

3 IgA 腎症における第 6 染色体上一塩基多型の解析

佐藤 文則・近藤 大介・成田 一衛
後藤 眞・小川 麻・齋藤 徳子
坂爪 実・宮下 哲典*・桑野 良三*
下条 文武

新潟大学大学院医歯学総合研究科
腎・膠原病内科
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*

【目的】近年欧米の家族性 IgA 腎症の家系で、第 6 染色体長腕 22-23 番の領域に本症との関連が報告された (Nature Genetics, 26: 354-357, 2000). 今回我々は孤発例を含む日本人の IgA 腎症症例でも、この領域に関連を有するか検討した.

【対象と方法】腎生検で診断された IgA 腎症患者 295 例, 非 IgA 糸球体腎炎患者 277 例, 健常者 271 例を対象として第 6 染色体長腕 22-23 番の領域においてマイクロサテライト多型による関連解析を行った. さらにマイクロサテライトマーカー D6S1040 付近において, さらに詳細なマイクロサテライト多型による解析と, 一塩基多型 (SNP) による関連解析を行った.

【結果】マイクロサテライト多型による解析では, 家族性 IgA 腎症の報告と同様に D6S1040 で有意な関連を認めたが, 周囲のマーカーでは明らかな関連は認められなかった. D6S1040 付近 1020kbp における 24 個の SNP を用いた解析では, 4 個のハプロタイプブロックのうち 1 つで, 患者対照間でのハプロタイプ頻度に有意な偏りを認めた. この領域には, 新規の遺伝子 KIAA1798 が位置しており, IgA 腎症の発症にこの遺伝子が関与する可能性が考えられた.

【結論】日本人の IgA 腎症症例においても第 6 染色体長腕 22-23 番領域の関連が示唆された.

4 Fc γ RIIB 遺伝子多型と歯周炎感受性との関連性

安田 桂子*・杉田 典子*
小林 哲夫*, **・山本 幸司*
吉江 弘正*

新潟大学大学院医歯学総合研究科
摂食環境制御学講座歯周診断・再
建学分野*
新潟大学医歯学部総合病院歯科
総合診療部**

免疫グロブリン (IgG) に対する低親和性の受容体である Fc γ RIIB は, 1q23 に位置し, 細胞内に抑制性アミノ酸モチーフを持っている. Fc γ RIIB は主に B 細胞に発現し, Fc γ RIIB と細胞膜上に存在する B 細胞抗原レセプター (BCR) との間が IgG 免疫複合体で架橋されると B 細胞の活性化が抑制される. また歯周炎患者の歯肉結合組織中に Fc γ RII を発現する CD19⁺ B 細胞が認められることから, Fc γ RIIB の歯周炎への関与が示唆される. そこで, これまで報告されていないヒトの Fc γ RIIB 遺伝子上の塩基変異の有無を検索したところ, Fc γ RIIB 特異的遺伝子多型が計 11 部位認められた. さらに発見した遺伝子多型と歯周炎との関連性について検討を行ったところ, 侵襲性歯周炎は膜貫通領域である exon5 に存在する Fc γ RIIB-232T アレルが多いこと, 慢性歯周炎は Intron4 の nt 646-184A アレルが多いことが判明した. 以上のことから, Fc γ RIIB 遺伝子多型は日本人における歯周炎に関与する可能性が示唆された.

5 孤発性純粋タウオパチーとタウ遺伝子領域の関連

高野 弘基・西澤 正豊・小野寺 理*
柿田 明美*・高橋 均**
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*
同 病理学**

【背景】進行性核上性麻痺 (PSP), 皮質基底核変性症 (CBD), 前頭側頭葉型痴呆 (FTD) はタ

ウ病理を主体とし孤発性純粋タウオパチーなる一群を形成する。白人のPSP患者では、タウ遺伝子領域のCAリピート多型タイプA0及びその基盤となるハプロタイプH1が有意に多いことが確認されている。CBDFTDでも同様の相関が白人で確認されている。日本人はゲノタイプA0/A0の頻度は99%以上と推定され、PSPとの相関は確認できない。

【目的】日本人でタウ遺伝子領域ハプロタイプ構造を明らかにし、PSPとの相関を解析する。

【方法】PSP 24人、CBD 11人、FTD 10人、正常対照 (controls) 68人のゲノムDNAを用い、タウ遺伝子領域の遺伝子多型を解析した。

【結果および考察】白人でH1ハプロタイプを規定する多型及びそれに関連する多型については、全例でH1ハプロタイプ型であった。エクソン4AのC482T、エクソン6のHis47Tyr、イントロン9の-47C/A多型がみられたが、各々の多型と疾患との相関は認められなかった。ハプロタイプC-Tyr-Aの頻度が対照で0.06、疾患群(PSP, CBD, FTD)で0.14であり、 $P=0.033$ で有意差を認めた。

6 多系統萎縮症 (MSA) における synuclein 関連遺伝子の一塩基多型 (SNP) 解析

大竹 弘哲・小野寺 理**・柿田 明美**
長谷川有香*・五十嵐修一**・小澤鉄太郎*
奥泉 薫*・高橋 均***
辻 省次**・西澤 正豊*

公立七日市病院神経内科
新潟大学神経内科*
新潟大学生命科学リソース**
新潟大学病理学分野***

【目的】MSA発症に対するsynuclein関連遺伝子関与を検討する。

【方法】臨床的に、或いは病理学的にMSAと診断された90例について、 α 、 β 、 γ -synuclein (SNCA, SNCB, SNCG) 及びsynphilin-1 (SNCAIP) 遺伝子周辺の24 SNPをTaqman Assayにて解析し、case-control studyを行い、更

にEM algorithmを用い各集団のhaplotype頻度を推定した。study designは、検出力0.8でオッズ比2.6以上の遺伝子寄与が指摘できる。

【結果】解析したSNPのそれぞれの頻度に、有意差は認められなかった。SNCA, SNCB, SNCG周辺では、haplotype頻度にも有意差は無かった。SNCAIP周囲110kbp領域では、haplotype頻度に有意差 ($P < 0.05$) を認めた。

【結論】MSAに特異的なSNCA, SNCB, SNCG haplotypeは認めなかった。

7 Neuregulin 1 (NRG1) 遺伝子と統合失調症の関連研究

福井 直樹・村竹 辰之・金子 尚史
天金 秀樹・染矢 俊幸
新潟大学大学院医歯学総合研究科
精神医学分野

これまでの遺伝疫学研究から、統合失調症の発症には遺伝的要因が関与していることが示唆されている。最近、神経発達およびグルタミン酸伝達系に関与すると考えられているneuregulin 1遺伝子周辺の遺伝子多型と統合失調症との関連がStefanssonらによってアイスランド集団で報告され、その他の複数の集団で関連が確認されている。我々は今回、新潟地方でサンプリングした対象を用いてneuregulin 1遺伝子と統合失調症の関連研究を行った。

対象はDSM-IVで診断された349人(男188人、女161人)の統合失調症患者と424人(男217人、女207人)の健常者である。Neuregulin 1遺伝子の5'末端に位置するSNP8NRG221533, SNP8NRG243177, SNP8NRG241930と、第一イントロンに位置するrs1081062を選択し、TaqMan法により遺伝子型判定を行った。統合失調症患者と健常者間で、アリル頻度、genotype頻度を χ^2 検定、Fisher直接確率法で比較した。また、expectation maximization algorithmを用いて各SNP間で構成されるハプロタイプ頻度を推定し、permutation P値を算出した。結果は、統合失調症患者と健常者間で、アリル頻度では有意な差は認