

Angelman症候群候補原因遺伝子としてのGABA<sub>A</sub>受容体β3サブユニット遺伝子と  
そのゲノム刷り込み現象  
(分担研究：先天異常のモニタリングと対策に関する研究)

新川詔夫

**要約** わが国のAngelman(AS)症候群患者35名におけるGABA<sub>A</sub>受容体β3サブユニット(GABRB3)遺伝子の欠失の有無を分子遺伝学的に調べた。35名中19名にGABRB3遺伝子の欠失を認めた。RFLP分析による欠失の親起源は4例で母由来であり、5例で母性片親性インダイソミーは否定された。3同胞例をもつ1家族では、欠失は母由来であり、表現型正常の母及び母方祖父もGABRB3遺伝子を欠失していた。このことはGABRB3遺伝子はASの候補原因遺伝子であり、且つ父性ゲノム刷り込みが起きていることを示唆する。

**見出し語：** Angelman症候群、GABA<sub>A</sub>受容体β3サブユニット遺伝子、父性ゲノム刷り込み現象

**研究目的**

Angelman症候群(AS)は特異な顔貌、精神遅滞、けいれん、容易に誘発される笑い、失調歩行を特徴とする遺伝性神経疾患である。約半数の患者に15番染色体長腕q11-12部分に腕内欠失を認める。15q11-12領域には数種の遺伝子またはDNAマーカーが位置している。本研究は、(1)本疾患の罹患率の推定、(2)GABA<sub>A</sub>受容体β3サブユニット(GABRB3)遺伝子の欠失の有無を多数のAS患者で調べることに、(3)その欠失の親由来を検討することが目的である。

**材料と方法**

- (1) わが国のAS患者35名とその両親から得たEBウイルス株化リンパ芽球細胞より抽出したゲノムDNAを材料とした。
- (2) ゲノムDNAを種々の制限酵素で消化後、GABRB3遺伝子をプローブとしてサザン解析を行った。
- (3) 患者末梢血白血球からmRNAを抽出し、

GABRB3遺伝子の一部配列をプライマーとして逆PCR法でcDNAを増幅し、電気泳動した。

**結果と考察**

- (1) 15q11-12領域の類似した分子欠失をもつが別の疾患であるPrader-Willi症候群(PWS)が知られている。PWSの罹患率は1/10,000~20,000である。本研究では別にわが国の大多数のPWS患者を集積しているが、総数は72名である。本研究では同一の施設から計35名のAS患者を集積したから、その概略罹患率は1/20,000~40,000と推定された。
- (2) 35名のAS患者のうち、19名(54.3%)にGABRB3遺伝子の欠失を認めた。過去の我々の同患者のデータと照合すると、染色体15q11-12欠失をもつ患者は全例GABRB3とD15S10座を欠失していた。このことからGABRB3遺伝子はAS原因の候補遺伝子であることを示唆する。
- (3) GABRB3欠失の親起源は4例で情報が

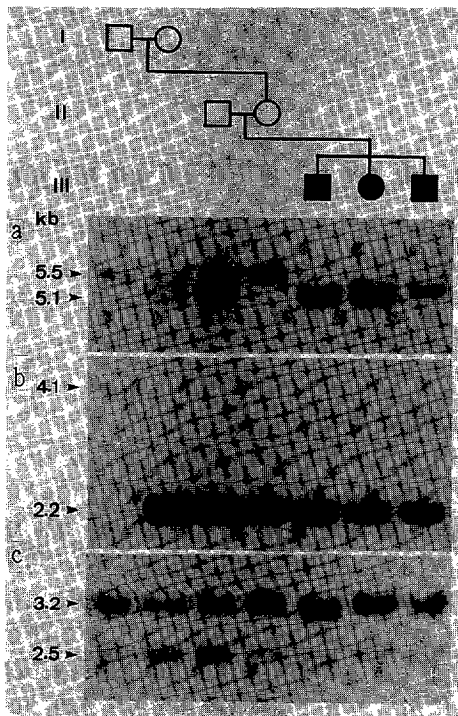
得られ、その欠失は母由来であった。核型正常AS患者の15番染色体の親起源は5例で情報が得られ、全例父性片親性インソミーは否定されたが、ヘテロインソミーの可能性は残った。このことはASでの欠失は母由来であること、しかし核型正常AS患者における父性片親性インソミーは稀な現象であることを示唆する。(4) 3同胞がASである1家族におけるGABRB3遺伝子の欠失は罹患者だけでなく、表現型正常の母及び母方祖父にも認められた(図)。これはASにおいて最初の知見であり、またASにおける父性ゲノム刷り込み現象を支持する最初の知見である。

(5) 本研究によりGABRB3遺伝子がASの原因の候補遺伝子だと示されたことは、本疾患のけいれんや特異な行動異常に対して、GABA療法が可能であることを示唆するものである。

(6) 父性ゲノム刷り込みを直接証明すべく、GABRB3欠失をもつ患者末梢血白血球からmRNAを抽出し、GABRB3プライマーを用いRT-PCR法でcDNAを増幅したが、患者の白血球においてもGABRB3は正常と変わらないほど発現していた。このことは、少なくとも白血球ではゲノム刷り込みが関与していないことを示唆する。

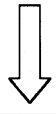
## 文 献

1. Hamabe J, Fukushima Y, Harada N, Abe K, Matsuo N, Nagai T, Yoshioka A, Tonoki H, Tsukino R, Niikawa N: Molecular study of the Prader-Willi syndrome: Deletion, RFLP, and phenotype analyses of 50 patients. *Am J Med Genet* 41:54-63, 1991.
2. Hamabe J, Kuroki Y, Imaizumi K, Sugimoto T, Fukushima Y, Yamaguchi A, Izumikawa Y, Niikawa N: DNA deletion and its parental origin in Angelman syndrome patients. *Am J Med Genet* 41:64-68, 1991.
3. Saitoh S, Jinno Y, Ohta T, Niikawa N, Sugimoto T, Lalonde M, Wagstaff J: Possible genomic imprinting of the GABA $\beta$  3-subunit gene in the Angelman syndrome locus. *Lancet* (in press).



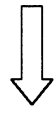
aはXbaI、bはMspI、cはHindIIIで消化、cの3.2kb断片は内部対照DNA。

長崎大学医学部原爆後障害医療研究施設先天異常(遺伝学)部門;  
Department of Human Genetics, Nagasaki University School of Medicine



## 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 わが国の Angelman(AS)症候群患者 35 名における GABA A 受容体 3 サブユニット (GABRB3)遺伝子の欠失の有無を分子遺伝学的に調べた。35 名中 19 名に GABRB3 遺伝子の欠失を認めた。RFLP 分析による欠失の親起源は 4 例で母由来であり、5 例で母性片親性イソダイナーミーは否定された。3 同胞例をもつ 1 家族では、欠失は母由来であり、表現型正常の母及び母方祖父も GABRB3 遺伝子を欠失していた。このことは GABRB3 遺伝子は AS の候補原因遺伝子であり、且つ父性ゲノム刷り込みが起きていることを示唆する。