



Title	日本人筋緊張性ジストフィー症の遺伝子座位とDNA診断
Author(s)	武本, 優次
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37137">https://hdl.handle.net/11094/37137</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	たけ 武	もと 本	ゆう 優	じ 次
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	9105	号	
学位授与の日付	平成	2	年	3月24日
学位授与の要件	医学研究科内科系専攻			
	学位規則第5条第1項該当			
学位論文題目	日本人筋緊張性ジストロフィー症の遺伝子座位とDNA診断			
論文審査委員	(主査) 教 授	荻原 俊男		
	(副査) 教 授	吉川 寛	教 授	垂井清一郎

### 論文内容の要旨

#### (目的)

筋緊張性ジストロフィー症(以下DM)は、有病率が10万人に約5人であり、浸透率が約94%の常染色体性優性の遺伝性難病である。その原因遺伝子は単離されていないが、DM遺伝子座位は白人DM家系を使った連鎖分析により第19染色体の長腕に位置することが報告されている。成人型多発性囊胞腎や分裂病などの遺伝病では、人種間で表現型は同じであるが原因遺伝子座位が異なるいわゆる遺伝的異質性が存在するという報告がある。今回日本人DM家系について、高分子DNAを制限酵素で消化したときに生じるDNA断片の長さの多型性(以下RFLPs: restriction fragment length polymorphisms)を利用した連鎖分析を行い日本人DMの遺伝子座位の検討とともにDNA診断を試みた。

#### (方法ならびに成績)

方法:日本人DM家系内の患者の診断は、臨床症状、神経学的検査などより行われた。DMと診断された患者はすべて「DMの遺伝子欠損に関する作業集団」が作成した診断基準を満たしていた。DM患者家系(16家系構成員81名)の構成員の末梢血白血球を分離して高分子量DNAを抽出した。高分子量DNAを各種制限酵素にて消化しアガロースゲル電気泳動を行い、ナイロンメンブレンにブロッティングした。これらのDNAと第19染色体長腕に存在し白人のDM座位と連鎖しているLDR152(D19S19)やApolipoprotein C-II(APOC2)をプローブとしてハイブリダイゼーションを行った。オートラディオグラフィー後出現したバンドを解析した。ロッド得点の算定には、年齢別

浸透率を入力したLINKAGE(コンピュータープログラム)を使用した。

成績：LDR152(D19S19)をプローブにすると,  $PstI$ (19Kb=A1, 11kb=A2)と $MspI$ (2.1 kb=B1, 1.3 kb=B2)のRFLPsを認めた。また, APOC2のcDNAであるNJ3.6をプローブにすると,  $TaqI$ (3.8 kb=C1, 3.5 kb=C2),  $NcoI$ (14.5 kb=D1, 11.5 kb=D2)と $BanI$ (2.7 kb=E1, 1.3 kb=E2)のRFLPsを認めた。これらのプローブにて患者家系を連鎖分析の結果, APOC2にて6家系, D19S19にて家系について情報がえられた。ロッド得点を計算の結果, D19S19とDM座位との間では明らかな遺伝子組換えは認めず, 組換え率 $\theta = 0.00$ のとき最大のロッド得点3.38を得た。

さらにAPOC2とDM座位においても明らかな遺伝子組換えは認めず, 組換え率 $\theta = 0.00$ のとき最大のロッド値2.62を得た。以上の結果により日本人DM座位はD19S19とAPOC2の間に有意の連鎖を認め, 日本人DM座位も第19染色体の長腕に位置することが証明された。また連鎖分析により, 2家系の2症例の発症前診断が可能であった。症例1は32歳は女性, 症例2は15歳男性であるが, 2症例とも現在DMの症状を示していないが, 95%以上の確率で異常DM遺伝子を親より受け継いでいるため, 将来発症する可能性が高いと診断した。

#### (総括)

- 1) 日本人DM家系をAPOC2, D19S19をプローブとした連鎖分析した結果, 日本人DM座位も第19染色体の長腕に存在することが確かめられた。これは, 日本人と白人との間では, DM座位に関して遺伝的異質性がないことを証明している。
- 2) DM家系内の保因者診断や出生前診断に関しては95%以上の確率で遺伝診断が可能となった。
- 3) 日本人DMも第19染色体長腕13.1-13.2領域の検索により, DM遺伝子の単離が可能となった。今後, コスミドライブラー, パルスフィールド電気泳動装置を用いて, この領域を分析し原因遺伝子の単離を目指したい。

#### 論文の審査結果の要旨

筋緊張性ジストロフィー症は常染色体優性の遺伝疾患である。その生化学的病因についてNa-K, ATPaseの異常説, また胆汁酸代謝異常説があるが解明されていない。現在, 多くの神経疾患においてReverse geneticsの手法を用いてその病因に迫ろうとする動きが盛んである。

Duchenne型ジストロフィー症, 囊胞性線維症, 網膜芽細胞腫は, この手法を用いた成功例であるが, 本症もこうした動きがある。Shawらは遺伝子マーカーApOC2を使い白人DM家系の連鎖分析により, 本症の原因遺伝子座位が第19染色体長腕に存在することを示した。しかし, 白人と日本人の間には遺伝的異質性の存在する可能性があり, 遺伝子単離目的の第1歩として本邦でも本症の遺伝子座位は同定されねばならない。

本研究は、日本人患者家系を使い、本邦でも本症の原因遺伝子座位が第19染色体長腕に存在することを確かめたと同時に、遺伝子マーカーを用いた診断が可能であることを示した。

さらに第19番染色体長腕領域の検索により、本症の遺伝子の単離同定が可能となることも示した。これらの点においてその意義は大きく学位論文に値するものと考える。