

氏名(本籍)	伊本夏樹(東京都)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第1,265号
学位授与年月日	平成6年3月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	Duchenne / Becker 型筋ジストロフィーの臨床遺伝学的研究
主査	筑波大学教授 医学博士 庄司進一
副査	筑波大学教授 医学博士 久保武士
副査	筑波大学教授 医学博士 林浩一郎
副査	筑波大学教授 医学博士 三輪正直
副査	筑波大学助教授 理学博士 原田勝二

論文の要旨

(目的)

(1) 本邦の Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD)におけるジストロフィン遺伝子再構成の頻度及びそのジストロフィン遺伝子の分布を明らかにし、遺伝子変異の特徴に欧米の患者にみられる特徴との類似が認められるかどうかを明らかにすること、(2)欧米で提唱、支持されている、再構成と表現型との対応を説明するリーディングフレーム仮説の有効性を本邦の患者について検証すること、(3)弧発 DMD の母親の保因者率を求め、理論値と比較して男性と女性における突然変異率に差異があるかどうかについて考察を加えること、(4)出世前診断による遺伝相談を行い、その有用性と問題点を明らかにすることである。

(対象と方法)

DMD/Becker 型筋ジストロフィー(BDM)の発端者100例を対象にした。Southern blot 解析により筋ジストロフィン遺伝子の再構成を検索した。出生前診断に際しては必要に応じて多型マーカーを用いた家系分析を併用した。

(結果と考察)

(1) DMD 発端者の69%に遺伝子再構成が検出された。内訳は部分欠失87%、部分重複11%、全欠失2%であった。検出された再構成のうち、部分欠失はエキソン3～11及びエキソン43～52の2か所のホットスポットに81%が認められた。この再構成の頻度及び分布は欧米の報告と非常によく類似していた。このことからジストロフィン遺伝子変異の特徴は、その特異な構造自体に説明を求めるべきことが示唆された。(2)DMD/BMD 発端者の68%に遺伝子再構成が認められた。リーディングフレーム仮説を

検証する対象にし得た86%の表現型が仮説で説明され、その有効性が確認された。(3)弧発 DMD の母親の90%が保因者と診断された。これは男性と女性における突然変異率を等しいと仮定して導かれる理論値よりも有意に高く、よって男性生殖細胞において、より高頻度にジストロフィン遺伝子の突然変異が生じている可能性が示唆された。その原因として、配偶子形成までに必要な生殖細胞の分裂回数の男性と女性における違いが考えられた。(4)3家族系述べ4例の出生前診断を行った。2例を DMD、1例を男児、1例を女児と診断し、研究を通して得た知識、技能の有用性を確認した。

審 査 の 要 旨

cDNA をプローブに Southern blot 解析で検出された DMD/BMD 患者のジストロフィン遺伝子再構成の頻度は、欧米では総患者数最大287例の報告など多数あり、約2/3に再構成が認められている。一方、欧米以外からの報告は最大患者数84例の報告がわが国などからあり、再構成は32~70%とばらつきが大きかった。伊本氏はアジアでは最大の患者数100例の分析から、欧米と類似する再構成率であることを確認した。リーディングフレーム仮説の有効性もわが国の患者で確認された。男性生殖細胞の突然変異率が高いことを、弧発の DMD の母親の保因者率から結論した。出生前診断に応用可能であることを証明できた。以上 DMD/BMD の分子遺伝学的研究を多方面から行い、臨床応用の道を開いた重要な研究である。以上より本論文は学位論文として十分に評価できるものと判断した。

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。