

主徴とする遺伝性疾患で FGFR2 の変異が原因である。私たちは FGFR2 の発現様式と Apert 症候群の病態から、その頭蓋変形が軟骨成分の発育異常に起因すると考えた。この発表では Apert 型変異 FGFR2 遺伝子を全身の軟骨細胞で発現する transgenic マウス (Apert マウス) に生ずる頭蓋顔面の変形について、これまで得られた知見を詳述する。Apert マウスの全身骨格計測では異常が頭蓋に特異的に発現することが示された。そこに見られる頭蓋顔面形態異常は頭蓋底軟骨縫合の早期癒合と頭蓋膜性縫合の2次的早期癒合に端を発した。主な変形が頭蓋に限局する原因について無血清器官培養系による ligand 特異性試験, Laser Microdissection/Real time PCR による頭蓋縫合内 ligands/transgene 発現解析の結果をまじえて考察する。

4 多系統萎縮症 (MSA) の疾患遺伝子同定へのアプローチ

原 賢寿・福島 隆男・下畑 光輝
寺島 健史・宮下 哲典*・桑野 良三*
柿田 明美**・高橋 均**
若林 孝一***・登木口 進****
平澤 基之*****・水野 美邦*****
後藤 順*****・辻 省次*****

新潟大学脳研究所神経内科
新潟大学脳研究所附属生命科学リソースセンター*
新潟大学脳研究所神経病理**
弘前大学脳神経疾患研究施設神経病理***
小千谷総合病院神経内科****
順天堂大学脳神経内科*****
東京大学神経内科*****

【目的と背景】MSA は孤発性脊髄小脳変性症の代表的な疾患であり、これまで遺伝性はない疾患とされてきた。しかし最近になり MSA の同胞発症例が見出され、MSA が遺伝子頻度高い常染色体劣性遺伝性 (AR) である可能性を考え、ゲノムワイドの連鎖解析を行った。

【対象】MSA の同胞発症を有する 3 家系 (発症者 5 名, 非発症者 7 名)

【方法】全ゲノムをカバーする 811 個の micro-satellite marker で typing を行い AR のモデルによる parametric 解析および遺伝モデルを要しない non parametric 解析を行った。解析ソフトには MLINK (LINKAGE ver5.1, FASTLINK 4.1P) および GENEHUNTER Allegro ver1.1 を使用。

【結果】parametric 解析の結果、5, 11 番染色体上に LOD > 2.0 の部位を認めたと、haplotype 解析では有意な連鎖は支持されなかった。Non parametric 解析では第 1, 2, 4, 5, 7, 11, 13, 16 番染色体上に NPL > 1.0 の領域を認めた。

【結論】候補領域を決めるには MSA 同胞発症例の集積を要する。

5 晩発性アルツハイマー型痴呆症の疾患感受性遺伝子 (座) 同定へ向けて; マイクロサテライトマーカーを用いた試み

宮下 哲典・武井 教典・月江 珠緒
桑野 良三

新潟大学脳研究所附属生命科学リソース
研究センター遺伝子実験部門

豊かで健康的、経済的な高齢化社会を構築するために、晩発性アルツハイマー型痴呆症を克服することは我国にとって重要な課題である。当研究室ではミレニアムプロジェクトの一環として、その疾患感受性遺伝子 (座) を同定し、予防、治療、予後に有効な遺伝学的知見を提供することが責務となった。

手法としてはマイクロサテライトマーカーと一塩基多型を用いて、疾患群 (case) とその対照群 (control) のゲノムを網羅的に比較解析する case-control study を行っている。現在、東京大学 (病理-井原先生)、岡山大学 (神経内科-東海林先生)、国立精神・神経センター (木村先生)、国立療養所久里浜病院 (樋口先生)、今川クリニック (今川先生) の各研究機関より送られてきた末梢血液よりゲノム DNA を抽出し、その解析を行っている。

本研究会では、晩発性アルツハイマー型痴呆症の疾患感受性遺伝子として有名な APOE 遺伝子