

Title	Detection and Analysis of Four Polymorphic Markers at the Human Monoamine Oxidase (MAO) Gene in Japanese Controls and Patients with Parkinson's Disease
Author(s)	Nakatome, Masato
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.11501/3155717">https://doi.org/10.11501/3155717</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	なか 留 眞 人
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 4 8 3 4 号
学位授与年月日	平成 11 年 5 月 28 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	Detection and Analysis of Four Polymorphic Markers at the Human Monoamine Oxidase (MAO) Gene in Japanese Controls and Patients with Parkinson's Disease (日本人対照群とパーキンソン病患者群におけるモノアミンオキシダーゼ遺伝子内の 4 つの多型マーカーの検出と解析)
論文審査委員	(主査) 教授 的場 梁次 (副査) 教授 松澤 佑次 教授 長田 重一

## 論 文 内 容 の 要 旨

### [目的]

ヒトゲノム中には多くの反復配列が存在し、それらは各個人において高度に多型的であり、法医学領域においては、これらの多型部位を多数検出し解析することにより、個人識別や親子鑑定に應用している。しかしながら、ある一つの遺伝子関連領域について多角的かつ包括的に解析した例はない。そこで本研究は、パーキンソン病が脳内ドパミンの減少により発症するという考えに基づき、かつ法医学領域では心臓性突然死例（特に肥大型心筋症）や薬物依存症例（特に慢性覚醒剤中毒）においてカテコールアミンとの関連が示唆されていることから、複数のドパミン系遺伝子関連領域の遺伝的多型に着目し、その法医学的応用性を検討するとともに疾患との関連性も追求することを目的とした。

### [方法ならびに成績]

血縁関係のない健常な日本人集団における遺伝子型の種類と分布、及びそれぞれの遺伝子頻度を算出し、さらに人種間での差異の有無等を検討することによってその遺伝子の系統を明確にした。各多型領域の検出には PCR 法を用い、VNTR (variable number of tandem repeat) 多型はアガロースゲル電気泳動、STR (short tandem repeat) 多型は変性ポリアクリルアミドゲル電気泳動による GeneScan 解析により型判定を行った。統計学的解析には、分割表による Fisher の直接確率計算法とカイ二乗独立性の検定を用いた。その結果、得られた知見は次の通りである。

- 1) DAT1 (dopamine transporter gene) は、シナプス間隙に放出されたドパミンの取り込みに関わる遺伝情報をコードしている領域であるが、その中に存在する VNTR 多型には、遺伝子分布に人種間で差異が認められ、また 360 bp の対立遺伝子をホモ接合体として持つ遺伝子型の出現頻度には、Hardy-Weinberg の法則を否定してしまう程の偏りがあることが判明した。
- 2) DRD4 (dopamine receptor D4) 遺伝子の第 3 エクソン内に存在する VNTR 多型には、遺伝子分布に人種間で差異が認められ、さらに同一リピート数の対立遺伝子でも塩基配列の異なるもの（構造多型）も認められることが判明した。

- 3) MAOA (monoamine oxidase A) は、セロトニン、ドパミン、ノルアドレナリンなどの代謝・分解に関わる基本的酵素であるが、日本人対照群とパーキンソン病患者群において、それをコードしている遺伝子内に存在する3種類の多型を用いたハプロタイプ解析を試みた結果、パーキンソン病患者群の119-C-R2の型を持つ対立遺伝子の出現頻度に、統計学的有意差が認められた。

[総括]

1. 多くの人種における健常人集団の遺伝子の分布頻度や特性が分かり、かつ正常と異常の境界を判定する上でのデータベースが完成でき、さらに構造多型も解析することで、より高度な法医学的個人識別に応用可能である。
2. DAT1多型には、遺伝的平衡状態を乱している遺伝子型が存在し、それを持つ個体に何らかの特異性をもたらしている可能性が示唆された。
3. MAOA遺伝子における119-C-R2の型を持つ対立遺伝子の出現頻度が、パーキンソン病患者群において有意に高いことが3種類の多型を用いたハプロタイプ解析により判明し、この型を持つ遺伝子がパーキンソン病発症の要因の一つである可能性が示唆された。
4. ドパミン系遺伝子内の塩基配列の個体差が、ドパミン感受性および疾患感受性の個体差と関連している可能性があり、不整脈による突然死や薬物依存症との関連性も追究できる可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

本申請者は、複数のドパミン系遺伝子関連領域の遺伝的多型に着目し、その法医学的応用性を検討するとともに、疾患との関連性も追求することを目的として、それぞれの多型部位について遺伝子頻度を算出・解析し、さらに各人種間あるいはパーキンソン病患者群との比較・検討を行っている。その結果、1) DAT1 (dopamine transporter gene) 多型には、遺伝子分布に人種間で差異が認められ、さらに遺伝的平衡状態を乱している遺伝子型が存在し、それを持つ個体に何らかの特異性をもたらしている可能性があること、2) DRD4 (dopamine receptor D4) 多型には、遺伝子分布に人種間で差異が認められ、さらに同一リピート数の対立遺伝子でも塩基配列の異なるもの(構造多型)も認められること、3) MAOA (monoamine oxidase A) 多型のハプロタイプ解析を試みた結果、パーキンソン病患者群の119-C-R2の型を持つ対立遺伝子の出現頻度が、日本人対照群に比べ有意に高く、この型を持つ遺伝子が、ある種のパーキンソン病発症の要因の一つである可能性があることを明らかにした。

以上より、本研究は多くの人種における健常人集団の遺伝子分布頻度や特性が分かり、かつ正常と異常の境界を判定する上でのデータベースも完成でき、構造多型も解析することで、より高度な法医学的個人識別に応用可能であることを示唆するものであり、さらにドパミン系遺伝子内の多型現象とパーキンソン病との関連性を検討していく上で重要な知見を提供するものである。したがって、本論文は学位の授与に値すると考えられる。