

平成21年 2月

大塚晋 学位論文審査要旨

主 査 大 野 耕 策
副主査 押 村 光 雄
同 難 波 栄 二

主論文

Fragile X carrier screening and FMR1 allele distribution in the Japanese population

(日本人における脆弱X症候群保因者のスクリーニングとFMR1対立遺伝子の分布)

(著者：大塚晋、坂本裕美子、塩見春彦、板倉光夫、山本賢司、松本英夫、佐々木司、
加藤進昌、難波栄二)

平成21年 Brain & Development 掲載予定

学 位 論 文 要 旨

Fragile X carrier screening and FMR1 allele distribution in the Japanese population (日本人における脆弱X症候群保因者のスクリーニングとFMR1対立遺伝子の分布)

脆弱X症候群は、遺伝性精神遅滞の中でも頻度が高く、自閉症に似た症状を示す。本疾患はFMR1遺伝子のCGG繰り返し配列の延長により発症するが、正常より少しだけ長い中間長(40 - 54回)をもつ予備軍から代を経て、前変異(55 - 200回)をもつ保因者が生まれ、さらにこの保因者から、完全変異(200回以上繰り返し)をもつ患者が生まれる。そのため、一般人口でCGG繰り返し配列を詳細に解析し、中間長、前変異の頻度などを検討することは極めて重要である。本研究では、日本人における正常ならびに自閉症のCGG繰り返し配列を検討した。

方 法

実験には正常日本人946名(男性576名、女性370名)および日本人自閉症患者109名由来のゲノムDNAを用いた。FMR1遺伝子のCGG繰り返し配列はCy5蛍光標識を施したプライマーを用い、PCR増幅の後にALFred DNAオートシーケンサーおよびハイブリダイゼーション法にて解析した。CGG繰り返し配列の分布比較は、CLUMPソフトウェアを用い統計解析を行った。

結 果

正常日本人検体では、合計1,161対立遺伝子(男性513名、女性324名)のCGG繰り返し配列の解析が可能であった。これらの対立遺伝子のCGG繰り返し回数は、8回から50回までの分布を示し27回が最も多かった。完全変異(200回以上)、前変異(55 - 200回)を示す対立遺伝子はなかった。6対立遺伝子で中間長(40 - 54回)が確認できた。この分布を既報告と比較すると、日本人での既報告と比較しても統計的に異なっていた。自閉症での解析では26回をもつ対立遺伝子が最も多かったが分布は正常と差がなく、完全変異、前変異、中間長などを持つ対立遺伝子はなかった。

考 察

今回の正常日本人検体でのCGG繰り返し配列の分布は過去に有波らが報告した結果と異なっており、解析法が異なることもあるが、検体の違いによるものと推測された。日本人

での脆弱X症候群の頻度は、過去の検討により諸外国に比較して低く約10,000人に1人と推測されていたが、今回の検討でも前変異の頻度が低いと考えられ、このことを支持するものと考えられた。自閉症での検討では、正常との違いはなく、脆弱X症候群との関連は認められなかった。

結 論

日本人におけるCGG繰り返し配列の詳細な検討を行い、中間長の対立遺伝子を明らかにし、発症頻度が諸外国より低い可能性を示した。また、このCGG繰り返し配列は自閉症とは関連がなかった。