

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究年度終了報告書

GBA 遺伝子とパーキンソン病との関連

分担研究者：辻 省次（東京大学神経内科 教授）

研究要旨

Glucocerebrosidase (GBA) 遺伝子のヘテロ接合性病原性変異は多系統萎縮症患者と関連するかどうか検討した。

分担研究者：

松川 敬志 東京大学神経内科 大学院生  
三井 純 東京大学神経内科 特任助教  
後藤 順 東京大学神経内科 准教授  
辻 省次 東京大学神経内科 教授

A. 研究目的

1. ゴーシェ病の原因遺伝子である GBA 遺伝子変異のキャリアーがパーキンソン病の危険因子になるという関連解析が、日本人を含め様々な人種で報告されている。パーキンソン病と共通する病理学的特徴（ $\alpha$ -synuclein の蓄積・封入体）をもつ神経変性疾患である多系統萎縮症 (MSA) について、GBA 遺伝子変異との関連を検討する。

2. GBA 遺伝子は相同性が極めて高い偽遺伝子が存在し、変異の多くは偽遺伝子の配列由来である。特異的 PCR とサンガー法による GBA 遺伝子全エクソン配列解析と並行して、exome 解析 (SureSelect/Hiseq) を行い、ショートリードシーケンサーによる GBA 遺伝子変異の検出程度について検証する。

B. 研究方法

MSA患者346例、健常者618例を対象にした。特異的PCRとサンガー法によるGBA遺伝子全エクソン配列解析とexome解析 (SureSelect/Hiseq) を同時に行った。

Exome解析の方法：SureSelect v4+UTR (Agilent) を用いてゲノムDNAを濃縮した。Hiseq2000にて100塩基ペア・エンドで配列解析し、bwaにて参照配列 (hg19) へのアライメントを行い、samtoolsにて変異の検出を行った。

(倫理面への配慮)

検体は全て書面による同意を得ており、匿名化の上、解析された。

C. 研究結果

1. MSA患者346例中4例 (1.6%)、健常者618例中3例 (0.49%) に病原性変異をヘテロ接合性に認めた。MSA患者群に多い傾向はあったが、P値は0.26と有意差は得られなかった。

2. サンガー法による解析で同定された R120W, F213I, D409H, L444P 変異のうち、当該領域に濃縮プローブがデザインされていた F213I, D409H は exome 解析においても検出できた。一方、エクソン 5 の R120W, エクソン 10 の L444P は偽遺伝子との相同性が高く、濃縮プローブがデザインされていなかったことから、exome 解析では検出できなかった。

D. 考察

1. 今回の検討規模では、MSAとGBA遺伝子

変異の関連について結論は得られなかったが、MSAに頻度が高い傾向がみられた。

2.現在のショートリードを用いた解析では、GBA遺伝子のように相同性の高い配列がゲノム上にある遺伝子の場合、変異の検出が難しい領域がある。

#### E. 結論

MSA と GBA 遺伝子変異の関連を検証するにはさらに大規模な解析が必要である。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし。

##### 2. 学会発表

なし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし。

##### 2. 実用新案登録

なし。

##### 3. その他

なし。