
 学 会 記 事

第3回新潟ゲノム医学研究会

日 時 平成 15 年 6 月 28 日 (土)
午後 1 時 30 分～
会 場 新潟大学統合脳機能研究センター
6 階

I. 一 般 演 題

1 放射線誘発マウス胸腺リンパ腫の感受性遺伝子座の解析

田村 康・藤澤 裕美・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
(第一生化学)

発がんリスクを左右する遺伝因子が「古い起源をもつ、ありふれたアレル」に由来するという仮定を基に、ヒトの大規模実験が進められている。しかし、それがすべてのがん当てはまるとは限らない。モデル動物は連鎖不平衡解析でどこまで感受性遺伝子を補足できるかを推定することができ、ヒト QTL 解析の補完的役割をもつ。実際、遺伝的相互作用の存在が示され、QTL 解析の複雑さ・困難が指摘されている。

我々は放射線誘発マウス胸腺リンパ腫の感受性遺伝子座の単離・同定を目指して解析しているが、その現状を報告する。詳細なコンジュニックマウスの解析から、がん発症の頻度を修飾する感受性遺伝子座を第 4 染色体上の 2.5Mb の内にマップした。現在、ハプロタイプ解析、遺伝子の検索・同定の作業に入っている。これらの結果は、従来の遺伝学的解析で少なくとも一部の感受性遺伝子が単離できることを示している。

2 IgA 腎症における第 6 染色体上一塩基置換多型の解析

近藤 大介・佐藤 文則・滝口 純
宮下 哲典*・後藤 真・成田 一衛
桑野 良三*・下条 文武
新潟大学医歯学総合研究科内部環境
医学講座腎膠原病分野
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*

IgA 腎症は慢性糸球体腎炎において高頻度にみられる原因疾患であり、20 年の経過で 30 から 40 % の症例で腎不全に至ることが知られている。IgA 腎症には家族内集積が認められる例があり、遺伝要因の関与が強く疑われている。2000 年 Lifton らのグループの Nature Genetics の報告では家族性 IgA 腎症症例を対象とした全ゲノムの連鎖解析において第 6 染色体 D6S1040 に強い連鎖を認め、同マーカー近傍に IgA 腎症関連遺伝子座の存在が疑われた。我々のグループは、日本人の IgA 腎症症例で同部位のマーカーの連鎖を調べたところ同様に第 6 染色体 D6S1040 に強い連鎖を認めた。今回我々は IgA 腎症関連遺伝子の追及のために同部位近傍の数箇所の一塩基置換多型を調べアレル頻度とハプロタイプについて正常人との比較を行った。その結果を今回報告する。

3 Apert 症候群型変異 FGFR2 の頭蓋顔面発育に対する特異的作用とそのメカニズムについて

永田 昌毅・関 雪絵・高木 律男
網塚 憲生*・Glen Nuckolls **
Harold Slavkin ***

新潟大学大学院医歯学総合研究科
顎顔面口腔外科学分野
同 顎顔面解剖学分野*
Cartilage Biology and Orthopaedics
Branch, NIAMS, National
Institutes of Health **
University of Southern California
School of Dentistry ***

Apert 症候群は特有の頭蓋顔面変形、合指症を

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