

氏名	いいだふみと 飯田文人
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	論医博第1598号
学位授与の日付	平成9年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Rupture of lens cataract: a novel hereditary recessive cataract model in the mouse (水晶体破囊白内障: 新しい劣性遺伝性白内障モデルマウス)
論文調査委員	(主査) 教授 芹川忠夫 教授 塩田浩平 教授 本田孔士

### 論文内容の要旨

ヒト先天性白内障は、さまざまな生化学的、病理学的、遺伝学的な原因で水晶体が混濁する疾患である。それらの病態は、未だ十分に解明されていない。そのため、白内障研究において、実験動物の果たす役割は大きい。マウスでは、優性遺伝性白内障をしめす *Cts-mouse* (*Cts*), *Cataract-Fraser*, *Philly*, *Emory* などが知られている。劣性遺伝性白内障には、*Nakano cataract mouse* (*nct*), *Deer mouse* などがある。本報告の白内障マウスは、BALB/c と STS/A マウスを先祖系統として作出された CXS リコンビナント近交系マウス14系統のうち CXSN/A 系統に、水晶体混濁後、水晶体嚢が破囊し、その核および皮質が偏位する特徴を有する個体として発見した。本白内障マウスの遺伝子を *rupture of lens cataract rlc*), 系統名を RLC マウスと仮称した。本白内障 (RLC) マウスの遺伝学的、病理学的検索および近交系化を行い F20 代を越えて継代維持されているので報告する。RLC マウスの遺伝様式は、BALB/c マウスとの正逆交配 (F1, F2) および戻し交配実験を行った結果、常染色体性単一劣性遺伝であることが判明した。常染色体性劣性遺伝をしめす白内障マウスとして著名なナカノマウスの *nct* 遺伝子座との同座性の検討を、BALB/c-*nct/nct* との正逆交配 (F1, F2) および戻し交配実験によって行った結果、遺伝子座が異なることが判明し、連鎖も認められなかった。RLC マウスの白内障発症時期は、継代 F20 で生後35-60日齢であるが近交系化が進むにつれて発症時期が早くなる傾向がみられた。これは RLC 遺伝形質がホモに固定されたためと考えられる。水晶体混濁の初発部位は、後極皮質で、同部での水晶体繊維の不規則な膨化が光学顕微鏡および電子顕微鏡で認められた。加齢とともに水晶体混濁は進行し、肉眼的には不均一な混濁が水晶体皮質に認められる。生後45-100日齢になると水晶体嚢後極部で水晶体嚢が破裂し、それに伴って水晶体核および皮質が虹彩の前、後および水晶体の後部に偏位している。電子顕微鏡の観察では、破囊前の後極部皮質の水晶体繊維は膨化変性し水晶体嚢と分離していた。また、その水晶体嚢も、変性し、非薄化していた。水晶体嚢が破囊する遺伝性白内障マウスは少なく、*ec* マウス、*Ir* マウス、*Vlm* マウス、*dyl* マウスの4報告のみであるが、いずれも RLC マウスと病理学的、遺伝学的に同一のものではなかった。ヒトにおいても白内障を伴い水晶体嚢が破囊する症例が認められ、前部あるいは後部円錐水晶体の進

んだものに破囊の報告がある。しかしこれまでに、RLC マウスには円錐水晶体は認められてない。RLC マウスが発症する病理遺伝学的機序は明白でないが、さまざまな機能的あるいは構造的異常が水晶体混濁の原因となっていると思われる。RLC マウスの白内障における病理遺伝学的機序を解明するため、第14番染色体上に *rlc* 遺伝子を同定し、水晶体の生化学的な性質を現在調査している。将来 *rlc* 遺伝子の責任遺伝子が単離されたら、ヒトの先天性白内障の中に、同じ遺伝子が発見される可能性がある。現状において、この RLC マウスは、基本的な水晶体構造の維持の研究に役立つすぐれたモデル動物である。

### 論文審査の結果の要旨

本論文で報告されている先天性白内障マウスは、BALB/c と STS/A マウスを先祖系統とする CXS リコンビナント近交系マウス14系統のうち CXSN/A 系統に突然変異として発見された。このマウスは生後35-60日齢で白内障を自然発症し、生後45-100日齢には水晶体後囊が破裂し、水晶体核と皮質が前房、後房および硝子体内に偏位する。白内障の初発部位は後極皮質で、水晶体繊維の不規則な膨化が光学顕微鏡で認められた。更に電子顕微鏡による観察で破囊前から後極部皮質の水晶体繊維が膨化変性し、水晶体囊と分離しているのが確認された。本先天性白内障マウスの遺伝様式は、常染色体性単一劣性遺伝で、同じ常染色体性劣性遺伝を示すナカノ白内障マウスとは遺伝子座が異なり、連鎖も認められなかった。本白内障マウスの系統名を RLC、遺伝子名を *rupture of lens cataract (rlc)* と命名し、この遺伝子を第14番染色体上にマッピングした。

以上の研究は本白内障マウスが、ヒトにおける先天性白内障の原因および水晶体の基本構造の解明に役立つすぐれたモデル動物であることを示している。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成9年1月20日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。