

第23回麻布環境科学研究会 講演 B8

GSK3 β 遺伝子プロモーター領域の多型解析

大輪田恵利¹, 小澤 裕昭², 村山 洋^{1,2}, 河田奈智子¹,
小汀 彩子¹, 諸星沙也香¹, 松田 基夫^{1,2}

¹麻布大・遺伝子生物学, ²麻布大学院・分子生物学

序文

アルツハイマー病は初老期以降に発症する進行性の痴呆疾患である。アルツハイマー病に特徴的な病理所見の一つである神経原線維変化では、過剰にリン酸化されたタウの細胞内蓄積が認められる。タウは主にチューブリンに結合し、微小管重合の促進とその安定化に寄与する微小管結合タンパク質である。リン酸化されたタウは微小管から遊離し、その生理的機能を失うと考えられる。タウのリン酸化酵素には GSK3 β , CDK5, cdc2 および MAP キナーゼ等がある。これらの酵素のうち GSK3 β は特に脳神経系で多く発現されており、痴呆症の発症メカニズムとの関連について興味を持たれている。一方、痴呆症とは異なり器質性の病変を伴わない精神疾患のである統合失調症患者の前頭皮質において GSK-3 β の発現量が減少しているという報告がある。さらに躁鬱病患者の躁状態時に服用されるリチウムが GSK3 β の選択的阻害剤であることから、器質性および非器質性のいずれの精神疾患の発症メカニズムに GSK-3 β の発現調節あるいは活性調節が密接に関与している可能性がある。そこで我々は、各精神疾患と GSK3 β の発現調節のかかわりを遺伝子レベルで解明する目的で GSK3 β 遺伝子のプロモーター領域の多型解析を行っている。今回は精神疾患の患者の結果も含めて、これまでに得られた解析結果を報告する。

材料と方法

統合失調症患者, 躁鬱病患者のゲノム DNA を

Genomiphi DNA Amplification Kit で増幅し, 吸光度を測定することで増幅を確認し, これを遺伝子解析用の試料とした。CRE 部位を含む領域 (CRE 領域), AP1 結合部位を含む領域 (AP1 領域), Sp1 結合部位を含む領域 (Sp1 領域), 翻訳開始点 ATG を含む領域 (ATG 領域) を増幅するプライマーを用いて PCR を行った。アガロースゲル電気泳動でその PCR 産物を確認後, これを鋳型としてサイクルシーケンスを行い, 塩基配列を決定した。統合失調症患者では 10 検体, 躁鬱病患者では 10 検体, 健常者では 95 検体でシーケンスを行い, 得られた塩基配列でアライメント解析を行い比較検討した。

結果と考察

Lau が報告した GSK-3 β プロモーター領域の塩基配列と比較して, CRE 領域で統合失調症患者 10 検体, 躁鬱病患者 10 検体, 健常者 95 検体, 全てにおいて異なる配列を 3 箇所同定した。AP1 領域, Sp1 領域, ATG 領域において多型のうちホモ接合体については認められなかったが, ヘテロ接合体と考えられる変異が認められた。しかし, 患者に相関する変異はこれまでの解析では認められなかった。このことは, GSK-3 β の活性調節が精神疾患の発症において重要である可能性を示唆している結果かもしれない。

参考文献

Lau et al., Genomics 1999 Sep 1; 60 (2): 121-8