

[課程一 2]

## 審査の結果の要旨

氏名 中原康雄

本研究はパーキンソニズム、小脳症状、自律神経障害といった症状を呈する神経変性疾患である多系統萎縮症(Multiple System Atrophy: MSA)において関連遺伝子の同定を目標に、

### 1. 孤発性 MSA を対象とした大規模関連解析

(genome wide association study: GWAS)

2. まれに見られる家族性 MSA に焦点を絞った連鎖解析に基づくアプローチという 2 つの統合的な手法を基に解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

GWAS では MSA: 209 検体、正常対照者: 220 検体について解析を行い、タイピングされた約 56 万個の SNP にて Locus ごとの call rate が MSA 群、正常対照者群共に 98%以上得られ、正常対照者群にて Hardy-Weinberg 平衡を満たす SNP( $p > 1E-6$ )に基づいて選別された 544,148 個の SNP のうち、 $\chi^2$ 検定(Allelic test)の p 値における有意差の認められる SNP 数は  $p < 0.05$ : 24,024 個,  $p < 0.01$ : 4,748 個,  $p < 0.001$ : 482 個,  $p < 0.0001$ : 47 個であった。それぞれ単独で有意な p 値を示す SNP に併せ、2q31, 3p24, 3p26, 3q11, 4p13, 5p15, 5q35, 6q23, 8q24, 9q31, 11p15, 11q13, 11q22, 12q13, 13q32, 15q22, 16q23, 18q12, 21q21 といった領域にて近接する低い p 値( $p < 0.01$ )を示す SNP の連なりが認められた。家族性 MSA における連鎖解析では、5 家系について解析を行い、Locus ごとの call rate が MSA, 非発症者共に 100%得られ、非発症者における Hardy-Weinberg 平衡を満たし( $p > 0.05$ )、また親子間矛盾, minor allele frequency(MAF)=0 を除外した SNP についてmlink (LINKAGE/Fastlink), Allegro を用い、parametric および non-parametric の連鎖解析を施行した。NPL の上昇の認められる部位は、 $NPL > 2$ : 4p15-p16, 6q21-q22, 13q12, 20p12,  $2 > NPL > 1.5$ : 1q43, 2p15-p16, 3p24, 3p26, 5q33-q35, 6p21, 7p11, 7p12, 7p15, 7q11, 11p11, 11q12, 11q23,

13q31, 14q32, 15q24, 16p12-p13, 17q25, 20q13 であり、それらの領域に連鎖が示唆された。さらに GWAS, 連鎖解析ともに有意差が認められ、MSA の原因遺伝子, 疾患関連遺伝子に関係する可能性も考えられる領域、3p24, 3p26, 5q35, 15q22 についてタイピングデータを用い、LD(連鎖不平衡)map, haplotype block の作成, haplotype association を行い、その結果、有意差を認める haplotype の組み合わせを確認した。

以上、難病神経変性疾患である多系統萎縮症の疾患関連遺伝子の同定を目指した研究であり、本研究はこれまで原因の解明されていない多系統萎縮症においてゲノムワイドな解析に基づくアプローチから疾患関連遺伝子の同定をしていく上で重要な貢献をなすと考えられ、学位授与に値するものと考えられる。