

氏 名 (本 籍)	なか やま じゅん こ 中 山 純 子 (茨 城 県)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 甲 第 2390 号
学位授与年月日	平成 12 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審 査 研 究 科	医学研究科
学 位 論 文 題 目	熱性けいれん遺伝子座の同定
主 査	筑波大学教授 医学博士 能 勢 忠 男
副 査	筑波大学教授 医学博士 庄 司 進 一
副 査	筑波大学助教授 医学博士 内 田 和 彦
副 査	筑波大学講師 医学博士 水 上 勝 義

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

熱性けいれんは小児にみられるけいれんのうち最も多いもので、日本人における有病率は約 7 % で欧米の 2 ~ 5 % と比較して高い。熱性けいれんの発症に遺伝が関与していることは家系分析等により古くから知られていたが、近年、大家系における連鎖解析により、*FEB1* (8p13-q21) と *FEB2* (19p13.3) の 2 つの遺伝子座が報告された。また熱性けいれんと無熱性けいれんを合併した患者または 6 歳以降も熱性けいれんを起こした患者が多数存在する generalized epilepsy with febrile seizure plus (GEFS+) の大家系において 19q13.1 領域との連鎖および同部位に存在する *SCN1B* 遺伝子の突然変異が報告されている。これらはいずれも 1 ないし 2 つといった少数の家系のみにおける報告であり、多くの家系に共通な熱性けいれんの主要遺伝子座はまだ報告されていない。我々は多くの熱性けいれん家系に広く共通する責任遺伝子座を同定することを目的をして、全ゲノムを対象とした連鎖解析を行った。

(対象及び方法)

日本人の熱性けいれん患者を発端者とする 47 家系、185 名 (うち患児 95 名) を対象とした。7 名の患者を含む大家系において、全染色体上に平均 10cM 間隔で存在する 358 個の遺伝マーカーを用いて全ゲノム検索を行った。その結果得られた連鎖の可能性のある領域について、罹患同胞対を含む 39 家系でさらに検討するとともに、近傍の多型マーカーを追加して連鎖を確認した。また全 47 家系において Transmission disequilibrium test (TDT) 解析を行った。

(結果)

熱性けいれん大家系における全ゲノム検索では、D1S552, D4S2397, D5S1725, D10S2325, D15S659 の 5 つの遺伝マーカーで $p < 0.05$ という値を得た。同マーカーについて 39 核家族を用いて連鎖解析を行った結果、5 番染色体長腕に存在する D5S1725 においてのみ $p < 0.05$ の値が得られた。その近傍に存在する 19 の遺伝マーカーについて、上記 40 家系を用いて連鎖解析を行った結果、D5S644 において最大の nonparametric linkage score (NPL score) 4.59 ($p = 5.4 \times 10^{-6}$), Lod score 4.27 が得られ、有意な連鎖が示された。TDT 解析では D5S644, D5S652, D5S2079

において有意な結果が得られた。

(考察)

本研究により、5番染色体q14-q15領域のD5S644近傍に、熱性けいれん遺伝子座(*FEB4*)が存在することが示唆された。これまでに報告のある*FEB1*および*FEB2*とは異なり、この遺伝子座は多数の熱性けいれん家系に共通なものと考えられる。5番染色体上のこの領域にはcalpastatin, polysialtransferaseなどの遺伝子がマッピングされているが、それらはいずれも人やラットの脳に発現しており、熱性けいれんとの関わりを検討する必要がある。

(結論)

5番染色体q14-q15領域に、多くの熱性けいれん家系に共通する新しい熱性けいれん責任遺伝子座が存在することが示唆された。今後は、5番染色体q14-q15領域と熱性けいれんとの連鎖をさらに確認するとともに、この領域に存在すると考えられる熱性けいれん遺伝子を同定する必要がある。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、筑波大学医の倫理特別委員会の審査、承認を受けて行われた研究である。本症は欧米に比べ本邦で多発する疾患であり、遺伝が関与していることは古くから指摘されていた。

本研究では家族性発症の患児95名を含む47家系185名を対象とした着眼点の良い研究テーマである。全ゲノム検索より、5番染色体q14-q15領域のD5S644近傍に熱性けいれん遺伝子座があることを明らかにした価値あるものである。

この領域は1Mbpの塩基対があるものと想定されるが今後の研究で熱性けいれんの遺伝子が明らかにされることを期待したい。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。