

| | | | |
|---------|---|----|------|
| 学位授与番号 | 医博甲第1508号 | | |
| 学位授与年月日 | 平成14年3月22日 | | |
| 氏名 | 出村昌史 | | |
| 学位論文題目 | Two Novel Types of Contiguous Gene Deletion of the AVPR2 and ARHGAP4 Genes in Unrelated Japanese Kindreds With Nephrogenic Diabetes Insipidus (特異な再編成により AVPR2 および ARHGAP4 遺伝子の連続欠失を生じた腎性尿崩症の日本人2家系) | | |
| 論文審査委員 | 主査 | 教授 | 小林健一 |
| | 副査 | 教授 | 中尾眞二 |
| | | 教授 | 並木幹夫 |

内容の要旨及び審査の結果の要旨

腎性尿崩症 (NDI) での AVPR2 (抗利尿ホルモン 2 型受容体) 遺伝子異常の報告は、その殆どが少数塩基異常である。AVPR2 完全欠失の独立した稀な NDI2 家系の遺伝子解析を行い、特異な再編成(21.3kb 大欠失および 13kb 逆位を含んだ 26.3kb 大欠失)を見い出した。さらには、欠失接合部および、その付近の配列の特徴から変異過程を考察した。

AVPR2 周囲に 200~400bp の複数の amplicon を設定し、対象者の白血球 DNA を用いた PCR 法にて大体の欠失領域を推定した。次に切断点(以下 DJ)を含む領域を増幅後、塩基配列を決定した。家系調査は二重 PCR 法にて検討した。結果は以下の通りである。

1. 症例 1 は AVPR2 のすべての exon と、隣接する ARHGAP4 exon 13-22 までの、21271bp の欠失であった。欠失接合部付近の配列の特徴から DNA 複製時、鋳型鎖中の伸長停止配列の直後に欠失領域が loop を形成していたため、伸長を停止した合成鎖が前方にスリップし、21.3kb 欠失した相補鎖が合成されたと考えられた。家系調査では、母が保因者であった
2. 症例 2 は AVPR2 のすべての exon と ARHGAP4 intron 1-exon 22 までの欠失で、2509bp(5'側)、13785bp(3'側)の 2ヶ所の欠失と、その間の 12945bp の逆位を含み、逆位領域では 10003bp が欠失していた。再編成 3ヶ所の DJ 付近の配列の特徴から、投げ輪構造がとられた後 immunoglobulin class switch (ICS)と同様の機序で欠失領域が looping out されたと考えられた。家系調査では、母が保因者で、NDI と診断された兄弟二人にも同様の再編成を認めた。
3. 2家系 4人に ARHGAP4 遺伝子の欠失を認めたが、NDI 以外の表現系的異常を認めなかった。ARHGAP4 遺伝子は、その他の低分子量 G 蛋白 Rho により代償されると考えられた。

本論文は遺伝子変異過程における複雑な多様性を示した。特に、ICS 様の機序による遺伝子変異過程を示した点が新しい。今後の腎性尿崩症の遺伝学分野の研究に貢献する業績であると評される。