

ゲノム多型情報を基盤とした摂食障害罹患感受性遺伝子検索 罹患同胞対解析を用いて

●小牧 元

国立精神・神経センター精神保健研究所 心身医学研究部

〈研究の目的と進め方〉

研究の目的：摂食障害は1990年代後半より急増している。厚生省疫学調査（1998）によると過去5年間で数倍にも増加している。本疾患は再発を繰り返しながら慢性の経過をたどるいわゆる難治性疾患であり、病因が解明されたとは言い難い。また有効な治療法も確立されていない。本疾患は、発症には何らかの遺伝的因子の関与が強く推定されている。神経性食欲不振症Anorexia Nervosa (AN) 自体の発症は神経性過食症Bulimia Nervosa (BN) に比してまれではあるものの、患者のいない家族に対する相対危険度 (λ s) は第一度近親にAN発端者がいる場合には11.3(倍)、BN発端者がいる場合12.3 (倍) であると報告されている。一方、BNの λ sは、AN発端者がいる場合4.2(倍)、BN発端者がいる場合4.4 (倍) である。これは、ANとBNが全く異なる摂食障害ではなく、病因として共通した、あるいはオーバーラップした摂食障害の一つであることを示唆する。故に、本疾患の病因、病態解明のために、遺伝的要因のゲノムの解析が必要である。

進め方：現在のところ本疾患に対する遺伝子解析は国際的にも遅れている。そこで我々は、従来の特定の候補遺伝子を想定した、いわゆる相関解析を第一とするのではなく、罹患同胞対連鎖解析法による連鎖解析により、疾患感受性遺伝子座を同定し、さらにゲノム情報およびマイクロサテライトマーカー、SNPを駆使した弧発例も含めた患者-対照群による相関解析・ハプロタイプ解析により、感受性遺伝子とその遺伝子変異を解明する。

〈研究開始時の研究計画〉

摂食遺伝子研究への協力表明施設で、実際に現在姉妹発症例を診療中であり、かつその同意のもと本研究への協力可能な施設は50ヶ所以上にのぼった。そのため、罹患同胞対25組による候補遺伝子座の絞り込み、および弧発例100例以上による相関研究を目標に、各協力機関・施設の協力を得て、本研究を開始する。

〈研究期間の成果〉

最終的には摂食障害同胞からの検体収集は計20数組を達成出来た。弧発例は100例以上収集出来た。しかし、同胞対においては摂食障害における病型の完全なる一致は全ての同胞対で困難であった。特に本法は、検出力が低く、効果の大きな感受性遺伝子でないとは検出できないなどの問題がある。さらには罹患同胞対連鎖解析成功のためには期間が1年と限られており、計画自体の途中変更を余儀なくされた。

〈国内外での成果の位置づけ〉

米国ピッツバーグ大学のKayeらを中心に欧米の複数の大学の共同研究グループ (the Price Foundation Collaborative Group) はANの発端者とANないし他の摂食障害のあわせて少なくとも2人の摂食障害患者をもつ192の家族を用いた罹患同胞対連鎖解析を施行し、数カ所の連鎖ヶ所を見いだしている。

〈達成できなかったこと、予想外の困難、その理由〉

前述したように、摂食障害同胞からの検体収集は計20数組を達成出来た。また当初の目標である弧発例も単年度で100例以上収集出来た。しかしながら、同胞対においては摂食障害における病型の完全なる一致が全ての同胞対で困難であったことなど、真の感受性遺伝子座を同定するためには前述した欧米における研究の如く、かなりの同胞対検体数を収集する必要があると判断された。その結果連鎖解析実施にまで至らなかった。

〈今後の課題〉

そこで、ゲノム全体にSNPsあるいはマイクロサテライトマーカーに設定して関連を調べるゲノムワイド相関解析に着目した。この方法によるゲノムワイド相関解析は検出力が高く、それぞれ効果が小さい複数の感受性遺伝子が関与すると想定される多因子疾患の感受性遺伝子探索の方法として有力である。タイピング数が膨大で費用がかかるという問題があるが、pooled DNA法によってタイピング数を減らす方法も開発されている。

そこで、以後pooled DNA法を用いてゲノムワイドの相関解析による解析に変更して、共同研究機関において研究を続行した。研究期間終了後、弧発例（罹患同胞対も含めて）サンプル約600検体を収集することが可能となり、それらを対象に解析を続行中である。現在、約25,000マイクロサテライトマーカーを用いたPooled DNA法を用いて関連領域の絞り込みを行い、ANを中心に最終的にIndividual typingによるゲノムワイドの相関解析を実施した。11ヶ所の関連領域が絞り込まれ、その詳細なSNP解析を進めており、この弧発例を用いた解析により同定された領域の検討とその機能解析、さらにはPrice Foundation Collaborative Groupによる結果との比較検討などが今後の課題である。

〈研究期間の全成果公表リスト〉

なし