平湯先生には甲状腺ろ胞細胞分子の遺伝子単離につき報告していただく．大津留先生には *in situ* ハイブリダイゼーション法による肝組織内でのαフェトプロテインの mRNA 発現細胞同定につき，また，吉田先生には染色体における各種遺伝子の局在部位の同定につき紹介していただく．

これらの発表および討論を通じて，分子生物学と医学，核医学とのかかわりの現状と今後の方向が明らかになれば幸いである．

2. 代 謝 病

先天代謝異常——DNA 診断と病因解析

島 田 和 典
熊本大学生化学第一

試験管内の遺伝子組換え技術の進歩で，ヒト由来の cDNA や遺伝子 DNA が次々に単離され，塩基配列構造が明らかにされている．そして，これらクローン化された DNA 断片を用いて種々の遺伝病の DNA 診断が可能になりつつある．われわれは，難病の一つで，常染色体優性の遺伝形式をとる家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) について，cDNA を用いた DNA 診断法を開発して，病因の解析を行っているので，この例を中心に，先天代謝異常の DNA 診断と発症機構の研究の現状について紹介したい．

FAP では血清蛋白の一種であるプレアルブミン (PA) の ^{30}Val→Met に置換した異型 PA の沈着が病因とされている．発症年齢は 20–50 歳で，遺伝子変異とともに環境因子も発症に重大な関連があることが予想されているが，発症機構は不明である．

1) ヒト肝臓の cDNA ライブラリーより PA cDNA を単離して，その全塩基配列構造を明らかにした．

2) この PA cDNA の構造から ^{30}Val→Met への置換の結果，異型 PA 遺伝子 DNA 上には制限酵素 *Nsi* I および *Bal* I の切断部位が生じていることが予想された．

3) 実際に，*Nsi* I または *Bal* I で正常コントロールおよび FAP 患者の末梢血より抽出した DNA を切断後，^{32}P でラベルした PA cDNA をプローブにしてサザンブロット解析を行うことにより，異型 PA 遺伝子を検出可能なことが明らかになった．

4) この方法で，FAP 家系 63 例と正常コントロール 10 例より得た DNA サンプルにつきサザンブロット解析を行った．その結果，正常コントロール 10 例および FAP 家系の健康配偶者 9 例には異型 PA 遺伝子を認めなかった．また FAP 患者 22 例すべてが正常および異型 PA 遺伝子をもつヘテロ接合体であることが明らかになった．さらに，FAP 家系の無症状者 32 例中 12 例はヘテロ接合体であったが，すべて 50 歳以下であった．FAP の平均発症年齢は 38 歳であり，これら 12 例は将来発症する可能性が高いと考えられる．

5) 上記の結果は FAP 発症と異型 PA 遺伝子とが密接に連鎖していることを示している．そこで，次に正常および異型 PA 遺伝子を単離し，それらの塩基配列構造を明らかにした．その結果，異型 PA 遺伝子では，予想された一塩基のみが正常遺伝子と異なることが明らかになった．

6) 次いで，FAP の発症機構を解明するため，ヒトの異型 PA 遺伝子を用いて FAP のモデルマウスを作成することを目指した．そのために，トランスジェニックマウス作成の技術を用いて，ヒトの異型 PA 遺伝子 DNA をマウスの受精卵に導入してヒトの異型 PA 遺伝子をもつマウスを作成した．

以上の結果を中心に，先天代謝異常の DNA 診断と発症機構の解析について考察したい．

FAP の DNA 診断に関する研究はわれわれのグループと熊本大学医学部第一内科学教室の荒木淑郎教授のグループとの共同研究であり，FAP モデルマウスの開発に関する研究は熊本大学医学部遺伝医学研究施設細胞遺伝部の山村研一教授のグループとの共同研究である．

Presented by Medical*Online