

論文内容要旨

論文題目 MITF 遺伝子に新規変異を認めた Tietz albinism-deafness syndrome の病態解析

責任講座： 皮膚科学講座
氏 名： 山本皓平

【内容要旨】(1,200 字以内)

【背景と目的】 Tietz albinism-deafness syndrome (TADS) は、先天性の全身性色素低下、難聴を特徴とする、稀な常染色体顕性疾患であり、原因遺伝子は MITF である。MITF は bHLH-LZ 構造を持ち、二量体を形成して DNA に結合する転写因子である。MITF には少なくとも 9 種のアイソフォームが存在するが、そのうち MITF-M がメラノサイトの発生、分化、メラニン生合成経路を制御している。

TADS は、MITF の DNA 結合ドメイン(塩基性領域)をコードする領域の変異により発症し、一部の変異では正常な対立遺伝子産物と二量体を形成しても標的配列と結合できないことが示されていることから、ドミナントネガティブ効果を持つ変異によって発症すると考えられている。しかし、TADS の症例は世界的にも非常に稀であり、その病態は未知の点も多い。

今回我々は、TADS の臨床像を呈し、MITF の DNA 結合ドメインに新規ヘテロ接合性ミスセンス変異 c.637G> C (p.E213Q) を持つ症例を経験した。本研究の目的は、患者から採取した皮膚組織、毛髪を用いて TADS の病態を詳細に解析することである。

【材料と方法】 患者の低色素部、色素斑部からそれぞれ皮膚生検を行い、病理組織学的解析および電子顕微鏡による観察を行った。さらに、患者から採取した毛髪を用いて、メラニン含有量（ユーメラニン[EM]およびフェオメラニン[PM]）の定量解析を行った。

【結果と考察】 Fontana-Masson 染色および抗 Melan-A 抗体を用いた免疫組織学的染色により、低色素部ではメラニンがほぼ消失している一方で、メラノサイトの数は色素斑部と同様であることが判明した。電子顕微鏡検査では特に低色素部において未熟なメラノソームを認めた。以上から、新規変異体は皮膚において、メラノサイト遊走能よりもメラニン合成能を低下させることが示唆された。毛髪のメラニン定量解析では、EM マーカーが著明に減少しており、相対的に PM 優位であったが、眼皮膚白皮症（OCA）でみられるような一部の PM の高度増加は認めなかった。PM は活性酸素種の誘導により皮膚癌発症に大きく関与することが知られており、TADS 患者では OCA 患者と比較して皮膚癌発症のリスクが低い可能性が示唆された。今後の症例の蓄積が待たれる。

令和 5 年 1 月 10 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学 位 論 文 審 査 結 果 報 告 書

申請者氏名： 山本 皓平

論文題目：MITF 遺伝子に新規変異を認めた ~~Tietz~~ ^{Tietz} albinism-deafness syndrome の病態解析

審査委員：主審査委員 中 島 修
副審査委員 山 崎 健 太 郎
副審査委員 三 井 哲 夫



審査終了日：令和 5 年 1 月 5 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

近年、先天性色素異常症を発症させる遺伝子変異が多数報告され、その分子病態や発症機序が解明されつつある。先天性色素異常症の発症機序を大別すると、1. メラノサイトの分化・遊走の異常、2. メラニン合成の異常、3. メラノソーム形成異常・ケラチノサイトへの輸送異常、となる。しかし、難聴を伴う先天性色素異常症である Tietz albinism-deafness syndrome (TADS) は Microphthalmia-associated transcription factor (MITF) の DNA 結合に必須な basic domain での変異により発症することが報告されているものの、希少疾患であることから、その発症機序・分子病態の理解は十分に進んでいない。

山本氏は、感音性難聴を伴う全身性色素低下を呈する患者に対して、遺伝性色素異常症の候補遺伝子 58 種に対する次世代シーケンス解析およびサンガーシーケンス解析から、MITF basic region での新規の変異を見出し、当該患者が TADS であることを明らかにした。本症例の皮膚に対する病理組織解析から、低色素部のメラノサイトでのメラニン発現は著減しており、透過型電子顕微鏡解析から、メラニンがほとんど僅かしか含まれていない未熟なメラノソームが少数しか存在しないこと、一方、ケラチノサイトでは、メラニンが少ない未熟なメラノソームが認められることを示した。また、低色素部でのメラノサイト密度は、色素斑部と差が無いが、メラノサイトでのメラニン発現が低下していることを確認している。これらの解析結果により、山本氏は、本症例 TADS での色素低下は、メラノサイトの分化・遊走の異常やメラノソーム形成異常・ケラチノサイトへの輸送異常ではなく、メラニン合成低下が主因となって発症することを示唆している。さらに、本症例に対して、これまで TADS 症例で報告の無いメラニン定量解析を行い、総メラニン量が著減しているものの、ユーメラニンに対するフェオメラニンの比率が上昇していることを見いたしたが、眼皮膚白皮症 (OCA) などの色素異常症と比較すると、フェオメラニンの増加が軽度であり、TADS におけるフェオメラニン依存的な悪性黒色腫の発症リスクが比較的低い可能性を示している。

本研究により TADS 病態理解を進める重要な知見が得られていることから、審査会では、提出されている学位論文では研究内容の記述に不十分な箇所が複数あり、これらの修正を条件に、本研究が学位の授与に値するものと判定した。

(1, 200 字以内)