

# アラジール症候群の家系のjagged1遺伝子異常の同定と臨床病型の検討

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: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/15719">http://hdl.handle.net/2297/15719</a>

学位授与番号	医博甲第1535号
学位授与年月日	平成14年3月31日
氏名	佐藤 広 隆
学位論文題目	アラジール症候群の家系の <i>jagged1</i> 遺伝子異常の同定と臨床病型の検討

論文審査委員	主 査 教 授 馬 淵 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

アラジール症候群 (Alagille syndrome, AGS) は常染色体優性遺伝形式をとる疾患で、肝、心臓、眼球、骨格、顔貌における異常を5主徴とする。臨床的には組織学的に証明された肝内胆管の減少に加え、少なくとも他の3主徴を伴うものがAGSと診断される。近年、AGSの責任遺伝子がNotch受容体のリガンドをコードするヒト *jagged1* 遺伝子であることが明らかにされた。Notch受容体と *jagged1* 遺伝子の産物であるJAG1蛋白は、細胞の分化過程を制御するNotch信号伝達型を構成する。この研究の目的はAGSの家系において *jagged1* 遺伝子異常を同定しその臨床病型を検討することである。発端者は29才の女性で、AGSによる胆汁性肝硬変による肝不全で死亡した。この発端者の末梢血から高分子DNAを抽出し、*jagged1* 遺伝子のすべてのエクソンをPCR法で増幅し、SSCP法で配列異常をスクリーニングした。SSCPで検出された異常バンドを直接塩基配列決定法で解析し、これまでに報告のない変異である2556insGTGCを同定した。発端者はこの変異のヘテロ接合体であった。この変異により早期終止コドンが生じ、産物は不完全となる。家系解析の結果、発端者の母親と兄が同様の変異のヘテロ接合体であった。発端者は肝内胆汁鬱滞と、末梢型肺動脈狭窄症、蝶型椎骨、特徴的顔貌、慢性腎不全を有し、臨床的にAGSと診断可能であった。母親は腎不全と特徴的顔貌、兄は心房中隔欠損症、蛋白尿および特徴的顔貌を認めるものの、遺伝子変異を有するにもかかわらず肝病変を欠くため、臨床的にはAGSとは診断されなかった。同一変異を有するにもかかわらず、表現型は一致しなかった。加えて、この家系では比較的頻度が低いと考えられている腎機能異常が顕著であった。AGSは表現型が多彩である故に、その臨床的診断には限界があり、遺伝子診断が必要と考えられる。また、遺伝子検索により、これまでAGSとは全く異なる疾患と考えられてきた孤立性の心、肝、腎疾患がAGSの部分症として捉えられる可能性も生じてくると考えられる。

本論文はAGSの新しい変異を見出した。特に、その表現型の多様性からAGSの疾患概念が変更される可能性を示唆した点が新しい。今後のAGSの研究に貢献する業績であると評される。