

PKU および高フェニールアラニン血症患児家系の ハプロタイプに関する研究

(分担研究：マススクリーニングに関する研究)

芳野 信*、西依 淳*、山下文雄*、F. K. Trefz**

要約 PKU10家系、高フェニールアラニン血症2家系の患児、両親、同胞計43名につきフェニールアラニン水酸化酵素遺伝子のハプロタイプを検討し以下の結果を得た。1) 全被検者を通じハプロタイプ4が最も多く認められた。また、白人種では未記載のハプロタイプ51が3家系にみとめられた。2) 正常、変異フェニールアラニン水酸化酵素遺伝子をもつ染色体のいずれも特定のハプロタイプとの連鎖不平衡は認めなかった。3) 完全に informative な家系は1家系のみであった。4) 高フェニールアラニン血症患者は2名ともハプロタイプ7を伴っていた。

見出し語： PKU、高フェニールアラニン血症、ハプロタイプ

研究方法

PKU患児15名およびその同胞2名、高フェニールアラニン血症患児2名、およびその両親24名、計43名の末梢白血球よりDNAを抽出、既報¹⁾のように full length human phenylalanine hydroxylase cDNA をプローブとしてサザンブロットにて restriction fragment length polymorphism (RFLP) を同定した。

結果

全被検者を通じ4種のハプロタイプが検出

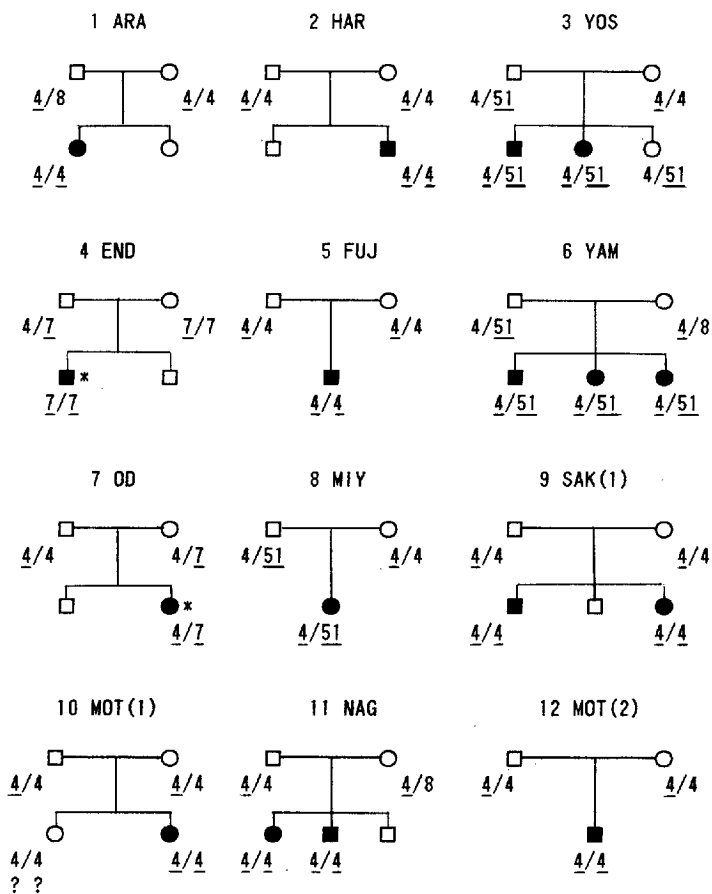
された(図1)。これらのハプロタイプのRFLPパターンは表1に示す通りである。このうち、患児の両親につき正常および変異フェニールアラニン水酸化酵素をもつ染色体別にハプロタイプを分類したところ(表2)、上記4種のハプロタイプの分布はいずれも正常、変異両群間に明らかな偏りは認めなかった。

これらのハプロタイプのうち、4が79.2%ともっとも高頻度に認められた。また、白人種では頻度の高い1、2、3は検出されなかったが、白人種では未記載のハプロタイプ

* 久留米大学医学部小児科学教室 (Department of Pediatrics and Child Health, Kurume University School of Medicine)

** Universitäts-Kinderklinik Heidelberg

HAPLOTYPES OF PKU AND HYPERPHENYLALANINEMIC PATIENTS
AND THEIR FAMILY MEMBERS



Closed symbols indicate individuals with PKU or *hyperphenylalaninemic phenotypes

図1 検討した全家系のハプロタイプ

*家系4 END, 7 ODは高フェニールアラニン血症, その他はPKU

表1 検出されたハプロタイプのリFLPパターン

Haplotypes	restriction enzymes							
	<i>Bgl</i> II	<i>Eco</i> RI <i>Bam</i> HI	<i>Eco</i> RV	<i>Hind</i> III	<i>Msp</i> I	<i>Pvu</i> IIa	<i>Pvu</i> II b	<i>Xmn</i> I
4	3.6	6.5	25.0	4.0	23.0	6.0	11.5	6.5
51	11.2	2.7	4.9	4.0	23.0	6.0	11.5	7.9
7	1.7	6.5	30.0	4.2	23.0	19.0	11.5	6.5
8	3.6	6.5	25.0	4.2	19.0	6.0	11.5	9.4

表2 両親のハプロタイプの分布

haplotypes	parental chromosomes (N=48)		
	normal	mutant	total (%)
4	20	18	38 (79.2)
51	0	3	3 (6.3)
7	1	3	4 (8.3)
8	3	0	3 (6.3)
total	24	24	48 (100)

51が検出された。高フェニールアラニン血症の家系(図1、家系4 END、家系7OD)ではいずれもハプロタイプ7が検出された。完全に informative なのは1家系(図1、家系6 YAM)のみであった。

考察

今回検討した家系ではハプロタイプ4が両親の染色体の79.2%と高頻度に検出された。半面、白人種で多い12 intronの splicing mutation²⁾や12 exonの変異³⁾との関連が知られているハプロタイプ3⁴⁾、2⁴⁾は認められなかった。これらのちがいが人種差にもとづく本質的差異なのか、それとも検討個体数が少ないためなのかは不明である。また従来白人種では記載されていないハプロタイプ51が認められた。これらの差異が、単にハプロタ

イプのみのちがいによるのか、フェニールアラニン水酸化酵素遺伝子の変異の差異を反映しているのかは、さらに検討の余地がある。

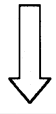
完全に informative な家系は12家系中、1家系(6 YAM)のみであり、ハプロタイプのみに基づく出生前診断の可能性は欧米での診断可能確率¹⁾よりも低い可能性がある。

また、高フェニールアラニン血症2名でハプロタイプ7が認められた(なお両家系は検索できる範囲では血縁関係は証明できなかった)。ハプロタイプ7と高フェニールアラニン血症の関連の有無は個体数が不十分であるため判断できないが、両者が2家系でともに認められたことは興味ある点である。フェニールアラニン耐容量が類似した、より多数の日本人患児のハプロタイプの検討が必要であろう。

白人種ではハプロタイプ1および4と、軽症の病型との関連⁵⁾が指摘されているが、われわれのPKU患児ではハプロタイプ4/4の同種接合体の患児でも、その他のハプロタイプの患児とくらべ、特に軽症である(フェニールアラニン耐容量が高い)傾向は認めなかった。逆に軽症例(高フェニールアラニン血症)の2例ではハプロタイプ7が認められた。ハプロタイプ7は、白人種では正常遺伝子と連鎖している⁶⁾と言われている。これらの差異も単に人種差で説明可能か否かさらに検討の余地がある。

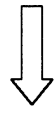
文献

- 1) Woo, S.L.C. et al. : Cloned human phenylalanine hydroxylase gene allows prenatal diagnosis and carrier detection of classical phenylketonuria. *Nature*, 306 : 151-155, 1983.
- 2) DiLella, A.G. et al. : Tight linkage between a splicing mutation and a specific DNA haplotype in phenylketonuria. *Nature*, 322 : 799-803, 1986.
- 3) DiLella, A.G. et al. : An amino-acid substitution involved in phenylketonuria is in linkage disequilibrium with DNA haplotype 2. *Nature*, 327 : 333-336, 1987.
- 4) Chakraborty, R. et al. : Polymorphic DNA haplotypes at the human phenylalanine hydroxylase locus and their relationship with phenylketonuria. *Hum. Gen.* 76 : 40-46, 1987.
- 5) Guttler, F. et al. : Correlation between polymorphic DNA haplotypes at phenylalanine hydroxylase locus and clinical phenotypes of phenylketonuria. *J. Pediatr.* 110 : 68-71, 1987.
- 6) Lichter-Konecki, U. et al. : Linkage disequilibrium between mutation and RFLP haplotype at the phenylalanine hydroxylase locus in the German population. *Hum. Gen.* 78 : 347-352, 1988.



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 PKU10 家系、高フェニールアラニン血症 2 家系の患児、両親、同胞計 43 名につきフェニールアラニン水酸化酵素遺伝子のハプロタイプを検討し以下の結果を得た。1)全被検者を通じハプロタイプ 4 が最も多く認められた。また、白人種では未記載のハプロタイプ 51 が 3 家系にみとめられた。2)正常、変異フェニールアラニン水酸化酵素遺伝子をもつ染色体のいずれも特定のハプロタイプとの連鎖不平衡は認めなかった。3)完全に informative な家系は 1 家系のみであった。4)高フェニールアラニン血症患者は 2 名ともハプロタイプ 7 を伴っていた。