

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	<a href="https://hdl.handle.net/11094/58190">https://hdl.handle.net/11094/58190</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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

## 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、女兒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 (17 $\alpha$ 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 14 $\alpha$ -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 cytochrome P450 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 歳時の内分泌の評価にて、17 $\alpha$ 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生じることによって、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レ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、R454H 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 (17 $\alpha$ 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 14 $\alpha$ -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

【143】

氏名	安達昌功
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 大衛 恵一 (副査) 教授 吉川 秀樹 教授 下村伊一郎

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。