

(32)

氏名(生年月日)	コメ 米	タ 田	マサ 雅	ミ 美
本籍				
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	乙第2099号			
学位授与の日付	平成13年7月13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	日本人常染色体優性遺伝型多発性嚢胞腎患者における遺伝子異常の解析			
論文審査委員	(主査) 教授 二瓶 宏			
	(副査) 教授 東間 紘, 川上 順子			

論文内容の要旨

〔目的〕

日本人常染色体優性遺伝型多発性嚢胞腎(ADPKD)患者における遺伝子異常を検索し、本邦における特異性、症状との関連性などを検討する。

〔対象および方法〕

対象は、インフォームドコンセントを確立した本院および関連施設に通院する嚢胞腎患者69名、腎疾患を認めないコントロール50名。ADPKDの診断は家族歴、腹部超音波、CTscanなどの画像情報によった。本疾患は遺伝的異質性があるため、頻度的に最も多い第16番染色体短腕に存在するPKD1遺伝子を目的遺伝子とした。患者末梢血よりgenomic DNAを採取してtemplateとした。重複領域のない3'側のエクソン35から46に作製した特異的なプライマーを用いてPCRを施行し、その産物を直接シークエンスして遺伝子配列を決定した。点突然変異を認めた場合はallele specific oligonucleotide (ASO)法で可能な限り家族解析も行った。

〔結果〕

69家系のうち、11家系で4種類のミスセンス変異(T3509M, G3559R, R3718Q, R3752W)と1種類の遺伝子多型(L3753L)の計5種類の遺伝子異常を認めた。ミスセンス変異については、変異前のアミノ酸が種により保存されたものであること、変異後のアミノ

酸の性質が変化していること、正常人で同定されなかったこと、などにより単なる多型とは区別された。また、ASO法による家系調査では患者で野生型、変異型の両型が認められた。多型はコントロール群でも3例に確認された。臨床症状、経過と遺伝子変異の間には特定な関係は認められなかった。

〔考察〕

ADPKDに関してはこれまで欧米では多様な遺伝子変異の報告があるが、臨床症状とは特異的な相関はなく、発症には蛋白の機能喪失(loss of function)が推測されている。本報告が本邦では初めてであるが、今回の検索ではミスセンス変異のみが認められた。特にT3509Mは対象例中4例でみられ、方法論、検索領域が限られている点などから断定はできないが、日本人におけるhot spotである可能性も考えられた。特定の臨床的事項とは従来の報告と同様に相関は認められなかった。今後は変異の検索法の検討および遺伝子領域の拡大、症例数の増加などによる情報の集積が必要である。

〔結論〕

日本人ADPKD患者におけるPKD1遺伝子でミスセンス変異を中心とした遺伝子変異を認めた。今後、遺伝子変異の情報を集積することは遺伝子本来の機能解析にも重要な意義を持つと考えられた。

論文審査の要旨

常染色体優性多発性嚢胞腎症 (ADPKD) 患者での遺伝子異常を検索し、本邦における特異性や症状との関連を検討した。ADPKD69 家系と健常者 50 名について第 16 番染色体短腕に存在する PKD1 を標的とし、重複領域のない 3'側のエクソン 35 から 46 に特異的なプライマーとして PCR を施行し、直接シーケンスにより遺伝子配列を決定した。点突然変異を認められた場合は可能なかぎり ASO (allele specific oligonucleotide) 法で家族解析を行った。

69 家系のうち、11 家系で 4 種類のミスセンス変異 (T3509M, G3559R, R3718Q, R3752W) と 1 種類の遺伝子多型 (L3753L) の遺伝子異常を認めた。欧米では多様な遺伝子変異の報告があるが、本邦では本報告が初めてである。ミスセンス変異のうち、T3509M は対象例中 4 例でみられ、日本人における hot spot である可能性が考えられる。臨床症状との関連は認めなかったが、遺伝子解析と臨床とを結ぶ学問的に価値ある論文である。

主論文公表誌

日本人常染色体優性遺伝型多発性嚢胞腎患者における遺伝子異常の解析に関する研究
東京女子医科大学雑誌 第 71 巻 第 4 号 215
頁-224 頁(平成 13 年 4 月 25 日発行)米田雅美,
望月俊雄, 土谷 健, 二瓶 宏

副論文公表誌

- 1) 嚢胞腎はどのように進行するか. 内科 84(1):77-80 (1999) 望月俊雄, 堀川雅美, 田中裕子, 土谷 健, 二瓶 宏
- 2) 多発性嚢胞腎. 腎と透析 45(増)437-441 (1998) 望月俊雄, 堀川雅美, 土谷 健, 二瓶 宏
- 3) 透析現場での MRSA 感染. Clin Enq 7(1):15-19 (1996) 久保和雄, 堀川雅美