

筋ジストロフィーの遺伝子変異解析と臨床表現型／遺伝子型の関連分析

近藤 恵里

東京女子医科大学女性医学研究者支援室
同附属遺伝子医療センター

略歴： 1991年 東京女子医科大学卒業・同小児科学教室大学院入学
1995年 同大学院修了、小児科助手
2005年 遺伝子医療センター助手
現在、9歳・5歳の2児の母

近年、筋ジストロフィーに関する新たな原因遺伝子が次々と同定されており、ポストゲノム時代の到来に伴うゲノム医学の発展とも相まって、臨床の現場でも迅速に遺伝子解析を行う必要性が高まっている。Duchenne(DMD)/ Becker (BMD)型におけるジストロフィン遺伝子の点変異同定は、すでに実用化されつつあるアミノグリコシド系抗生物質治療の適応を判断する第一歩であり、迅速性が要求されている。また、症状が類似する 福山型(FCMD)、筋眼脳病(MEB)、Walker-Warburg 症候群 (WWS)の変異同定は、これまで混乱しがちな臨床診断を確定するばかりでなく、個々の症例における臨床的特徴をゲノム情報を基にした側面で評価することにより、ゲノム医学に応用しうる知見に繋がると考える。

我々は、DMD/BMD について当科に依頼のあった 236 症例に対し、まずジストロフィン遺伝子を multiplex PCR にてスクリーニングしたところ、139 例(59%) に欠失が認められた。異常を認めない症例には、Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)法により全エクソンの異常のスクリーニングを施行中であり、現在 5 例に欠失・重複が確認されている。MLPA でも異常がなく点変異が疑われる症例に対しては、mRNA を用いたダイレクトシーケンシングを行い、微小変異の同定を進めている。迅速性を目指し、短時間で多検体を同時に解析できるキャピラリー型シーケンサーを使用している。今後はデータを集積しつつ、SNP を含めたジストロフィン遺伝子情報と、知能障害、自閉的傾向などの臨床との関係を調べる予定である。

一方、先天性筋ジストロフィーについては、検査依頼 234 症例(外国人 15 例を含む)につき、まずは FCMD のフクチン遺伝子多型解析により創始者ハプロタイプをスクリーニングしたところ、183 例(78%)を FCMD と診断した。FCMD が否定的であった症例については、臨床像を優先順位に加味しつつ、MEB の POMGnT1 遺伝子、WWS の POMT1 遺伝子をダイレクトシーケンシングして変異解析を進めている。現在 2 例に POMGnT1 遺伝子変異が同定出来た。今後さらにデータを集め、類似疾患ごとの臨床像と遺伝子型の分析により、筋ジストロフィー・脳奇形・眼奇形のバランスの機序について考察してゆきたい。