

%に比べ有意に高かったが (P=0.03), LOH に比べ頻度は低かった. 3) SL での LOH と RER の頻度は NC より高い傾向にあった. 4) SL の LOH, RER は全て同一症例の HCC でも認められた. 5) B 型肝細胞癌の LOH の頻度は, C 型に比べ有意に高かった (P=0.03). 6) SL 及び NC において, HAI score と LOH, RER の間に有意な相関は認められなかった. 7) 対照を PBL の代わりに SL とした場合, HCC の LOH と RER の頻度は有意に減少した (P=0.02, P=0.03).

【考案】 1) - 4) の結果より, 肝細胞癌の発癌過程において, LOH と RER の頻度は慢性肝炎の進行に伴い増加していたが, RER の頻度は低く発癌への関与は少ないと考えられた. 特に B 型肝細胞癌の LOH の頻度は高く, C 型と発癌メカニズムが異なることを示唆する結果と推察された. 慢性肝炎の組織学的進展度は発癌の危険性を示す一つの指標であるが, LOH の頻度との間に相関は認められず, LOH の頻度は独立した発癌予知因子であると考えられた. PBL を対照に用いることにより, 癌部のみならず非癌部でも LOH, RER が生じており, また癌部でこれまで報告のない領域にも LOH を高頻度に認めた. さらに 7) の結果から明らかのように, 非癌部を対照として用いた場合には癌部の LOH と RER を過小評価してしまうため, PBL を対照として用い, より正確に LOH, RER を判定する必要がある.

【結論】 肝細胞癌発癌過程においては特に LOH タイプのゲノム不安定化が生じており, LOH の出現頻度が発癌の危険性を示す新たな指標となる可能性が示唆された.

3) 先天性聴覚障害モデルマウス (waltzer mouse niigata) のポジショナルクローニング

若林 雄一・木南 凌 (新潟大学 第1生化)
 和田 匡史・八木 美歌 (同 耳鼻咽喉科)
 高橋 姿 (同 第3解剖)
 牛木 辰男 (同 第3解剖)

新しい聴覚障害モデル (waltzer mouse niigata) の positional cloning を行ってきた経緯を述べる. 亜種間戻し交配個体1648頭を作製し, 連鎖解析, 物理地図の作成を行うことにより, 非組換え領域を約200Kb に絞り込んだ. この領域の BAC クローンのランダム

塩基配列決定によりカドヘリン様遺伝子 (最終的には Cdh23 遺伝子) を含む DNA 断片が認められ, この遺伝子が1つの有力な候補と考えられた. 一方, 平行して行われたアレレルテストで, 他の聴覚障害モデルマウス (v-2J) と同じ原因遺伝子をもつ可能性が示唆された. 今年の1月になり, その v-2J モデルの原因遺伝子として Cdh 23 が同定, 報告された. 我々のモデルでもやはり Cdh 23 の cDNA, genomic DNA で変異を確認され, それを報告した. Cdh23 による有毛細胞の不動毛形成不全から聴覚障害が生じると考えられた. ちなみに, この遺伝子はヒト Usher1 D 症候群で変異が見られる.

4) 眼球運動失行と低アルブミン血症を伴う早発型失調症 (EAOH) の疾患遺伝子の同定

伊達 英俊・小野寺 理 (新潟大学脳研究所 神経内科)
 五十嵐修一・河内 泉 (国立精神・神経センター 国府台病院神経内科)
 田中 一・小池 亮子 (国立療養所 熊本南病院)
 辻 省次 (国立療養所 厚潟病院 神経内科)
 湯浅 龍彦 (細木病院)
 植川 和利 (神奈川総合リハビリテーションセンター)
 福原 信義 (信州大学 第三内科)
 弘井 正 (東京女子医大 小児科)
 高橋 竜哉・長友 秀樹 (自治医科大学 神経内科)
 岩淵 潔 (国際医療福祉大学 聖母病院)
 関島 良樹 (国立療養所 筑後病院)
 斎藤加代子 (東京大学医科学研究所 ゲノム構造解析分野)
 滝山 嘉久 (同 第3解剖)
 西澤 正豊 (同 第3解剖)
 粟屋 豊 (同 第3解剖)
 酒井 徹雄 (同 第3解剖)
 菅野 純夫 (同 第3解剖)

我々は低アルブミン血症を伴う早発型脊髄小脳変性 (以下 EOAHA) を, 低アルブミン血症とフリードライヒ失調症 (以下 FRDA) 類似の神経症状を示す, 常染色体劣性遺伝形式をとる単一の疾患と考え報告してきた. その臨床像は失調, 眼振, 筋萎縮・筋力低下, 末梢神経障害, 深部腱反射低下・消失, 足変形を呈し, FRDA に類似する. EOAHA に特徴的な点として, 著明な低アルブミン血症 (平均 2.4 g/dl) を呈すること, 画像所見上著明な小脳萎縮を認める点が挙げられる. その遺伝子座については今まで明らかにされてはいなかった. 本年 Koenig らにより劣性遺伝形式をとる失調症 ataxia-oculomotor apraxia (AOA) の 9p13 への有意な連