

(伊達木澄人) 論文内容の要旨

主 論 文

Heterozygous Orthodontic Homeobox 2 Mutations Are Associated with Variable Pituitary Phenotype

(*OTX2* ヘテロ接合性変異は、様々な下垂体表現型に関与する)

(共著者名：伊達木澄人、小坂喜太郎、長谷川高誠、田中弘之、東範行、横谷進、室谷浩二、安達昌功、田島敏広、本村克明、木下英一、森内浩幸、佐藤直子、深見真紀、緒方勤)

(Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Electronic publication,

2010年2月掲載予定)

[ページ数：9]

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 新興感染症病態制御学系専攻 感染症制御学分野
(主任指導教員：森内浩幸 教授)

【背景・目的】

Orthodontic Homeobox 2 (*OTX2*) は、脳、眼の発生に重要な転写因子であり、ヒトでは無・小眼球症の責任遺伝子として知られている。*OTX2* を含む 14q22-23 領域の微小欠失例の一部には、眼の表現型に加えて下垂体機能・形態異常を合併する例が存在し、また、下垂体発生に関わる *HESX1* のプロモーターには *OTX2* 認識配列が存在することから、*OTX2* の下垂体発生、機能に対する関与が示唆されてきた。われわれは、これまでに、無眼球症、下垂体機能異常症を有する 1 女児例において、新規 *OTX2* ヘテロフレームシフト変異 (c.402insC, p.S135fsX136) を同定し、その詳細な機能解析から、*OTX2* は、*HESX1*, *POU1F1* プロモーターに転写活性化能を有し、下垂体発生、分化に関与すること、*OTX2* haploinsufficiency は下垂体機能異常の原因となることを初めて明らかにした (Dateki et al., J Clin Endocrinol Metab 2008)。しかし、その後の下垂体機能異常合併例の報告はわずかであり、下垂体を含めた *OTX2* 異常症の詳細な臨床スペクトラムは不明である。今回、われわれはこれらを明らかにするために、さらなる *OTX2* 変異・欠失解析、ならびに機能解析を行った。

【対象】

眼に構造異常を有する患者 (無・小眼球症、Septo-optic dysplasia) 28 名 (下垂体機能低下症合併例 16 名を含む)、ならびに眼症状のない下垂体機能低下症患者 66 名、計 94 名。

【方法と結果】

【変異解析】 *OTX2* の全翻訳領域ならびにその近傍イントロンを直接シーケンス法で解析した。2 種の *de novo* 新規フレームシフト変異（症例 1: c.221_236del; p.K74fsX103、症例 2: c.214_217delGCACinsCA; p.A72fsX86）を、また、血族関係のない 2 例において同一のナンセンス変異（症例 3, 4: c.562G>T; p.G188X）をそれぞれヘテロ接合性に同定した。これらの変異は正常コントロール 200 アリルに認めなかった。

【欠失解析】 *OTX2* 遺伝子を含む欠失の有無を Multiplex ligation dependent probe amplification、FISH、Oligoarray comparative genomic hybridization を用いて解析し、1 例に *OTX2* を含む 2,860,561 bp のヘテロ接合性欠失を同定した（症例 5）。この欠失には *OTX2* 以外に 16 の遺伝子が含まれていたが、眼、下垂体に関与する遺伝子は *OTX2* のみであった。

【臨床像】 *OTX2* 遺伝子変異・欠失陽性患者全例に、無・小眼球症と様々な程度の発達遅滞を認めた。さらに、症例 1, 5 では成長ホルモン単独分泌不全症を、症例 3 では複合型下垂体機能低下症を認めた。症例 2, 4 には明らかな下垂体機能異常を認めなかった。MRI では、症例 1, 3 に異所性後葉を、症例 3, 5 に下垂体前葉低形成を認めた。

【機能解析】 GFP 融合蛋白の細胞内局在、*IRBP*、*HESX1*、*POUIF1*、*GNRHI* プロモーターに対する DNA 結合能と転写活性化能を解析した。症例 3, 4 の変異蛋白は、核に移行し DNA 結合能を有したが、全てのプロモーターに対する転写活性化能を優性阻害効果なく喪失していた。症例 1, 2 の変異蛋白は、核に移行せず、転写活性化能は優性阻害効果なく、ほぼ無機能であった。

【発現解析】 ヒト cDNA ライブラリースクリーニングを行った。*OTX2* は脳、視床だけでなく、下垂体と視床下部においても明瞭に発現していた。また、*OTX2* 発現組織においては、2 つのスプライスバリエントのうち、エクソン 4 由来の最初の 8 アミノ酸を欠く isoform の発現が有意であった。

【考察・結語】

以上の成績は、(1) *OTX2* ヘテロ異常症では、*HESX1*、*POUIF1*、*GNRHI* の転写活性の低下をきたし、複合型下垂体機能低下症から成長ホルモン単独分泌不全症、正常まで多様な下垂体表現型を示すこと (2) 一部の變異・欠失陽性例では、下垂体前葉低形成、異所性後葉などの下垂体構造異常を伴うこと (3) *OTX2* ヘテロ異常症の眼症状ならびに下垂体症状には、遺伝子型－表現型の関連性がないこと、を示すものである。