弾性線維性仮性黄色腫症におけるアデノシン3リン酸結合カセットトランスポーターC6(ATP-binding cassette transporter C6,ABCC6)遺伝子の解析

メタデータ	言語: jpn
	出版者:
	公開日: 2017-10-05
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 野路, 善博
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15707

学位授与番号	医博甲第1523号
学位授与年月日	平成14年3月31日
氏　　名	野 路 善 博
学位論文題目	弾性線維性仮性黄色腫症におけるアデノシン3リン酸結合カセット　トランスポーターC6（ATP-binding cassette transporter C6, ABCC6）遺伝子の解析
論文審査委員	主 査　教 授　馬 渕　宏
	副 査　教 授　小 林 健 一
	教 授　中 尾 眞 二

内容の要旨及び審査の結果の要旨

弾性線維性仮性黄色腫症（Pseudoxanthoma elasticum, PXE）は皮膚病変，眼底病変ならびに，冠状動脈，下肢大動脈の病変，消化管出血などの全身の血管病変と弾性線維の石灰化を特徴とする常染色体劣性遺伝性疾患であり，頻度は 7 万人～100 万人に 1 人と報告されている．その原因遺伝子は 2000 年に ATP-binding cassette transporter C6（ABCC6 or MRP6）遺伝子であると同定された．現在までに白人 PXE 患者においては ABCC6 遺伝子の解析が進んでいるが，日本人については解析の報告はない．今回，日本人 PXE 患者とその家族につき ABCC6 遺伝子の解析により以下の検討を行った．皮膚生検により確定診断のなされた日本人 PXE 患者 6 名とその家族を対象とした．対象者の末梢白血球より抽出した DNA を用い，PCR により DNA 断片を増幅させた後 PCR—一本鎖構成体多型法（PCR-single strand conformational polymorphism, PCR-SSCP），自動化直接塩基配列決定法（direct sequencing）により ABCC6 遺伝子の変異を検出した．明らかとなった遺伝子変異については，変異アリル特異的制限酵素切断（PCR-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP）による確認を行い以下の結果を得た．

1. 日本人の弾性線維性仮性黄色腫症患者に対し，原因遺伝子である ABCC6 遺伝子の変異検索を行い R1221C, R1357W, Q378X, 2542delG を見出した．R1221C, R1357W については報告がなく新しい変異と考えられた．

2. 日本人（北陸地方）の弾性線維性仮性黄色腫症患者では，Q378X，2542delG 変異の頻度が高い可能性が示唆された．白人の弾性線維性仮性黄色腫症患者で頻度の高いといわれる R1141X, ABCC6del23-29 等は検出されず人種による遺伝子異常の様式の違いが考えられた．Q378X には偽遺伝子からの遺伝子変換が関与していると考えられるが，白人での報告と比較して頻度が高い可能性があり，日本人の PXE 発症の共通変異として関与している可能性が示唆された．

3. 遺伝子型と表現型の関連については明らかなものは見出されなかった．

本論文は PXE の原因遺伝子の変異を解析し，その日本人における特徴を明らかにしたものであり，今後の PXE 研究ならびに ABC トランスポーター研究の発展に貢献する業績であると評価される．