

第 8 回新潟ゲノム医学研究会

日 時 平成 20 年 6 月 14 日 (土)
午後 1 時～5 時
場 所 新潟大学統合脳機能研究センター
6F セミナーホール

I. 一 般 演 題

1 疾患関連変異型アプラタキシンの核小体局在障害とその機序の解明

佐藤 達哉・小山 哲秀・横関 明男
他田 正義・小野寺 理*・西澤 正豊
新潟大学脳研究所神経内科
同 生命科学リソース研究センター*

【目的】眼球運動失行と低アルブミン血症を伴う早発型脊髄小脳失調症 (EAOH/AOA1) の原因遺伝子アプラタキシン (APT_X) は核小体に局在する。APT_X の局在と病態との関連、さらに局在機構を解明する。

【方法と結果】既報の 7 種類の疾患関連変異 (すべて C 末側に位置する) 型 APT_X では核小体 GC (granular component) への局在が失われた。共免疫沈降法により、野生型 APT では二量体が形成されるが、変異型では二量体が形成されにくいことが示された。核小体 GC への局在には、二量体形成後に APT_X の N 末と核小体 GC 構成蛋白 (B23) が結合することが重要であった。

【結論】疾患関連ミスセンス変異体は二量体を形成できず、そのため、核小体 GC への局在が失われる。APT_X の核小体局在モデルを提唱した。

2 APOE を含む 200kb 領域の全 SNPs を用いた相関解析および連鎖不平衡解析

武井 教展・宮下 哲典・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・バイオリ
ソース研究部門・遺伝子機能解析
学分野

ヒト 19q13.32 に存在する *Apolipoprotein E* (*APOE*) は人種をこえた Late-onset Alzheimer's disease (LOAD) の唯一の遺伝的危険因子として認められている。しかし、*APOE* 周辺領域について詳細なマッピングを行った研究報告はあまりない。本研究では 60 歳以上の日本人サンプル 1262 例 (LOAD 547 例・対照群 715 例) を用いて、① *APOE* 周辺の詳細な SNP マッピング、② *APOE* 以外のリスク遺伝子 (座) の探索を目標に 19 番染色体上 *APOE* 近傍のおよそ 200kb の領域 (chr 19, 49987925 - 50188143bp) に存在するほぼ全 SNPs (272 箇所) を用いて相関解析・連鎖不平衡解析を行った。HapMap Project のデータを利用して計算した recombination rates と合わせて考察してみたい。

3 *Bcl11b/Rit1* は Min マウスにおける腸管腫瘍の発生を促進する

岩崎 友洋・葛城 美徳・小幡 美貴
三嶋 行雄・味岡 洋一*・木南 凌
新潟大学大学院医歯学総合研究科
遺伝子制御講座分子生物学分野
同 遺伝子制御講座分子・診断病
理学分野*

Bcl11b/Rit1 はマウスの胸腺リンパ腫から単離したハプロ型不全のがん抑制遺伝子である。興味深いことには、ヒト大腸がんでは *BCL11B* 座近傍に Loss of heterozygosity (LOH) が高頻度に見られ、また *Bcl11b* は腸管陰窩内の transit amplifying cell の核内に発現がみられた。そこで、家族性大腸がんのモデルマウスである Min マウス (*APC*^{min/+}) を用い、*Bcl11b* の腸管腫瘍に対する影響を検討した。その結果、*Bcl11b*^{+/-} 遺伝子型

をもつ *APC*^{min/+}群は *APC*^{min/+} *Bcl11b* 野生型に比べ、有意に腫瘍数が増加していた。腸管腫瘍の LOH を解析すると、ほとんどの腫瘍で *APC* 野生型アリルが欠損しているにも関わらず、*Bcl11b* 野生型アリルの欠損は見られなかった。これらの結果から、*Bcl11b* はハプロ型不全のがん抑制遺伝子として腸管腫瘍の発生に関与し、ヒト大腸がん発症にも関与する可能性が示唆された。

4 脳形成障害と遺伝子異常

遠山 潤・加藤 光広*
西新潟中央病院小児科，生命科学
医療センター遺伝子診療部門
山形大学医学部小児科*

脳形成障害（神経細胞移動異常症）は、脳の発生過程における神経細胞移動障害により大脳皮質の層構築異常を来した状態である。その形態より滑脳症（無脳回，厚脳回），皮質下帯状異所性灰白質，多小脳回，脳室周囲結節状異所性灰白質などが知られている。その原因は遺伝性と外因性があるが左右対称性の例は遺伝子異常が多い。近年の精力的な研究により滑脳症の原因遺伝子として、*LIS1*，*DCX*，*ARX*，*14-3-3ε*，*RELN*，*VLDLR*などの各遺伝子が同定されている。今回、*LIS1*，*DCX*，*ARX*各遺伝子異常による滑脳症および皮質下帯状異所性灰白質症例について報告する。

5 日本人統合失調症多発家系を用いた連鎖解析による疾患感受性遺伝子候補領域の発見

金子 尚史¹⁾・村竹 辰之²⁾・桑原 秀樹³⁾
黒崎 孝則⁴⁾・武井 満⁵⁾・大槻 露華⁶⁾
有波 忠雄⁶⁾・辻 省次⁷⁾・染矢 俊幸¹⁾
新潟大学大学院医歯学総合研究科
精神医学分野¹⁾
古町心療クリニック²⁾
佐潟荘³⁾
ほんだ病院⁴⁾
群馬県立精神医療センター⁵⁾
筑波大学大学院人間総合科学研究科
科遺伝医学分野⁶⁾
東京大学大学院医学系研究科神経
内科学教室⁷⁾

統合失調症は、一般人口の約1%が罹患するありふれた疾患であり、複数の遺伝因と環境因が影響して発症する複雑疾患と想定されている。今回、日本人の統合失調症多発罹患家系について、常染色体領域に分布する322個のマイクロサテライトマーカーを用いて疾患感受性遺伝子の連鎖解析を行った。ノンパラメトリック解析では有意な結果は得られなかったが、常染色体優性遺伝モデルによるパラメトリック解析において染色体4番長腕（D4S2431：LOD値＝1.69）および染色体3番長腕（ATA34G06：LOD値＝1.62）に有望な領域が見出され、各々はシミュレーションを用いた解析において有意な連鎖および連鎖を示唆する値に相当した。同領域についてSNPマーカーを用いた高密度マッピングを行い、両領域中で罹患者間に共有されているハプロタイプを同定した。本研究において二つの統合失調症感受性遺伝子の有望な候補領域が同定された。