



Title	Novel BEST1 mutation in autosomal recessive bestrophinopathy in Japanese siblings
Author(s)	山田, 理香
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/81863
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	山田 理香
論文題名 Title	Novel <i>BEST1</i> mutation in autosomal recessive bestrophinopathy in Japanese siblings (日本人の兄弟で発見された常染色体劣性bestrophinopathyにおける新規 <i>BEST1</i> 遺伝子変異)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 網膜の変性疾患である黄斑ジストロフィーは視力に重要な網膜の黄斑部が変性する病気であるが、その中の1つ常染色体劣性bestrophinopathy (ARB)は網膜色素上皮に存在するBestrophinタンパク質に異常が生じ、網膜下液と嚢胞様黄斑浮腫が生じる疾患である。日本人のARBの報告は他国と比較して非常に少なく、本研究は20代の二卵性双生児の兄弟が同時期に同様の黄斑変性を生じたとても貴重な症例である。このたび臨床所見および臨床検査で診断がつかず、かつ遺伝性が疑われたため正確な診断と病態の解明を行うために遺伝学的検査を行った。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 罹患患者である兄弟に大きな屈折異常はなく前眼部形態は正常であった。しかし網膜画像検査では、網膜の黄斑部にリボフスチンが散在しており、網膜下液と嚢胞様黄斑浮腫嚢が著明に認められ矯正視力は両眼とも1.0以下であった。網膜電図(ERG)検査でも網膜細胞の機能低下が認められた。なお患者の既往歴に特記事項はなく、血液検査でもぶどう膜炎関連抗体は陰性であった。 遺伝学的検査を行うために罹患患者である二卵性双生児の兄弟とその妹、両親、母方の祖父母の計7名の血液を採取し、全エクソーム解析を行った。その結果、7名の被験者に約29万箇所の変異がみつかり、その中から常染色体遺伝子で発現頻度1%未満のもので検索すると668箇所の変異に絞り込まれた。また、その中から眼に関する変異で検索した結果、罹患兄弟にのみ<i>BEST1</i> 遺伝子にp. Phe151Cysとp. Ala160Proのbi-allelic変異を有することが明らかとなった。p. Phe151Cysは本研究で世界で初めてみつかった新規な<i>BEST1</i>遺伝子変異であることがわかった。p. Phe151Cysとp. Ala160Proの2つのミスセンス変異部位はともに種間で高度に保存されているアミノ酸配列部位であり、PolyPhen解析を行った結果、これらの変異は<i>BEST1</i> 遺伝子がコードするBestrophinタンパク質の機能障害に関与する可能性が高いことが示唆された。また患者の臨床所見および検査結果がARBの特徴と一致することから、この患者2名をARBと診断した。 〔総 括(Conclusion)〕 本研究結果により、新規な <i>BEST1</i> 遺伝子変異が世界で初めて見つかった。日本人での <i>BEST1</i> 遺伝子変異の報告は非常に少なくとても意義がある。日本人のARB 変異に関しては2016年にp. Ala160Pro変異が報告されていたが、その際の症例はp. Ala160Proとp. Ala195Valのbi-allelic変異であり、臨床所見は網膜下液の貯留のみで嚢胞様黄斑浮腫はなく視力とERG検査は正常であった。このことから本研究で新規にみつかったp. Phe151Cys変異は嚢胞様黄斑浮腫と視力低下に関与していると考えられる。 Bestrophinタンパク質はCa²⁺活性型Cl⁻チャネルであり、チャネルの開閉に関与する立体構造部位(neck)にp. Phe151、p. Ala160、p. Ala195のアミノ酸が位置する。そのため、この部位でのアミノ酸置換はチャネル開閉の機能障害をもたらし、ARBの発症につながる事が考えられる。ARBは希少疾患で同じbi-allelic変異を持つ患者の臨床所見を比較することは困難であるが、本研究患者は二卵性双生児であるためp. Phe151Cysとp. Ala160Proのbi-allelic変異の臨床像(発現時期、臨床・生理学的検査)の比較(再現性の確認)を同じ人種で容易に行えたことから、本研究結果は信頼性が高いと考えられる。 <i>BEST1</i> 遺伝子はARB以外にも卵黄様黄斑ジストロフィー(BVMD)、成人型卵黄ジストロフィー(AVMD)、常染色体優性硝子体網脈絡膜症(ADVIRC)、網膜色素変性症(RP)の発症に関与しているが表現型はこれらの疾患で大きく異なるため、genotype-phenotypeに関する研究はこれらの病態の解明にとっても重要であると考えられる。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 山田 理香			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	鳥 田 昌 一
	副 査	大阪大学教授	金 井 好 克
	副 査	大阪大学教授	佐 藤 真

論文審査の結果の要旨

黄斑ジストロフィーは網膜の黄斑部が変性する疾患であるが、網膜色素上皮に発現するBEST1遺伝子の異常で、この疾患が発症すると考えられている。この疾患の原因遺伝子と病態の関係を明らかにするため、罹患患者である二卵性双生児の兄弟とその妹、両親、母方の祖父母の計7名の血液を採取し、全エクソーム解析を行った。7名の被験者に約29万箇所の変異がみつき、その中から眼に関する変異で検索した結果、罹患兄弟にのみBEST1遺伝子にPhe151CysとAla160Proのbi-allelic変異を有することを明らかにした。中でもPhe151Cysは世界で初めて見つけたBEST1遺伝子変異である。Bestrophinタンパク質はCa²⁺活性型Cl⁻チャネルであるが、今回のミスセンス変異部位はともに、チャネルの開閉に関与する立体構造部位(neck)のアミノ酸残基であることから、これらの変異によってBestrophinのチャネル機能が障害される可能性が強く考えられた。これらの研究結果は、黄斑ジストロフィーの病気のメカニズムを考える上で重要な研究成果であり、学位に値すると考えられる。