

乳幼児型グリセロールキナーゼ欠損症(I-GKD) のDNA分析

新川詔夫 (長崎大学原研遺伝)

〔研究目的〕

本症は高グリセロール血症・先天性副腎低形成・筋ジストロフィー・精神遅滯を伴う根本的治療が不可能な X 連鎖性劣性遺伝性疾患である。最近の高精度分染分析研究により Xp 21 付近の染色体欠失が見られたことから本症遺伝子座は Xp 21 に存在し、Duchenne 筋ジストロフィー遺伝子と近接していることが示唆されている。本研究の目的はグリセロールキナーゼ (GK) 遺伝子座の正確な同定と、遺伝子欠失の有無、症例間での欠失幅の決定及び臨床症状との比較検討を行うことである。また、1 例については出生前診断を試みた。

〔研究方法〕

X 染色体ライブラリーよりクローン化した Xp 21 付近の DNA 配列 D 2, 99-6, PERT 87-1, -8, -15, 754 を³²P でラベルしてプローブとした。I-GKD 患者 5 例、各両親・同胞の血液から、及び 1 例の胎児 (患者同胞) の培養羊水細胞からフェノール法にて DNA を抽出し、各種制限酵素で切断後、Southern blot 法にてプローブと hybridize し、オートラジオグラフィーを行い、バンドシグナルの有無を分析した。患者及び血縁者の核型を高精度分染法にて分析した。

〔研究結果〕

患者 1～5 の全てに Xp 21 付近の遺伝子 (群) 欠失を認め、高精度分染法でも Xp 21.2-21.3 付近の欠失を認めた (患者 5 の核型は未確認) (表 1)。遺伝子欠失幅は症例ごとに異なり、染色体欠失とは矛盾しない (図 1)。核型分析できた 4 例の母はすべて染色体欠失のヘテロ接合体であった。患者 3 の兄の核型は 46, X, del (X) (p 21.2 p 21.3), Y であった。この兄のグリセロールキナーゼ活性値は母とおなじ正常の 50 % であった。その他の血縁者の核型は正常であった。

表1 患者5例における種々のDNA配列との Southern hybridization band

プローブ	バンドシグナル				
	患者				
	1	2	3	4	5
C7	+	-	+	-	-
PERT87-8	-	+	-	+	+
87-1	-	+	-	+	+
754	±	+	-	+	+

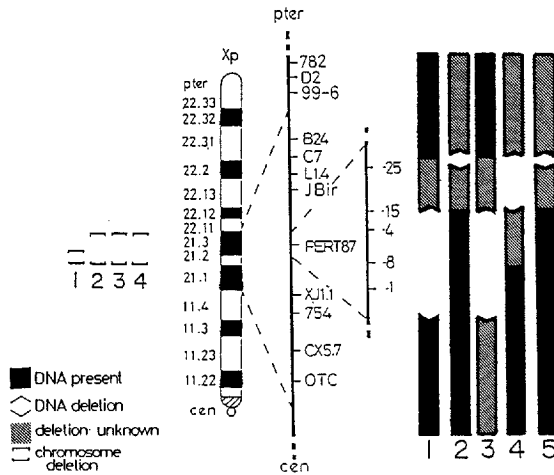


図1

〔考察〕

各症例により Xp 21 付近の DNA 配列の欠失幅は異なっていた。推定共通欠失部位から GK 遺伝子座は PERT 87-8 と C 7 との間にあると結論した。この座位推定は従来の研究結果 (Francke ら, 1986) と一致する。

種々の欠失部位のあることから、本症は単一遺伝子疾患ではなく、広義の染色体異常であることを示唆する。即ち、本症の多彩な症状、グリセロールキナーゼ欠損・副腎低形成・筋ジストロフィー・精神遅滞は単一変異遺伝子によると考えるよりは、それぞれ独立した遺伝子群の包括的欠失によると考えたほうがよいと思われる。過去報告された筋ジスを伴わない I-GKD や OTC 欠損を伴う I-GKD の存在はこの結論を支持する。

グリセロールキナーゼ欠損症自体は現症例のような I-GKD の他に、若年型 GKD (発作

性嘔吐・意識障害・代謝性アシドーシス)と成人型 GKD (無症状)とがあり,表現型異質性が存在する。これらの GKD は GKD の他に合併症状はなく,また Xp 21 DNA 配列の欠失は証明されていないから (Francke ら, 1986), GK 遺伝子単独の欠失か点突然変異によると考えられる。即ち,表現型異質性は遺伝子変異の種類或は程度の違いによると思われる。

I-GKD の筋ジストロフィーが Duchenne 筋ジストロフィー (DMD) と同一か否かは結論がついていない。今回の DNA 分析結果では, DMD 遺伝子内部とされる DNA 配列 PERT 87 (Monaco ら, 1986) 欠失を 2 例に認めた。従って,筋所見あるいは臨床像に違いがあっても,両者の筋ジストロフィー遺伝子は同一である可能性は高い。

【文 献】

- 1) Francke, U., Harper, J.F., Darras, B.T., and Cowan J.M. : Detection of microdeletions with high-resolution cytogenetics and DNA probes. In: Current Communications in Molecular Biology. "DNA Probes. Applications in Genetic and Infectious Disease and Cancer", Cold Spring Harbor Lab., 1986, pp. 49-55.
- 2) Monaco, A.P., Neve, R.L., Colletti-Feener, C., Bertelson, C.J., Kurnit, D.M., Kunkel, L.M. : Isolation of candidate cDNAs for portions of the Duchenne muscular dystrophy gene. Nature, 323 : 646-650, 1986.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



〔研究目的〕

本症は高グリセロール血症・先天性副腎低形成・筋ジストロフィー・精神遅滞を伴う根本的治療が不可能な X 連鎖性劣性遺伝性疾患である。最近の高精度分染分析研究により Xp21 付近の染色体欠失が見られたことから本症遺伝子座は Xp21 に存在し, Duchenne 筋ジストロフィー遺伝子と近接していることが示唆されている。本研究の目的はグリセロールキナーゼ(GK)遺伝子座の正確な同定と, 遺伝子欠失の有無, 症例間での欠失幅の決定及び臨床症状との比較検討を行うことである。また, 1 例については出生前診断を試みた。