

氏名	あらき はるこ 荒木 治子
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第508号
学位授与年月日	平成17年 3月11日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	慢性頭痛患者の遺伝子解析—家族性片麻痺性片頭痛原因遺伝子との関連—
学位論文審査委員	(主査) 難波 栄二 (副査) 岸本 拓治 中島 健二

学位論文の内容の要旨

本邦での片頭痛患者は6.0~8.4%といわれるが、片頭痛の病態は未だ不明確な点が多い。一方で分子遺伝学的にも研究が進み、近年では一部の頭痛での遺伝子変異が指摘されるようになってきた。特に家族性片麻痺性片頭痛に関する研究が進み、19番染色体上のCACNA1A遺伝子および1番染色体上のATP1A2遺伝子との関連が明らかにされてきている。そこで、CACNA1A遺伝子を含む19番染色体短腕の領域およびATP1A2遺伝子を含む1番染色体長腕の領域について日本人片頭痛患者を対象に検討した。

対象と方法

1997年4月から2002年6月までの間に当科頭痛外来へ受診した頭痛患者を対象とし、対象者の診断は1988年の国際頭痛分類により行った。対象は前兆のある片頭痛(MA)患者54名、前兆のない片頭痛(MO)患者110名、緊張型頭痛(TH)患者60名で、年齢と性をマッチさせた194名を対照(CTL)とした。研究協力についての説明をし、同意が得られた後に採血し、フェノール/クロロホルム法に従ってDNAを抽出した。19番染色体はSCA6、D19S1150、D19S221、1番染色体はD1S1595、D1S1723、D1S1726についてそれぞれPCR後にシーケンスを確認し、リピート数を算出し、その分布を解析した。また、ATP1A2遺伝子のSNPについても制限酵素を用い、解析を行った。それぞれ、各疾患群間での有意差を求めた。

結果

D19S1150、D19S221、SCA6、D1S1595、D1S1723、D1S1726については各疾患群で有意差は認めなかったが、ハプロタイプの解析にてD19S1150・D19S221・SCA6では24・28・13リピート、

28-28-11 リピートのハプロタイプの頻度に片頭痛群 (MA+MO) と CTL 群間で有意差を認めた。また、25-31-11 リピートにおいては MA 群と CTL 群間に有意差が認められた。いずれのハプロタイプにおいても MO 群には有意差は認められなかった。また、D1S1595-D1S1723-D1S1726 のハプロタイプについては片頭痛群 (MA+MO) と CTL 群間では 10-21-20 リピートのハプロタイプにて有意差が認められ、10-22-22 リピート、10-21-20 リピート、10-24-14 リピートにおいては MA 群と CTL 群間においての有意差を認めたが、MO 群との有意差は認めなかった。ATP1A2 遺伝子の SNP についての検討では、各疾患群および CTL 群においてホモ接合体の割合は各疾患群に有意差は認めず、アリル頻度についても有意差は認めなかった。

考 察

今回の遺伝子検索では、特に SCA6 は翻訳領域においてアミノ酸配列を変える可能性があること、D19S1150 は CACNA 1 A 遺伝子の intron 7 に存在し、mRNA の転写効率を変化させる可能性があることより、機能変化をきたす可能性のあるものであり注目すべきと考えるが、これらに有意な差は認めなかった。また、その他サテライトマーカー (D19S221、D1S1595、D1S1723、D1S1726) でも各疾患群と健常対照者群の間に有意差は認めなかった。しかしながら、片頭痛患者、特に遺伝性が関与する可能性が高いとされる MA において、1 番染色体、19 番染色体上に、健常対照者群と有意な差を持つハプロタイプが存在することが示唆された。日本人の通常の片頭痛患者においても CACNA 1 A 遺伝子または ATP1A2 遺伝子に関係する可能性があり、その変化は前兆のある片頭痛患者に多く見られる可能性が高いと考えられた。

結 論

慢性頭痛患者 (片頭痛患者、緊張型頭痛患者) において SCA6 の CAG リピートのリピート数、および CACNA 1 A 遺伝子上のマイクロサテライトマーカー (D19S1150、D19S221) において健常対照者群と有意な差は認めなかった。また、ATP1A2 遺伝子に関して同様にマイクロサテライトマーカー (D1S1595、D1S1723、D1S1726)、SNP を含めた検討を行ったが、健常対照者群との差は認められなかった。一方、19 番染色体および 1 番染色体におけるハプロタイプの比較では、健常対照者群と片頭痛群に有意差を認め、特に前兆のある片頭痛群において有意な特徴のあるハプロタイプの存在を認めることより、前兆のある片頭痛がこれらの遺伝子部位に関係する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は慢性頭痛患者において、19 番染色体上の CACNA1A 遺伝子の C 末端に存在する CAG リピート (SCA6) とその近傍の D19S1150、D19S221、また ATP1A2 遺伝子の SNP、および

D1S1595、D1S1723、D1S1726 についての遺伝子解析を検討したものである。その結果、各マーカーにおいては疾患群、対照者群間の差は認められなかったものの、ハプロタイプによる検討では、片頭痛群、特に前兆のある片頭痛群において対照との有意な差が得られることが判明した。本論文の内容は、片頭痛患者の遺伝的特徴を明らかにしたもので、頭痛研究の分野で明らかに学術水準を高めたものと認める。