

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1801 号

LRRTM4-C538Y mutation causes an autosomal dominant macular dystrophy via the dysfunction of ON-type bipolar cells

(LRRTM4-C538Y 変異は ON 型双極細胞機能不全による優性遺伝黄斑ジストロフィーを引き起こす)

川村 雄一 (かわむら ゆういち)

博士 (医学)

論文内容の要旨

黄斑変性は、加齢黄斑変性などの加齢性のもものと黄斑ジストロフィーなどの遺伝性のものである。黄斑は視細胞の密度が極めて高い視力の中心であり、変性すると中心視野が大幅に欠損して失明に至る。我々は遺伝性網膜疾患の原因遺伝子解析を行ってきたが、このたび黄斑部を中心とした網膜変性症のある優性遺伝家系について、次世代シーケンサーを用いた全エクソン配列解析によって原因遺伝子変異を探索した。その結果、シナプス-シナプス間の接着因子の一つである *LRRTM4* 遺伝子の C538Y 変異を同定した。本家系の患者について網膜電図を測定した結果、ON 型双極細胞由来のシグナルが著しく減衰していることが明らかとなり、本患者の網膜では双極細胞の異常を伴うことが示唆された。さらに、*LRRTM4* の網膜上での発現部位が、患者の病変部と同じ ON 型双極細胞のポストシナプス特異的であることを突き止めた。この *LRRTM4*-C538Y 変異体は野生型とは異なる結合蛋白質パターンを示し、C538Y 変異によって *LRRTM4* 蛋白質の分子的特性に異常が生じていることが示唆された。我々はさらに、ゲノム編集技術 CRISPR/Cas9 システムを用いて *LRRTM4*-C538Y ノックインマウスを作出し、本変異によって網膜に異常が生じるかどうか調べた。この C538Y ノックインマウスでは視細胞層に異常な蓄積物が見られ、周辺の層形成が乱れている箇所があることを確認した。これらマウス網膜では炎症応答しているミュラーグリアが野生型に比べて増加しており、網膜全体の状態が悪くなっていることを示唆していた。さらに、視細胞側の正常な構造を保ったシナプスリボンの数が有意に減少している様子が観察された。これらの結果は、一塩基置換による C538Y 変異によって、マウス網膜に異常な形態を誘発することとともに、双極細胞シナプスで機能する遺伝子の変異によって視細胞側のシナプス構造異常を引き起こしうることを示している。以上より、*LRRTM4*-C538Y は本家系の網膜変性症の原因である可能性が極めて高く、双極細胞で発現する変異体によって視細胞変性を引き起こす、病理学的にも遺伝学的にも新規の症例である。