

7 精神分裂病と NOTCH 4 遺伝子多型との関連研究および伝達不平衡の検討 — 精神分裂病関連遺伝子の Chromosome 6 p における連鎖の可能性 —

金子 尚史 (新潟大学大学院医学研究科 (精神医学))
 村竹 辰之 (新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野)
 染矢 俊幸 (国立療養所西新潟中央病院)
 天金 秀樹 (新潟大学脳研究所神経内科学分野)
 辻 省次 (新潟大学大学院医学系研究科神経内科学)

NOTCH 4 遺伝子はその位置的, 機能的特徴から精神分裂病の関連遺伝子の候補とされる. 今回われわれは, NOTCH 4 遺伝子上およびその近傍の 3 つの多塩基繰り返し配列多型 [(TAA)_n, (CTG)_n, (TTAT)_n] を用いて精神分裂病と NOTCH 4 遺伝子との患者対照研究 (患者群 235 名) および伝達不平衡テスト (TDT) (78 組の両親患者トリオ) を行った. 患者対照研究では CTG 繰り返し多型に, TDT では TTAT 繰り返し多型に有意差が見られたが, 患者対照研究と TDT の両者で一貫した結果は得られなかった. このことから, NOTCH 4 遺伝子が精神分裂病関連遺伝子である可能性は低い, TTAT 繰り返し多型が染色体 6 番に位置する精神分裂病関連遺伝子とゆるい連鎖の関係にあると考えられた.

8 染色体 6 q22-23 領域における IgA 腎症の疾患関連遺伝子の同定

後藤 眞・成田 一衛 (新潟大学大学院医歯学総合研究科)
 大森健太郎・宋 進 (新潟大学大学院医歯学総合研究科)
 坂爪 実・斎藤 徳子 (新潟大学大学院医歯学総合研究科)
 上野 光博・西 慎一 (新潟大学脳研究所内部環境医学講座 (第二内科))
 下条 文武 (新潟大学脳研究所)
 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遺伝子実験部門)

【背景】IgA 腎症は明らかに家族集積性が認められており, 発症機序として環境要因に加えて遺伝要因が関与していると考えられている. Gharavi らは, 家族性 IgA 腎症の症例を対象にした連鎖解析で, 家族性 IgA 腎症の原因遺伝子座

を 6q22-23 に同定した (Nature Genetics 26 : 354-357, 2000). 日本人の孤発性 IgA 腎症の症例を対象として, この領域における IgA 腎症の疾患関連遺伝子に関連解析で同定する.

【方法】ゲノム解析に同意が得られ, 腎生検で IgA 腎症と診断された 295 名, 腎生検で IgA の沈着がないと証明された 277 名を対象とした. Nature Genetics 26 : 354-357, 2000 に報告されている microsatellite marker を用い, ABI Prism 3100 で遺伝子型を決定し, χ^2 二乗検定による関連解析を行った. これらは生命科学リソース研究センター遺伝子実験部門で DNA サンプルをバーコード管理し, ハイスループットシステムで解析を行った.

【結果】Gharavi らの報告で最も lod score が高値を示した marker は D6S1040 であったが, 今回の私たちの検討では IgA 腎症と IgA の沈着がない症例における関連解析で, χ^2 二乗検定により D6S1040 で $P=0.01$ と最も低値を示した. 現在, D6S1040 近傍に新規マーカーを設定し, 疾患関連遺伝子座を検索している.

【結論】日本人の孤発性 IgA 腎症の関連遺伝子が D6S1040 近傍に存在することが示唆された.

9 孤発性 ALS の全ゲノム領域を対象とした関連解析

福島 隆男・中野 亮一 (新潟大学脳研究所 神経内科)
 辻 省次 (国立療養所西新潟中央病院神経内科)
 菊川 公紀 (岐阜大学 高齢医学講座)
 犬塚 貴 (新潟大学 遺伝子実験施設)
 宮下 哲典・桑野 良三 (新潟大学 遺伝子実験施設)

【目的】ヒト全ゲノム領域をカバーするように設計されたマーカーを用いて, 孤発性 ALS の疾患感受性遺伝子の同定を行う.

【対象及び方法】孤発性 ALS 患者 84 名, コントロール群 95 名の, インフォームド・コンセントの元で提供された末梢血白血球より高分子 DNA を抽出し, ヒト全ゲノムを 4.6 cM 間隔 (811 種類) でカバーするマーカー (ABI PRISM Linkage

Mapping Set-HD 5) を用いて多型解析を行い、孤発性 ALS 群と対照群間で多型パターンに違いがあるか、統計解析を行った。更にパターンに違いのあったマーカー周辺に新たなマーカーを設定し解析を行った。

【結果】第2染色体, 18染色体, X染色体で多型性に差のある領域を見いだした。

【考察】多型性に違いを認めた領域の近傍には疾患感受性遺伝子の存在する可能性がある。しかし、今回用いたマーカーの間隔はまだ広く、候補領域に更に絞り込むために、また、見落としを避けるために、新たなマーカーの設定や SNPs を用いた解析を計画している。また、解析サンプル数が少なく検出力が弱いので、サンプル数を増やすことも重要と考える。

10 マウスを用いた発癌感受性遺伝子のマッピング

田村 康 (新潟大学大学院医歯学総合研究所
遺伝子制御講座分子生物学分野)

発癌感受性遺伝子の多くは浸透率は低いが、その一般性から重要な遺伝素因を形成すると考えられる。私達は戻し交配マウスを用いγ線誘発胸腺リンパ腫の発癌感受性遺伝子座の検索を行ってきた。その結果2番, 4番, 5番染色体上にリンパ腫感受性遺伝子座の存在が示唆された。この可能性を確認するためこれら遺伝子座領域のコンジュニックマウスを作成, 再度照射実験を行い, 4番染色体では D4 Mit12近傍 ($p=0.0037$) に, 5番染色体では D5 Mit7近傍 ($p=0.0008$) にγ線誘発胸腺リンパ腫感受性遺伝子座の存在を確認した。現在, 4番染色体に関して高密度マッピングを行っている。

更に, p53ノックアウト (KO) マウスを用い同様の実験を行った結果19番染色体上の D19Mit90近傍 ($X^2=11.5$ $P=0.0007$) 及び D19Mit123近傍 ($X^2=13.2$ $P=0.003$) の2個所に p53欠損に影響を与えるリンパ腫及び皮下腫瘍発症感受性遺伝子座の存在が示唆された。これら修飾遺伝子座の確認の為, P53KO/+19番染色体コンジュニックマウスの解析を行い, D19Mit90近傍領域

($X^2=9.04$, $P=0.0026$) に p53欠損に影響を与える胸腺リンパ腫発症感受性遺伝子座の存在を確認した。

11 これからの大規模連鎖解析 — 遺伝性脊髄小脳変性症の新しい遺伝子座の同定 —

原 賢寿・福島 隆男	(新潟大学脳研究所)
下畑 亨良・小宅 睦郎	
辻 省次	(秋田赤十字病院)
廣田 紘一	(神経内科)
宮下 哲典・桑野 良三	(新潟大学)
栗崎 博司	(遺伝子実験施設)
後藤 順・金澤 一郎	(国立療養所東京病院)
	(東京大学)
	(神経内科)

【目的】新たな遺伝性脊髄小脳変性症の病因遺伝子座を同定する。

【対象】常染色体優性遺伝性の脊髄小脳変性症 (ADCA) の2家系 (両家系とも秋田県出身; 発症者10名, 総数16名)

【方法】763個の microsatellite marker を用いた全ゲノムスキャンを効率よく進めるため, PCR の過程には分注ロボット, 電気泳動には ABI PRISM 3100 を用いて, ハイスループット解析が可能なシステムを構築した。また LOD スコアの算出には, 大量のデータを効率よく MILINK で解析出来るように, 独自の program を開発した。

【結果】16検体の763の Allele data の集積には約2ヶ月, 763の loci における LOD スコアの算出には約1週間を要した。2点解析および多点解析の結果, 本家系は第3番染色体短腕 (3p26.1-25.3) に連鎖することが判明した。 ($Z_{max}=3.02$ at D3S3728, $\theta=0.0$)

【結論】本研究の system により, 従来膨大な時間と労力を要した連鎖解析において, 大幅な効率化をはかることができた。また本家系は第3番染色体短腕に連鎖を認める新たな脊髄小脳変性症と考えられた。