

3. 脂肪酸分析ならびに連鎖解析を用いた adrenoleukodystrophy の遺伝相談の 問題点について

小池 亮子*

要 約： Adrenoleukodystrophy (ALD)の確定診断は血漿の極長鎖飽和脂肪酸(VLCFA)の測定によってなされる。保因者に関してはそのVLCFA値は患者と正常者の中間値程度に上昇していることが多いが約20%の例で正常値をとり、遺伝相談の際に問題となる。一方ALDはXq 28のDNAマーカーであるSt 14と強い連鎖を示すことから、脂肪酸分析と連鎖解析を併用することにより、保因者診断や出生前診断の確実性が高まることが期待される。

見出し語： adrenoleukodystrophy, 極長鎖脂肪酸, St 14, 保因者診断

研究目的

Adrenoleukodystrophy (ALD)は主として5～15歳の男児に好発する伴性劣性遺伝性神経疾患である。本症では各組織で極長鎖飽和脂肪酸(VLCFA)が増加しており、血漿を用いた診断法が確立している。また本症はXq 28のDNAマーカーであるSt 14との強い連鎖を示している。本研究はALDの遺伝相談システムを確立し、患者の早期発見ならびに保因者診断に役立てることを目的とする。

方 法

(1) 血漿より総脂質を抽出し、そのスフィンゴミエリン分画の脂肪酸組成をガスクロマトグラフィーにて分析した。

(2) 末梢血よりゲノムDNAを抽出し制限酵素*TaqI*で消化後St 14をプローブとしてサザンブロットを行った。一部の症例ではSt 14のVNTR領域をPCR法により解析し、ALD家系内の連鎖解析による保因者診断の有用性を検討した。

結 果

(1) 脂肪酸分析による生化学的診断法が確立した1981年より1992年までに当施設ならびに他施設より依頼されて検索した検体数は2,080で、その中で127例のALDと3例のZellweger症候群を診断した。ALD 127例の中で小児型ALDは45例、adrenomyeloneuropathy 44例、成人期発症のleukodystrophy型19例、小脳脳幹主体型11例、非発症例8例であった。このうち11家系に同一家系内で異なった臨床亜型を呈する症

*新潟大学医学部付属病院神経内科

例がみられた。

ALD患者の血漿スフィンゴリエリン分画のC 26:0/C 22:0の値は 0.0234 ± 0.0072 で正常対照の 0.0056 ± 0.0013 の3～7倍に増加していたが、各臨床型間でのVLCFAの増加の程度に差はみられなかった。明かな遺伝歴を有する家系内での保因者41例の平均値は0.0118と患者と正常対照の中間値をとるが、9例(21.4%)において正常範囲内の値をとっていた。

(2) St 14は日本人正常男性36例において*TaqI*消化で5種類の多型性を示す断片が得られたが各alleleの出現頻度に比較的偏りがあり、20例の女性の解析では13例(65%)がヘテロ接合体、7例(35%)がホモ接合体であった。連鎖解析による保因者検索を依頼された8家系中3家系において母親のalleleがホモ接合体となり、連鎖解析に不適であった。患者が1名のみで明かな遺伝歴のみられない家系においては新たな突然変異の可能性も考慮に入れる必要性があり、評価が困難であった。

考 察

ALDのhemizygoteの確定診断は血漿の脂肪酸分析により比較的簡便な方法で可能であるため遺伝相談上あまり問題となることはないが多彩な臨床経過をとりうることを念頭におく必要がある。また近年では食餌療法や骨髄移植による発症前、発症早期患者に対する治療の試みがなされるようになったことから、遺伝相談のネットワークを作り、早期診断を行うことが重要と考えられる。

保因者診断に関しては極長鎖脂肪酸分析で保因者の約20%が正常値をとることからそのみ

での診断は困難のことがある。ALDと強い連鎖を示すSt 14との連鎖解析も同時に行うことにより確実性を高めることが可能である。しかし発症者が1名の場合には新たな突然変異の可能性も考慮におき、保因者診断には慎重になる必要があると考えられた。ごく最近ALDの原因遺伝子が単離されたことより、今後は各症例の遺伝子変異を直接検索する方向で研究を進め、遺伝相談に用いていく必要がある。

文 献

- 1) 小池亮子, 辻 省次, 宮武 正: Adrenoleukodystrophy. *Dementia*, **6**: 167-177, 1992.
- 2) Aubourg P, Sack GH, Meyers DA, Lease JJ, Moser H: Linkage of adrenoleukodystrophy to a poly-morphic DNA probe. *Ann. Neurol.*, **21**: 349-352, 1987.
- 3) Mosser J, Douar AM, Sarde CO, Kioschis P, Feil R, Moser H, Poustka AM, Mandel JL, Aubourg P: Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. *Nature*, **361**: 726-730, 1993.

Abstract : Very long chain fatty acids (VLCFA) were increased in all of ALD patients and about 80% of the heterozygotes. But 20% of the heterozygotes showed normal VLCFA levels. St14, the DNA probe at Xq28 shows tight linkage with ALD, and it was useful for carrier detection in many Japanese ALD families. when combined with the analysis of plasma VLCFA levels.



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：Adrenoleukodystrophy (ALD)の確定診断は血漿の極長鎖飽和脂肪酸(VLCFA)の測定によってなされる。保因者に関してはその VLCFA 値は患者と正常者の中間値程度に上昇していることが多いが約 20%の例で正常値をとり、遺伝相談の際に問題となる。一方 ALD は Xq28 の DNA マーカーである St14 と強い連鎖を示すことから、脂肪酸分析と連鎖解析を併用することにより、保因者診断や出生前診断の確実性が高まることが期待される。