文は、先天性奇形症候群の一つであるAntley-Bixler 症候群(ABS)が、チトクロームP450オキシドレダクターゼ（*POR*）遺伝子異常により惹起されることを見出したものである。

ABSの一部は繊維芽細胞成長因子受容体2（*FGFR2*）遺伝子変異が原因であると判明していたが、ABS患者が呈する特異なステロイド合成障害（17α水酸化酵素と21水酸化酵素の活性低下）が説明できず、遺伝的異質性が想定されていた。ABS患者でlanosterol 14α-demethylase活性の低下を認めたという報告を受け、申請者らは、上記の3種の酵素の電子供与体であるPORの機能低下が原因と想定した。今回、2名のABS患者に、POR遺伝子の複合ヘテロ変異が同定された。

本検討にて、ステロイド合成障害を伴うABSは*POR*遺伝子異常症であり、ステロイド合成異常を欠くABSは*FGFR2*変異

による事が示された。現在、前者はABS-1、後者はABS-2と呼称され、申請者らの仮説が世界的に認知されている。

以上の内容は、学位の授与に値するものと認める。