

連鎖解析法を用いた老化促進マウス(SAMP8)の 記憶学習障害関連遺伝子の探索

富山大学大学院 理工学研究部 遺伝情報工学研究室
磯部 正治

従来日本では、くも膜下出血や脳梗塞後の神経障害による血管性認知症の割合が高かったが、これらの疾患に対する診断法、治療法の進歩と、高齢者人口の急増によって、老人性認知症の過半数がアルツハイマー病で占められるようになってきた。この疾患の約2%を占め、強い遺伝性を示す若年性(家族性)アルツハイマー病では、連鎖解析法という手法を用いてアミロイドペプチドの生成に関わるアミロイド前駆タンパク質(APP)、プレセネリン1(PS1)、ならびにプレセネリン2(PS2)の三つの遺伝子の関与が証明されている。一方残りの約98%を占め、弱い家族集積性を示す、弧発性・遅発型アルツハイマー病では、これらの3遺伝子に異常が認められず、わずかにApoE4遺伝子の多型が危険因子として同定されているに過ぎない。したがって、最も一般的に認められる弧発型のアルツハイマー病は、疾患に対して弱い影響力を持つ複数の疾患感受性遺伝子の相乗効果と環境要因によって引き起こされる、多因子遺伝病である可能性が高い。

また弧発性アルツハイマー病では、老化そのものが、大きな危険因子であり、85歳を越す高齢者では4人に1人がアルツハイマー病を発症し、90歳代、100歳代になるとそれらの頻度は、それぞれ40%、90%と激増する。さらに、高齢化に伴い程度の差はあれ、誰にでも記憶力の低下が認められる。したがって、加齢にともなう記憶学習障害に関わる細胞内分子が何であるかを明らかにすることは、治療法や予防法の開発にとって極めて重要である。

多因子遺伝病の解析には、病気を発症する時に染色体上のどの遺伝子マーカーの存在と相関関係があるかを手がかりに、染色体上の原因遺伝子の存在領域を絞り込んでいく遺伝統計学的手法の1つである連鎖解析法が有効である。しかし、ヒトは寿命が長く、遺伝的背景が複雑で、さらに計画的な交配実験を行うことができないため、本法を用いた解析には限界が存在する。そこで、自由な交配が可能であるラットやマウスなどの遺伝的疾患モデル動物を図に示すように交配させ、得られた雑種第二世代を用いて、疾患と染色体マーカーとの相関関係を調べ原因遺伝子に迫ろうとするアプローチが広く行われている。

われわれは、老化に伴う記憶学習障害の原因遺伝子の探索を行うため、武田らによって樹立された促進老化モデルマウスのひとつである Senescence-Accelerated Mouse (SAM) の 1 系統 (SAMP8) に着目し、QTL(quantitative trait linkage)解析を行い、記憶学習障害を引き起こす原因遺伝子の探索を試みた。SAM 系統は AKR/J 系統と別の系統との異系交配に由来すると考えられ、老化表現型の違いにより、約 13 種類の亜系統が樹立されている。通常のマウスは 1 年以上の高齢になって徐々に記憶学習障害が顕著となってくるが、SAMP8 系統では、3 ヶ月齢で既に軽微な記憶学習障害を示し始め、5 ヶ月齢にいたるとその障害が顕著となる。SAMP8 では内側中隔のコリン作動性ニューロンにおけるコリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 活性の減少や、脳内のアミロイドタンパク質 (Abeta) の蓄積等の加齢に伴った病理学的変化が報告されている。また、2 ヶ月齢でカタラーゼの上昇や 12 ヶ月齢で SOD (superoxide dismutase) の減少が報告されている。さらに、抗酸化作用を持つ α -lipoic acid やアセチルカルニチンの持続投与によって、記憶学習障害が軽減されるという報告は、SAMP8 の記憶学習障害の発症に酸化ストレスが関与している可能性を強く示唆している。しかし現在までのところ SAMP8 の記憶学習障害に関連する遺伝的背景はいまだ解明されていない。

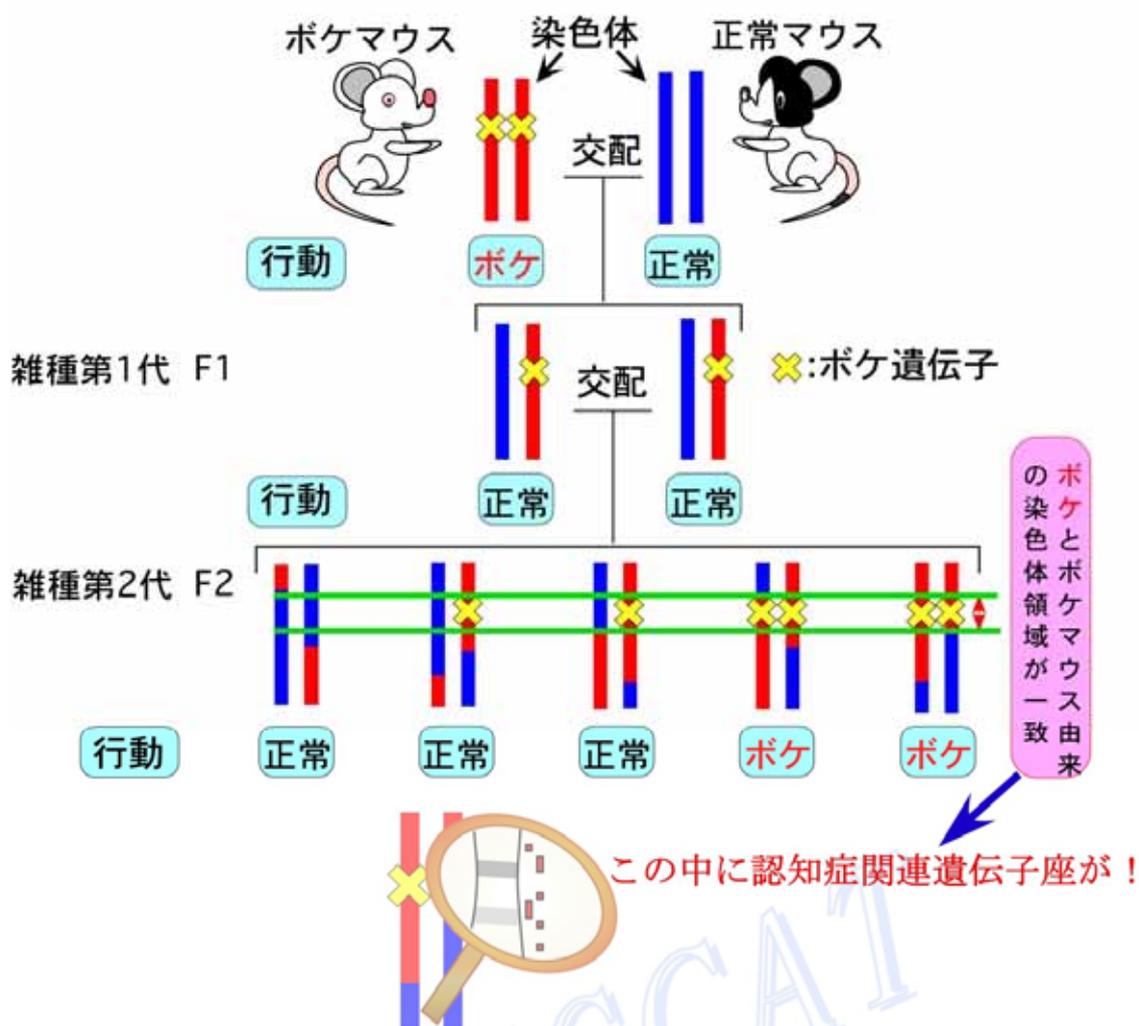
そこで、SAMP8 系統における早期記憶学習障害に関連する責任遺伝子の染色体座を連鎖解析によって明らかにするため、SAMP8 との交配に使用する正常コントロールマウスとして、多くの遺伝子座で SAMP8 系統と異なる遺伝子型を有する日本産野生マウス由来 JF1 系統を用いた。SAMP8 系統と JF1 系統から 264 頭の雑種第 2 代のマウスを得、ステップスルー受動的回避反応法を用いてそれぞれのマウスの再生試行時間を測定した。ついで Y 染色体を除く全染色体にわたる 126 箇所の遺伝子座について表現型と遺伝子型との対応関係を QTL 連鎖解析法によって解析した。その結果 1 番、12 番、13 番、ならびに 15 番染色体上に有意な連鎖を見いだした。

興味深いことに、1 番、12 番、13 番染色体には、SAMP8 系統由来の遺伝的背景に由来する早期記憶学習障害責任遺伝子座が存在し、15 番染色体には、正常対照マウスとして用いた JF1 マウスに由来する責任遺伝子座の存在が推定された。

われわれは、疾患と強い連鎖を示したそれぞれの多型マーカー近傍に存在する遺伝子の構造を網羅的に解析し、いくつかの遺伝子に SAM 系統特異的な遺伝的多型を見いだした。現在これらの多型が神経系に機能的差異をもたらすか、

さらには酸化ストレスなどに対する感受性の変化をもたらすか否かについて研究を進めている。

連鎖解析による認知症関連遺伝子座の特定



認知症関連遺伝子座には幾つかの遺伝子が存在

各遺伝子の塩基配列を解読して異常がないか解析

配列に異常があるものが認知症原因遺伝子！

認知症原因遺伝子の機能を調べ、予防法や治療法の開発へ

略歴

磯部 正治 (いそべ まさはる)

富山大学大学院・理工学研究部 遺伝情報工学研究室 教授

1979年3月 富山大学・薬学部 製薬化学科卒業
1981年3月 富山医科薬科大学大学院・薬学研究科 博士前期課程修了
1984年3月 富山医科薬科大学大学院・薬学研究科 博士後期課程修了
1984年3月 薬学博士(富山医科薬科大学)
1984年3月 アメリカ合衆国 Wistar 研究所、特別研究員
1988年10月 富山医科薬科大学・和漢薬研究所、助手
1994年4月 富山大学・工学部 化学生物工学科、助教授
1999年4月 富山大学・工学部 物質生命システム工学科、教授
2006年4月 富山大学大学院・理工学研究部、
生命・情報システム学域、教授

現在に至る。

主な所属学会： 人類遺伝学会、日本分子生物学会、日本癌学会、日本薬学会
The Human Genome Organisation (HUGO)

現在の研究分野：連鎖解析法を用いた老化促進マウスの記憶学習障害責任遺伝子の探索、染色体異常を指標とした疾患関連遺伝子の同定と機能解析、成人T細胞白血病の発症機構に関する研究