

梢血採取後、匿名記号化してDNAを抽出し、Pooled DNA法によるマイクロサテライトタイピングを行った。第19染色体の全長63Mbpのうち100Kb間隔で454個のマイクロサテライトマーカーを選択し、増幅されたPCR産物の電気泳動上の波形パターンをもとに、推定対立遺伝子頻度を求め、疾患群と対照群での遺伝統計学に基づく相関解析を行った。1次・2次スクリーニングにより、5つのサテライトマーカー領域内に菌周炎感受性遺伝子が存在する可能性が示唆された。

3 アルツハイマー病の疾患感受性遺伝子探索：染色体10番長腕での試み

宮下 哲典・月江 珠緒・菅井 貴裕
桑野 良三

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

当研究室では、晩期発症型アルツハイマー病 (LOAD) の疾患感受性遺伝子を探索している。現在、LOADの疾患感受性遺伝子として、染色体19番長腕に位置するAPOE (ϵ 4アレル) が唯一知られており、人種を越え世界的に確証されている。しかし、LOADの全てにAPOEが関与しているわけではなく、連鎖解析や罹患同胞対解析などから、他にも疾患感受性遺伝子があると示唆されている。様々な染色体領域が候補となっているが、染色体10番長腕は有力な領域の1つで、2000年に3つのグループから同時に報告された経緯がある (Science 290, pp2302-2305)。日本人において、染色体10番長腕にLOADの疾患感受性遺伝子があるのか？我々は1330 SNPsを設定し、この領域を解析しているので報告する。

4 関節リウマチ感受性遺伝子と統合失調症との関連研究

布川 綾子¹⁾・渡部雄一郎²⁾・村竹 辰之²⁾
金子 尚史³⁾・福井 直樹⁴⁾・奈良 康⁵⁾
染矢 俊幸^{2), 4)}

西新潟中央病院精神科¹⁾

新潟大学医歯学総合病院精神科²⁾

県立小出病院精神科³⁾

新潟大学大学院医歯学総合研究科
精神医学分野³⁾

中条第二病院精神科⁵⁾

関節リウマチ (RA) と統合失調症との間にはその罹患に負の相関があることが知られており、メカニズムは不明だが、共通の疾患感受性遺伝子を有している可能性がある。最近の分子遺伝研究により、日本人におけるRA感受性遺伝子がいくつか同定されている。これらの遺伝子と統合失調症との関連について検討するため、今回我々は患者 (349例)・対照 (424例) 研究を行った。有機陽イオン輸送体のSLC22A4、炎症性サイトカインの腫瘍壊死因子 (TNF- α) とそのシグナル伝達に関与するIKBL遺伝子の多型をTaqMan PCR法を用いて判定した。TNF- α の-C853T多型ではTアレルが患者群で多かった (2.1% vs. 1.6%, $P=0.015$) ものの多重比較検定後は有意な差がなく、いずれの遺伝子においても統合失調症との関連を認めなかった。今後はより網羅的な遺伝子関連研究を行っていく必要がある。

5 ゲノムワイド相関解析による子宮内膜症感受性遺伝子の検索

生野 寿史・吉原 弘祐・上村 直美
岡田 潤幸・山口 雅幸・関根 正幸
田中 憲一・西川 伸道*

新潟大学大学院医歯学総合研究科・
生殖器官制御学分野 (産科婦人科学)
村上総合病院・産婦人科*

【目的】 子宮内膜症の発症に関わる感受性遺伝子を全ゲノム領域から同定する。

【対象】 同意を得られたR-AFS分類Ⅲ, Ⅳ期の

子宮内膜症症例 600 例（患者群）および手術所見にて子宮内膜症が否定された症例または月経困難症・不妊治療歴の既往がない経産婦人 600 例（対照群）を対象とした。

【方法】全ゲノム領域から 23381 個のマイクロサテライトマーカーを設定し、患者群・対照群の各 600 例を 1 次～3 次集団に分け、その 200 検体の DNA を微量混合した Pooled DNA を用いてマイクロサテライト多型の判定を行った。そのうち有意差を認めたマーカーに関しては、各個人の DNA を用いて多型の確認を行い、有意差の残ったマイクロサテライトマーカー近傍より候補遺伝子を選定した。その遺伝子内へ約 10kb 間隔で SNP を設定し、TaqMan 法により患者群 600 例と対照群 600 例による SNP およびハプロタイプ相関解析を施行した。

【結果および結論】1～3 次集団を対象としたスクリーニングにより、有意差を認めたマイクロサテライトは 83 マーカーであった。このうち上位 9 マーカー近傍に位置する 9 遺伝子での SNP 相関解析により細胞周期の制御に関与する CDKN, アラキドン酸カスケードでのロイコトリエン産生に関与する ALOX, MHC クラス I の抗原提示に関与する TAP の 3 遺伝子において有意差を認め、内膜症発症に関与する可能性が示唆された。

6 ロシアのヤクーツク地方に多発する劣性遺伝性小人症のゲノムワイド連鎖解析と原因遺伝子同定

原 賢寿・Nadya R Maximova*
 宮下 哲典**・桑野 良三**・西澤 正豊
 小野寺 理***
 新潟大学脳研究所神経内科
 Yakut Scientific Center of Russian
 Academy of Medical Sciences and
 Government of Republic of Sakha,
 Russia*
 新潟大学脳研究所遺伝子実験部門**
 同 付属生命科学リソース研究センター***

【目的と背景】ロシアのヤクーツク地方には、低

身長、顔面変形、脊椎前彎症、腹部膨満、短指症を呈する常染色体劣性遺伝性の発達障害を示す疾患が多発しているが、その原因は不明とされる。本研究では、この疾患の原因遺伝子を同定することを目的とする。

【対象と方法】上記の疾患に罹患した 39 名（全 33 家系）を対象に全ゲノム領域の連鎖解析を行った。Genotyping には全ゲノムを網羅する 811 個の microsatellite marker を用い、全 locus について Allegro program により lod を算出した。

【結果】D6S282 において最大 multipoint lod = 24.6 が得られ、6p21.1 に連鎖するものと考えられた。さらに詳細なマーカーを追加し、発症者における Homozygosity が保存された領域を検索した結果、候補領域は D6S1522-D6S451 間の 3.1cM まで狭められた。候補領域内には Cullin7 遺伝子が存在した。Cullin7 は本症候群とほぼ同一の表現形を示す 3M-syndrome の原因遺伝子として 2005 年報告されていた。Cullin7 の変異解析を行ったところ、新規の変異を同定した。

【結論】ヤクーツク地方に多発する劣性遺伝性小人症の原因遺伝子は Cullin7 と判明した。その変異は発症者すべてにおいて同一であったことから、強い創始者効果が存在するものと考えられる。同一遺伝子異常による臨床的多様性につき検討を加える。

7 専門病院における臨床遺伝外来と今後の遺伝子診療にむけて

中島 孝・小澤 哲夫*・伊藤 博明
 後藤 清恵**,***
 国立病院機構新潟病院神経内科
 同 内科, 臨床遺伝*
 同 臨床心理**
 新潟大学医歯学付属病院**

神経難病や根治療法がない神経・筋疾患では生活の質 (QOL) の向上をめざした多専門職種ケア (multidisciplinary care) が研究されてきた。遺伝性の神経・筋疾患に対しては 1990 年以降末梢血白血球レベルでの DNA 診断が容易になった