

難治性・出生前治療可能・発症前治療可能な  
遺伝性疾患のDNA診断

(分担研究：遺伝性疾患の発症予防に関する研究)

新川 詔夫

要約： 以下の遺伝性疾患の出生前DNA診断を簡便に行うための基礎的データを  
得、及びそれを基にした実際の出生前診断を行った。遺伝子欠失分析と遺伝子多  
型(RFLPs)分析の結果から、(1)21-水酸化酵素欠損症では78.8%の家族で、  
(2)Duchenne筋ジストロフィー症では62%の家族で、出生前診断が可能であり、(3)  
隣接遺伝子症候群であるPrader-Willi症候群では、臨床的に疑似患者に対して新生  
児期にDNA診断が可能であるとの結論を得た。

見出し語： 21-水酸化酵素欠損症、Duchenne筋ジストロフィー症、プラダー・ウイリー  
症候群、遺伝子診断、出生前診断、発症前診断

研究目的： 遺伝性疾患のうち(1)難治性  
疾患、(2)出生前治療可能疾患および  
(3)発症前治療が可能な疾患をそれぞれ  
代表して、(1)Duchenne筋ジストロフィー  
症(DMD)とLesch-Nyhan病(LND)、(2)  
21-水酸化酵素欠損症(21-OHD)、(3)プ  
ラダー・ウイリー症候群(PWS)を選び、  
出生前・発症前・保因者診断法確立の  
ための基礎的データを、さらにそれ  
を基にして出生前・保因者診断を実  
際に行うことを目的とした。

疾患のうち、21-OHDは平成元年度から全国的にマススクリーニングの対象  
になり、各県で患者の集積が予想され、  
また出生前治療の可能性のある疾患で  
ある。DMDは出生前診断の要望が最も

多い疾患である。PWSはその肥満が始  
まる前に診断し、早期から食事制限な  
どの治療で肥満・糖尿病・ピックウイ  
ック症候群などの合併症を予防するこ  
とが可能である。

研究方法： 全てサザンハイブリダイゼ  
ーション法を用いて行った。

(1)患者集団における遺伝子欠失分析：  
(a)DMD：8種にサブクローン化された  
DMD遺伝子のcDNAをプローブとした。  
制限酵素はすべてHindIIIを用いた。  
被検者は計41人のDMD患者である。  
(b)21-OHD：21-OH遺伝子のcDNAをプロ  
ーブに用い、制限酵素はTaqIを用いた。  
被検者は19家族の患者である。

(c)PWS: 15番染色体長腕q11-12由来のpTD3-21とpML34をプローブとし、Hind IIIを酵素に用いた。患者は計 25人である。

(2)正常対照集団における遺伝子多型(制限酵素断片長多型RFLPs)の分析:

(a)DMD: DMD遺伝子座内部と近傍のクローン化DNA計14種をプローブとし、8種の制限酵素を用いた。被検者は93人の正常女性である。

(b)21-OHD: 8種の制限酵素を用い、25人の正常人を調べた。

(3)出生前診断: 3家族のDMD、8家族の21-OHD、2家族のLNDにおいて出生前診断を行った。

#### 結果と考察:

(1)DMD:

(a)41人のDMD患者のうち、17人(41%)に遺伝子欠失を認めた。14kbのcDMDのうち、殆どの欠失はその5'側(特にcDMD5-8領域)に集中していたので、遺伝子再編成のhot-spotと考えられる。

(b)15種のRFLPsを検出した。一部のRFLP出現頻度は白人集団と異なっていた。

(c)患者の母において、RFLPが1種でもヘテロ接合になる確率は99%であり、DMD座とそれを挟み込むような3種のRFLPsに関してヘテロ接合になる確率は36%であった。

(d)従って、日本人DMD家族で出生前診断できる確率は62%であると結論した。

(e)出生前診断を要望された3家族(4胎児)全てにおいて、胎児(胎盤絨毛)の診断を行った。1例は罹患、3例は非罹患であった。

(2)21-OHD:

(a)19患者のうち、14人に遺伝子欠失のパターンを検出した。このうち、1人だけが欠失で、他の4人は遺伝子変換

による21-OHD遺伝子の欠失、9人は欠失と点突然変異の遺伝的複合体であった。

(b)5種の新しいRFLPsを検出した。この内、BamHIによる3.3kb、KpnIの8.5kb、及びEcoRIの15kbのものは、イントロン欠失多型と関係があった。

(c)欠失とRFLPs分析を組み合わせた、出生前診断確率は78.8%である。

(d)8家族で実際に出生前診断を行い、7例が診断できた。うち1例の罹患女胎児にデキサメサゾン投与による出生前治療を試み成功したと判断した。保因者診断率は4/5であった。

(3)LND: 2家族で出生前診断に成功し、1例は罹患、他の1例は非罹患胎児と診断した。

(4)PWS: 被検患者25人中19人に遺伝子欠失を認めた。この結果は、臨床的にPWS疑似例の新生児・乳児において、遺伝子診断ができることを示している。早期に診断し、食事制限したときの将来の合併症の発生の有無は、今後のフォローアップが明らかにするであろう。

#### 文献

- 1 Bakker E et al. Prenatal diagnosis and carrier detection of Duchenne muscular dystrophy with closely linked RFLPs. *Lancet* 1985;i:655-658.
- 2 Forrest SM et al. Preferential deletion of exons in Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Nature* 1987;329:638-640.
- 3 Hoffman EP et al. Dystrophin: The protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 1987;51:919-928.
- 4 Koenig M et al. Complete cloning

- of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. *Cell* 1987;50:509-517.
- 5 Evans MI et al. Pharmacologic suppression of the fetal adrenal gland in utero. *JAMA* 1985;253:1015-1020.
- 6 White PC et al. Cloning and expression of cDNA encoding a bovine adrenal cytochrome P-450 specific for steroid 21-hydroxylation. *PNS* 1984;81:1986-1990.
- 7 Higashi Y et al. Evidence for frequent gene conversion in the steroid 21hydroxylase P450 (C21) gene: Implication for steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1988;42:17-25.
- 8 Niikawa N et al. Clinical and cytogenetic studies of Prader-Willi syndrome: Evidence of phenotype-karyotype correlation. *Hum Genet* 1985;69:22-27.
- 9 Donlon TA et al. Isolation of molecular probes associated with the chromosome 15 instability in Prader-Willi syndrome. *PNS* 1986; 83:4408-4412.

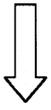
#### Abstract

DNA studies and prenatal and early DNA diagnoses of Duchenne muscular dystrophy (DMD), Lesch-Nyhan disease (LND), 21-hydroxylase deficiency (21OHD), and Prader-Willi syndrome (PWS).

Norio Niikawa

A total of 41 DMD, 2 LND, 19 21OHD and 25 PWS patients were studied molecular-genetically in order to collect the basic data for the establishment of prenatal and/or early diagnosis of the diseases. Of 41 DMD patients, 17 (41%) had a deletion within the DMD gene. Fifteen kinds of RFLPs were detected using 14 cloned DNAs as probes which are located near or within the DMD gene. From these results, a diagnostic rate for Japanese DMD patients with DNA analysis is 62%. Of the 19 21OHD patients, 14 had a deletion pattern. One had a true deletion, 4 had the gene conversion, and 9 were a deletion/point mutation genetic compound. Five new RFLPs were detected in the 21OH gene. Thus, the diagnostic rate for 21OHD patients is 78.8%. Of the 25 PWS patients, 19 had a deletion.

From the basic data described, prenatal diagnoses were performed successfully in 4 embryos from DMD families, in 7 from 21OHD families, and in 2 from LND families. Early DNA diagnosis is possible for PWS.



## 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



要約:以下の遺伝性疾患の出生前 DNA 診断を簡便に行うための基礎的データを得、及びそれを基にした実際の出生前診断を行った。遺伝子欠失分析と遺伝子多型(RFLPs)分析の結果から、(1)21-水酸化酵素欠損症では78.8%の家族で、(2)Duchenne 筋ジストロフィー癌では62%の家族で、出生前診断が可能であり、(3)隣接遺伝子症候群である Prader-Willi 症候群では、臨床的に疑似患者に対して新生児期に DNA 診断が可能であるとの結論を得た。