The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Fibroblast growth factor 20 gene and Parkinson's disease in the Japanese population
Author(s)	佐竹, 渉
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48939
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【２】

氏　　名	佐竹　渉（さたけ わたる）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２１４５８　号
学位授与年月日	平成 19 年４月 23 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科生体統合医学専攻
学　位　論　文　名	Fibroblast growth factor 20 gene and Parkinson's disease in the Japanese population （日本人集団における *FGF20* 遺伝子とパーキンソン病の関連）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　佐古田三郎 （副査） 教　授　武田　雅俊　　教　授　祖父江憲治

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕

孤発性パーキンソン病（PD）は、双生児研究や大規模疫学研究から、複数の遺伝要因と環境要因が絡み合って発症に至る多因子疾患であると考えられ、PD の感受性遺伝子の探索が盛んに行われている。

アメリカ人の多発小家系を用いたノンパラメトリック連鎖解析により、染色体 8p に、PD との連鎖（LOD 2.2）が報告された（Scott WK ら 2001）。同領域に位置する Fibroblast growth factor 20（FGF20）は、黒質で発現する神経栄養因子で、ドパミン神経細胞の生存に関与していることが報告されており、機能的な候補遺伝子として注目された。アメリカ人集団の 644 小家系を用いた pedigree disequilibrium 解析により、*FGF20* 遺伝子内の一塩基多型（SNP）と PD 発症に強い関連があることが示唆された（van der Walt ら 2004）。一方で、フィンランド人、ギリシャ人での、case-control 関連解析では、小集団ながら、関連は見出されなかった（Clarimon J ら 2005）。我々は、日本人の大集団を用いた、case-control 関連解析を行い、PD 発症と *FGF20* 遺伝子の関連を検証した。

〔　方法ならびに成績　〕

日本人の PD 患者 1388 人（年齢 65.7±9.8；男/女 0.84）、対照 1891 人（年齢 48.5 歳±17.6；男/女 1.08）の血液から抽出したゲノム DNA を用いた。患者の平均発症年齢は、57.7±11.1 際であった。*FGF20* 遺伝子領域の５つの SNP（rs12718379、rs1989756、rs1989754、rs1721100、rs12720208）を、TaqMan 法で遺伝子型判定した。統計解析には、SNPALYZE ソフトウェアー（Dynacom）を用いた。Hardy-Weinberg 平衡は、χ^2 検定にて評価した。case-control 関連解析の統計的有意水準は、χ^2 検定にて評価し、Odds Ratio と 95% confidence intervals（CI）は、Bootstrap 法にて計算した。連鎖不平衡（LD）は、D' と r^2 値を用いて評価した。ハプロタイプ解析は、expectation-maximization アルゴリズムを使用し、10,000 回の反復による permutation 法にて、有意差を検定した。

5 SNP のうち、２つ（rs1989756 と rs12720208）では、日本人では多型を認めず、以後の解析から除外した。3 SNP（rs1989754、rs1721100、rs12720208）は、国際 HapMap 計画のデータベースに含まれていた。rs12720208 は、HapMap の JPT（Japanese in Tokyo）検体でも、多型が検出されてなかった。HapMap データベースの情報を、Tagger

ソフトウェアーを用いて解析したところ、rs1989754 と rs1721100 は、HapMap に用いた *FGF20* 遺伝子領域のマイナーアレル頻度が 0.1 以上の SNP を、r^2＞0.8 で代表したため、２つの tag SNP（rs1989754 と rs1721100）と rs12718379 は、*FGF20* 遺伝子と PD の関連を評価するのに適切であると判断した。

rs1721100 は、アレル１対２（アレル１頻度；患者 43%/対照 46%、*P*＝0.0089、Odds Ratio 1.14（95% CI 1.03-1.26））、遺伝型 11＋12 対 22（*P*＝0.0053、Odds Ratio 1.24（95% CI 1.06-1.43））において有意であった。この関連は、Bonferroni 補正後も維持された（*P*＜0.05/3）。

3 SNP の LD 解析を行ったところ、3 SNP は単一の LD ブロック（*D'*＞0.8）に存在していたため、ハプロタイプ関連解析を行った。２つのハプロタイプの頻度が、集団のハプロタイプの 90%以上を占めていた。ハプロタイプ 2(A-G-C) が、患者群で対照群より有意に少なく（患者 38%、対照 41%、permutation-*P*＝0.075）、ハプロタイプ２が、PD 発症に対して保護的なハプロタイプであることが示唆された。

〔 総　　括 〕

我々および van der Walt らの結果に反して、Clarimon J らによる、ギリシャ人（患者 151 人、対照 186 人）、フィンランド人（患者 144 人、対照 135 人）を用いた関連解析では、*FGF20* 遺伝子と PD の関連は見出されなかった。しかし、彼らのサンプルサイズは、我々と比べて非常に小さく、統計学的に、80%の検出力しで検出できるのは、Odds Ratio 1.6 以上の非常に強い関連のみである。*FGF20* 遺伝子の Odds Ratio は 1.2 程度であるので、彼らの解析では検出できる可能性は低い（偽陰性）と考えられる。

我々の結果は、van der Walt らの結果とあわせ、異なる２人種で、*FGF20* 遺伝子が PD の感受性遺伝子であることを示唆した。

論文審査の結果の要旨

Fibroblast growth factor 20（FGF20）は、黒質で発現する神経栄養因子で、ドパミン神経細胞の生存に関与していることが報告されている。

申請者は、日本人パーキンソン病患者 1388 人、対照 1891 人のゲノム DNA を用いて、*FGF20* 遺伝子内の５つの一塩基多型を、TaqMan 法で遺伝子型判定した。case-control 関連解析の結果、rs1721100 で、*P*＝0.0089（アレル１対２）、*P*＝0.0053（遺伝型 11＋12 対 22）と、Bonferroni 補正後も維持される、有意な関連を見出した。また、ハプロタイプ解析により、ハプロタイプ２（A-G-C）で、permutation-*P*＝0.075 の関連を認め、ハプロタイプ２が、PD 発症に対して保護的なハプロタイプであることを示した。日本人集団における *FGF20* 遺伝子多型とパーキンソン病発症の関連を報告し、学位に値すると考える。