

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1467 号

The evaluation of polyglutamine repeats in autosomal dominant Parkinson's disease

(常染色体優性遺伝パーキンソン病におけるポリグルタミン鎖リピート数の評価)

山下 力 (やました ちから)

博士 (医学)

論文内容の要旨

日本人 Parkinson 病患者でのポリグルタミン (polyQ) 遺伝子のリピート数伸長の寄与度の評価することにした。当施設遺伝子バンクの Parkinson 病患者で常染色体優性の家族歴が疑われる患者 299 家系 299 名と、健常者 329 名を対象とし、代表的な polyQ 遺伝子 8 種類 (ATXN1, ATXN2, ATXN3, CACNA1A, ATXN7, TBP, ATN1, HTT) の polyQ 鎖リピート数を測定した。患者群からは遺伝性 Parkinson 病の既知原因遺伝子の病的変異が陽性である者は除いた。この結果 ATXN2 に関しては 24 を超えるリピート数を有する症例が患者群に 7 名含まれていたが、健常者群には含まれておらず、統計的に差があると考えられた ($p=0.0053 < 0.05/8$. 8 は Bonferroni 補正の因子。)。24 を超えるリピート数の患者は L-DOPA 反応性の典型的な Parkinson 患者であった。ATXN2 以外の遺伝子については polyQ 鎖リピート数の分布は患者群と健常者群の間で有意な差は認めなかった。以上のことから、ATXN2 遺伝子は常染色体優性 Parkinson 病のリスクと考えられるが、polyQ 伸長だけでなく、ATXN2 に特異的な部分 (polyQ 以外の部分) の寄与も必須であると思われた。今回の ATXN2 遺伝子の異常が発症のリスクになっているという結果は、この遺伝子が多種の変性疾患のリスクになっているという近年提唱されている仮説を支持する。