

エピゲノム解析を通じた三重県南部に多発する家族性認知症-パーキンソン 症候群の病態解析

岩田 淳¹⁾

1) 東京大学医学部附属病院 分子脳病態科学

研究要旨

Kii-ALS-PDC の表現形のバリエーションとして筋萎縮性側索硬化症(ALS), パーキンソン・認知症複合(PDC)に大別される。同一化系内は時代の変遷と共に ALS の表現形が減少し, PDC の表現形が残存する傾向にある。その原因は食生活や就労形態などの生活スタイルの変化などにあると想定されているが, 未だ不明である。我々は, その分子病態的バックグラウンドにエピゲノム変化があると考え, 死後脳を使用して解析を行い, 特異的な変化を同定した。

A.研究目的

三重県南部に多発する家族性認知症-パーキンソン症候群の病態解明を目的とし, エピゲノム解析からのアプローチにより表現形の違いとエピゲノム情報との関連の有無について検討する。ゲノム DNA の CpG メチル化は当該遺伝子の発現に影響を及ぼす事が知られている。本疾患が家系内においてパーキンソニズム(PDC), 筋萎縮性側索硬化症(ALS)といった表現形が異なる事が知られている。特に, 時代の変遷によって ALS の表現形が減少し, PDC の表現形が残るようになっており, その原因としてエピゲノム情報の変化を想定した。

を正常対照として使用した。選定した遺伝子としては MAPT, GSK3B, APP, SNCA であり, 三重県南部に多発する家族性認知症-パーキンソン症候群と病理学的に類似性のある神経変性疾患の関連遺伝子とした。それぞれの遺伝子で解析する CpG アイランドについてはアルツハイマー病, パーキンソン病などで我々が異常を同定した部位に設定した。メチル化率は bisulfite 変換後の PCR を使用した pyrosequencing 法によって測定した。

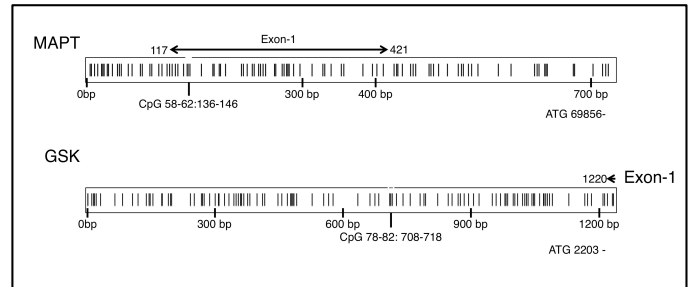
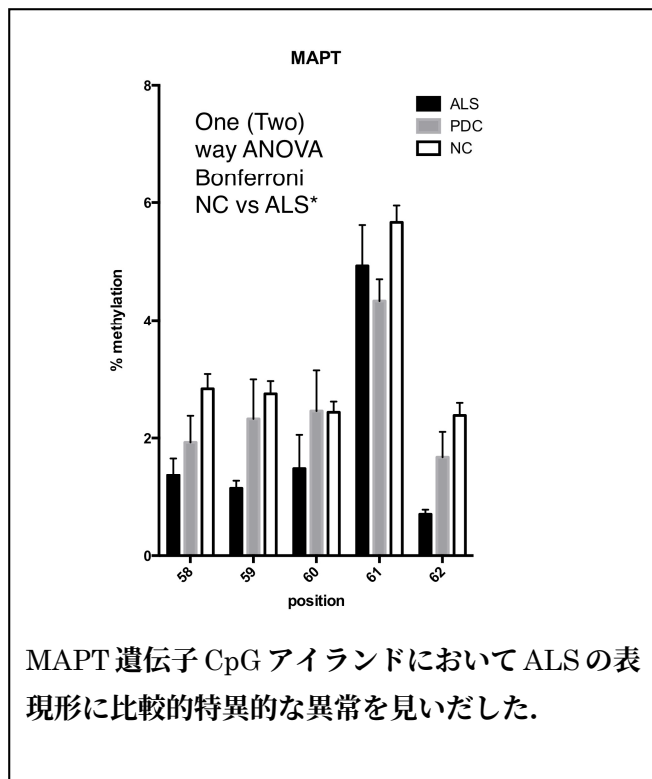
(倫理面への配慮)

東京大学大学院医学系研究科での倫理委員会許可を受けた上で解析を行った。

B.研究方法

ゲノム DNA の CpG アイランドのメチル化について特定の遺伝子について検討した。対象は 16 例でそのうち PDC は 8 例, ALS は 8 例。脳の部位としては側頭葉 14, 頭頂葉 3, 小脳 1 であった。我々が所有する側頭葉 88, 頭頂葉 90, 小脳 78 例

C. 研究結果



異常を認める CpG の位置としては MAPT が非翻訳領域 exon1 の 5'側, GSK が exon-1 の上流であった。

D. 考察

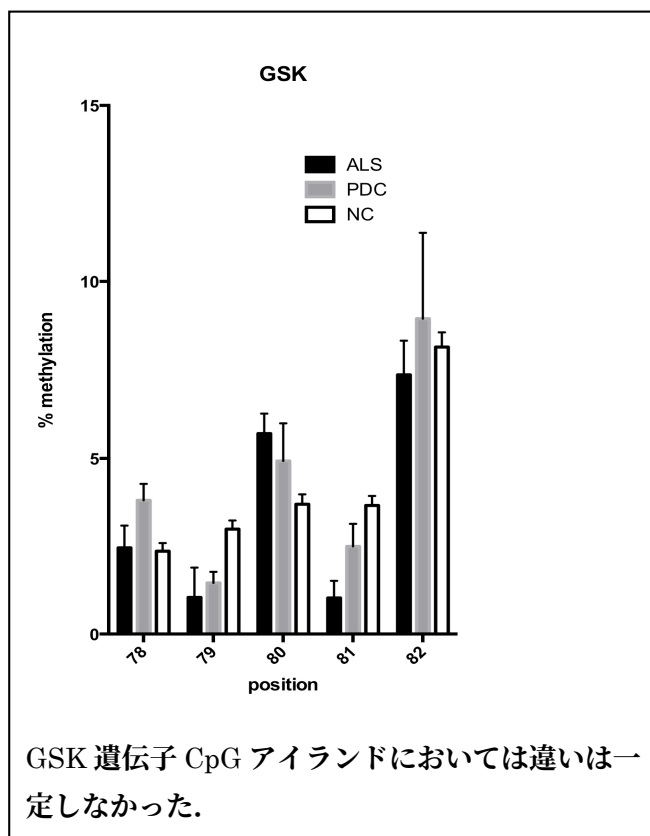
MAPT, GSK 遺伝子においてそれぞれ 1 箇所ずつ正常対照と比べて ALS もしくは PDC の表現形間で有意差の見られる CpG を同定した。

特に MAPT 遺伝子での異常は連続する CpG において共通しており、遺伝子発現変化に与える影響が強いことが想定される。

別途行っている解析では、同部位の CpG メチル化低下は下流遺伝子の発現を増加させる可能性が示唆されており、ALS の表現形において MAPT の発現亢進が想定される。

E. 結論

MAPT 遺伝子の CpG アイランドにおいて ALS の表現形と PDC の表現形で正常コントロールの比較においてメチル化に違いを認める部位を同定した。



F. 健康危険情報

なし

G.研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

1.特許取得

なし

3. 実用新案登録

なし

3.その他