



Title	Genetic Alterations in the JAG1 gene in Japanese patients with Alagille Syndrome
Author(s)	尾内, 善広
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42550
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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

氏名	おの　うち　よし　ひろ 尾　内　善　広
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　１６０７７　号
学位授与年月日	平成13年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系専攻
学位論文名	Genetic Alterations in the JAG1 gene in Japanese patients with Alagille syndrome (日本人 Alagille 症候群患者における JAG 1 遺伝子の変異解析)
論文審査委員	(主査) 教　授　岡田伸太郎 (副査) 教　授　戸田　達史　　教　授　林　　紀夫

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

Alagille 症候群（以下 AGS）は肝内胆管形成不全による慢性肝内胆汁鬱滞、顔貌異常、後部胎生環、心奇形、脊椎異常、腎障害等を呈する常染色体優性の先天奇形症候群であり 1997 年、その原因は JAG 1 遺伝子の片アレル不全 (haploinsufficiency) であると報告された。JAG 1 遺伝子は ORF 全長 3657 塩基からなり、1219 アミノ酸を code している。その産物は一回膜貫通型の膜蛋白であり、同じく膜蛋白である Notch 1 のリガンドとして発生期の細胞の分化を調節していると考えられている。我々は日本人 AGS 患者 8 人について FISH、SSCP、直接シーケンス法により JAG 1 遺伝子の解析を行い、その変異と表現型との相関について検討した。

【方法ならびに成績】

1. FISH　分裂中期の染色体標本を患者末梢血リンパ球より作製し JAG 1 を含む YAC 940d11 をプローブとした FISH 解析を行った。全症例において遺伝子全体を含む広範なゲノムの欠失が無いことを確認した。
2. PCR-SSCP　全 26exon を PCR にて増幅、SSCP にて変異を screening した。
3. 変異の同定　SSCP にて変位した band が認められた症例についてはゲノム DNA を鋳型とした PCR 産物の塩基配列を直接シーケンス法にて決定、8 人のうち 6 人について変異を同定した。その内訳は 1 ないし 4 塩基の欠失が 3 人、splicing 受容部位における 1 塩基置換が 2 人、そして 1 人はナンセンス変異であった。これらの変異により正しい翻訳が行われない結果、蛋白は膜貫通領域を欠き膜蛋白としての機能を喪失すると考えられる。SSCP にて band の変位を認めなかった 2 人の患者に関しては全 exon の塩基配列を直接シーケンス法にて確認したが変異を同定するには至らなかった。
4. 遺伝子型、表現型の相関に関する検討　今回確認された変異と文献上報告されている変異との比較を行い、4 塩基の欠失は同一の変異が海外で報告されていることが判明した。その報告にある症例と我々の症例には表現型に違いがあり、遺伝子型、表現型の明らかな相関はみられないと思われた。しかし、splicing 受容部位に変異を有する 2 人の患者に関しては他の患者に比して黄疸の持続期間が短いなど軽症である傾向がみられた。このことより splicing 受容部位の変位においては一部正しい splicing が行われ、正常な蛋白が合成されている可能性が考えられた。

【総括】

日本人 AGS 患者今回の解析はタンパクをコードする領域のみに対して行ったが変異の確認されなかった 2 人に関しては非コード領域の変異あるいは別の遺伝子の変異により AGS を発症している可能性が考えられた。今回の解析には 2 組の同胞発症例が含まれていたが変異の同定された 1 組においては発端者と同一の変異を表現型正常な母親が有することが分かった。この事実は孤発症例と考えられているケースにも家族例が含まれることや、約 90% であるとされている AGS の浸透率が実際はより低い可能性があることを示唆しており、今後多数の症例の解析は正確な浸透率を明らかにし、患者家族に対しより有益な遺伝相談が行えるようになるために必要なものとして大いに期待される。

論文審査の結果の要旨

アラジール症候群は肝内胆管形成不全による慢性肝内胆汁鬱滞、顔貌異常、後部胎生環、心奇形、脊椎異常、腎障害などを呈する疾患であり、遺伝形式は常染色体優性である。患者により表現型が異なり顔貌異常のみを呈する軽症例から、肝移植を要する極めて予後不良な例まで重症度には幅がある。本疾患の原因は 1997 年の二つのグループから 20 番染色体短腕に存在する JAG 1 遺伝子の haploinsufficiency であることが報告された。

本研究は日本人アラジール症候群患者 8 人について JAG 1 遺伝子の変異解析を行い、その遺伝子型と表現型の相関を探ることを目的としたものである。その結果 8 人中 6 人について変異を同定する事に成功している。これらの変異アレルから産生されるタンパクはいずれも膜貫通ドメインを欠くことが予想され、膜タンパクとしての正常な機能が損なわれるものであった。一例については海外にて報告のあった変異と同一であったが、その報告にある症例との罹患臓器の違いから、アラジール症候群における JAG 1 遺伝子の遺伝子型と表現型の間には明らかな相関はないことを示した。さらに 5 同胞中 3 人が罹患した家族例については変異が健常な母親由来であることおよび非罹患同胞には変異が存在しないことを明らかにした。このことはアラジール症候群の真の浸透率を知るために、また患者家族に対して遺伝相談を行うためには JAG 1 遺伝子の解析が重要であることを示している。

JAG 1 遺伝子が日本人においてもアラジール症候群の主要原因であり、遺伝子型と表現型の明らかな相関はないこと、家族例に対しては健常な同胞の子孫に本疾患が発病する心配が無いことを明らかにした成果は高く評価され、本論文は学位論文に値する。