

日本人正常集団のPAH遺伝子における RFLPsとPKU家系における遺伝子解析

荒木 清*, 松尾宣武*, 工藤 純**, 清水信義**

要約：(1)日本人正常集団10例のPAH遺伝子におけるRFLP頻度(*Msp*I, *Eco*RI, *Bgl*II, *Pvu*II, *Eco*RV, *Hind*III, *Xmn*I)は、欧米人と明らかに異なった。(2)3種の制限酵素(*Bgl*II, *Eco*RV, *Hind*III)による日本人PKUの出生前診断可能率は65%であった。(3)日本人PKU3家系(13例)において、欧米人PKUに最も多いhaplotype 2および3が認められず、欧米人にはまれなhaplotypeが認められた。

見出し語：フェニルケトン尿症(PKU), PAH遺伝子, RFLP(s), 出生前診断

I. はじめに

日本人正常集団10例およびPKU3家系13例のPAH遺伝子におけるRFLP(restriction fragment length polymorphism)解析を行い、欧米の成績と比較した。

II. 対象

(1)日本人正常集団；家系内にPKUを認めない出身地の異なる男女計10例。

(2)PKU家系；家系1, 患児1(兄), 軽症PKU, 患児2(妹), 持続性高フェニルアラニン血症, 両親, 従兄妹結婚。家系2, 患児, 古典的PKU, 姉, 表現型正常, 血族結婚なし。家系3, 患児,

古典的PKU, 2人の姉は表現型正常, 血族結婚なし(図1)。

III. 方法

末梢血10mlから白血球を分離, DNAを精製した。DNA5μgを15単位の制限酵素(*Msp*I, *Eco*RI, *Bgl*II, *Pvu*II, *Eco*RV, *Hind*III, *Xmn*I)で処理後, ³²Pでラベルしたfull-length human PAH cDNAをプローブとしてSouthern解析を行った。

IV. 成績

(1)日本人正常集団；7種の制限酵素により計8

*慶應義塾大学医学部小児科, **同分子生物(Departments of Pediatrics and Molecular Biology, School of Medicine, Keio University)

種のRFLPsが検出された(図2, *Pvu*Ⅱ, *Bgl*ⅡのRFLPs)。各制限酵素のRFLP解析の成績を, 白人正常集団20例のWooらの成績¹⁾と比較すると, *Msp*I, *Eco*RI, *Hind*Ⅲ, *Xmn*Iでは対立遺伝子頻度に明らかな差が認められた(表1)。Wooらの解析した日本人PKU家系の正常遺伝子のRFLP頻度²⁾は, 我々の成績と同様であった。

(2) PKU家系; 家系1のPAH遺伝子のRFLP haplotypeを, Wooらがデンマーク人PKU家系を対象に分類した12種のhaplotype³⁾およびその後各国の解析より追加された計43種のhaplotype⁴⁾と比較すると, 父母の変異対立遺伝子はhaplotype 1に, 母の正常対立遺伝子はhaplotype 4に, 父の正常対立遺伝子はminor haplotypeの23に相当した。家系2では, 母の変異対立遺伝子はhaplotype 4, 父の変異対立遺伝子と父母の正常対立遺伝子はidenticalで, haplotype 28に相当した。家系3では, 変異対立遺伝子の追跡に有用なRFLPは検出されず, 本家系のhaplotypeは4および28と推測された(表2)。

V. 考 按

今回の研究により, DNA多型に基づく日本人PKU家系の出生前診断, 保因者診断が可能となった(ヘテロ出現率の高い3種の制限酵素*Bgl*Ⅱ, *Eco*RV, *Hin*dⅢを用いた日本人PKUの出生前診断可能率は理論上65%である)。しかし我々およびWooらの日本人PKU家系のPAH遺伝子のRFLP haplotype解析において, 欧米人PKUで最も多い変異対立遺伝子のhaplotype 2および3が認められなかったこと, Wooらの日本人PKU 12家系の解析の結果, 日本人では変異対立遺伝子,

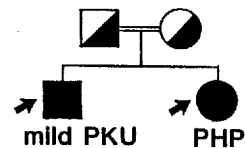
正常対立遺伝子ともにhaplotype 4が圧倒的に優位なこと(変異対立遺伝子の73%, 正常対立遺伝子の78%)から, 日本人PKU疾患遺伝子変異の異質性が示唆された。特定のhaplotypeを有する集団に新しいPKU変異が生じ, founder effectにより広がったとされる北欧人と異なり, 日本人PKU変異は大部分がhaplotype 4である単一民族の基盤の上に複数の変異が独立して生じたものと考えられる。

VI. 文 献

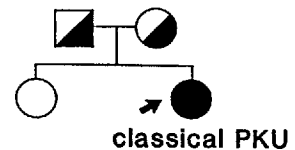
- 1) Lidsky, A. S. et al ; Am J Hum Genet, 37, 619, 1985.
- 2) Daiger, S. P. et al ; Am J Hum Genet, 45, 319, 1989.
- 3) Chakraborty, R. et al ; Hum Genet, 76, 40, 1987.
- 4) Woo, S. L. C. ; Am J Hum Genet, 43, 781, 1989.

図1 Japanese PKU families

Family 1



Family 2



Family 3

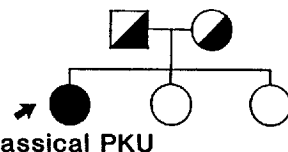


図2

RFLPs at PAH gene in the Japanese population

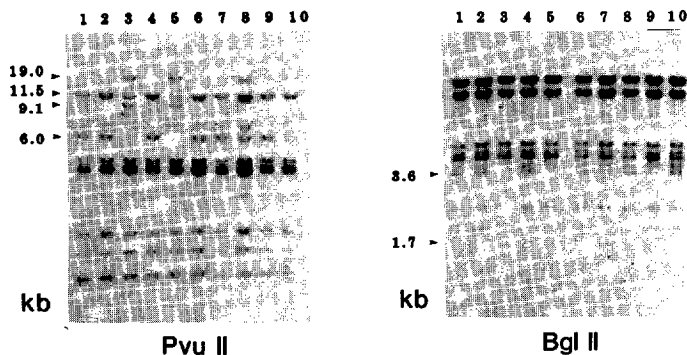


表1 RFLP allele frequencies in the Japanese population

Restriction enzyme	Fragment size (kb)	Allele frequency (Woo)
<i>Msp</i> I	23.0	18/20=0.90 (0.38) (0.870)
	19.0	2/20=0.10 (0.62) (0.130)
<i>Eco</i> RI	17.0	4/20=0.20 (0.59) (0.053)
	11.0	16/20=0.80 (0.41) (0.947)
<i>Bgl</i> II	3.6	14/20=0.70 (0.59) (0.800)
	1.7	6/20=0.30 (0.41) (0.200)
<i>Pvu</i> IIa	19.0	6/20=0.30 (0.44) (0.200)
	6.0	14/20=0.70 (0.56) (0.800)
<i>Pvu</i> IIb	11.5	18/20=0.90 (0.69) (0.857)
	9.1	2/20=0.10 (0.31) (0.143)
<i>Eco</i> RV	30.0	7/20=0.35 (0.47) (0.158)
	25.0	13/20=0.65 (0.53) (0.842)
<i>Hin</i> dIII	4.2	6/20=0.30 (0.61) (0.231)
	4.0	14/20=0.70 (0.39) (0.769)
<i>Xmn</i> I	9.4	2/20=0.10 (0.67) (0.035)
	6.5	18/20=0.90 (0.33) (0.905)

(Caucasians) (Japanese)

表2 PKU 家系のPAH 遺伝子におけるRFLP haplotype

家系	親	PAH gene	RFLP haplotype(Woo)
家系1	父	mutant	1
		normal	23
家系1	母	mutant	1
		normal	4
家系2	父	mutant	28
		normal	28
家系2	母	mutant	4
		normal	28
家系3			4, 28



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:(1)日本人正常集団 10 例の PAH 遺伝子における RFLP 頻度(MspI, EcoRI, Bg , P u , EcoR , Hind , Xmn)は,欧米人と明らかに異なった。(2)3 種の制限酵素(Bg , EcoR , Hind)による日本人 PKU の出生前診断可能率は 65%であった。(3)日本人 PKU3 家系(13 例)において,欧米人 PKU に最も多い haplotype2 および 3 が認められず,欧米人にはまれな haplotype が認められた。