

(83)

氏名(生年月日)	ヒロ タ ハマ オ 広 田 浜 夫
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第1708号
学位授与の日付	平成9年2月21日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	Molecular cytogenetic diagnosis of Williams syndrome (Williams 症候群における分子遺伝学的診断)
論文審査委員	(主査) 教授 門間 和夫 (副査) 教授 大澤真木子, 村木 篁

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

日本人の Williams 症候群に、エラスチン遺伝子を含む7番染色体 q11.23領域の欠失があることを確認し、またエラスチン遺伝子の欠失と表現型の関係を検討した。

〔対象および方法〕

Williams 症候群32人(男:11, 女:21)と、その父親11人, 母親19人を対象とした。方法として Oncor 社製 Williams Syndrome Chromosome Region (WSCR) Probe を用いて fluorescent in situ hybridization (FISH) 法を行った。染色体標本は患者の末梢血または、樹立したリンパ球細胞株を用いて作製した。Digoxigenin によって標識された WSCR プローブを染色体にハイブリダイズし, anti-Digoxigenin-Rhodamin を結合させ蛍光顕微鏡で観察し欠失の有無を確認した。

〔結果〕

FISH 法: Williams 症候群32例全例において、一方の7番染色体に、エラスチン遺伝子を含む7q11.23領域の欠失 (hemizyosity) を確認した。父親11例, 母親19例では欠失は認められなかった。

臨床所見: Williams 症候群の32例の全例に心血管系の異常(大動脈弁上狭窄30例, 末梢肺動脈狭窄17例)を認め, 31例(97%)に精神発達遅延を, 30例(94%)に Williams 様顔貌を認めた。

〔考察〕

エラスチン遺伝子異常による所見として, 大動脈弁

上狭窄, 末梢肺動脈の狭窄, 嘔声, Williams 様顔貌, 鼠径ヘルニアなどが考えられる。しかし, その他の心疾患, 精神発達遅延, 低出生体重児, 高カルシウム血症, 歯の異常などはエラスチン遺伝子の異常のみでは説明ができない。この原因として, エラスチンの隣接遺伝子の欠失, または他の遺伝子部位の変異による影響が考えられた。今迄, Williams 症候群の診断は, 臨床症状からのみされてきた。しかし, Williams 症候群の臨床症状は多彩であるため診断が困難なことがあり, 診断確定が平均6歳前後と遅れることが多い。そのため, FISH 法により早期に診断を行い, 治療を含めた適切な対応が必要と考えられた。また, 患者の家族においても, 早くからこの疾患の特徴を理解され, 適切な指導をする必要があると考える。

論文審査の要旨

この論文では最近の分子遺伝学の技術 (FISH 法) で染色体7q11.23の欠失が証明された Williams 症候群32例の臨床遺伝学的検討を行った。臨床的に Williams 症候群と診断された32例全例に2本の7番染色体の1本に、7q11.23の場所に欠失が証明された。7q11.23には elastin 遺伝子が含まれ、心血管奇形や特有の顔貌などの、この症候群の多くの症状が elastin の欠損によると思われる。32例全例に大動脈弁上狭窄があり、肺動脈末梢狭窄が半数に合併していた。特有の顔貌が94%に、精神発達遅延が97%に合併していた。生下時体重の低下が50%、身長発育の遅れが44%、歯の異常が41%に合併していた。患者の親、30人の染色体検査を行ったが、全て正常で、7q11.23の欠失はなかった。すなわち、検査した限り、全て散発例であった。

本研究により染色体7q11.23の欠失を証明された Williams 症候群の遺伝例のほとんどないこと、およびこの症候群の臨床像が明らかにされた。

主論文公表誌

Molecular cytogenetic diagnosis of williams syndrome (Williams 症候群における分子遺伝学的診断)

American Journal of Medical Genetics Vol 64 473-477頁 (1996年8月発行) 広田浜夫, 松岡溜美子, 木村美佐, 今村伸一郎, 城尾邦隆, 安藤正彦, 高尾篤良, 門間和夫

副論文公表誌

- 1) Incidence and natural course of trabecular ventricular septal defect: Two-dimensional echocardiography and color Doppler flow imaging study (新生児における筋性心室中隔欠損の発生頻度と経時的観察—心エコー図を用いて—). *J Pediatr* 120(3): 409-415 (1992) 平石 聰, 縣陽太郎, 野渡正彦, 小口弘毅, 三沢仁司, 広田浜夫, 藤野宣之, 堀口泰典, 八代公夫, 中江世明
- 2) 新生児期における肺静脈血流速波形の分析. *日小児会誌* 96(10): 2239-2244 (1992) 縣陽太郎, 平石 聰, 小口弘毅, 三沢仁司, 堀口泰典, 藤野宣之, 広田浜夫, 野渡正彦, 上田康久, 八代公夫
- 3) Noninvasive quantitative evaluation of the morphology of the major pulmonary artery branches in cyanotic congenital heart disease—angiocardiographic and echocardiographic correlative study— (チアノーゼ性先天性心疾患における肺動脈形態の非侵襲的定量的評価—血管造影所見と心臓超音波所見との比較—). *Circulation* 89(3): 1306-1316 (1993) 平石 聰, 三沢仁司, 広田浜夫, 縣陽太郎, 堀口泰典, 藤野宣之, Lian Hua, 八代公夫, 中江世明, 河田政明
- 4) 先天性大動脈弁狭窄の体表面電位図による検討. *北里医* 24(4): 264-269 (1994) 広田浜夫, 平石 聰, 佐藤誠一, 矢沢健司, 清水俊男, 神谷哲郎
- 5) Regional blood flow distribution and left ventricular output during early neonatal life: a quantitative ultrasonographic assessment (早期新生児期における局所の血流分布と左室拍出量一定量の超音波検査による—). *Pediatr Res* 36(6): 805-810 (1994) 縣陽太郎, 平石 聰, 三沢仁司, 広田浜夫, 野渡正彦, 樋浦 好, 藤野宣之, 小口弘毅, 堀口泰典
- 6) Obstruction of the proximal pulmonary artery branches after banding of the pulmonary trunk (肺動脈絞扼術後の肺動脈分岐部閉塞病変). *Am J Cardiol* 76(15): 842-846 (1995) 平石 聰, 三沢仁司, 縣陽太郎, 広田浜夫, 堀口泰典, 藤野宣之, 武田信裕, 中江世明, 河田政明