

学位授与番号	医博乙第1242号
学位授与年月日	平成5年10月20日
氏名	横地 英博
学位論文題目	球脊髄性筋萎縮症の遺伝子解析

論文審査委員	主査 教授 高守 正治
	副査 教授 原田 文夫
	教授 山口 成良

### 内容の要旨および審査の結果の要旨

球脊髄性筋萎縮症は青壮年期発症・緩徐進行性の球症状・四肢筋力低下・手振振戦に内分泌異常を伴う特異な症候群で、下位運動ニューロンの変性を特徴とし、伴性劣性遺伝型をとることが確立されている。本病の遺伝子を明らかにすることは運動ニューロン疾患の病因解明の糸口として重要な意味をもつとおもわれる。1986年Fischbeckらは連鎖解析を用いて本病の遺伝子がX染色体長腕近位部に位置することを証明した。本研究では球脊髄性筋萎縮症の7家系から検体を得、遺伝子解析を制限酵素断片長多型(restriction fragment length polymorphism, RFLP)による連鎖検定と巨大DNA分離装置であるパルスフィールド電気泳動(pulsed field gel electrophoresis, PFGE)を用いて行った。球脊髄性筋萎縮症7家系から得た末梢血白血球よりDNAを抽出し、X染色体長腕近位部に位置するプローブDXS1(Xq11-13), DXS72(Xq21.1), DXYS1(Xq21.31)によるRFLPを検索した。DXS72, DXYS1では白人集団の場合同様、本研究で取り扱った7家系でもRFLPが認められた。DXS72については3家系から遺伝学的情報が得られ、組み換えは生じていなかった。DXYS1については3家系から遺伝学的情報が得られたが、1家系で組み換えが生じていた。DXS1はRFLPを示さず、遺伝学的情報は得られなかった。Mortonの方法を用いてロッドスコアを算定し、DXS72については遺伝的距離 $\theta=0.00$ モルガンにおいて最大値0.90と弱い連鎖を示唆する値、DXYS1については $\theta=0.20$ において最大値0.07と連鎖を言及できない値を得た。従ってDXS72は連鎖解析上有用なプローブと考えられた。PFGEは白血球を低融点アガロースに包埋した後、8塩基認識の制限酵素SfiIにて切断し約100~600キロ塩基対のDNA断片を分離した。SfiI切断によりX染色体長腕近位部に位置するプローブDXS1, DXS72, DXYS1, DXYS2(Xq13-22), PLP(Xq21.3-22)が検出したDNA断片の長さは、球脊髄性筋萎縮症患者3例と健常男性と同一であり、本病ではこれらプローブの近傍で大規模なDNAの欠失などの変化が生じている可能性は少ないと考えられた。すなわち本研究の結果はDXS72の有用性、およびこのプローブが示すXq21.1の近傍に本病の病因遺伝子が位置することを示唆し、今日注目されている本病原因としてのアンドロジェン受容体異常説に先駆けする業績として評価された。