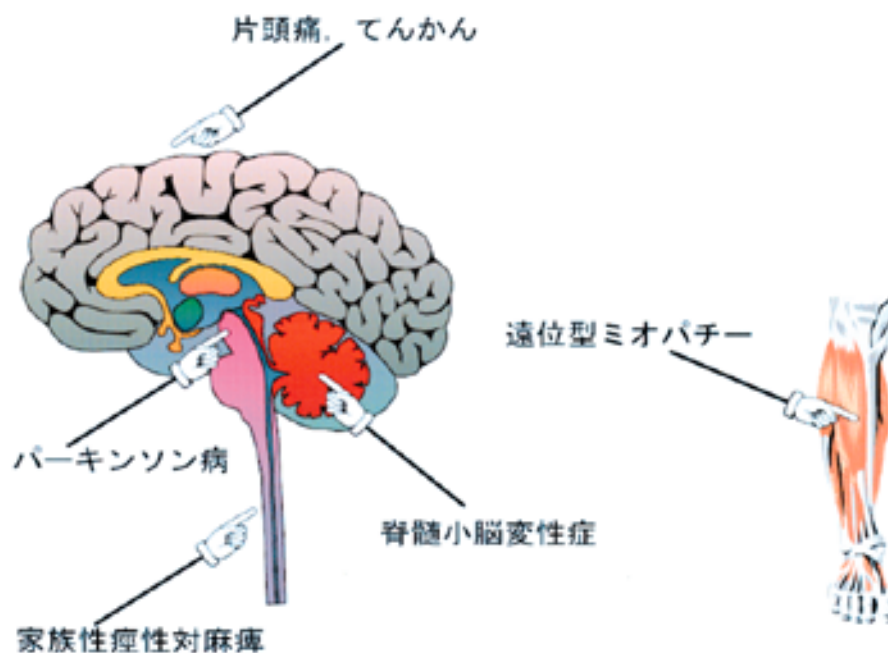


Identification of Genes Involved in Brain Diseases ゲノム解析による脳疾患遺伝子の解明



プロジェクトリーダー 辻 省 次
新潟大学 脳研究所 教授



1. 研究の目的

ヒトの脳神経系を侵す疾患は数多く存在するが、その病因が未解明のまま残されている疾患が多数存在する。本研究の目的は、このような発症機構が未解明である脳神経系疾患に焦点を絞り、ゲノム解析によるアプローチを駆使することにより、神経疾患の発症に関わる遺伝子を同定することにある。対象とする疾患は、1. 単一遺伝子疾患としての神経疾患、2. 多遺伝子性疾患としての神経疾患、の2つのカテゴリーのものを対象として、前者については、標準的なポジショナルクローニング、候補遺伝子アプローチ、当研究室で開発した、伸長したトリプレットリピートを効率よく検出できるDIRECT法(Direct identification of repeat expansion and cloning technique)などを駆使して病因遺伝子を同定することを目的とする。多遺伝子性疾患については、詳細な臨床データベースの構築と検体の収集を行うとともに、マイクロサテライト多型、一塩基置換による多型(SNPs)、発現遺伝子内あるいはその近傍に見いだされるSNP α cSNPs)を用いて、どのようなアプローチが効果的であるかという点についての検証を行いながら研究を推進し、神経疾患の発症に関わる遺伝子、薬剤応答性を修飾する遺伝子などを効率よく解明することを目的とする。

単一遺伝子疾患としては、家族性良性ミオクローヌスてんかん(FEME)、家族性痙性対麻痺(FSP)、脊髄小脳変性症、rimmed vacuoleを伴う遠位型ミオパチー(DMRV)などを対象とし、多遺伝子性疾患としては、片頭痛、パーキンソン病などの神経変性疾患を研究対象とする。FEME、FSP、DMRVについては、これまでの研究で疾患遺伝子座が既に同定されており、連鎖解析、連鎖不平衡マッピングによる候補遺伝子領域の絞り込みを進める。その上で、物理地図の作成、発現遺伝子の同定とマッピングを行い、候補遺伝子を同定していく。この過程で、ヒトゲノム配列情報などpublic domainのゲノム情報を最大限効率よく利用していく。候補遺伝子について遺伝子変異が存在するかどうかを検証することにより疾患遺伝子の同定を行う。遺伝性脊髄小脳変性症については、CAGリピートの異常伸長による疾患が多いと考えられている。当研究室では、これまでの研究で、伸長したトリプレットリピートを効率よく検出できるDIRECT法(Direct identification of repeat expansion and cloning technique)の開発を行ってきた。また、これまでに、脳で発現していて、トリプレットリピートを含むcDNAを系統的に収集してきている。本研究では、これらのDIRECT法やトリプレットリピート含有cDNAを活用することにより効率の良い疾患遺伝子(トリプレットリピート病遺伝子)の同定を目指す。疾患遺伝子が同定されたものについては、その分子病態機序を明らかにし、その病態機序に基づき新たな治療法の開発を行っていく。

多遺伝子性疾患については、パーキンソン病、片頭痛などを対象とし、疾患の発症に関わる遺伝子の同定を行っていく。さらに、パーキンソン病については、dopa-induced dyskinesia, malignant syndrome など薬剤応答性の多型性が関与しているのではないかと考えられる点にも着目して、薬剤応答性を修飾する遺伝的要因についても検討を行う。このような遺伝的要因を明らかにしていくためには、詳細な臨床データベースの構築と検体の収集が必須であり、この点を達成できるように重点的に取り組み、大規模研究に発展させる基盤の構築を行う。疾患の発症に関わる遺伝子や薬剤応答性を修飾する遺伝子の同定アプローチの方法としては、罹患同胞対アプローチの適用ができる疾患、患者-対照研究を適用できる疾患にわけてアプローチを行っていく。罹患同胞対に関しては、マイクロサテライトマーカーを用いたゲノムスキャンによるアプローチ、患者-対照研究の場合には、SNPs によるゲノムスキャンを基本として考えるが、マイクロサテライトマーカー、SNPs がそれぞれの程度有用であるかについての検証も行いながら研究を進める。SNPs については、データベースが充実してきており、このようなデータベースの情報をできるだけ活用する形で解析を進める。このようなアプローチにより疾患の表現型や薬剤応答性に関連する SNPs については、さらにその周辺領域について高密度の SNPs 解析を行い、疾患表現型、薬剤応答性に関連する領域を狭めると共に、その領域に存在する遺伝子のどれが実際に関与しているかを検証する。この検証の仮定では、別の地域、他の民族集団など独立のデータセットで再現できるかどうか検証していく。一方、パーキンソン病などのようにある程度候補遺伝子を列挙できる疾患については、それらの候補遺伝子を系統的に列挙し、これらの遺伝子に関して cSNPs の開発、データベース化も重点的にを行い、表現型に対する影響、薬剤応答性の多様性などとの関連で association study を行う。このようにして得られた、疾患発症に関わる遺伝子や薬剤応答性に関連する遺伝子については、その分子病態機序を解明すると共に、臨床においてよりよい薬物療法を確立するために役立てる。

実験場所：新潟大学脳研究所神経内科研究室

