

同 志 社 大 学

2015 年度 個人研究費研究経過・成果報告書

2016 年 3 月 15 日提出

| 所 属 | 職 名 | 氏 名 |
|------------------|--|-------|
| 生命医科学部 | 准教授 | 奥村 直毅 |
| 研 究 題 目 | フックス角膜内皮ジストロフィにおける TGC 反復配列伸長の病態への意義の解明 | |
| 研 究 成 果 の 概 要 | <p>Fuchs 角膜内皮ジストロフィは、1910 年に Ernst Fuchs により報告された両眼性かつ進行性の角膜内皮疾患である。早期では guttae とよばれるデスメ膜から前房側に突出して形成される細かな疣が細隙灯顕微鏡やスペキュラーマイクロスコープにより観察される。進行していくと、guttae がより著明に観察され、角膜内皮障害が進み、角膜実質浮腫、角膜上皮浮腫をきたす。ごく一部の患者では SLC4A11 や ZEB1 の遺伝子変異が発症の原因となりうる可能性が報告されたが、やはり依然として大多数の患者では原因遺伝子についてはまったく不明であった。しかし、2010 年 Mayo clinic の Baratz らはゲノムワイド関連解析 (GWAS)による解析を行い、TCF4 遺伝子の一塩基多型 (SNP: Single Nucleotide Polymorphism) (rs613872) が Fuchs 角膜内皮ジストロフィと強く関連することを報告した。さらに、2012 年には、Wieben、Baratz らは TCF4 遺伝子の第 3 イントロンに 3 塩基の繰り返し配列の延長があることを発見した。TCF4 遺伝子の第 3 イントロンには正常者でも TGC の 3 塩基の繰り返し配列が認められるが、Fuchs 角膜内皮ジストロフィ患者においては TGC の繰り返し回数が伸長していることを報告した。</p> <p>我々は Wieben、Baratz らとの共同研究により日本人の Fuchs 角膜内皮ジストロフィ患者においても 47 名中 12 名 (26%) に繰り返し回数の伸長が認められることを確認した。さらにドイツ人患者 300 名以上においても同様の検討を行い、再現性を確認した。現在までのところ、TCF4 遺伝子の第 3 イントロンの TGC の 3 塩基の繰り返し配列の伸長が人種を超えて認められることは間違いなさそうである。これらの知見は、Fuchs 角膜内皮ジストロフィの遺伝子検査による早期発見に道を拓くものである。</p> <p>また、Fuchs 角膜内皮ジストロフィ患者の角膜内皮を採取して、培養し不死化することで疾患モデル細胞の樹立に成功した。疾患モデル細胞はフィブロネクチンや I 型コラーゲンなどの生体内で guttae やデスメ膜肥厚の原因となる細胞外マトリックスを過剰に産生することが判明した。さらに、TGFβ シグナルの活性化により、細胞外マトリックス関連タンパク質を産生し、過剰な細胞外マトリックス関連タンパク質の一部は正常な高次構造に折り畳まれず変性タンパク質として小胞体に蓄積することが明らかになった。さらには小胞体に蓄積した変性タンパク質は小胞体ストレスを介して細胞死を誘導することを確認している。さらに詳細な検討が必要であるが、長らく不明点が多かった病態メカニズムが明らかになりつつある。このことは創薬ターゲットの発見、薬物治療の開発に今後大きく寄与しうることを示している。</p> | |