

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)

論文審査結果の要旨

黄斑変性症は、黄斑を中心に変性が進行し中心視野を欠損する遺伝性の網膜疾患である。これまでに原因遺伝子として CRX、LCA5 などが同定されてきた。

本論文は、既知遺伝子変異が見られない優性遺伝形式をとる黄斑部を中心とした網膜変性家系において、全エクソン配列解析を行い、新規の原因遺伝子を同定した結果を報告している。

本家系から新規遺伝子としてシナプス-シナプス間の接着因子の一つである LRRTM4 の C538Y 変異を同定した。さらに、免疫組織化学染色によって、マウスとカンクイザルにおいて、LRRTM4 が網膜上の ON 型杆体双極細胞のポストシナプスに特異的に発現していることを明らかにした。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、LRRTM4 の網膜上での発現部位が患者の病変部と同じ ON 型双極細胞であることを突き止めた。さらに、LRRTM4-C538Y ノックインマウスを作出し、これらマウス網膜では炎症応答の指標となる GFAP 陽性ミューラーグリアが野生型に比べて増加していた。さらに一部個体で網膜に異常な蓄積物が点在して周辺層形成が乱れている箇所があること、視細胞側のシナプスリボンの構造が乱れていることを発見した。これは、本変異によってマウス網膜の形態異常を誘発するとともに、双極細胞に発現している遺伝子の異常が視細胞の構造及び生存に影響を与え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、網膜内層のシナプス蛋白質が黄斑部を中心とした網膜変性の原因であることを遺伝学的かつ病理学的に新たに示した意義のある論文である。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。