

氏 名 吉田 学
学位の種類 博士（医学）
学位記番号 乙第264号
学位授与年月日 平成20年7月2日
審査委員 主査 教授 浦野 健
副査 教授 川内 秀之
副査 教授 吉田 正人

論文審査の結果の要旨

白内障は、水晶体が黄白色あるいは白色に混濁することにより発症する。65歳以上では約半数が罹患しており、もっとも一般的な視覚障害の一つである。水晶体核に混濁がみられる核白内障は、加齢と関連するもっとも一般的な白内障である。核白内障の根本的な原因は、いまだ解明されていない。申請者は、島根大学医学部で系統維持している両側性核白内障自然発症ラットの原因遺伝子解析を詳細に行い、下記の結果を得た。

- 1) 当該ラットにおける両側性核白内障の遺伝的浸透度は100%であり、かつ対照ラットと交配した世代（以下、F1と略す）では白内障を発症しないことから、本症の遺伝様式は常染色体劣性であること。
 - 2) 当該ラットとF1との戻し交配ラット93匹を用いて連鎖解析を行い、当該ラットにおける白内障の原因遺伝子が15番染色体に存在すること。
 - 3) 更なる詳細な連鎖解析、および白内障を発症する遺伝子欠損マウスの文献検索により、Connexin46を候補遺伝子とした。
 - 4) 水晶体組織におけるRT-PCRによるConnexin46のmRNAレベルでの遺伝子発現および免疫組織化学的検討によるタンパク質レベルでの発現は、当該ラットにおいて対照ラットと同程度であった。
 - 5) 当該ラットにおいてConnexin46遺伝子の突然変異を検討したところ、330番目塩基のG→A変異、および1069番目塩基のG→C変異の二つを同定した。前者の遺伝子変異は、Connexin46の膜貫通領域に位置するアミノ酸変異（グルタミン酸からリジンへ）を伴い、さらに他系統ラットにおいてこの変異は存在せず、同アミノ酸は高度に保存されていた。
- 以上の結果より、当該ラットの白内障原因遺伝子候補として、Connexin46遺伝子（*Gja3*）を同定した。本研究は、白内障の発生機序の一端を明らかにしたばかりではなく、当該ラットを核白内障のモデル動物として臨床応用するための遺伝学的基礎を独自に確立した点で、高く評価される。