

## 奇形症候群の成因と成因に及ぼす要因解明へのアプローチ

(分担研究：先天異常のモニタリングと対策に関する研究)

濱辺淳一、新川詔夫

要約：Prader-Willi(PWS)、及びAngelman症候群(AS)の原因解明を目指して、その遺伝子欠失、欠失染色体の発生機構、及び欠失範囲と症候の関連について追究した。48例のPWS患者のうち28例、11例のAS患者のうち5例に遺伝子欠失を認めた。他の結果のうち従来報告のない新しい知見は、(1)1例のPWSのde novo t(15;15)が母由来であること、(2)AS同胞例の遺伝子欠失は双方とも母由来であること、(3)欠失を認めないPWS患者の手足の大きさは正常範囲であることが多い、などである。

見出し語：隣接遺伝子症候群、Prader-Willi症候群、Angelman症候群、成因、症候、遺伝子欠失、parental imprinting

研究目的：心身障害を示す奇形症候群中の隣接遺伝子症候群であるPrader-Willi症候群(PWS)とAngelman症候群(AS)について、(1)成因、(2)遺伝子変異以外の要因と成因との関係、(3)成因と症候との関係、を明らかにすることを目的とした。

研究方法：

(1)成因：PWS及びASにおける隣接遺伝子の包括的変異(特に遺伝子欠失)を調べるため、15番染色体長腕q11.2にマップされているクローン化DNAをプローブにした分子遺伝学的解析を行った。(2) 遺伝子変異以外の要因と成因との関係：PWS及びAS患者について両症候群患者の一部にみられる新生15番染色体長腕q11.2欠失の親起源を、上記のプロ

ーブ(pML34とpTD3-21)で出現するDNA多型(RFLP)をマーカーにして追究した。また、遺伝子欠失を認めないPWS及びAS患者の一部についても同様の研究を行った。

(3)成因と症候との関係：遺伝子欠失の有無とPWS患者における手足の大きさとの関係を正常小児のサイズと比較し、検討した。

研究結果：

(1)成因：48例のPWS患者のうち28例に両プローブを含む領域のゲノムDNAの欠失を認めた。即ち、PWS及びASの成因の1つは15q11.2付近の新生遺伝子欠失である(図1)。

(2) 遺伝子変異以外の要因と成因との関係：5例のdel(15)をもつPWS患者の欠失染色体は父由来であった。一方、2例(同胞例)のAS患者の欠失染色体は双方とも母由来であった(図2a)。遺伝子欠失がなくt(15;15)もつ1例のPWSの転座は母由来であった(図2b)。

長崎大学医学部原研遺伝学部門  
(Department of Human Genetics,  
Nagasaki University School of  
Medicine)

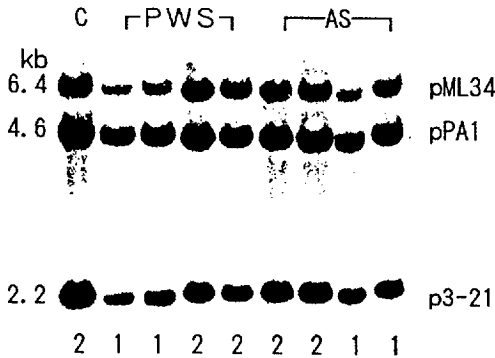


図1 PWS及びAS患者にみるDNA欠失。カラム下の数字は当該DNAコピー数を示す。

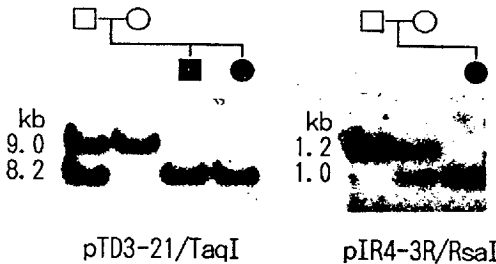


図2 AS同胞例におけるDNA欠失の親起源(a)とPWS患者におけるt(15;15)染色体の親起源(b)。AS家族での9kbと8.2kb断片はpTD3-21/TaqIの組合せで出現するRFLP。PWS家系での1.2kbと1.0kb断片はpIR4-3R/RsaIで出現するRFLP。AS患者(lane 3と4)は双方とも父由来断片(矢印)しか有していない。PWS患者は母由来断片しか有していない。

(3) 成因と症候との関係: 染色体レベル及び分子レベルで欠失を証明できないPWS患者は正常範囲の大きさの手足を有する傾向があった(表1)。一方、欠失を認める患者の手足は例外なく小

さかった。

手掌足長 標準偏差 (SD) の平均値

核型	p34, p321 の欠失	手長 SD平均	掌長 SD平均	足長 SD平均
del(15)	+	-2.83	-2.62	-2.54
del(15)	-	-1.88	-2.46	-1.63
正常	-	-0.84	-0.84	-0.30

考察:

(1) PWS及びAS患者に、一部ではあるが15q11.2領域のDNA欠失を認めたことは両疾患の原因の1つが遺伝子欠失であると結論できる。

(2) DNA欠失をもつPWS患者のうち、親起源を同定し得た患者の欠失は全て父起源であった。一方、同様のAS患者の欠失は母起源であった。これは米国の研究者らの結果と一致した。しかも、AS同胞例の欠失は双方とも母起源であった。この結果を説明するには以下の3つの可能性を考える必要がある。(a)欠失突然変異が続いて2回起きた、(b)母にgerminal mosaicismがある、(c)母自身が欠失の保因者である。現在母方祖父母を含めてDNA解析を行っている。もし(c)の機構であり、且つ母の欠失が祖父由来であれば、parental imprintingがASで起こることの証明となる。

(3) 2個の遺伝子コピー数を示すt(15;15)をもつPWS患者の転座染色体は母起源であった。この結果は「父由来遺伝子を欠くことがPWSの成因である」とする最近の仮説を支持する。

(4) 今回の結果である「欠失が証明できないPWS患者の手足の大きさは正常範囲のものが多くは15q11.2領域に手足のサイズ決定に関与する遺伝子の存在を示唆する。

文献：

- 1) Niikawa N, Ishikiriyama S.: Clinical and cytogenetic studies of the Prader-Willi syndrome: Evidence of phenotype-karyotype correlation. Hum Genet 69:22-27, 1985.
- 2) Kamei T, Hamabe J, Niikawa N et al. A molecular deletion study with Southern hybridization on typical Prader-Willi syndrome (PWS) patients with various chromosome abnormalities involving

15q11-12 and on atypical PWS patient with apparently normal karyotype. Jpn J Hum Genet 33: 477-486, 1988.

- 3) Nicholls RD, Knoll KM, Butler MG, Karam S, Lalonde M: Genetic imprinting suggested by heterodisomy in non-deletion Prader-Willi syndrome. Nature 342:281-285, 1989.

### Abstract

Study on the Prader-Willi and the Angelman syndromes:  
An approach to clarification of the causes and pre-causal factors

Jun-ichi Hamabe and Norio Niikawa

Department of Human Genetics, Nagasaki University School of Medicine

In order to know (1) the cause(s), (2) factors influencing the cause, and (3) the relationship between the cause and symptoms of Prader-Willi (PWS) and Angelman (AS) syndromes, we studied a total of 59 patients clinically and molecular-genetically.

Of 48 PWS patients, 28 have a DNA deletion at 15q11.2, and 5 of 11 AS patients have deletion at the identical region. The result indicates that the gene deletion is one of the causes for both syndromes. Segregation analyses using RFLPs as markers showed that the deleted chromosome 15 in 5 PWS patients is of paternal origin, while that in 2 AS patients (siblings) is of maternal origin. The latter result suggests (1) the occurrence of two successive mutations in maternal oogenesis, (2) germinal mosaicism in the mother, or (3) the mother herself is a deletion-carrier. The origin of t(15;15) in a PWS patient is maternal, indicating lacking of paternally derived chromosome 15. This result is consistent with the previous hypothesis that the 15q11.2 region in PWS patients is genetically imprinted, i.e., parental imprinting.

Clinical study showed that PWS patients without deletion tend to have normal sized hands and feet.



## 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:Prader-Willi(PWS)、及び Angelman 症候群(AS)の原因解明を目指して、その遺伝子欠失、欠失染色体の発生機構、及び欠失範囲と症候の関連について追究した。48例のPWS患者のうち28例、11例のAS患者のうち5例に遺伝子欠失を認めた。他の結果のうち従来報告のない新しい知見は、(1)1例のPWSのdenovo t(15:15)が母由来であること、(2)AS同胞例の遺伝子欠失は双方とも母由来であること、(3)欠失を認めないPWS患者の手足の大きさは正常範囲であることが多い、などである。