

高密度マイクロサテライトマーカによるパーキンソン病関連遺伝子の同定

●川上 秀史¹⁾ ◆丸山 博文¹⁾ ◆森野 豊之¹⁾ ◆西村 公孝²⁾ ◆猪子 英俊³⁾

1) 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 2) 徳島大学医学部付属病院 3) 東海大学医学部

〈研究の目的と進め方〉

パーキンソン病は、アルツハイマー病について多い神経変性疾患であり、振戦、無動、強剛、姿勢反射障害を主徴とする。60歳以上では1%の発症率をしめすと言われ、人口構成の高齢化に伴い増加している。

パーキンソン病の成因は明らかではなく、遺伝的要因と環境要因が関与するといわれているが、遺伝的要因の重要性は明らかであり、最近のPETをもちいた双生児研究やアイスランドにおける網羅的家系研究においても明確に示された。優性遺伝を示す家系のなかには、パーキンソン病患者の脳に特徴的なLewy小体の構成成分である α -シヌクレイン遺伝子に突然変異を持つものや、 α -シヌクレイン遺伝子に重複を認めるものが存在し、興味深い。また劣性遺伝を示す家系も存在し、Parkin遺伝子の変異などが知られている。しかしパーキンソン病の遺伝的感受性要因に存在に関しては、たとえばアルツハイマー病におけるApoE4のような明確な感受性遺伝子は明らかではない。

本研究の目的は、高密度マイクロサテライトマーカを用いた全ゲノムスキャンを行い、相関解析によって、パーキンソン病発症感受性領域を同定し、さらに単一塩基多型 (SNP) を用いて、感受性遺伝子そのものを同定することである。既報告領域と一致しているところもあり、それをふまえて二次スクリーニングを行っていく予定である。有意なマーカについては二次、三次の検体を用いて確認を行い、SNPによって解析することで候補領域を狭めていき感受性遺伝子を同定する

〈研究開始時の研究計画〉

- 1) 罹患同胞対や連鎖解析により報告された疾患感受性候補領域を対象に、マイクロサテライトマーカによるスキャンし、相関解析を行う。陽性マーカにおいて、第2のサンプル群で、同様に解析を行う。陽性領域において、SNPにおいて、相関解析を行い、感受性遺伝子領域を絞り込む。
- 2) さらに、全ゲノムを対象に、マイクロサテライトマーカによるスキャンし、相関解析を行う。

〈研究期間の成果〉

- 1) PDの感受性遺伝子の同定を行うため、一次スクリーニングにPDと正常対照のDNAをそれぞれ160検体用いてプールを作成した。全ゲノム上に約100kb毎で設定された23381個のマイクロサテライトマーカを用いてPCRを行なった。ABI3100を用いて、マイクロサテライトマーカの解析を行い、各アレル頻度を解析した。統計解析は頻度差をFisher exact testにて有意水準5%で検定を行った。
- 2) 一次スクリーニングを終了し全体の65.2%にあたる15243個のマーカで統計値が得られた。そのうち有意差を認めたものは2913個であった。

〈国内外での成果の位置づけ〉

国外では、同胞対によるゲノムスキャンのデータがいくつか報告されている。X染色体は、そのなかでも、複数のグループから、陽性領域が報告されている。国内外を問わず、X染色体で相関解析を行っているグループはない。

〈達成できなかったこと、予想外の困難、その理由〉

2次のプールでの確認までは、できなかった。これはプールにおけるマイクロサテライトマーカのタイピングおよびその後のデータ処理に関して、導入・習熟に時間を要したためである。

〈今後の課題〉

3次スクリーニングのために、検体を収集することが必要である。

〈研究期間の全成果公表リスト〉

特になし