

(分担研究：Prader-Willi症候群(PWS)とAngelman症候群
(AS)の分子病理学的診断法に関する研究)

新川詔夫、斉藤伸治

要約：PWSとASにおける①分子欠失、②欠失の親起源、③正常核型患者における片親性ダイソミー(UD)の有無を同定する分子病理診断法の確立を研究目的とした。分子欠失はPWSでは65%であり、父由来であった。プローブp34を含む欠失がPWSに共通していた。ASにおける欠失は47%に認め、母由来であり、p3-21とp28β3-H3が重要な領域であった。核型正常PWS 8例中4例は母性UDであったが、ASではUDは検出されなかった。

見出し語：Prader-Willi症候群、Angelman症候群、分子欠失、親起源、片親性ダイソミー、ゲノム刷り込み、分子病理診断

〔研究目的〕 PWSとASは異なった疾患であるが、各自約60%に15q11-13の腕内欠失をみる。この染色体欠失は両者間で区別できないが、その親起源が異なる。即ち、PWSでは欠失染色体は全て父由来であるのにASでは母由来である。一方正常核型例の中に片親性ダイソミー(UD)がみられ、PWSでは母性UD、ASでは父性UDである。これらの分子病理から、15q11-13に座位をもつDNAマーカーを用いた遺伝子診断が可能である。本研究の目的は、両疾患における①分子欠失、②欠失の親起源、③正常核型におけるUDの有無の分子病理診断法の確立である。

〔研究方法〕 PWS 51例、AS15例を検討した。そのうち両親のDNAを入手できたのはPWS 16家系、AS12家系であった。欠失診断には8種のDNAマーカー(IR39, IR4-3R, p189-1, p34, p3-21, p28β3-H3, IR10-1, pC MW-1)をプローブとしたサザン法で解析した。p28β3-H3はGABA_A受容体の一部であるβ3 subunitのexonを含むクローン化DNAである。欠失染色体の親起源同定には12種のRFLPを用いた。欠失を認めない症例でのUDの診断には上記のRFLPに加えて15q12-qterにマップされるdinucleotide repeat polymorphism(DNRP)を用いた。

〔結果〕 分子欠失はPWSの33/51例(65%)、

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

ASの7/15例(47%)に認めた。両疾患共に、1R4-3R, p189-1, p34, p3-21, p28β3-H3, 1R10-1の6種が欠失していた。PWSの3例では欠失の幅が狭くp34は欠失し、p3-21はintactであった。ASの3同胞例ではp3-21とp28β3-H3の2種のみが欠失していた。同一欠失が表現型が正常である母と母方祖父にも認めた(図1)。

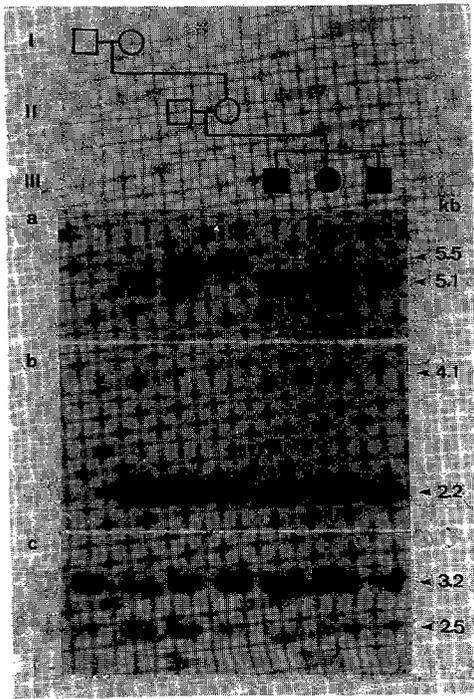


図1 AS同胞例における分子欠失と親起源

分子欠失例で欠失染色体の親起源が追ってきたのは14例であった。PWSの8例中4例(50%)の欠失は父由来であった。残りの4例の欠失起源の同定はできなかった。ASでは6例中3例(50%)が母由来染色体の欠失であった。

分子欠失がない症例のうち、UDの検討ができたのはPWS 8例、AS 6例であった。AS 6例は全例正常核型だが、PWS 8例中6例は正常核型、2例はt(15;15)であった。

PWSの4/8例(50%)は母性UDであった(図2)。残り4例(臨床的には非典型例)の15番染色体は両親由来であった。AS 6例のうち3例も両親由来であった。

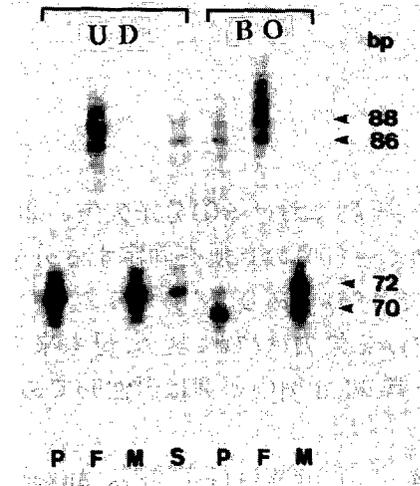


図2 PWSにおけるUDと両親性起源(BO)

染色体欠失と分子欠失は両疾患合わせて、66例中57例(86%)で一致した。ASの1例で染色体欠失を認めなかったが、分子レベルの欠失を認めた。逆に、PWSの6例、ASの2例では染色体レベルでは欠失を認めたにも拘らず、分子欠失は認めなかった。

[考察] PWSとASの遺伝子診断を有効に行うためには、プローブの選択が重要である。本研究は、欠失の範囲は必ずしも同一ではないことを示した。共通欠失範囲はPWSではp34であり、ASではp3-21とp28β3-H3であった。AS同胞例ではp3-21とp28β3-H3のみの欠失をもち、母と母方祖父も同領域を欠失していた。このことはp3-21とp28β3-H3の領域はAS発症に関係するが、PWSには関与しないことを示唆する。従って、欠失診断にはPWSではp34、ASには上記2種をプローブとするのが有

用と考える。

分子欠失の有無に拘らず、15番染色体の親起源同定は欠失に対応するRFLPが有用である。現在、12種のRFLPマーカーが利用できるが、このうち2種は本研究で見出した多型である。分子欠失のない14例において、従来のRFLP解析では10例(70%)の親起源は同定できなかったが、DNRPを用いたとき、11例(89%)で同定可能であり、不確定例は3例に減少したので、今後はより多くのDNRPを利用した起源研究を目指したい。

本研究で同定したPWSのUDは全て母性であり、そのうち2例はt(15;15)例であった。このことは、Robertson型転座をもつPWSは全て母性UDであることを示唆する。

染色体欠失と分子欠失の不一致例が14%存在した。正常核型なのに分子欠失を示した1例は説明が容易であるが、その逆の説明は困難である。即ち、染色体欠失を

認めるにも拘らず、分子欠失を認めない8例では、更なる検討を要す。

[参考文献]

1. Hamabe J, et al.: Molecular study of the Prader-Willi syndrome: Deletion, RFLP, and phenotype analysis of 50 patients. *Am J Med Genet* 41:54-63, 1991.
2. Hamabe J, et al.: DNA deletion and its parental origin in Angelman syndrome patients. *Am J Med Genet* 41:64-68, 1991.
3. Saitoh S, et al.: Familial Angelman syndrome caused by an imprinted submicroscopic deletion encompassing the GABA_A receptor β 3 subunit gene. *Lancet* (in press)

Abstract

Molecular-Pathological Diagnosis of Prader-Willi Syndrome and Angelman Syndrome

Norio Niikawa, and Shinji Saitoh

In order to establish a molecular-pathological diagnostic method for Prader-Willi (PWS) and Angelman (AS) syndromes, we studied a total of 66 patients with either disorder on (1) the presence or absence of molecular deletion, (2) the parental origin of the deletion, and (3) the presence or absence of uniparental disomy (UD) of homologues 15. The deletion was observed in 65% of PWS patients, and that common to these patients was confined within a probe p34. Analyses in AS revealed deletions with paternal origin in 47% of patients, and suggested that the critical region for the occurrence of AS is within a segment from p3-21 to p28 β 3-H3. UD was observed in 4 of 8 PWS patients analyzed, while there was no AS patient with UD.



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:PWS と AS における 分子欠失、 欠失の親起源・ 正常核型患者における片親性ダイナー(UD)の有無を同定する分子病理診断法の確立を研究目的とした。分子欠失は PWS では 65%であり、父由来であった。プローブ p34 を含む欠失が PWS に共通していた。AS における欠失は 47%に認め、母由来であり、p3-21 と p28 3-H3 が重要な領域であった。核型正常 PWS8 例中 4 例は母性 UD であったが、AS では UD は検出されなかった。