

学位授与番号	甲第 1592 号
学位授与年月日	平成 15 年 6 月 30 日
氏 名	小野江 為 人
学位論文題目	An efficient linkage analysis strategy for autosomal dominant polycystic kidney disease (新たなマイクロサテライトマーカーを用いた常染色体優勢多発性嚢胞腎の連鎖解析法)
論文審査委員	主 査 教 授 馬 淵 宏 副 査 教 授 並 木 幹 夫 教 授 中 尾 眞 二

内容の要旨及び審査の結果の要旨

常染色体優性多発性嚢胞腎 (Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, ADPKD) では、*PKD1*、*PKD2* と 2 つの責任遺伝子が同定されているが、それぞれの遺伝子のコードする蛋白の機能、嚢胞形成の機序など、多くの事が未だ不明である。しかしこの疾患は遺伝性腎疾患のなかでも最も頻度の高い疾患の一つであり、臨床家として実際の ADPKD 患者に接する機会は決して少なくない。全 ADPKD の 80-95% を占める *PKD1* 遺伝子はその大きなサイズ(14kb)および繰り返し構造などのため、変異解析は極めて困難であり、事前に連鎖解析を行っておくことが必要となる。さもなければ費用や時間、労力の大きな浪費となってしまう。ところが従来の ADPKD の連鎖解析法に用いられてきたマイクロサテライトマーカーは主にポジショナルクローニングの際に使用されてきたもので、疾患遺伝子との近接性は高いが、ヘテロ接合体性は低く、十分な情報の得られないものであった。

そこで著者はデータベースより *PKD1* 近傍のマイクロサテライトマーカーリストを作成し、その中から高いヘテロ接合体性を持つと予想される 9 種のマーカーを、その対立遺伝子出現頻度、ヘテロ接合体性及び実際の ADPKD 家系における連鎖解析において検討した。その結果従来の方法に比べより正確で、迅速な連鎖解析法を可能とするマイクロサテライトマーカー 4 種 ; D16S3024、D16S3082、D16S3027、D16S423 を確立した。*PKD2* 遺伝子異常による ADPKD は腎機能予後や嚢胞の程度などにおいて *PKD1* より予後がよいとされておりこの連鎖解析法を用いる事により、容易にタイプ別をすることができ、臨床の立場からも各患者の予後を推測するのに役立つと思われる。

著者の研究は ADPKD の分子遺伝学的研究にとって欠かすことのできない *PKD1*、*PKD2* のタイプ別診断を臨床家にも容易に行う事ができる様にした点で意義深い。*PKD1*、*PKD2* それぞれに診断された臨床例を積み重ねることで、ADPKD の分子遺伝学的研究がさらに進展し、臨床腎臓病学に寄与することが大であると認められた。