



取 扱 注 意		
解 禁	テレビ・ラジオ・ 通信社・インターネット	日本時間 8 月 12 日 (金) 午前 1 時以降
	新聞	日本時間 8 月 12 日 (金) 朝刊

平成 23 年 8 月 11 日
公立大学法人横浜市立大学
先端医科学研究課

横浜市立大学 学術院医学群の松本教授ら研究グループが、 常染色体劣性遺伝性脊髄小脳変性症の原因遺伝子の一つを発見！ 一病態解明に向けての新たな一歩

～『American Journal of Human Genetics』オンライン版
(米国 8 月 11 日正午付：日本時間 8 月 12 日午前 1 時付)に掲載～

横浜市立大学学術院医学群・土井宏助教、松本直通教授（遺伝学教室）らは、精神運動発達遅滞を伴う常染色体劣性遺伝性脊髄小脳変性症の原因遺伝子を発見しました。この研究は、信州大学医学部神経難病学講座神経遺伝学部門・吉田邦広教授をはじめとする脳神経内科グループ、東北大学大学院生命科学研究所・福田光則教授（細胞機能構築統御学講座膜輸送機構解析分野）、東京大学大学院医学系研究科・辻省次教授（神経内科）、理化学研究所脳科学総合研究センター・貫名信行チームリーダー（構造神経病理研究チーム）、横浜市立大学学術院医学群・黒岩義之教授（神経内科学・脳卒中医学教室）らとの共同研究による成果であり、横浜市立大学先端医科学研究センターが推進している研究開発プロジェクトの成果のひとつです。

★研究成果のポイント

- 次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析により遺伝子単離に成功
- SYT14のホモ接合性変異が精神運動発達遅滞を伴う常染色体劣性遺伝性脊髄小脳変性症の原因となる
- SYT14はヒトにおいて脳内に発現が強く、特にプルキンエ細胞に選択的に局在
- 変異型 SYT14 タンパク質は小胞体内に蓄積し、正常な細胞内分布をとれない可能性を示唆

※本研究成果は、米国の科学雑誌『American Journal of Human Genetics』に掲載されます。（米国 8 月 11 日：日本時間 8 月 12 日オンライン発表）

※この研究は、厚生労働省、文部科学省、独立行政法人科学技術振興機構、日本学術振興会の研究補助金により行われました。

○研究の背景

常染色体劣性遺伝性小脳変性症（以下 ARCA）は、非進行性の小脳低形成や進行性の脊髄小脳変性症（以下 SCA）を含む不均一な疾患の総称です。本邦においては ARCA の原因遺伝子の頻度について正確な統計はありませんが、原因不明（原因遺伝子が解らない）の患者さんが多数存在すると推定されています。一方、DNA 配列解析能力において飛躍的進歩を遂げた次世代シーケンサーの登場により、これまで解析が難しかった小家系からの疾患責任遺伝子の同定が可能になると期待されていました。

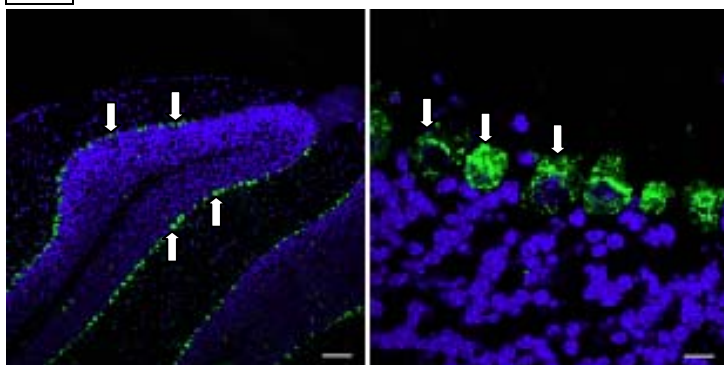
○研究の内容

共同研究グループは、近親婚家系に発症した精神運動発達遅滞を伴う ARCA 罹患者 2 名に対し次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析^{*1}を行い、患者 2 名から synaptotagmin XIV 遺伝子（SYT14）のホモ接合性変異を同定しました。SYT14 の mRNA はヒト、マウス脳内（特に小脳）

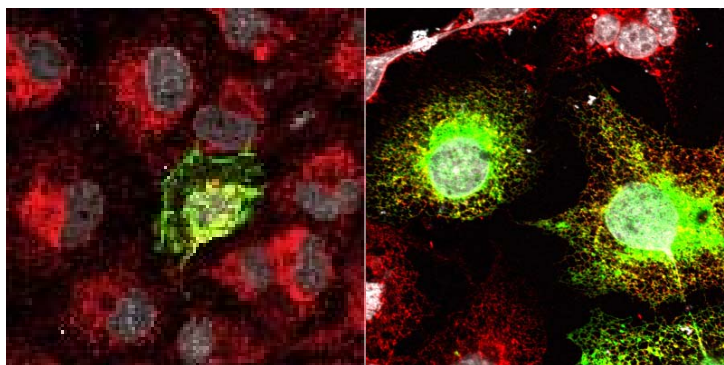
において発現することを TaqMan™ リアルタイム PCR 法で確認し、抗 SYT14 抗体を使用した免疫染色では SYT14 が Purkinje 細胞*2 に局在することを確認しました（図 1 上段）。さらに同変異をもつタンパク質を培養細胞に強制発現すると、野生型では細胞膜近傍への分布が認められるが、変異型は小胞体内に蓄積することもわかり（図 1 下段）、同定した変異が ARCA の原因となっている可能性が強く示唆されました。

本研究では、SNP タイピング*3 を用いた homozygosity mapping*4、連鎖解析*5 とエクソーム解析を併用することにより小規模な家系から疾患候補遺伝子を絞り込むことが可能であることを示しました。この発見により分泌小胞、膜輸送系の障害が神経変性疾患を発症する新しい機序となりうることを示され、脊髄小脳変性症さらには精神運動発達遅滞の発症機構の理解がさらに進むと考えられます。

図 1



マウス小脳における SYT14 の局在。Purkinje 細胞（緑色に染色、矢印）に選択的に局在していることが確認された。



培養細胞内では野生型 SYT14（左、緑色）と変異型 SYT14（右緑色）で分布が異なり、変異型 SYT14 は小胞体マーカー（赤色）と共局在することを示した。

【用語解説】

- *1 エクソーム解析： ゲノムのエクソン領域に対し、プローブを設計してエクソン領域を濃縮し、次世代シーケンサーを用いてエクソン領域を包括的に解析する方法。
- *2 Purkinje（プルキンエ）細胞： 小脳にある神経細胞。神経細胞の中でも際立って大きく特徴的な形をした細胞である。
- *3 SNP タイピング： ゲノム上に存在する SNP（一塩基多型，single nucleotide polymorphism）の塩基情報を解析すること。
- *4 homozygosity mapping（ホモ接合体マッピング）： ゲノム上のホモ接合領域を同定することにより、劣性遺伝性疾患の原因遺伝子が存在する部位を明らかにする方法。
- *5 連鎖解析： ヒトまたは動物の表現型情報と、いろいろな遺伝子座における対立遺伝子の伝達の様式との関連を遺伝統計学的に解明する方法。

<お問い合わせ先>

(本資料の内容に関するお問い合わせ)

○公立大学法人横浜市立大学 学術院医学群

環境分子医科学(遺伝学) 土井 宏、 松本 直通

TEL : 045-787-2606 FAX : 045-786-5219

E-mail : hdoi@yokohama-cu.ac.jp (土井)

naomat@yokohama-cu.ac.jp (松本)

URL : <http://pharmac.med.yokohama-cu.ac.jp/>

(取材対応窓口、詳細の資料請求など)

○公立大学法人横浜市立大学先端医科学研究課長 奥田 裕之

TEL : 045-787-2506

【横浜市立大学先端医科学研究センター】

公立大学法人横浜市立大学では、横浜市中期4か年計画「医療環境の充実」の目標達成に向けた事業として、先端医療の提供をより一層推進させるため、免疫・アレルギー疾患や生活習慣病、がんなどの原因究明と、最先端の治療法や創薬など、臨床応用につながる開発型医療を目指した研究を行う先端医科学研究センターを平成18年10月に開設し、尽力してまいりました。現在、本学の持つ技術シーズを活用した最先端の医科学研究を行う22件の研究開発プロジェクトを推進し、研究成果を市民等の皆様へ還元することを目指しております。

URL : <http://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/index.html>