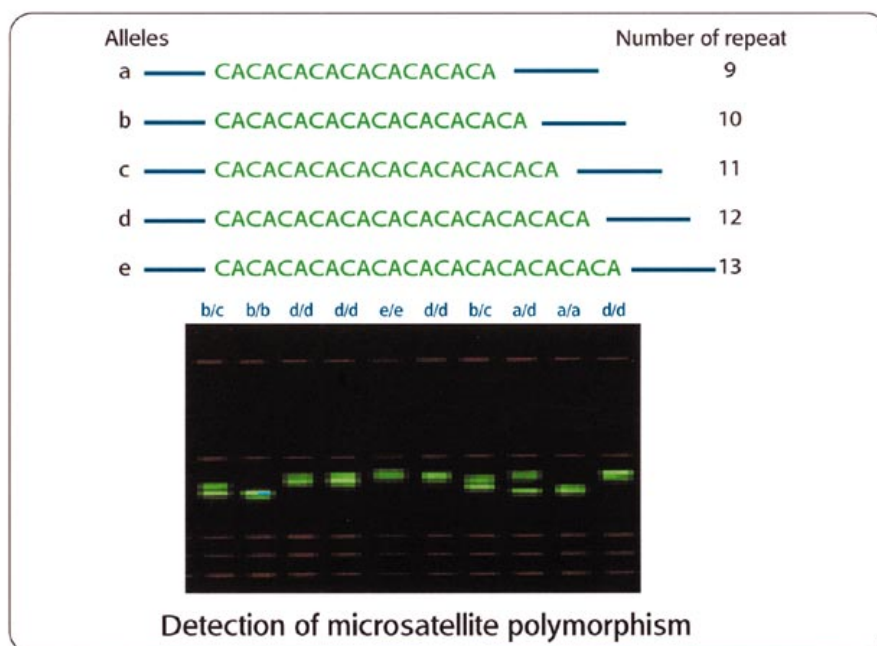


Identification of Disease-Related Genes Using Microsatellite Polymorphisms マイクロサテライト多型を用いた 疾患関連遺伝子の解明

プロジェクトリーダー 猪 子 英 俊

東海大学 医学部 教授



1. 研究の目的

ポストゲノムシークエンスの大きな課題の一つは、同定された遺伝子の機能解析である。そのための有力なアプローチであるゲノム多様性プロジェクト、すなわち、ある遺伝的多型とヒトでみられる個性的な生物現象との相関を追及することにより、遺伝子とヒトがしめす表現型の機能的因果関係、例えば疾患についてはその遺伝要因を解明することが可能となる。そこで本研究では、SNP (single nucleotide polymorphism: 一塩基置換多型) による疾患の原因遺伝子を効率的に推進するため、SNPに比べ多型に富み、したがってより精度の高いマッピングが可能なマイクロサテライトに注目した。すなわち、まずゲノムワイドにマイクロサイト多型を用いた相関解析による疾患の原因遺伝子のマッピングを行い、100kb 以内に原因遺伝子候補領域を絞りこんだのち、100kbの原因遺伝子候補領域について、SNP解析により疾患の原因遺伝子の同定を行うことを目的とする。このような研究により、治療が困難であった多因子性の複合遺伝疾患、生活習慣病などの発症機構が解明されることが期待される。



2. 研究の内容

世界的に現在進行しているゲノム多様性プロジェクトは、多型 SNP の収集を目標としている。しかしながら、SNP は一塩基置換の多型であり、対立遺伝子の数は一般的には2個のみであることから、多型性遺伝マーカーとして SNP のみによるゲノムワイドなマッピングには多様度が不十分であることは、明らかである。実際、我々は HLA 領域にマップされる乾癬の原因遺伝子のマッピングを行ったが、有意な連鎖や相関を得るには対立遺伝子の数は少なくとも5個以上、ヘテロ接合度70%以上であることが、マッピングを効率的に進める必要条件である、と考えられた。そこで、そのような条件を満たす多型マイクロサテライトによるゲノムワイドなマッピングをめざして、以下の研究内容を進めている。

1) ゲノムワイドな多型マイクロサテライトの収集

ゲノムワイドに多型マイクロサテライト 30,000 個 (1 個/100kb の密度) を収集する。これにより、世界に先駆けて、多型に富んだ遺伝マーカーが設定される。

2) ゲノムワイドな遺伝学的知見の集積

各マイクロサテライト多型や連鎖などを利用して、ゲノム上の組換え頻発点、ハプロタイプ、多型のホットスポット、連鎖不平衡をしめす距離、脆弱部位、物理的距離と遺伝的距離との関係、日本人集団の遺伝的均一性などを明らかにし、マッピングの基礎となるゲノム上の遺伝学的知見を集積する。これにより、古典的な遺伝学的概念を分子レベルで検証することが可能となり、さまざまな形質についてのゲノムワイドなマッピングを進める基礎的知見を提供する。

3) HLA 領域におけるマイクロサテライトを用いた疾患原因遺伝子マッピング

ヒトゲノム多様性解析のミニゲノムモデル領域として、3.6Mb からなる HLA 領域を選ぶ。すなわち、この領域に原因遺伝子を有する複合遺伝疾患 (若年性糖尿病、無精子症、ナルコレプシー、高安病、グレイブス病など 10 種類の疾患) のマッピングを、HLA 領域の多型マイクロサテライトを用いた相関解析により施行して、原因遺伝子のマッピングのための方法論を確立し、SNP 法と比較、検討を行う。

4) ゲノムワイドな多型マイクロサテライトを用いた、複合遺伝疾患原因遺伝子マッピング

ゲノムワイドな多型マイクロサテライトを用いて、さまざまな複合遺伝疾患 (心筋症、アトピー、脳梗塞、高血圧、自閉症、躁鬱病、精神分裂病など) の原因遺伝子のマッピングを行い、原因遺伝子候補領域を 100kb 以内に絞り込む。そのうち、100kb の原因遺伝子候補領域について、SNP 解析により疾患の原因遺伝子の同定を行い、疾患の発症の分子機構を解明する。

3. 研究の体制等

期 間：2000 年 6 月～2005 年 3 月

構 成：プロジェクトリーダー 1 名、コアメンバー 2 名、研究協力者 10 名
(内ポストドクトラルフェロー 2 名)

実施場所：東海大学医学部分子生命科学

