

(73)

氏名(生年月日)	モリ 森 田 玲 子
本 籍	
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第1419号
学位授与の日付	平成6年1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	DNA欠失を認めない Duchenne/Becker 型筋ジストロフィー患者の単発性家系における非放射性 PCR 法 (pERT87-RFLPs, CA リピート多型) による保因者診断
論文審査委員	(主査) 教授 福山 幸夫 (副査) 教授 高桑 雄一, 小林 槇雄

論 文 内 容 の 要 旨

目的

Duchenne/Becker 型筋ジストロフィー (以下 DMD/BMD) は X 染色体連鎖性遺伝形式をとり, その原因遺伝子は Xp21 に存在する. しかし現在の技術では, 遺伝子欠失を同定できない患者が全体の 3~4 割を占める. 一方, 家系内に患者が 1 人しかいない単発性家系 (isolated cases) では, 真の孤発例 (sporadic cases) か, 見かけ上のそれか家系分析からは判別できない. 以上のような家系の保因者診断に有用な方法を開発することを目的とした.

対象および方法

保因者診断の対象は, 遺伝子欠失を認めない DMD 患者 10 例 10 家系, BMD 患者 2 例 2 家系の親族者のうち, 患者の母親 12 名, 母方女性親族 12 名の計 24 名とした. 保因者確率の算出は, 多型性ハプロタイプ, 家系図情報, 血清 CK 値の 3 者に基づくベイジアン分析によって行った. 保因者確率 90% 以上を保因者, 5% 未満を非保因者と判定し, その他を保因者疑いと判定した.

多型分析の方法は, 非放射性 pERT87 多型-PCR 法と CA リピート多型-PCR 法による.

結果

保因者診断の結果, 母親 12 名中, 保因者 4 名, 保因者疑い (保因者確率 25~75%) 8 名, 母方女性親族 12 名中, 保因者疑い (保因者確率 10~73%) 5 名, 非保因者 7 名を同定することができた. 家系図情報と血清

CK 値に基づく従来のベイジアン分析で保因者疑い (保因者確率 5~75%) と診断された 20 例のうち 7 名は, 多型性ハプロタイプを加えた今回のベイジアン分析によって非保因者と変更された. また, 他の 2 例では多型性ハプロタイプの考慮によって保因者確率が 17% から 73% に上昇した.

考察

多型性ハプロタイプの決定に用いた PCR 法は, 安全, 簡便, 迅速で, 女性ヘテロ率も 79% と高率で診断に有用であった. 保因者診断を行った女性 24 名のうち, 従来の方法では, 保因者の疑いという曖昧な診断しかなされなかった 7 名が, 今回の方法では自信をもって非保因者と診断することが可能となり, 本研究における確率論の有用性が認められた.

結論

遺伝子欠失を認めない DMD/BMD 単発性 12 家系において, 多型, 家系図, 血清 CK 値を考慮したベイジアン分析に基づく保因者診断を行った. 保因者診断を行った女性 24 名のうち, 4 名が保因者 (保因者確率 100%), 7 名が非保因者 (0.1~1%), 13 名が保因者疑い (10~75%) と診断された.

論文審査の要旨

Duchenne/Becker 型筋ジストロフィー (DMD/BMD) 発現機構の分子遺伝子学的解明によって、本症に関する健康保因者および出生前診断の精度が著しく向上したが、ジストロフィン分子レベルの異常が証明できない約35%の例では、この技術は適用できない。一方家系内に患者が一人しかいない単発性家系では、真の孤発例か、見かけ上のそれか、家系分析からは判別できない。

本研究は、遺伝子欠失を認めない DMD/BMD 単発性12家系において、家系図、血清 CK 値のほか、非放射性 PCR 法によって多型性ハプロタイプの分析を行い、これら結果を統合してベイジアン分析を施し、本症の保因者診断の精度をさらに向上させることができた。学術上価値ある研究である。

主論文公表誌

DNA 欠失を認めない Duchenne/Becker 型筋ジストロフィー患者の単発性家系における非放射性 PCR 法 (pERT87-RFLPs, CA リピート多型) による保因者診断

東京女子医科大学雑誌 第63巻 臨時増刊号
E74-E89頁 (平成5年10月25日発行)
森田玲子

副論文公表誌

- 1) Duchenne 型筋ジストロフィーの Polymerase chain reaction 法を用いた出生前診断. 東女医大誌 62 (11): 1137-1144 (1992) 斎藤加代子, 原田隆代, 山内あけみ, 池谷紀代子, 森田玲子, 佐久間泉, 福山幸夫
- 2) 初回有熱けいれんの際の腰椎穿刺の適応について 第 I 報: CNS 感染症を鑑別するための screening battery の作成. 東女医大誌 57 (臨増): 582-586 (1987) 満尾玲子, 粟屋 豊, 福山幸夫
- 3) 初回有熱けいれんの際の腰椎穿刺の適応について—第II報: スクリーニング・バッテリーを用いた前方視的追跡調査—. 小児臨 41 (1): 36-44 (1988) 満尾玲子, 林 北見, 粟屋 豊, 藤巻恭子, 永木 茂, 葛原茂子, 原美智子, 福山幸夫
- 4) 1991年夏期に流行したエコーウイルス30型無菌性髄膜炎の臨床的, 髄液細胞学的, ウイルス学的, 脳波学的研究. 東女医大誌 62 (11): 1311-1323 (1992) 森田玲子, 安倍美希, 大澤真木子, 中嶋寛明, 石場俊太郎, 猪野雅孝, 森 蘭子, 池中晴美, 勝盛 宏, 今井 薫, 今泉友一, 小笹まり子, 粟屋 豊, 福山幸夫
- 5) West 症候群以外の難治性てんかんに対する ACTH 療法の短期効果と ACTH 誘発痙攣. 東女医大誌 62 (11): 1273-1279 (1992) 森田玲子, 粟屋 豊, 福山幸夫
- 6) オルニチントランスカルバミラーゼ部分欠損症男児における異常行動の診断的意義とカルニチン補充療法の試み. 日小児会誌 93(5): 1090-1095 (1989) 満尾玲子, 泉 達郎, 横田和子, 福山幸夫, 井上義人, 松本 勇
- 7) 小児皮膚筋炎・多発性筋炎に対するガンマグロブリン大量療法の試み. 脳と発達 21 (6): 523-528(1989) 森田玲子, 中野和俊, 平野幸子, 泉 達郎, 平山義人, 鈴木暁子, 宍倉啓子, 岡田典子, 大沢真木子, 福山幸夫
- 8) 脳梗塞を伴った, 色素失調症と思われる神経皮膚症候群の 1 例. 小児臨 44 (7): 2117-2122(1991) 森田玲子, 興紹ひで, 羽田 明, 矢野正二, 上村得二, 篠原 誠, 小野友道
- 9) Lipomyelomeningocele (脂肪脊髄髄膜瘤) に伴った Tetherd cord syndrome (脊髄係留症候群) の 1 乳児例. 東女医大誌 57 (臨増): 698-704(1987) 満尾玲子, 寺田道子, 泉 達郎, 粟屋 豊, 早川武敏, 福山幸夫, 伊藤正徳, 和智明彦, 佐藤 潔
- 10) Difference in sensitivity of different myelinated fiber groups in bull frog sciatic nerve to a local anesthetic agent (異なる神経線維に対する局所麻酔薬の効果について). 東女医大誌 54 (9): 861-867 (1984) Hayashi K, Hirakata Y, Mitsuo R, Hirose T