The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	GM1-Gangliosidosis (Genetic β－Galactosidase Deficiency) ; Identification of Four Mutations in Different Clinical Phenotypes among Japanese Patients
Author(s)	西本, 潤史
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39501
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【 52 】

氏　　名	西本潤史（にしもとじゅんじ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　12122　号
学位授与年月日	平成7年10月17日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	GM1－Gangliosidosis (Genetic β－Galactosidase Deficiency) ; Identification of Four Mutations in Different Clinical Phenotypes among Japanese Patients (GM1ガングリオシドーシス（遺伝性β－ガラクトシダーゼ欠損症）；異なった臨床表現型の日本人症例における4変異の同定)
論文審査委員	(主査) 教授　岡田伸太郎 (副査) 教授　谷口　直之　　教授　辻本　賀英

論文内容の要旨

【目　的】

GM1－ガングリオシドーシスは，酸性β－ガラクトシダーゼの欠損により起こる常染色体劣性遺伝のリソソーム蓄積症で，臨床的に乳児型・若年型・成人型の3型に分けられる。乳児型は生直後から高度の肝脾腫，骨変形，発達遅滞をきたし，生後数年で死亡するのに対し，若年型は発症・死亡ともやや遅く，さらに成人型はジストニアなどの錐体外路症状が主体で，成人以降まで生存する。

ヒトβ－ガラクトシダーゼのcDNAは1988年に大島らによってクローニングされており，我々は変異と臨床型との関連を調べる目的で，日本人の症例9家族12例について検討した。

【方法ならびに成績】

完全長のヒトβ－ガラクトシダーゼcDANを用いたノーザンブロッティングでは，乳児型でmRNA量が減少している症例があったが，若年型・成人型では量・サイズとも正常対照と変わりなかった。

PCR 増幅し，サブクローニングしたcDNA全領域のシークエンスで4種の点突然異変が認められ，おのおの各臨床型に特有であった。乳児型ではmRNA量が減少していた症例でArg^{49}→Cys（CGC→TGC）の変異がみられ，mRNAがほぼ欠損していた症例でArg^{459}→Ter（CGA→TGA）の変異が認められた。ゲノムDNA をPCR 増幅し，ASO (allele specific oligonucleotide hybridization) 法を用いて決定した allele status は，前者が未知の変異との compound heterozygote で，後者は homozygote であった。

若年型では4例全例でArg^{201}→Cys（CGC→TGC）の変異が，成人型では6例全例でIle^{51}→Thr（ATC→ACC）の変異が認められ，それぞれ制限酵素認識部位HhaI site の消失，Bsu36Isite の生成をひきおこした。ゲノムDNA をPCR 増幅し，これらの制限酵素で消化したところ，若年型は一例のみ homozygoteで他は未知の変異とのcompound heterozygote であり，成人型は全例homozygoteであった。なお乳児型・若年型の変異は，mutation hot spot である CpG siteで起こっていた。

pSVLベクターを用いたCOS－1細胞での発現実験では，4種の変異のいずれも酵素活性の上昇はみられず，これら

の変異が疾患の原因であることが確認された。

【総　括】

本疾患の日本人における遺伝子異常については吉田らの報告があり，成人型についてはほとんどの症例で上記の変異が homozygous にみられる事は知られていた。今回我々はこれを確かめただけでなく，吉田らの報告では1例しかなかった若年型の変異も高頻度にみられることを明らかにした。若年型の変異は compound heterozygote の形でみられることが多いが，これは成人型の臨床症状が比較的均一なのに比べて若年型では臨床症状にばらつきがあることと関係があると思われる。一方乳児型の変異については吉田らの報告とあわせてもほとんどが1例のみの変異で，個々の家系に限られるものが多いと推測される。両報告の症例は重複せず日本の広い範囲にわたっており，若年型・成人型のこれらの変異が日本人に多いことをうかがわせるが，他の民族にもこれらの変異がみられるかどうかは今後の検討を待たねばならない。

論文審査の結果の要旨

本論文は，乳児から成人にわたる広い世代に発症し，主に神経を侵す遺伝性疾患であるGM1－ガングリオシドーシスの日本人における遺伝子変異を明らかにしたものである。本疾患における欠損酵素である酸性β－ ガラクトシダーゼの遺伝子に，乳児型・若年型・成人型の各臨床病型でそれぞれ異なった点突然変異が合計4種類同定された。このうち若年型・成人型では，おのおのに特有の変異が認められ，日本人にはこれらの変異が多いことが判った。これらの知見は，臨床的に診断に役立つばかりでなく，この酵素蛋白の機能を知るうえでも興味深く，今後の研究の進展につながるものである。

以上のことから，本論文は博士（医学）の学位授与に値する。