

学位授与番号：甲 1 0 2 8 号

氏 名：片桐 聡

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 28 年 12 月 14 日

学位論文名：

Mutation analysis of BEST1 in Japanese patients with Best's vitelliform macular dystrophy.

学位論文名（翻訳）：

(ベスト卵黄様黄斑ジストロフィーの日本人症例における BEST1 遺伝子解析)

学位審査委員長：教授 大橋十也

学位審査委員：教授 岡野ジェームズ洋尚 教授 井田博幸

# 論文要旨

論文提出者名	片桐 聡	指導教授名	常岡 寛
主論文題名			
Mutation analysis of <i>BEST1</i> in Japanese patients with Best's vitelliform macular dystrophy. (ベスト卵黄様黄斑ジストロフィーの日本人症例における <i>BEST1</i> 遺伝子解析)			
Satoshi Katagiri, Takaaki Hayashi, Yasuhiro Ohkuma, Tetsuju Sekiryu, Tomokazu Takeuchi, Tamaki Gekka, Mineo Kondo, Takeshi Iwata, Hiroshi Tsuneoka			
British Journal of Ophthalmology. 2015;99:1577-82.			
要旨			
目的: ベスト卵黄様黄斑ジストロフィー (Best's vitelliform macular dystrophy、以下 BVMD) の日本人症例における臨床的・遺伝的特徴について検討することを目的とした。			
方法: 本研究は 16 BVMD 家系の 16 の発端者を含む 22 症例に対して行った。散瞳下眼底検査、光干渉断層撮影計(optical coherence tomography, 以下 OCT)、全視野網膜電図検査 (full-field electroretinography、以下 ERG)、と眼球電図検査 (electro-oculography、以下 EOG) を含む包括的な眼科検査を施行した。 <i>BEST1</i> 遺伝子変異解析は Sanger 法により決定された。			
結果: 糖尿病網膜症による ERG 低下を認めた 1 例を除き、16 例の発端者全てが典型的な BVMD の眼底所見、異常な EOG、そして正常な ERG 所見を示した。遺伝子解析の結果、13 発端者 (81%) に 12 の <i>BEST1</i> 遺伝子変異を認めた。これらのうち、10 個(p.T2A, p. R25W, p.F80L, p.V81M, p.A195V, p.R218H, p.G222E, p.V242M, p.D304del と p.E306D)はすでに BVMD の原因として報告されており、2 個(p.S7N と p.P346H)は新規遺伝子変異であった。 <i>BEST1</i> 遺伝子のヘテロ接合変異は 12 発端者に認めた。発端者 1 例で複合ヘテロ接合変異を認め(p.S7N と p.R218H)、典型的な BVMD の症状 (右眼の偽蓄膿期と左眼の炒り卵期) を示した。			
結論: 2 種類の新規変異(p.S7N と p.P346H)を含む 12 種の異なった <i>BEST1</i> 遺伝子変異が 13 の日本人 BVMD 家系に同定された。複合ヘテロ接合体で変異を認めた 1 症例は典型的な BVMD の症状を示した。今回の結果は、 <i>BEST1</i> 遺伝子変異が日本人における BVMD の主要な原因であることを示している。			

## 学位審査の結果の要旨

片桐 聡氏の学位申請論文は主論文 1 編参考論文 1 編からなり、主論文のタイトルは「Mutation analysis of *BEST1* in Japanese patients with Best's vitelliform macular dystrophy.」、日本語では「ベスト卵黄様黄斑ジストロフィーの日本人症例における *BEST1* 遺伝子解析」と題され、2015 年に British Journal of Ophthalmology 誌に発表された。同誌のインパクトファクターは 2014 年で 3.036 である。以下、学位申請論文の要旨と審査委員会における審査結果を記載する。

片桐氏はベスト卵黄様黄斑ジストロフィー (Best's vitelliform macular dystrophy、以下 BVMD) の日本人症例における臨床的・遺伝的特徴について検討することを目的とし研究を行なった。対象は 16 BVMD 家系の 16 の発端者を含む 22 症例であった。散瞳眼底検査、光干渉断層撮影計 (optical coherence tomography、以下 OCT)、全視野網膜電図検査 (full-field electroretinography、以下 ERG)、と眼球電図検査 (electro-oculography、以下 EOG) を含む包括的な眼科検査を施行した。*BEST1* 遺伝子変異解析は Sanger 法により決定した。糖尿病網膜症による ERG 低下を認めた 1 例を除き、16 例の発端者全てが典型的な BVMD の眼底所見、異常な EOG、そして正常な ERG 所見を示した。遺伝子解析の結果、13 発端者 (81%) に 12 の *BEST1* 遺伝子変異を認めた。これらのうち、10 個 (p. T2A, p. R25W, p. F80L, p. V81M, p. A195V, p. R218H, p. G222E, p. V242M, p. D304del と p. E306D) はすでに BVMD の原因として報告されており、2 個 (p. S7N と p. P346H) は新規遺伝子変異であった。*BEST1* 遺伝子のヘテロ接合変異は 12 発端者に認めた。発端者 1 例で複合ヘテロ接合変異を認め (p. S7N と p. R218H)、典型的な BVMD の症状 (右眼の偽蓄膿期と左眼の炒り卵期) を示した。上記より、片桐氏は *BEST1* 遺伝子変異が日本人における BVMD の主要な原因であることを示していると結論した。

平成 28 年 11 月 16 日、岡野ジェイムス洋尚、井田博幸両審査委員御出席のもとに公開学位審査会を開催し、片桐氏による研究概要の発表に続いて、口頭試験を実施した。試験では以下のような質問があった。

1. 日本に本症どれくらいいるのか？ 16 例と少数であるが、本当に日本人のケースを代表しているといえるか？
2. 遺伝子型—表現型の関連は存在するのか？
3. 本症に対して遺伝子解析をする意義は何か？
4. S7N 変異は *in silico* で責任変異ではないとの結果であるが、責任変異と結論した理由は何か？機能解析はしたのか？
5. 218 番目のアミノ酸の変異が好発部位になっている理由は何か？？
6. 重症度スコアは存在するのか？
7. BEST 1 の機能は何か？
8. 本疾患は優性遺伝するが、原因はハプロ不全、ドミナントネガティブ、機能獲得のうちどれか？
9. PRPH2 と BEST1 の関係は何か？
10. 変異 Best1 蛋白の発現実験はしたか？変異が蛋白レベルにおよぼす影響はなにか？
11. そもそも Best 1 遺伝子の本症の責任遺伝子とした際には、どの様な実験でそれを証明したのか？

上記質問に対して片桐氏は適切に回答した。その後、岡野、井田両教授と慎重に審議した結果、今回の研究は、本症の遺伝子診断、病態解析において重要な新知見を含み学位申請論文として十分にその価値が認められると結論した。