





学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・ 	第346号	氏名	大木 玲子
審査委員会委員	主査氏名	梶田 哲子 	
	副査氏名	松浦 恵子 	
	副査氏名	波多野 豊 	
論文題目 A Japanese family with autosomal dominant oculocutaneous albinism type 4. (常染色体優性遺伝を呈する眼皮膚白皮症4型の1家系)			
論文掲載雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science			
論文要旨 <p>眼皮膚白皮症 (OCA) は、全身の低色素症と種々の眼徴候を呈する遺伝性疾患で、原因となる遺伝子変異に基づき OCA 1 型～7 型のサブタイプに分類されている。常染色体劣性疾患とされ、常染色体優性遺伝 OCA はヒトではまだ報告されていない。今回、ヒトで初めて常染色体優性遺伝 OCA と診断された日本人家系を報告する。</p> <p>14 歳女兒を発端者として 3 世代にわたる家系を調査した結果、19 人中 16 人に黄斑低形成と低色素症を認め、3 人が健常者であった。患者 14 人と健常者 3 人の DNA のゲノムワイド SNP 解析 (連鎖解析) および候補遺伝子の配列解析を行い、アミノ酸変異による病原性について Polyphen-2, SIFT, PROVEAN, Mutation Taster で評価した。</p> <p>患者 16 人の臨床症状は様々であったが、連鎖解析では 5 番染色体短腕 13.3・13.1 に LOD スコア 2.00～3.56 の連鎖領域を認めた。領域内にある OCA 4 型原因遺伝子 <i>SLC45A2</i> の配列解析では、患者 14 人に新規変異 c.208T>C がヘテロ接合で検出され、健常者 3 人には検出されなかった。この変異は日本人にみられない変異であり、Y70 は膜貫通ドメイン内の高度に種間保存されたアミノ酸であった。Polyphen-2, SIFT, PROVEAN, Mutation Taster での機能予測では病原変異が強く示唆された。アメリカ臨床遺伝学会 (ACMG) ガイドラインでは likely pathogenic に該当し、以上より、本家系を常染色体優性遺伝 OCA 4 型と診断した。</p> <p><i>SLC45A2</i> 遺伝子がコードする Membrane-associated transporter protein (MATP) はメラニン合成に関与する膜輸送タンパクで、他種の sucrose/proton 共輸送タンパクの homologue である。植物では、第 1 細胞外ループから第 2 膜貫通ドメイン付近にある種間保存された残基が変化すると、様々な膜輸送障害が発生する。MATP の Y70 もこの付近に位置することから、Y70H 変異により膜輸送障害を生じ、最終的にメラニン合成が阻害されると推測した。本家系の OCA 患者には臨床症状が軽くて健常人と一見区別がつかない者もあったが、光干渉断層計 (OCT) での黄斑低形成は全例で検出できた。視診では軽症 OCA が見落とされる可能性があり、特に家系調査を行う際には、黄斑部 OCT 検査がきわめて有用であると思われた。</p> <p>本研究は、c.208T>C 変異による常染色体優性遺伝 OCA 家系をヒトで初めて報告した価値ある研究である。</p>			

最終試験

の結果の要旨

学力の確認

審査区分 課・論	第346号	氏名	大木玲子
審査委員会委員	主査氏名	岸田哲子	
	副査氏名	松浦恵子	
	副査氏名	波多野豊	
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> 他の国でのOCA4の報告では、同じように軽症なのか、同じ変異部位なのか。 T>C変異の確認は古典的な方法で行ったのか。 (SNP) genotyping systemや統計学的処理のどこまでをIllumina GenomeStudioで行ったのか。 遺伝子毒性の4つの解析の違いは何か。毒性と優性・劣性遺伝は関係するのか。 連鎖解析で11.9cMからどのように7.2Mに絞り込み、そこからどのようにしてSLC45A2を絞り込んだのか。その領域にある他の遺伝子は考えられないのか。 遺伝子変異部位と、優性遺伝ということに関係があるのか。 OCA1ではチロシナーゼそのものに変異があるが、SLC45A2もチロシナーゼに関係があるのか。 MisroutingとSLC45A2変異との関係は何か。 OCTのタイプ別の臨床症状や眼科的パラメーターの特徴はあるか？ OCTの同一タイプ間で、臨床症状や、眼科的各種パラメーターにvariationが見られるのは何故か？ Fig3のC1の意味は何か？ 今回検出した遺伝子異常と眼科的異常（黄斑低形成、眼振など）とを関連付けるin vitro 或いはin vivoの実験・研究は存在するか？ 50個の候補遺伝子の中に、眼科的異常と関連する遺伝子が存在する可能性があるのではないか？ 頭髪の色調や眼振の回復などの経時的変化の機序は？ OCA4型患者は成長に伴って頭髪の色が濃くなる傾向を示すというが、年齢とともに眼症状も変化するのか？ 今回示された黄斑低形成と眼振或いは視力との関連性などに関する知見は新知見か？ OCTの診断が確定した場合、誰がどう、遺伝性疾患としての予後患者または保護者に説明しているのか。その場合の反応はどうか。 <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。