

論文内容要約

論文題目

Segmental copy number loss of the PCSK6 gene in sporadic amyotrophic lateral sclerosis

(孤発性筋萎縮性側索硬化症における Proprotein convertase subtilisin/kinesin type 6 遺伝子の部分的コピー数欠失)

所属部門： 生命環境医科学 部門

所属講座： 内科学第三 講座

氏名： 佐藤 秀則

【要約】

孤発性筋萎縮性側索硬化症 (SALS)の病因・病態には遺伝的要因や環境因子が複雑に関与していると推測されている。我々は SALS の遺伝的リスクを明らかにするため、SALS 患者と健常対照例 (Control) の末梢血由来 DNA(以下、DNA)を用いてコピー数多型(CNV)をゲノムワイドに解析した。最初のステップとして、SALS 11例、Control 104例のDNAをdeCODE 57K CNVチップを用いてゲノムワイドに解析した。その結果、第15番染色体長腕のサブテロメア領域15p26.3に位置するcnv4347PP5において、SALSで高頻度(11例中8例)にコピー数欠失が認められたが、Control例ではそのような変化は認められなかった($p=5.5 \times 10^{-6}$)。次に、この領域をさらに詳細に検討するため、SALS 50例とControl 20例のDNAをAgilent 400K CGHアレイを用いて解析を行った。その結果、この領域に存在するproprotein convertase subtilisin/kinesin type 6 (PCSK6)遺伝子のエクソンを含む下流領域において1.1-5.5 Kbの部分的コピー数欠失がSALSの30% (15例)で認められた($p=0.006$, OR 17.9, 95%CI 1.02-315.2)。最後に、SALS 36例とControl 51例のDNAをquantitative PCR法で解析した。その結果、SALSにおいてPCSK6遺伝子の部分的コピー数欠失が有意に高頻度で認められた($p=0.0015$, OR 6.63, 95%CI 1.89-25.72)。尚、疾患対照として孤発性パーキンソン病100例のDNAを解析したが、上記の部分的コピー数欠失は認められなかった。PCSK6は神経成長因子の前駆体から活性体への変換を行うプロテイン変換酵素として機能している。また、SALSの病態に神経成長因子が関与していることが報告されている。したがって、本研究で明らかとなったPCSK6遺伝子の部分的コピー数欠失により、SALS患者では神経成長因子の成熟・活性化が障害され、その結果、運動神経細胞の脆弱性が惹起される可能性が示唆された。