

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 百瀬義雄

本研究は多因子遺伝疾患であるパーキンソン病の疾患感受性遺伝子の同定と personalized medicine の構築を目標として SNPs を基盤とした患者対照関連解析と薬剤反応性及び副作用による層化解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. SNPs (single nucleotide polymorphisms) を基盤とし、パーキンソン病の発症や薬剤への反応性に関与する可能性のある 4 つのカテゴリー (ドパミン関連、神経栄養因子関連、毒物代謝・輸送関連、家族性パーキンソニズム関連) に属する 21 遺伝子 24SNPs について検討し、BDNF 遺伝子 G196A (Val66Met) の AA ホモ接合体が PD 患者では正常対照に比し有意に頻度が高かった ($\chi^2=5.46$, $p=0.019$)。また UCH-L1 遺伝子 C53A (Ser18Tyr) の C アレルが PD で有意に頻度が高いことが確認された ($\chi^2=5.41$, $p=0.020$)。
2. 古典的な ASO 法でタイピングを行うとともに、SNaPshot™法、Pyrosequencing™法、TaqMan™法の比較検討を行い、今後採用する最もハイスループットな方法として TaqMan™法を選択した。
3. 患者診察時のデータシートを作成し、患者から血液検体を採取する際には問診と診察を十分に行い臨床情報を得るようにした。wearing-off 易出現群やジスキネジア易出現群、悪性症候群易出現群を抽出し、上記の SNPs について層化解析を行ったところ、有意差は認められなかった。

以上、本論文は SNPs を基盤とした関連解析によりパーキンソン病発症において BDNF の SNP (G196A, Val66Met) が関与している可能性を初めて示唆し、UCH-L1 の SNP (C53A, Ser18Tyr) が発症に対し抑制的に働いていることを確認した。今までパーキンソン病の関連解析の報告は 1 つの SNP につきパーキンソン病か否かの検討のみが行われてきたものがほとんどで、本研究はパーキンソン病の候補遺伝子 21 遺伝子 24SNPs と数多くの興味深い SNPs について関連解析を行っており、さらに患者の薬剤に対する反応性により層化解析を行っている点で独特であり、学位の授与に値するものと思われる。