

# 論文内容要旨

## 論文題目

Segmental copy number loss of the PCSK6 gene in sporadic amyotrophic lateral sclerosis

(孤発性筋萎縮性側索硬化症における Proprotein convertase subtilisin/ kinesis type 6 遺伝子の部分的コピー数欠失)

所属部門： 生命環境医科学 部門  
所属講座： 内科学第三 講座  
氏名： 佐藤 秀則

## 【内容要旨】 (1,200 字以内)

孤発性筋萎縮性側索硬化症 (SALS)の病因・病態には遺伝的要因や環境因子が複雑に関与していると推測されている。我々はSALSの遺伝的リスクを明らかにするため、SALS患者と健常対照例(Control)の末梢血由来DNA(以下、DNA)を用いてコピー数多型(CNV)をゲノムワイドに解析した。最初のステップとして、SALS 11例、Control 104例のDNAをdeCODE 57K CNVチップを用いてゲノムワイドに解析した。その結果、第15番染色体長腕のサブテロメア領域15p26.3 に位置するcnv4347PP5において、SALSで高頻度(11例中8例)にコピー数欠失が認められたが、Control例ではそのような変化は認められなかった ( $p=5.5 \times 10^{-6}$ )。次に、この領域をさらに詳細に検討するため、SALS 50例とControl 20例のDNAをAgilent 400K CGHアレイを用いて解析を行った。その結果、この領域に存在するproprotein convertase subtilisin/kinesis type 6 (PCSK6)遺伝子のエクソンを含む下流領域において1.1-5.5 Kbの部分的コピー数欠失がSALS の30% (15例)で認められた ( $p=0.006$ , OR 17.9, 95%CI 1.02-315.2)。最後に、SALS 36例とControl 51例のDNAをquantitative PCR法で解析した。その結果、SALSにおいてPCSK6遺伝子の部分的コピー数欠失が有意に高頻度で認められた( $p=0.0015$ , OR 6.63, 95%CI 1.89-25.72)。尚、疾患対照として孤発性パーキンソン病100例のDNAを解析したが、上記の部分的コピー数欠失は認められなかった。

PCSK6 は神経成長因子の前駆体から活性体への変換を行うプロテイン変換酵素として機能している。また、SALS の病態に神経成長因子が関与していることが報告されている。したがって、本研究で明らかとなった PCSK6 遺伝子の部分的コピー数欠失により、SALS 患者では神経成長因子の成熟・活性化が障害され、その結果、運動神経細胞の脆弱性が惹起される可能性が示唆された。

平成 27 年 1 月 19 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書

申請者 氏名： 佐藤 秀則

論文 題目： Segmental copy number loss of the PCSK6 gene in sporadic amyotrophic lateral sclerosis.

審査委員： 主審査委員

加藤 丈夫 

副審査委員

三井 哲夫 

副審査委員

中島 修 

審査終了日：平成 27 年 1 月 19 日

### 【論文審査結果要旨】

孤発性筋萎縮性側索硬化症 (SALS) は運動神経細胞がほぼ選択的に変性・脱落する神経変性疾患であり、SALS 患者は発症後 5 年以内に寝たきり・呼吸筋麻痺に陥り、人工呼吸器を装着しなければ死亡する。現在、SALS の病因・病態は不明であり、有効な治療法もない。英国で行われた SALS の双生児研究 (Graham et al, 1997) によると、孤発性の発症であるが遺伝的素因が関与することが示された。そこで、申請者は SALS の遺伝的素因を明らかにするため、SALS 患者と健常対照例 (Control) の末梢血由来 DNA (以下、DNA) を用いてコピー数多型 (CNV) をゲノムワイドに解析した。

最初のステップとして、SALS 11 例、Control 104 例の DNA を deCODE 57K CNV チップを用いてゲノムワイドに解析した。その結果、第 15 番染色体長腕のサブテロメア領域 15p26.3 に位置する cnv4347PP5 において、SALS で高頻度 (11 例中 8 例) にコピー数欠失が認められたが、Control 例ではそのような変化は認められなかった ( $p=5.5 \times 10^{-6}$ )。次に、この領域をさらに詳細に検討するため、SALS 50 例と Control 20 例の DNA を Agilent 400K CGH アレイを用いて解析を行った。その結果、この領域に存在する proprotein convertase subtilisin/kinesin type 6 (PCSK6) 遺伝子のエクソンを含む下流領域において 1.1-5.5 Kb の部分的コピー数欠失が SALS の 30% (15 例) で認められた ( $p=0.006$ , OR 17.9, 95%CI 1.02-315.2)。最後に、SALS 36 例と Control 51 例の DNA を quantitative PCR 法で解析した。その結果、SALS において PCSK6 遺伝子の部分的コピー数欠失が有意に高頻度で認められた ( $p=0.0015$ , OR 6.63, 95%CI 1.89-25.72)。尚、疾患対照として孤発性パーキンソン病 100 例の DNA を解析したが、上記の部分的コピー数欠失は認められなかった。

本研究には新知見もあり、将来、SALS の病態解明や治療法開発に繋がる可能性のある重要な医学研究と思われる。研究方法が分かりにくい等、いくつかの質問が出たが、審査委員会 (主査、副査) は、本研究は学位 (医科学博士) の授与に値すると判断した。