

氏 名	尾北 麻悠子
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博士 甲第 683 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位授与年月日	平成 2 5 年 3 月 7 日
学位論文題目	NEMO gene rearrangement (exons 4-10 deletion) and genotype-phenotype relationship in Japanese patients with incontinentia pigmenti and review of literature in Japanese patients (日本人色素失調症患者における NEMO 遺伝子再構成 (エクソン 4-10 欠失) と遺伝子型—表現型の関連、及び文献的考察)
審査委員	主査 教授 等 誠司 副査 教授 平田 多佳子 副査 教授 後藤 敏

論文内容要旨

※整理番号	638	(ふりがな) 氏 名	(おきた まゆこ) 尾北 麻悠子
学位論文題目	NEMO gene rearrangement (exons 4-10 deletion) and genotype-phenotype relationship in Japanese patients with incontinentia pigmenti and review of literature in Japanese patients (日本人色素失調症患者における NEMO 遺伝子再構成 (エクソン 4-10 欠失) と遺伝子型-表現型の関連、及び文献的考察)		
(目的) 色素失調症は、出生時より出現する典型的な皮膚症状に加え、中枢神経、眼、歯牙、毛髪などに多彩な症状を呈しうる稀な X 染色体優性遺伝疾患である。2000 年に Smahi らにより、本症の原因遺伝子が X 染色体 Xq28 に位置する NEMO (nuclear factor-kappa B essential modulator) 遺伝子であることが報告された。その後欧米を中心に、本症患者の 60~80% に NEMO 遺伝子のエクソン 4 から 10 までにいたる大規模の欠失があると報告され、さらに、それらの欠損以外にも、一塩基置換や小さな欠失などの変異も報告されている。しかし日本人患者の遺伝子変異については報告がほとんどなく、エクソン 4-10 欠失をみとめた症例報告が 3 例あるのみである。そこで、日本人色素失調症患者 10 例およびその母親、姉妹に対し遺伝子検査を施行し NEMO エクソン 4-10 欠失の有無を調べた。 今回遺伝子解析した中で遺伝子異常をみとめた 5 例と遺伝子変異を認めなかった 5 例、また、2000 年以降に報告された日本人色素失調症症例と今回遺伝子解析した症例、それぞれの遺伝子型と表現型の関係について検討した。 (方法) ● 遺伝子検査 患者は当科関連病院およびその他の医療施設にて色素失調症と診断された 10 名である。患者 10 名とその母親 8 名、姉妹 1 名より採取した末梢血から DNA を抽出し、二通りの PCR を施行し NEMO 遺伝子エクソン 4-10 欠失の有無を調べた。Multiplex PCR は 2 つのフォワードプライマー (Int-3S、Rep3s) とリバースプライマー (L2Rev) を用いて施行した。Multiplex PCR は NEMO のエクソン 4-10 欠失のあるアレルを検出するが、NEMO pseudogene のエクソン 4-10 欠失も検出する可能性がある。そのため、NEMO pseudogene の欠失は増幅できないフォワードプライマー (In2) とリバースプライマー (JF3R) を用いて NEMO-specific PCR も施行した。 ● 日本人色素失調症患者の臨床的特徴 Medline および医学中央雑誌より 2000 年から 2012 年に原著論文として報告された色素失調症患者のうち Landy and Donnai による診断基準を満たした症例及び遺伝子検査を施行した 10 例、計 51 例の臨床症状、検査結果より統計をとった。			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
 2. ※印の欄には記入しないこと。

(結果)

●遺伝子検査

Multiplex PCR では、患者 5 名 (患者 1, 2, 5, 6, 10) 及び母親 3 名 (患者 1, 5, 10 の母親) に 1045bp のバンドが検出された。NEMO-specific PCR でも患者 5 名 (患者 1, 2, 5, 6, 10) 及び母親 3 名 (患者 1, 5, 10 の母親) に 2600bp のバンドが検出された。以上より、患者 5 名 (患者 1, 2, 5, 6, 10) 及び母親 3 名 (患者 1, 5, 10 の母親) に NEMO 遺伝子エクソン 4-10 欠失があることがわかった。

●日本人色素失調症患者の臨床的特徴

診断基準を満たした日本人色素失調症患者 51 例の内訳は男性 4 例、女性 47 例であった。皮膚外症状は 33 例 (64.4%) にみられ、眼症状 22 例 (43.1%)、中枢神経症状 12 例 (23.5%)、毛髪異常 8 例 (15.7%) であった。NEMO 遺伝子異常をみとめた 5 例では、眼症状 3 例 (60%)、中枢神経症状 1 例 (20%)、毛髪異常 1 例 (20%) であった。検査所見では、好酸球増多が 35 例中 31 例 (88.6%) にみられたのに対し、新生児期に施行された皮膚生検結果を確認できた 30 例全例に本疾患の新生児期に特徴的な病理組織所見をみとめた。

(考察)

今回の研究で、日本人色素失調症患者 10 例中 5 例 (50%) に NEMO のエクソン 4-10 欠失をみとめた。遺伝子異常の頻度を評価するには症例数が足りないが、欧米と同程度に NEMO 遺伝子異常が存在することが推測された。今回 5 例中 3 例は家族例、2 例は散发例であったが、散发例の報告は日本人患者では初めてであった。散发例の日本人色素失調症患者の診断にも遺伝子検査が有用であると考えられた。エクソン 4-10 欠失をみとめなかった 5 例に、エクソン 4-10 欠失以外の NEMO 遺伝子変異が存在する可能性があるが、これについては今後追加検査を検討している。

患者と同様のエクソン 4-10 欠失をみとめた母親 3 例は、症状が軽微であるか症状や症状の既往が明らかでなく、今回の遺伝子検査で初めて色素失調症と診断された。同じ遺伝子異常をもちながら症状の大きな相違が生じた原因として X 染色体不活化の偏りが考えられる。

近年、色素失調症の診断において世界的には Landy and Donnai による診断基準が用いられているが、日本ではあまり使われていない。文献からの症例収集の際、この診断基準に合致しているもののみを採用し、その結果から、診断基準には含まれない病理組織所見の有用性について提言した。この疾患の予後に関わる皮膚外症状の結果については、眼症状は海外の報告と同様の頻度であったが、特に歯牙異常では海外の頻度より低かった。NEMO 遺伝子異常をみとめた 5 例と、みとめなかった 5 例、また、2000 年以降の報告例とに明らかな臨床症状の相違はみとめられなかった。

(結論)

日本人色素失調症患者 10 例中 5 例 (50%) に NEMO のエクソン 4-10 欠失をみとめた。これまでに報告された NEMO 遺伝子異常をみとめた 5 例とそれ以外の症例の間に、明らかな臨床的特徴の相違はみとめられなかった。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	688	氏名	尾北 麻悠子
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと。)</p> <p>尾北麻悠子氏は、新生児期に皮膚症状を発症する色素失調症 (Incontinentia pigmenti) について研究を行った。色素失調症は X 染色体優性遺伝形式をとる稀な遺伝性疾患で、患者の大半は女兒である。最近になって、色素失調症の大半が NEMO 遺伝子の第 4-10 エクソン欠失によることが報告された。日本でも色素失調症について 300 例以上の報告があるが、遺伝子異常の有無や NEMO 遺伝子エクソン 4-10 欠失による日本人患者の特徴については、不明であった。これらの現状を踏まえ、尾北麻悠子氏は多施設共同研究をリードし、色素失調症患者 10 名とその母親 8 名、姉妹 1 名の DNA を収集し、詳細な解析を行った。</p> <p>その結果、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 色素失調症患者 10 名中 5 名に NEMO 遺伝子エクソン 4-10 欠失を認めた。 2. その 5 名の母親 3 名にも同様の欠失を認めた。 3. NEMO 遺伝子エクソン 4-10 欠失を確認した母親の中には、症状に気付かれていないものがいた。 4. 外国人と日本人の患者を比較し、眼・中枢神経系の異常の頻度は同等であった。 5. 日本人患者では皮膚外症状・歯牙異常の頻度が低かった。 <p>本論文は色素失調症の日本人患者の特徴について新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 581 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 25 年 1 月 29 日)</p>			