

まだら症患者におけるKIT遺伝子の新しい変異

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2024-09-09 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 村上, 智子 メールアドレス: 所属:
URL	https://ocu-omu.repo.nii.ac.jp/records/2013059

氏 名	村 上 智 子		
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)		
学 位 記 番 号	第 4725 号		
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 24 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当者		
学 位 論 文 名	New <i>KIT</i> mutations in patients with piebaldism (まだら症患者におけるKIT遺伝子の新しい変異)		
論文審査委員	主 査 教 授 石 井 正 光	副主査 教 授 山 野 恒 一	
	副主査 教 授 森 田 隆		

論 文 内 容 の 要 旨

まだら症は生まれつき、前額部、腹部、膝を中心に白斑を有する常染色体優性遺伝の遺伝形式をとるまれな疾患である。まだら症では通常、白斑は生涯を通じて変化することはない。

KIT 遺伝子がコードする *KIT* 受容体は、レセプター型チロシキナーゼで細胞外領域に stem cell factor の結合部位を持つ。皮膚では、肥満細胞やメラノサイトに発現しており、メラノサイトの発達に必須である。ヒトのまだら症に類似した白斑をきたすマウスモデルとして、W 突然変異マウスがあり、ヒトにおいても、これまでにまだら症の 75% の患者で *KIT* 遺伝子の変異が報告されている。そこで、まだら症の 6 家系のうち 10 人について、末梢血白血球より抽出したゲノム DNA を用いて PCR-ダイレクトシーケンス法により *KIT* 遺伝子の変異解析を行い、genotype と phenotype の関係について検討した。その結果、まだら症の 6 家系において、4 つのフレームシフト変異、142delG, 1768-1769delAG, 2139delC, 2246-2249delAAAG と 2 つのミスセンス変異、M541L, Y870C の合計 6 つの新しい *KIT* 遺伝子の変異を同定した。

細胞外領域でのフレームシフト変異ではハプロ機能不全の状態となるが、正常の半分量のレセプターは形成されるため、mild な phenotype となり、チロシキナーゼ領域でのミスセンス変異では dominant negative な効果により *KIT* 蛋白の機能が 75% 抑制されるため severe な phenotype となった。また、チロシキナーゼ領域でのフレームシフト変異では、ハプロ機能不全と dominant negative の両方の効果が影響して、moderate な phenotype になると考えられた。これらの 6 つの新しい *KIT* 遺伝子の変異は phenotype と関連があり、まだら症において、genotype と phenotype は相関することが明らかとなった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

まだら症は生まれつき、前額部、腹部、膝を中心に白斑を生じる常染色体優性遺伝の遺伝形式を呈するまれな疾患である。

通常、発生した白斑数は生涯を通じて増減することはないとされている。

その原因遺伝子については、まだら症に類似した白斑をきたすマウスモデルとして *KIT* 遺伝子にかかわる W 突然変異マウスの報告があり、ヒトにおいてもこれまでにまだら症の 75% の患者で *KIT* 遺伝子の変異が報告されている。

KIT 遺伝子がコードする *KIT* 受容体は、レセプター型チロシキナーゼとして細胞外領域に stem cell factor の結合部位を持っており、皮膚では肥満細胞やメラノサイトに発現し、メラノサイトの発達には必須である。そこで、著者はまだら症の 6 家系を集積し、そのなかの 10 人について、末梢血白血球より抽出したゲノム DNA を用いて PCR-ダイレクトシーケンス法を行い *KIT* 遺伝子の変異解析を試みた。また、とりわけ genotype と

phenotype の関係について検討した。

その結果、まだら症の 6 家系で、4 つのフレームシフト変異、142delG, 1768-1769delAG, 2139delC, 2246-2249delAAAG および、2 つのミスセンス変異、M541L, Y870C の合計 6 つの新しい *KIT* 遺伝子の変異を同定した。142delG の変異では mild な phenotype、1768-1769delAG, 2139delC, 2246-2249delAAAG および M541L の変異では moderate な phenotype、Y870C の変異では severe な phenotype を呈した。

これらの結果から、細胞外領域でのフレームシフト変異ではハプロ機能不全の状態となるが、正常の半分量のレセプターは形成されるため mild な phenotype となり、チロシンキナーゼ領域での変異では dominant negative な効果により *KIT* 蛋白の機能が 75% 抑制されるため severe な phenotype になると考えられる。また、チロシンキナーゼ領域でのフレームシフト変異では、ハプロ機能不全と dominant negative の両方の効果が影響して、moderate な phenotype になると考えられた。

これらの 6 つの新しい *KIT* 遺伝子の変異は phenotype と関連があり、まだら症で genotype と phenotype は相関することが明らかとなった。

以上のように、本研究はまだら症における新たな *KIT* 遺伝子変異を見つけ出すとともに本症において genotype と phenotype が相関することを明らかにし、本症の病因解明に貢献するところ大なるものがある。よって、著者は博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判定した。