

遺伝子変異診断

Molecular diagnosis of gene mutation

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所遺伝学部遺伝子医療研究室 特別研究員

Yasukazu Yamada 山田 裕一

Key Words

遺伝子変異,
高尿酸血症,
痛風,
HPRT1,
PRPS1

Summary

痛風と核酸代謝における遺伝子変異診断は、尿酸産生過剰の原因となる酵素異常症の遺伝子解析から進歩してきた。HPRTの完全欠損は、高尿酸血症から自咬症を特徴とする重篤な神経疾患レッシューナイハン症候群を発症する。このHPRT遺伝子 $HPRT1$ の研究は早期から着手され、遺伝子変異解析も進み、600を超える症例で変異が同定された。同様に高尿酸血症に神経症状が伴うPRPP合成酵素亢進症に関連する遺伝子解析が進んだ。酵素の触媒サブユニットをコードする遺伝子 $PRPS1$ に亢進症の原因変異が同定され、欠損症の変異もみつかり、 $PRPS1$ 変異が難聴を併発する4つの症候群の原因となることが明らかになった。遺伝子変異解析法も時代に応じて進歩し、最近ではエクソーム解析で網羅的に変異を同定することも可能であるが、変異による遺伝子発現への影響を知るうえでも、個々の遺伝子変異やmRNAの分析がまだ不可欠である。

はじめに

痛風と核酸代謝に関連する遺伝子変異解析は、尿酸産生過剰の原因となる酵素異常症におけるその酵素遺伝子の解析をスタートに、遺伝子変異診断が進歩してきた。特に欠損が高尿酸血症から自咬症を特徴とする重篤な神経疾患、レッシューナイハン症候群を発症するヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ(HPRT)の遺伝子($HPRT1$)解析は、他の分野の遺伝子解析に先駆けて着手され、分析例も世界的には600例を超えた¹⁾(<http://www.lesch-nyhan.org>)。同様に高尿酸血症に神経症状が伴うホスホリボシルピロリン酸(phosphoribosyl pyrophosphate: PRPP)合成酵素(PRPP synthetase: PRPPS)亢進症の関連から、PRPPSの遺伝子解析が進み、触媒サブユニットの1つであるPRS-Iをコードする遺伝子 $PRPS1$ に変異が同定され、 $PRPS1$ 変異が難聴を併発する4つの症候群の原因となることが明らかになっている²⁾³⁾。

最近では連鎖解析やゲノムワイド関連解析から、血清尿酸値に影響を与える種々の遺伝子が明らかになり⁴⁾、それぞれ遺伝子変異解析が行われているが⁵⁾⁶⁾、