

|         |   |
|---------|---|
| 氏名      | 張 菁菁  |
| 授与した学位  | 博 士   |
| 専攻分野の名称 | 医 学   |
| 学位授与番号  | 博 甲第 5809 号   |
| 学位授与の日付 | 平成30年9月27日  |
| 学位授与の要件 | 医歯薬学総合研究科 機能再生・再建科学専攻<br>(学位規則第4条第1項該当)   |
| 学位論文題目  | MGST2 and WNT2 are candidate genes for comitant strabismus susceptibility in Japanese patients<br>(斜視発症に関連する遺伝子候補MGST2 とWNT2 を発見) |
| 論文審査委員  | 教授 平沢 晃    教授 大内淑代    准教授 大内田 守   |

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

**Background/Aim.** Strabismus is a common condition with misalignment between two eyes that may lead to decrease of visual acuity, lack of binocularity, and diplopia. It is caused by heterogeneous environmental and genetic risk factors. Our previous research has identified new chromosomal susceptibility loci in 4q28.3 and 7q31.2 regions for comitant strabismus in Japanese families. We conducted a verification study by linkage analysis to narrow the chromosomal loci down to a single gene.

**Methods.** From Japanese and U.S. databases, 24 rsSNPs and 233 rsSNPs were chosen from the 4q28.3 and 7q31.2 region, respectively, and were typed in 108 affected subjects and 96 unaffected subjects of 58 families with primary and non-syndromic comitant strabismus. Three major analytical methods were used: transmission disequilibrium test (TDT), TDT allowing for errors (TDTae), and linkage analysis under dominant and recessive inheritance.

**Results.** The SNPs with significant P values in TDT and TDTae were located solely at the gene, microsomal glutathione S-transferase 2 (*MGST2*), on chromosome 4q28.3 locus. In contrast, significant SNPs were dispersed in a few genes, containing wingless-type MMTV integration site family member 2 (*WNT2*), on chromosome 7q31.2 locus. The distribution of significant SNPs on the 7q31.2 locus showed that only the *ST7* to *WNT2* region in the same big haplotype block contained significant SNPs for all three methods of linkage analysis.

**Conclusions.** This study suggests that *MGST2* and *WNT2* are potential candidates for comitant strabismus in Japanese population.

### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

共同性斜視には内斜視や外斜視などの表現型がある。早期発症、家族歴、一卵性双生児での表現型一致率からは遺伝要因の関与、未熟児や脳性麻痺での斜視併発からは環境要因の関与もある多因子疾患である。斜視関連遺伝子座は、白人の内斜視家系の染色体連鎖解析で7p22.1が報告されてきた。

本研究では斜視家系の遺伝統計解析を行った。内斜視や外斜視を呈する日本人小家系(55家系)の斜視患者、家系内正常者の末梢血10mlから白血球を分離しゲノムDNAを抽出した。全染色体400か所のmicrosatellite領域のPCR増幅産物長を電気泳動で測定して連鎖解析を行い、斜視関連遺伝子座として新たに4q28.3と7q31.2を同定した。連鎖解析に使用した家系を含む58家系の斜視患者108人と家系内正常者96人を対象として、4q28.3領域に24個のrsSNP、7q31.2領域に257個のrsSNPを設定して塩基を同定した。連鎖解析と家系内相関解析を行った。斜視患者と家系内正常者の2群を比較する症例対照研究としての相関解析、transmission disequilibrium test (TDT)で行った家系内連鎖解析の両方で、4q28.3領域ではMGST2遺伝子が有意であった。相関解析、および連鎖解析の3手法、即ち、TDT、TDTae (TDT allowing for errors)、優性/劣性モデル連鎖解析によって、7q31.2領域ではWNT2遺伝子が候補となった。両遺伝子とも脳で発現しており、共同性斜視の発症への関連が示す、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認められる。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。