

子解析を行った結果、10 家系の 20alleles 中、7883del5 は 5 alleles に、IVS+2 (T>A) の変異は、5 alleles に検出され、7883del5 と IVS+2 (T>A) の変異をあわせると解析した 20alleles 中 10alleles とほぼ半数を占め、本邦症例における比較的共通の変異である可能性が示唆された (表)。一方、片方の allele の ATM 遺伝子変異しか、検出されない症例が 10 症例中 5 症例存在した。

表 本邦の毛細血管拡張性小脳失調症における ATM 遺伝子変異

Case	mRNA sequence alternation	Genomic sequence alternation	Predicted protein alternation
1	Exon 38 skip/5319 ins9	5319→A in exon 38	Frameshift; truncation/truncation
2	Exon 38 skip/5319 ins9	5319→A in exon 38	Frameshift; truncation/truncation
3	7883del5	5-bp deletion in exon 55	Frameshift; truncation
4	Unknown		
5	5749A→T	5749A→T in exon 40	R190X
6	Exon 33 skip	IVS33+2T→A	Deletion of 55aa
7	8725A→G	8725A→G in exon 62	R2909G
8	Unknown		
9	Exon 33 skip	IVS33+2T→A	Deletion of 55aa
10	7471T→C	7471T→C in exon 52	W2491R
11	7883del5	5-bp deletion in exon 55	Frameshift; truncation
12	Unknown		
13	Exon 33 skip	IVS33+2T→A	Deletion of 55aa
14	Unknown		
15	7883del5	5-bp deletion in exon 55	Frameshift; truncation
16	7883del5	5-bp deletion in exon 55	Frameshift; truncation
17	Exon 33 skip	IVS33+2T→A	Deletion of 55aa
18	Exon 33 skip	IVS33+2T→A	Deletion of 55aa
19	Exon 33 skip	IVS33+2T→A	Deletion of 55aa
20	7883del5	5-bp deletion in exon 55	Frameshift; truncation
21	Unknown		

#### D. 考察

毛細血管拡張性小脳失調症の診断には、臨床の観点からの、小脳失調症、 $\alpha$ -フェトプロテイン高値、毛細血管拡張、発癌などの組み合わせが重要である。特徴的な症状がそろえば、臨床上、容易に診断される場合もあるが、非典型的な場合は診断に苦慮する場合も少なくない。そのような場合、確定診断は、遺伝子変異の同定によりなされる。ATM 遺伝子変異を解析したところ 7883del5, IVS33+2T が、本邦の毛細血管拡張性小脳失調症における比較的共通の変異と考えられた。また、片方の allele の変異しか同定されない症例もあり、そのような症例には、今後、MLPA 法で、ATM 遺伝子の大きな欠失の有無について検索をすすめる予定である。

#### E. 結論

本邦の毛細血管拡張性小脳失調症の ATM 遺伝子変異を解析した。その結果、

7883del5, IVS+2 (T>A) が比較的共通な遺伝子変異と考えられた。片方の allele の ATM 遺伝子変異しか、検出されない症例も多く、そのような症例では ATM 遺伝子の比較的大きな欠失が存在する可能性が示唆された。

#### F. 健康危惧情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Morita H, Kaneko H, Ohnishi H, Kato Z, Kondo N. Antigen-specific immune response to endotoxin-free recombinant p34. *Allergy net*.
- Kaneko H, Fukao T, Kasahara K, Yamada Y, Kondo N. Augmented cell death with human and mouse Bloom syndrome helicase deficiency. *Mol Med Rep* in press
- Kaneko H, Teramoto T, Kondo M, Morita H, Ohnishi H, Orii K, Matsui E, Kondo N. Efficacy of the slow dose-up method for specific oral tolerance induction for children in cow's milk allergy: Comparison with previous reported protocols. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 20 : 538-9 (2010)
- Matsui E, Shinoda S, Fukutomi O, Kaneko H, Fukao T, Kondo N. Relationship between the benefits of suplatast tosilate, a Th2 cytokine inhibitor, and gene polymorphisms in children with bronchial asthma. *Experimental and therapeutic medicine* 1: 977-82, (2010)
- Kondo N, Matsui E, Nishimura A, Kaneko H. Pharmacogenetics of asthma in children. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2:14-9, (2010)

6. Ozeki M, Funato M, Teramoto T, Ohe N, Asano T, Kaneko H, Fukao T, Kondo N. Reversible cerebrospinal fluid edema and Porencephalic cyst, a rare complication of ventricular catheter. *J Clin Neurosci.* 17:658-61, (2010)
7. Ozeki M, Kunishima S, Kasahara K, Funato M, Teramoto T, Kaneko H, Fukao T, Kondo N. A family having type 2B von Willebrand disease with an R1306W mutation: Severe thrombocytopenia leads to the normalization of high molecular weight multimers. *Thromb Res.* 125:e17-22. (2010)
2. 学会発表
1. Kaneko H, Suzuki H, Kondo N. :Workshop Various expression patterns of alpha1 and alpha2 genes in IgA deficiency. : Primary immunodeficiency. 4<sup>th</sup> Intenational Congress of Immunology Kobe, Japan 2010, Aug.
2. Kaneko H, Morita H, Ohnishi H, Kato Z, Matsui E, Kondo N. Expression and purification of recombinant soybean protein P34 and its clinical application. The 8<sup>th</sup> Asia Pacific Congress of Allergy, Asthma and Clinical Immunology. Singapore 2010 Nov.
3. 金子英雄, 松井永子, 大西秀典, 安陽, 加藤善一郎, 松井猛彦, 岩田 力, 勝沼俊雄, 南部光彦, 岡田賢司, 近藤直実. : シンポジウム 小児喘息の新型インフルエンザによる肺炎合併症の発症機序: 新型インフルエンザと喘息について多面的に考える 第60回日本アレルギー学会 秋季学術集会 東京 2010年11月
4. 金子英雄, 大西秀典, 森田秀行, 川本美奈子, 久保田一生, 寺本貴英, 加藤善一郎, 松井永子, 加藤晴彦, 中埜拓, 近藤直実. : シンポジウム 食物アレルギーの発症・増悪を修飾する因子ー「食べて治す食品(2005岐阜)」開発への展開ー : アレルギー疾患の経過を修飾する因子 第47回日本小児アレルギー学会 横浜 2010年12月
5. 金子英雄, 深尾敏幸, 谷内江昭宏, 清河 信敬, 滝田順子, 内田 靖, 近藤直実. Bloom症候群の実態調査と診断指針の 策定の試み 第4回日本免疫不全症研究会 福岡 2011年1月22日
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
- |           |       |
|-----------|-------|
| 1. 特許取得   | 該当なし。 |
| 2. 実用新案登録 | 該当なし。 |
| 3. その他    | 該当なし。 |

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
Shin MJ, Shim JH, Lee JY, Chae WJ, Lee HK, Morio T, Park JH, Chang EJ, Lee SK.	Qualitative and quantitative differences in the intensity of Fas-mediated intracellular signals determine life and death in T cells.	Int J Hematol.	92(2)	262-70	2010
Okamoto K, Iwai Y, Ohhora M, Yamamoto M, Morio T, Aoki K, Ohya K, Jetten AM, Akira S, Muta T, Takayanagi H.	I $\kappa$ B $\zeta$ regulates TH17 development by cooperating with ROR nuclear receptors.	Nature	464 (7293)	1381-5	2010
Nagasawa M, Mitsuiki N, Ono T, Takagi M, Oda H, Yasuhara M, Mizutani S.	Pharmacokinetic monitoring is still required for intravenous busulfan in SCT for small children.	Int J Hematol.	91(4)	728-30	2010
Kawagishi H, Mizutani S, Takagi M, Sugimoto M.	ARF Suppresses Tumor Angiogenesis through thorough Translational Control of VEGF mRNA.	Cancer Res.	70 (11)	4749-58	2010
Sakasai R, Teraoka H, Takagi M, Tibbetts RS.	T ranscription - dependent activation of ataxia telangiectasia-mutated prevents DNA-dependent protein kinase - mediated cell death in response to topoisomerase I poison.	J Biol Chem.	285 (20)	15201-8	2010
Oba D, Hayashi M, Minamitani M, Hamano S, Uchisaka N, Kikuchi A, Kishimoto H, Takagi M, Morio T, Mizutani S.	Autopsy study of cerebellar degeneration in siblings with ataxia-telangiectasia-like disorder.	Acta Neuropathol	119 (4)	513-20	2010
Ichijima Y, Yoshioka K, Yoshioka Y, Shinohe K, Fujimori H, Unno J, Takagi M, Goto H, Inagaki M, Mizutani S, Teraoka H.	DNA lesions induced by replication stress trigger mitotic aberration and tetraploidy development.	PLoS One.	Jan 21;5 (1)	e8821	2010
Hayashi M, Hachiya Y, Arai N.	An autopsy report of case showing repetitive hypoglycemia and unique cortical dysplasia.	Brain Dev	32(4)	289-92	2010
Miyata R, Sasaki T, Hayashi M, et al.	Low dose of levodopa is effective for laryngeal dystonia in xeroderma pigmentosum group A.	Brain Dev	32(8)	685-7	2010
Hayashi M, Tanuma N, Miyata R.	Oxidative stress in developmental brain disorders. In: Ahmad S, ed. Neurodegenerative diseases.	Austin: Landes Bioscience		in press (レビュー)	
Morita H, Kaneko H, Ohnishi H, Kato Z, Kondo N	Antigen-specific immune response to endotoxin-free recombinant p34.	Allergy net			

Kaneko H, Fukao T, Kasahara K, Yamada Y, Kondo N	Augmented cell death with human and mouse Bloom syndrome helicase deficiency.	Mol Med Rep		in press	
Kaneko H, Teramoto T, Kondo M, Morita H, Ohnishi H, Orii K, Matsui E, Kondo N	Efficacy of the slow dose-up method for specific oral tolerance induction for children in cow's milk allergy: Comparison with previous reported protocols.	Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology	20	538-9	2010
Matsui E, Shinoda S, Fukutomi O, Kaneko H, Fukao T, Kondo N	Relationship between the benefits of suplatast tosilate, a Th2 cytokine inhibitor, and gene polymorphisms in children with bronchial asthma.	Experimental and therapeutic medicine	1	977-82	2010
Kondo N, Matsui E, Nishimura A, Kaneko H	Pharmacogenetics of asthma in children.	Allergy Asthma Immunol Res.	2	14-9	2010
Ozeki M, Funato M, Teramoto T, Ohe N, Asano T, Kaneko H, Fukao T, Kondo N	Reversible cerebrospinal fluid edema and porencephalic cyst, a rare complication of ventricular catheter.	J Clin Neurosci	17	658-61	2010
Ozeki M, Kunishima S, Kasahara K, Funato M, Teramoto T, Kaneko H, Fukao T, Kondo N	A family having type 2B von Willebrand disease with an R1306W mutation: Severe thrombocytopenia leads to the normalization of high molecular weight multimers.	Thromb Res	125	e17-22	2010

