

平成 29 年 6 月 26 日

報道機関 各位

東北大学大学院生命科学研究科

アルツハイマー病の原因遺伝子を推定

特殊な遺伝子“オオノログ”に着目することで病気の原因遺伝子を絞り込み

【発表のポイント】

- ・高齢化に伴いアルツハイマー病患者が増加しており、社会問題となっている。
- ・近年、様々な病気の原因として遺伝子の数の変化が注目されており、アルツハイマー病についても数の変化が原因となる遺伝子群が報告されているが、本当に原因となる遺伝子の特定は困難であった。
- ・本研究では、数の変化に弱い特殊な遺伝子“**オオノログ***1”に着目し、進化学的なアプローチを医学へ応用して原因遺伝子の絞り込みに成功した。
- ・遺伝子数の変化が関与する病気において、**オオノログ**を用いた原因遺伝子の推定が有効であることを示している。

【概要】

東北大学大学院生命科学研究科の牧野能士准教授らのグループは、アルツハイマー病患者に特有のゲノム領域に含まれる**オオノログ**という特殊な遺伝子に着目することで病気の原因となる遺伝子を多数推定しました。本研究では、アルツハイマー病の発症と関わりが強い脳での遺伝子発現量調査、及び、マウスを用いた遺伝子機能の調査を行い、原因遺伝子の絞り込みを行いました。絞り込まれた遺伝子群は神経に関わる機能を持ち、また、脳での発現量が高く、これまでに知られていた原因遺伝子の特徴を持っていました。本研究は、進化学的なアプローチを医学へ応用して原因遺伝子を推定した重要な報告です。本研究によって、原因遺伝子の特定が困難であったアルツハイマー病以外の病気への応用も期待されます。本研究成果は、6月28日の *Molecular Biology and Evolution* 誌（電子版）に掲載されます。本研究は、文部科学省科学研究費補助金の支援を受けて行われました。

【詳細な説明】

近年、病気の遺伝的要因としてヒトゲノム中におけるコピー数多型(CNV^{*2})が注目されています。CNV領域中に遺伝子が存在すると遺伝子量が増加するため、遺伝子量変化に弱い遺伝子を含むCNVは病気の原因となります。全ゲノム重複^{*3}に由来する遺伝子群“オオノログ^{*1}”は遺伝子量変化に弱く、オオノログを含むCNVは病気との関連が強いことが分かっていました。このことから、病気の原因となるCNV中のオオノログに着目した原因遺伝子の推定は有効であると考えられます。しかし、多くのCNV領域は複数の遺伝子を含むため、オオノログ情報のみからこの方法の有効性を確かめることは困難でした(図1)。

本研究では、遺伝子量の変化が発症の原因の一つと考えられているアルツハイマー病患者で報告されたCNV中の遺伝子群を対象に遺伝子機能や遺伝子発現量を調査し、オオノログに注目した原因遺伝子推定の有効性を検証しました。解析の結果、オオノログは既知アルツハイマー病原因遺伝子群と同様、遺伝子破壊により神経系に異常をきたす遺伝子が多く、脳組織での平均発現量が他組織よりも高いことが分かりました(図2)。以上の結果は、遺伝子量の変化が関与する病気において、オオノログを用いた原因遺伝子の推定が有効であることを示しています。統合失調症などアルツハイマー症以外にも遺伝子量変化が原因となる病気が報告されており、本手法の他の病気への応用が期待されます。

【用語説明】

- *1 オオノログ: 5億年前の脊椎動物の初期進化で起きた全ゲノム重複に由来する遺伝子群。ヒトは2万の遺伝子を持つが、そのうち約30%がオオノログである。
- *2 コピー数多型(CNV): 個人間で数に違いのあるゲノム中の領域。当該領域中には多くの遺伝子が含まれる場合もある。CNVは健康な人のゲノム中にも多く存在するが、稀に病気を引き起こす場合がある。
- *3 全ゲノム重複: 全ての遺伝子セットが重複する進化イベントであり、真核生物の進化過程においてごく稀に生じる。脊椎動物では5億年前に2度の全ゲノム重複が起きたことが知られている。

【図と説明】

図 1. アルツハイマー病原因遺伝子推定方法の概念図。アルツハイマー病患者で見られる CNV 中には複数のオオノログが存在する可能性があるため、既知アルツハイマー病原因遺伝子の特徴である脳の発現と神経機能を持ったオオノログに着目することで、原因遺伝子の絞り込みを実施。

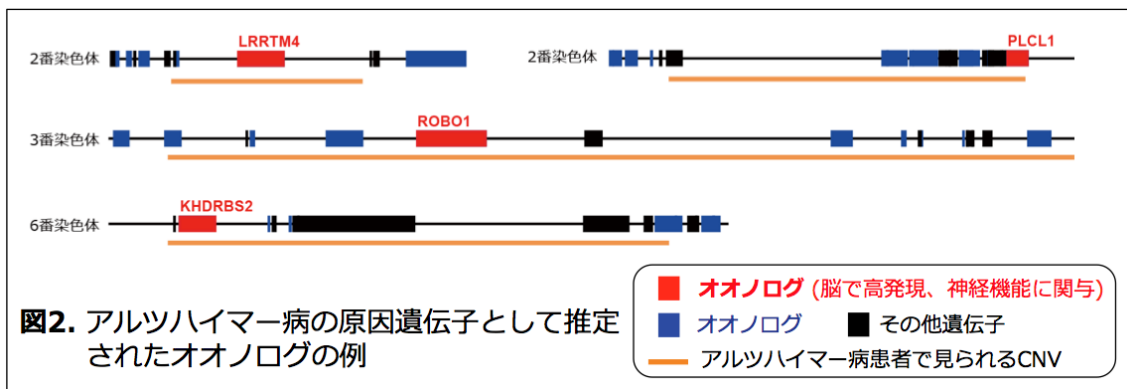
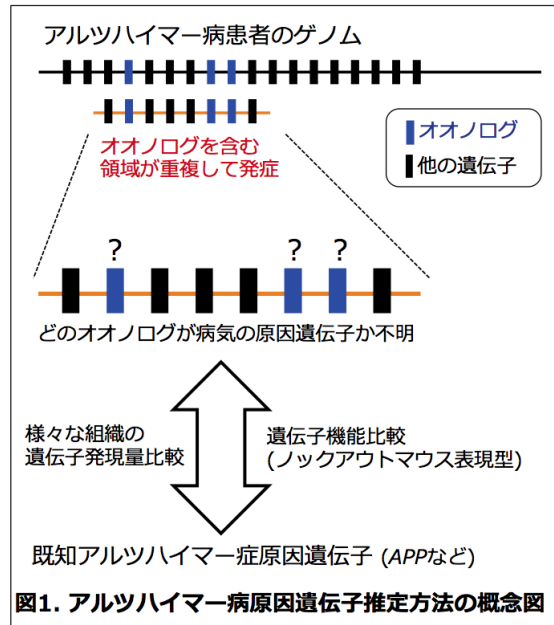


図 2. アルツハイマー病の原因遺伝子として推定されたオオノログの例。既知アルツハイマー病原因遺伝子と同様の特徴を持った遺伝子の絞り込み。多くの場合で1つのCNVあたり1つオオノログに絞り込むことができた。

【論文題目】

題目: Inference of causative genes for Alzheimer's disease due to dosage imbalance
著者: Mizuka Sekine and Takashi Makino
雑誌: Molecular Biology and Evolution

【問い合わせ先】

(研究に関すること)
東北大学大学院生命科学研究科
担当 牧野 能士(まきの たかし)
電話番号: 022-795-6689
Eメール: tamakino@m.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)
東北大学大学院生命科学研究科広報室
担当 高橋 さやか(たかはし さやか)
電話番号: 022-217-6193
Eメール: lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp