

〔課程-2〕

論文審査の結果の要旨

氏名 関 尚美

本研究は、わが国で高齢化社会に伴い増加しつつある進行性の神経変性疾患であるパーキンソン病について、遺伝子診断と、新規変異及び疾患に関連する新規多型を同定しうるようにすることを目的として、DNA マイクロアレイを応用したパーキンソン病(Parkinson's Disease; PD)のハイスループットな網羅的な遺伝子解析システムの構築と家族症例における実際の解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. パーキンソン病の原因遺伝子及び疾患関連遺伝子を網羅的に搭載した **Resequencing** アレイを設計して正常対照例の解析をもって検証し、99.94%の精度で、また実働3日間という短期間で、これらを解析可能であることを示した。また、**Resequencing** アレイでは解析困難な遺伝子の重複や欠失を調べるために **CGH** アレイ(aCGH)を設計し、遺伝子の既知の重複や欠失を持つ症例を解析して、各々の異常を検出できることを検証した。
2. 構築した **Resequencing** アレイを用いて常染色体性優性遺伝性パーキンソン病(autosomal dominant Parkinson's disease; ADPD)の日本人11家系及びカナダ人19家系を解析し、日本人の一家系で **LRRK2** の新規 variant N1221K のヘテロ接合体を同定した。N1221K は **LRRK2** の LR R ドメイン上に位置しており、また広く異種間に渡って保存され、対照群233名にも見られず、新規変異と考えられた。N1221K 陽性例は発症年齢が47歳と孤発例より若く、初発から姿勢反射障害が目立ち、L-DOPA は有効であるが反応はやや鈍いなどの臨床的特徴を有していた。その他、多数の新規及び既知の variation を同定し得、これらについて臨床像などから検討を加え、特にアジア系人種においてパーキンソン病のリスクファクターとなりうる **LRRK2** の G2385R のアリル頻度について ADPD、孤発性パーキンソン病(sporadic Parkinson's disease; SPD)、及び

対照群間で関連分析を行い、ADPDは対照群より有意にアリル頻度が高いこと、統計学的有意差は得られなかったもののSPDよりもADPDのアリル頻度が高い傾向にあることを見出した。また、2名以上の家系内発症者を調べ得た4家系中3家系で、共分離が見られないことを示した。

3. 作製したaCGHを用いて日本人のADPD11家系を解析し、*PARK2*のdeletionとduplicationのcompound heterozygoteであるseudodominantの常染色体性劣性若年性パーキンソン病(autosomal recessive juvenile Parkinson's disease; ARJP)の一家系を見出した。またこの家系内の発症者を解析した結果、一名はこの変異を有しており、他の一名はこの変異を有していなかった。変異を有していた2名は発症年齢が20代から30代と若く、臨床像もARJPの特徴が見られたが、変異を有していない一名は発症が70代と遅くまた孤発例と類似した症状であり、ひとつの家系内に病因を異にするPDが混在する可能性を示唆した。

以上、本研究は遺伝的異質性を有する疾患であるパーキンソン病に対して、*resequencing*のアプローチに基づいて網羅的遺伝子解析システムを構築し、またこのシステムがハイスループットで、高い精度で変異を検出することができ、疾患に関わる新規変異や、*rare variant*の同定に有用であることを示した。また、*PARK2*に多いdeletionや*SNCA*に多いmultiplicationはaCGHによって検出可能であることを示し、一家系において実際に疾患の原因となる変異を同定した。このような網羅的な遺伝子解析システムは、遺伝子診断や遺伝カウンセリングといった臨床的側面においても、また本疾患の分子病態の解明といった研究的側面においても大きく貢献するものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。