

氏 名（本籍）	すず 鈴 木 健 史
学 位 の 種 類	博 士（医 学）
学 位 記 番 号	医 博 第 1 7 7 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 13 年 3 月 26 日
学 位 授 与 の 条 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 専 攻	東 北 大 学 大 学 院 医 学 系 研 究 科 （ 博 士 課 程 ） 外 科 学 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	先 天 性 眼 形 成 異 常 患 者 に お け る 遺 伝 子 変 異 の 解 析

（主 査）

論 文 審 査 委 員	教 授 玉 井 信 教 授 松 原 洋 一
	教 授 糸 山 泰 人

# 論文内容要旨

## 研究目的

先天性眼形成異常は高度の視力障害を伴うことが多く、罹患者の日常生活に重大な障害を来す重篤な疾患である。近年、遺伝子解析が積極的に施行されるようになり、現在までに数多くの先天性形成異常の原因遺伝子の存在が明らかになってきている。今回は、ヒトの眼形態形成異常の原因になると報告されている PAX6, PITX2, FKHL7, PAX2, PITX3 の 5 つの遺伝子変異の有無を、東北大学眼科を受診した先天性眼形成異常患者を持つ 35 家系 43 症例について検索した。さらに遺伝子異常が認められた症例の眼科的臨床像を示し、その遺伝子異常が引き起こす臨床像の特徴についても検討した。

## 研究方法

対象とした 35 家系 43 例の眼先天異常患者とその家族の計 54 例、そして正常コントロール 30 名から血液サンプルを得て白血球の分離を行った後、DNA を抽出した。遺伝子変異の検出は遺伝子断片を polymerase chain reaction (PCR) 法で増幅した後、single strand conformation polymorphism (SSCP) 法、さらに直接塩基決定法を用いて行った。直接塩基法の解析結果が不明なものはサブクローニングを行ってプラスミド DNA とした後、塩基配列の解析を行った。眼科的検査としては最高矯正視力、眼圧、前眼部細隙灯、眼底検査を全例に行った。前眼部所見及び眼底の画像所見はカラー写真に記録した。網膜の詳細な機能解析には、可能な限り蛍光眼底造影、インドシアニンググリーン眼底造影、走査レーザー検眼鏡、網膜電図を施行した。

## 研究結果

3 家系 8 症例の無虹彩症患者に R240X, 498del23ins2, 568delG の、新規の 2 つを含む 3 種類の PAX6 遺伝子変異が認められた。また Axenfeld-Rieger 症候群患者の 1 家系 5 症例に新規の FKHL7 遺伝子変異, Pro79Thr が認められた。これらの遺伝子異常は家族内で臨床像と互いに連鎖しており、正常コントロール 30 例には認めなかったものであった。遺伝子異常が同定された家系の臨床像はどれも多様で、特に 498del23ins2 がみられた家系の 1 例には、これまで無虹彩症との合併は報告されることがない黄斑部の脈絡膜欠損がみられた。また、PAX6 遺伝子異常を認めた症例の ERG では、全例において錐体系応答の低下と OP 波の減弱を認めた。PITX2, PAX2, PITX3 については今回の検索では遺伝子異常は認めなかった。

## 結 論

東北大学病院眼科を受診した眼先天異常患者に PCR, SSCP, 塩基配列決定法を用いて PAX6, PITX2, FKHL7, PAX2, PITX3 遺伝子の変異検索を行ったところ, 3 家系 8 症例の無虹彩症患者に R240X, 498del23ins23, 568delG の 3 種類の PAX6 遺伝子変異, Axenfeld-Rieger 症候群患者の 1 家系 5 症例に Pro79Thr の FKHL7 遺伝子変異が認められた。4 つのうち 3 つの変異は新規のものであり, なかでも FKHL7 遺伝子の変異はまだ症例の蓄積が少ないものであった。さらに新規の PAX6 遺伝子変異が認められた家系の 1 症例には, 以前に無虹彩症との合併が報告されたことのない黄斑部の脈絡膜欠損を伴っていた。ERG の結果などを含め, これら遺伝子変異と臨床像との間には, 何らかの関連性があるように思えた。

### 研究の意義・独創的な点

遺伝子診断, 遺伝子治療は将来どのような展開を示すか明らかではないが, 今回のような臨床像と遺伝子異常の関係あるいは遺伝子異常の頻度を少しでも明らかにすることは先天性眼形成異常の治療に重要な情報を提供すると考えられる。

FKHL7 のように, 単離されてまだ日が浅く, 症例報告が数少ない遺伝子の変異解析が重要な情報を与えるのはもちろんであるが, PAX6 のように遺伝子変異が数多く報告されたものでも, 診断的意義からも変異の報告は引き続き行われるべきものであると考える。

## 審査結果の要旨

本論文は先天性眼形成異常の遺伝子解析に関する論文である。

この遺伝子解析においては人の眼形成異常の原因となると報告されている PAX6, PITX2, FKHL7, PAX2, PITX3 の 5 つの遺伝子変異の有無を東北大学眼科において経過観察中の先天性眼形成異常患者35家系43症例, およびその家族で合計54例について検索したものである。

検索にはおのおのの症例および正常コントロール30名の血液サンプルから PCR 法, SSCP 法, さらに直接塩基決定法を用いて遺伝子変異を検索した。その結果, 3家系8症例の無虹彩症患者に, R240X, 498del123ins2, 568delG の3種類の PAX6 遺伝子変異を発見した。これらの遺伝子異常は家族内の臨床像と互いに連鎖しており正常コントロールには認められなかった。Axenfeld-Rieger 症候群患者の1家系5症例に新規の FKHL7 遺伝子変異, Pro79Thr を発見した。この遺伝子異常も家族内で臨床像と互いに連鎖しており, 正常コントロールには認められなかった。PITX2, PAX2, PITX3 については遺伝子異常を発見できなかった。

本論文はこれらの遺伝子異常と臨床像との関連について報告するとともに遺伝子異常と臨床像との関係について考察している。これらの研究, 特に FKHL7 のようにまだ報告されて日が浅い遺伝子についても新しい変異を発見したことは博士論文として大変意義の深いものである。また第一次審査において指摘された論文の書き方, 簡潔に記載する事, 研究方法についてついしつできるような記述の仕方, その他についての確に改訂されており博士論文としてふさわしいものになっている。