

|           |                                                                                                                            |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名       | ふじ 藤 ざわ 澤 ひろ 裕 み 美                                                                                                         |
| 学位(専攻分野)  | 博 士 (医 学)                                                                                                                  |
| 学 位 記 番 号 | 医 博 第 1855 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 1 項 該 当                                                                                                    |
| 研究科・専攻    | 医 学 研 究 科 病 理 系 専 攻                                                                                                        |
| 学位論文題目    | Inheritance and Strain Distribution of a Persistent Hyaloid Vascular System in Mice<br>(マウスにおける硝子体血管系遺残の遺伝様式と、系統間分布に関する研究) |
| 論文調査委員    | (主 査)<br>教 授 芹 川 忠 夫 教 授 本 田 孔 士 教 授 鈴 木 康 弘                                                                               |

## 論 文 内 容 の 要 旨

老化促進モデルマウス SAMP9 は、胎生期に水晶体組織を栄養する硝子体血管系 (HVS) の遺残に伴い、晩発性の白内障を発症する。この白内障は、HVS 遺残により引き起こされる水晶体被膜の断裂の後、水晶体内への Ca の流入、トランスグルタミナーゼの活性化、 $\beta$ -クリスタリンの架橋形成と不溶化により発症する事が示されている。一方、本白内障発症の必要因子である HVS 遺残の機序に関しては未解明である。本研究では、HVS 遺残の機序を解明する一つの段落として、交配実験により HVS 遺残の遺伝様式を調べた。また、HVS 遺残はヒト・犬等に散発的な報告があるが、近交系マウスでは他に報告がないため、SAMP 系 9 系統、SAMR 系 3 系統、及び SAM 系統の由来に関わる AKR/J 系統を含む近交系マウス 8 系統 (A/J, AKR/J, AKR/N, BALB/c, DBA/2Cr, C3H/HeJ, C57BL/6Cr, DDD) の HVS 遺残の頻度を調べた。

HVS 遺残を有する SAMP9 と HVS 遺残を示さない SAMR1 の F<sub>1</sub>、及び PAMP9 への戻し交配 (BC) の 5 週齢での HVS 遺残の有無を調べた。F<sub>1</sub> (雄 33, 雌 33) は雌 1 匹が HVS 遺残を示した。BC の HVS 遺残の affected (遺残) と unaffected (退縮) の比は、SAMP9 と F<sub>1</sub> 雌より得た BC 雄で 17 : 33, BC 雌で 21 : 27, F<sub>1</sub> 雄と SAMP9 雌より得た BC 雄で 8 : 19, BC 雌で 16 : 17 となり、BC 雄全体で 25 : 52, BC 雌全体で 37 : 44 であった。次に近交系マウス各系統雌雄 15-45 匹ずつの 5 週齢での HVS 遺残の頻度を調べた。SAM では SAMP2A, SAMP2, SAMP3, SAMP7, SAMP9, SAMR4 の計 6 系統に 8-97% の異なった頻度で HVS 遺残が認められ、雌雄間に有意差はなかった。他の近交系マウス 8 系統には HVS 遺残が認められなかった。

上記の結果から、HVS 遺残の遺伝様式を考察した。SAMR1 と SAMP9 より作成した F<sub>1</sub> 雌 1 匹が HVS 遺残を示した為、HVS 遺残を起こす SAMP9 由来の優性の pathogenic gene を考え、F<sub>1</sub> では SAMR1 由来の優性の suppressor gene が上位に働き HVS 遺残を抑制するという仮説を考えた。また

BC の雄の頻度は雌より低い傾向にあった為、pathogenic gene が X 染色体、puppressor gene が常染色体上にあると仮定した。優性遺伝子を両方持つと考えられる F<sub>1</sub> は48匹で、そのうち1匹が affected だった為、pathogenic gene の存在下での suppressor gene の浸透率を0.98(47/48) とした。一方、SAMP9 の HVS 遺残率 (0.96 ; 78/81) を pathogenic gene の浸透率とした。浸透率を考慮した上記仮説の BC の期待値と観察値の間で  $\chi^2$  検定を行った結果、1%レベルで有意差は無く、この仮説は棄却されなかった。他の単純な遺伝様式のモデルは棄却された。

本研究により、硝子体血管系 (HVS) 遺残には、少なくとも2つの主働遺伝子が関与する事が示唆された。また SAM の6系統が異なった頻度で HVS 遺残を示した事から、HVS に影響を与える修飾遺伝子の存在も示唆された。本研究の意義は、HVS 遺残の遺伝様式に明らかにした事により、HVS 遺残に関与する遺伝子座の同定、さらに責任遺伝子の解明に結び付く有力な手掛かりを与えた事である。

### 論文審査の結果の要旨

本研究では、老化促進モデルマウス SAMP9 に、加齢とともに発症する白内障の、発症の為の必要因子である、硝子体血管系 (HVS) 遺残の遺伝様式が検討された。

HVS 遺残を有する SAMP9 マウスと、HVS 遺残を示さない SAMR1 マウスが交配された。F<sub>1</sub> 及び SAMP9 マウスへの戻し交配の結果より、HVS 遺残には、X-linked dominant pathogenic gene 及び autosomal epistatic dominant pathogenic gene の、少なくとも2つの主働遺伝子が関与することという遺伝様式が提唱された。また、SAM の12系と SAM 以外の近交系マウス8系統の HVS 遺残の頻度が検索された。その結果、SAM の6系統に異なった頻度で HVS 遺残が観察され、HVS 遺残に影響を与える修飾遺伝子の存在も明らかにされた。

以上の研究は、HVS 遺残の責任遺伝子を明らかにする為に必要な、基本的な情報を与え、SAMP9 にみられる白内障発症機構の解明、さらには、ヒトで認められる一次硝子体過形成遺残の発症機構の解明に寄与するところが多い。

従って本論文は博士 (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30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。