

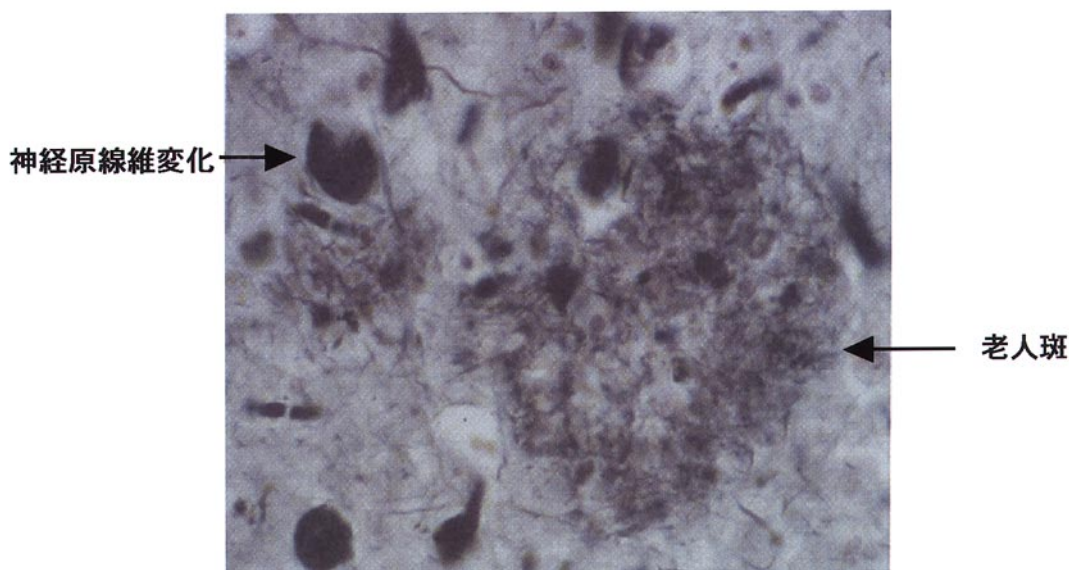
Analysis of Alzheimer Disease-Related Genes アルツハイマー病疾患関連遺伝子の解明

プロジェクトリーダー 武田 雅 俊

大阪大学 大学院医学系研究科 教授

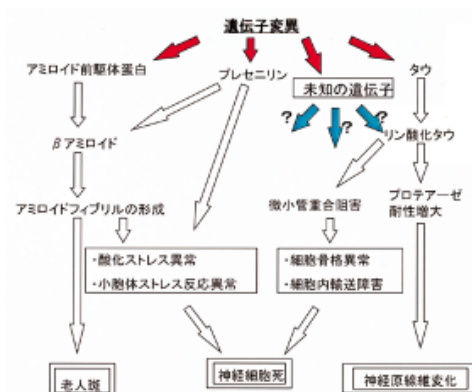


アルツハイマー病の神経病理



1. 研究の目的

高齢化社会へと移行する現在、老年期疾患への対策は社会的に重要な課題であるといえる。その中でもアルツハイマー病を含む痴呆性疾患は、国民の老後の健康を脅かすのみならず、介護的サポートに多大な人的労力を投入せざるを得ないことなどから、その対応は社会政策上も極めて重要と判断される。癌・高血圧・糖尿病といった他の疾患と同じく、痴呆性疾患においても既にいくつかの遺伝子が検討されている。アミロイド前駆体蛋白およびプレセニリン1および2遺伝子はその生理的機能の詳細は不明ながら、明らかに常染色体優性遺伝による家族性アルツハイマー病の原因遺伝子であり、アポリポプロテインE遺伝子アイソフォームのひとつであるε4アリルは晩期発症型孤発性アルツハイマー病のリスクファクターとして認知されている。これらの発見はアルツハイマー病の神経変性の機序を知る上で多大な寄与を与えており、さらに新規遺伝子の発見がなされて病態解明が進めば、将来的には治療薬の開発につながるものと考えられる。本研究の目的は、痴呆性疾患の病態理解を深めるに値する新規の遺伝的変化を探索することにある。その一つはアルツハイマー病の発症促進に関与する新規遺伝子の探索であり、もう一つは既知の遺伝子も含めて遺伝子多型から疾患に関与するものを探し出すことである。Single Nucleotide Polymorphism (SNP) は、マイクロサテライトマーカーよりも広範に存在する集団におけるゲノム上の多型変化であり、これらを検索して痴呆群に多い変化を見出し解析すれば、アルツハイマー病におけるその関連遺伝子の機能を推定するのに役立つことになる。



2. 研究の内容

本プロジェクトでは、痴呆性疾患の病態理解を深めるための新規の遺伝子および遺伝子多型を検討する。まず、アルツハイマー病患者群および正常健康者群より書面による同意のもと血液サンプルの収集を数百名以上からおこなう。特に疾患の多発家系および罹患同胞対の例をできるだけ多数収集する。Single Nucleotide Polymorphism (SNP) はゲノム上の一塩基の多型変化であり遺伝子マーカーとして用いられるものであるが、これまでよく使われてきた数塩基単位のタンデムリピートより構成されるマイクロサテライトマーカーよりも広範に存在することが知られており、近年ゲノム解析の進歩にともないその重要性が認識されてきた。この SNP を検索して痴呆群に多い変化を見出し解析すれば、ひとつには新規遺伝子の発見に、他方ではアルツハイマー病におけるその関連遺伝子の機能を推定するのに役立ち、ひいては病態の解明や治療戦略の進歩に貢献するものと考えられる。SNPにはゲノム上の全体にあるgSNPと蛋白に翻訳される遺伝子部分にあるcSNP、そして蛋白への翻訳などの制御部位に存在するrSNPとがある。これらを用いて、アルツハイマー病に関与する遺伝子の探索と、アルツハイマー病関連遺伝子における多型変化からその機能の検討について、以下のように研究を進める。

1) アルツハイマー病に関与する候補ゲノム領域の決定に関する研究

収集された検体（家族性アルツハイマー病および多発家系）を用いて、マイクロサテライトを用いたパラメトリック連鎖解析およびノンパラメトリック連鎖解析によって候補領域をおおまかに同定する。さらに候補領域のゲノムシーケンスや高密度 gSNP の解析、また日本人の標準 gSNP の頻度解析を行う。これを用いたケースコントロール研究によって陽性領域を決定し、連鎖不平衡解析などによって候補領域のより詳細な決定を行う。さらにゲノムシーケンスを行い、アルツハイマー病に関与する候補遺伝子単離を行う。

2) アルツハイマー病関連遺伝子の SNP の開発に関する研究

既に報告されている関連遺伝子（アミロイド前駆体蛋白、プレセニリン、アポリポ蛋白 E、 $\alpha 2$ マクログロブリン等）および新規に見出された関連遺伝子のcSNP部位およびrSNP部位をダイレクトシーケンス方にて検討する。さらに健常サンプルを用いて日本人標準のcSNPおよびrSNPの頻度解析およびデータベースを開発する。そして、アルツハイマー病患者のcSNPおよびrSNPにおける多型の割合と、健常サンプルにおける多型の割合とを比較して、その割合が有意に異なるcSNP部位およびrSNP部位を見出す。また、アルツハイマー病患者内におけるcSNPおよびrSNPの多型の割合のなかでも、重症度および発症年齢との関係があるものを検索する。そして、この結果に基づき、関連遺伝子の疾患に対する寄与について発現蛋白の機能の面から考察するとともに、発症の機序についても検討する。

3) 新規同定遺伝子の機能に及ぼす影響に関する研究

アルツハイマー病における神経細胞死に関連するのではないかと考えて我々が今まで研究をおこなってきた小胞体ストレス系やフォスファチジルイノシトール3キナーゼを含む細胞生存シグナル系、あるいは細胞死関連のカスパーゼ系について、上記遺伝子多型が影響を与える可能性はないかについて検討をおこなう。新規同定遺伝子の細胞内導入および強制発現により、このような情報伝達系に対する影響を培養細胞を用いて検討を行う。また、マイクロアレイ法を用いてこの新規関連遺伝子の発現により影響を受ける下流遺伝子を検索して、さまざまな細胞内情報伝達系への関与を検討する。

3. 研究の体制等

期 間：2000年9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4名

実施場所：大阪大学大学院医学系研究科

愛媛大学医学部

広島大学医学部

