

%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)
 牛木 辰男 (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)
 西澤 正豊 (同)
 粟屋 豊 (同)
 酒井 徹雄 (同)
 菅野 純夫 (同)

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

鎖が報告された。我々は AOA と EOAHA の臨床的類似点から EOAHA の同領域への連鎖を検討した。その結果 9p13領域への連鎖を強く指示する結果を得た。さらに6家系に同祖的なアリルを認め、連鎖不平衡マッピングにより EOAHA の疾患遺伝子候補領域を約450kbp に絞り込むことができた。この領域の発現遺伝子を詳細に解析することにより、病因遺伝子を同定した。同遺伝子は機能に関しては全く未知の遺伝子であり aprataxin と命名した。

5) SLE・歯周炎感受性と FcγR 遺伝子多型

杉田 典子・小林 哲夫	新 潟 大 学 大 学 院 医 歯 学 綜 合 研 究 科 口 腔 生 命 科 学 専 攻 摂 食 環 境 制 御 学 講 座 歯 周 診 断 ・ 再 建 学 分 野
山本 幸司・金子 弘正	
安田 桂子・吉江 弘正	
伊藤 聡・長谷川 尚	同 生 体 機 能 調 節 医 学 専 攻 内 部 環 境 医 学 講 座 腎 ・ 膠 原 病 内 科 学 分 野
黒田 毅・成田 一衛	
中野 正明・下条 文武	

歯周炎は歯周病原性細菌による感染症であり、歯周組織破壊の進行速度により、侵襲性歯周炎(旧分類早期発症型歯周炎)と慢性歯周炎(成人性歯周炎)に分類される。いずれの病型においても、細菌性因子のみでなく遺伝因子および環境因子が発症、進行および予後を左右する。これまでに歯周炎感受性に関与する候補遺伝子として、サイトカインやその受容体、抗体受容体、HLA、Vitamin D 受容体などが報告されている。

歯周病原性細菌は主として IgG 免疫複合体として白血球により貪食・殺菌される。IgG の Fc 部に対する受容体 FcγR は、いずれも第1番染色体上に位置する遺伝子 FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB, FcγRIIC, FcγRIIIA, FcγRIIIB にコードされている。リガンド親和性に差を生じる遺伝子多型として FcγRIIa-131R-H, FcγRIIIa-158V-F, FcγRIIIb-NA1-NA2 が知られており、これらは我々の一連の解析において歯周炎感受性に関連性を示していた。

一方、systemic lupus erythematosus (SLE) においても、FcγR 遺伝子多型が発症あるいは腎炎のリスク因子として関与するという報告が相次いで為されてきた。それらは免疫複合体クリアランスの差によるものと考えられている。

そこで今回我々は、ある種の FcγR 遺伝子型が SLE と歯周炎に共通するリスク因子となっているか否かを検索することにした。すなわち、医学部附属病院第

二内科を受診している SLE 患者に対し、十分なインフォームドコンセントの下に採血と歯周組織診査を行った。FcγR 遺伝子型は末梢血より抽出したゲノム DNA にアレル特異的 PCR を行って決定した。その結果、SLE 患者 (n=72) は健常者 (n=70) との比較において有意に高い FcγRIIa-R131 頻度を示した (χ^2 test, $p < 0.05$)。侵襲性歯周炎患者 (n=38) と健常者 (n=113) 間において、また SLE 患者と慢性歯周炎患者 (n=90)、健常者と慢性歯周炎患者との間で FcγRIIa, FcγRIIIa, FcγRIIIb 遺伝子型分布に差は認められなかった。しかしながら、対象を女性に限定した場合、侵襲性歯周炎 (n=24) および SLE 患者 (n=56) では健常者 (n=35) に比較し、FcγRIIIa-R131 および FcγRIIIb-NA2 のアレル頻度が有意に高かった (χ^2 test, $p < 0.01$)。さらに女性において、侵襲性歯周炎と SLE をともに有する人は非常に高い FcγRIIIb-NA2 の頻度を示した (χ^2 test, $p=0.002$)。

これらの結果により、日本人、特に女性において、FcγR 遺伝子型が SLE と歯周炎に共通するリスク因子となりうることが示唆された。

6) 孤発性筋萎縮性側索硬化症の発症に関与する疾患感受性遺伝子の検討

福島隆男・中野 亮一	新 潟 大 学 脳 研 究 所 臨 床 神 經 科 学 部 門 神 經 内 科 学 分 野
小林 央・辻 省次	
菊川 公紀・斉藤 正明	国 立 療 養 所 西 新 潟 中 央 病 院 神 經 内 科
田中 一	信 楽 園 病 院 神 經 内 科
犬塚 貴	岐 阜 大 学 高 齡 医 学 講 座

家族性 ALS の一部が SOD1 遺伝子変異で発症することが解明されているが¹⁾、一方で孤発性 ALS の発症メカニズムは未だに不明である。孤発性 ALS の発症には多くの因子が関与するという指摘もされてきており²⁾、糖尿病やリウマチ性疾患、循環器疾患や精神疾患などの、いわゆる多遺伝子性疾患と同様に、ALS においても疾患感受性遺伝子 (susceptibility gene) が存在する可能性がある。最近、Caroline Hayward らがスコットランドの ALS 患者群とコントロール群間で多型性に有意差のあるマーカーを報告したこと³⁾、この結果が人種を超えて再現性があるか、日本人症例において検討した。孤発性 ALS 患者55人、ALS 以外の疾患、正常コントロール群48人からインフォームド・コ