# パーキンソン病の遺伝背景解明とその応用

神戸大学　佐竹　涉

兵庫医科大学 2016年インテンシブコースセミナー 2016.12.14

# パーキンソン病

1. 中～晩年期に発症
2. 4大症状(運動障害)

   安静時振戦・筋固縮・無動・姿勢反射障害

   非運動症状

   認知障害、うつ、自律神経症状
3. アルツハイマー病についで多い、神経変性疾患

   有病率は10万人あたり150人、全国に15万人
4. 発症様式　5-10%の症例には家族内発症あり

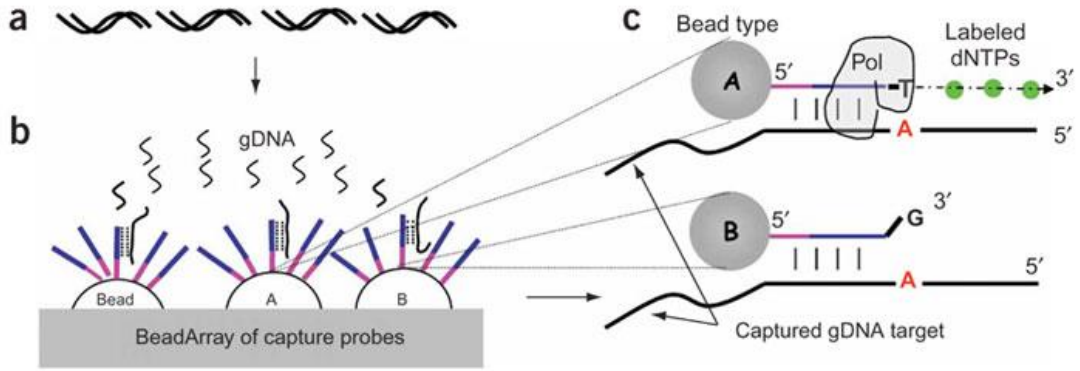
   少数のMendel遺伝（単一遺伝性）家系あり

   大多数（90-95%）は孤発性発症

# ゲノムワイド関連解析

1. 患者1,078検体、対照2,628検体をタイピング

2. 1枚のアレイに56万個のSNP型を判定するビーズを搭載



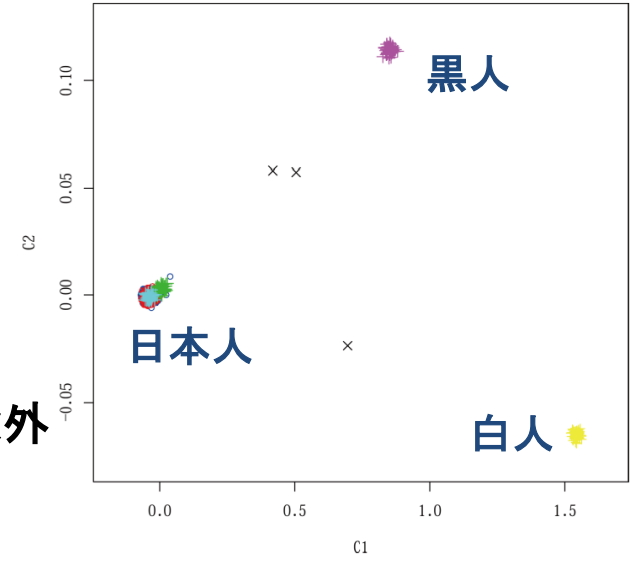


3. 厳密なQuality Control

**Sample QC**

Sample CR<0.95 (case), <0.98 (control)
かくれた血縁関係 2度近親まで
かくれた非日本人
→患者988検体、対照2,521検体を検定へ

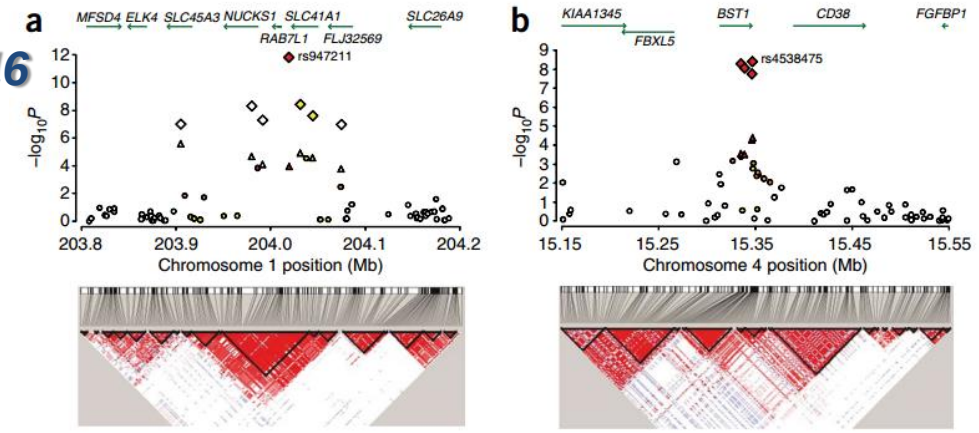
**SNP QC**; MAF <0.05, HWE-*P* <0.001, SNP CR <0.95 を除外
→435,470 SNP を検定へ



# Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease

Wataru Satake[1–3], Yuko Nakabayashi[1,2], Ikuko Mizuta[1,2], Yushi Hirota[1,2], Chiyomi Ito[1,2], Michiaki Kubo[4], Takahisa Kawaguchi[4], Tatsuhiko Tsunoda[4], Masahiko Watanabe[5], Atsushi Takeda[6], Hiroyuki Tomiyama[7], Kenji Nakashima[8], Kazuko Hasegawa[9], Fumiya Obata[10], Takeo Yoshikawa[11], Hideshi Kawakami[12], Saburo Sakoda[3], Mitsutoshi Yamamoto[13], Nobutaka Hattori[7], Miho Murata[14], Yusuke Nakamura[4,15] & Tatsushi Toda[1,2]

**PARK16**



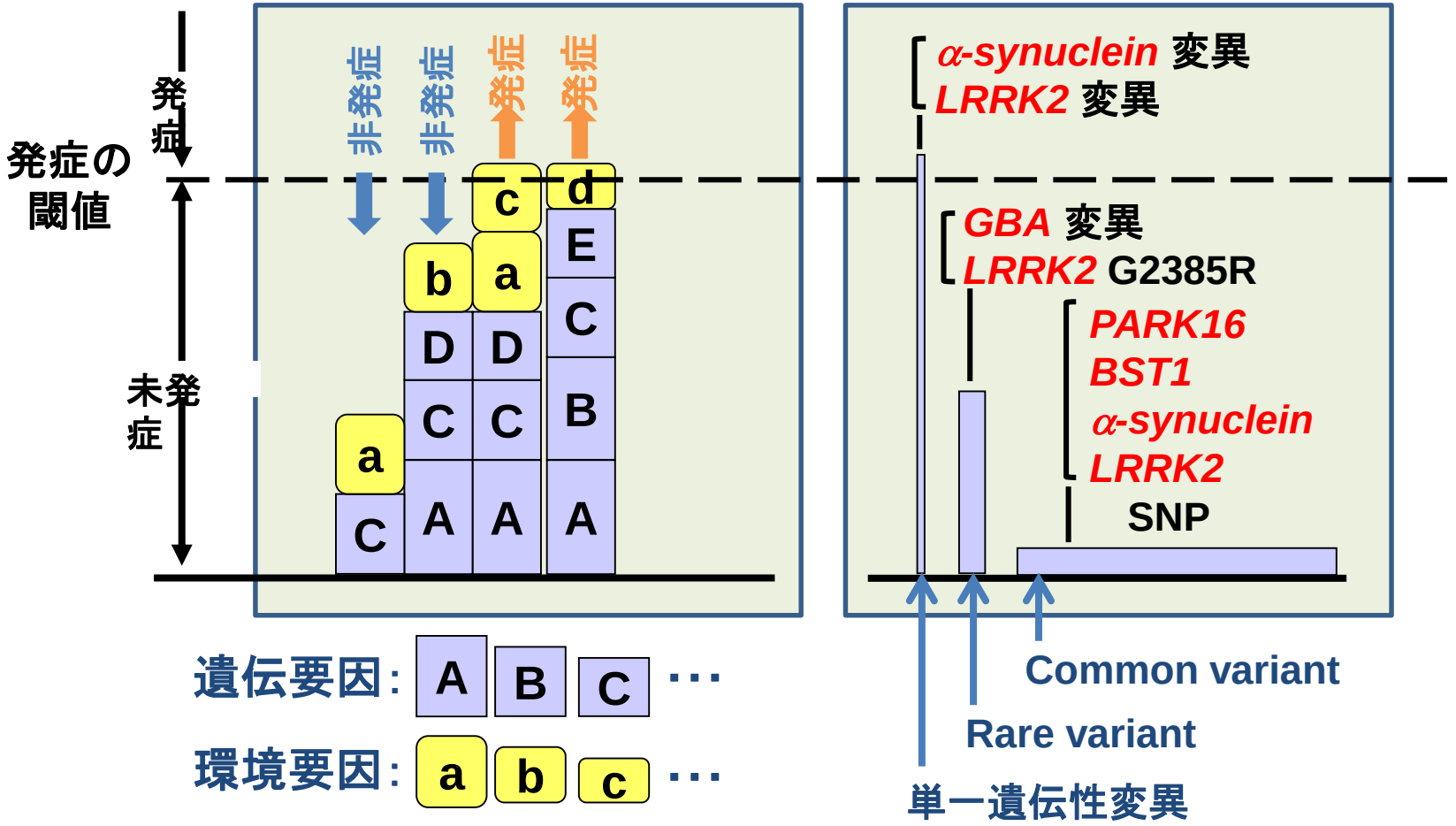

**BST1**

**α-synuclein**

**LRRK2**

***Japanese GWAS indentified 4 PD-risks (PARK16, BST1, α-synuclein and LRRK2) with genomewide significance*** **(Satake et al, *Nature Genet* 2009)**

# ＜孤発性パーキンソン病の遺伝背景＞




（左）パーキンソン病は、複数の遺伝因子と複数の環境因子の積み木の総和が, ある閾値を超えたとき発症する多遺伝性疾患.

（右）遺伝因子は, 患者内での頻度も, 発症オッズ比の強さもまちまちであり, common variantとして*PARK16*, *BST1*, *α-synuclein*, *LRRK2*, rare variantとして*GBA*変異, *LRRK2 G2385R*

さらなるパーキンソン病遺伝子の発見をめざす

50万ポイント

（1塩基多型、GWAS）

➔ 5000万ポイント

（全エクソン解読、エクソーム）

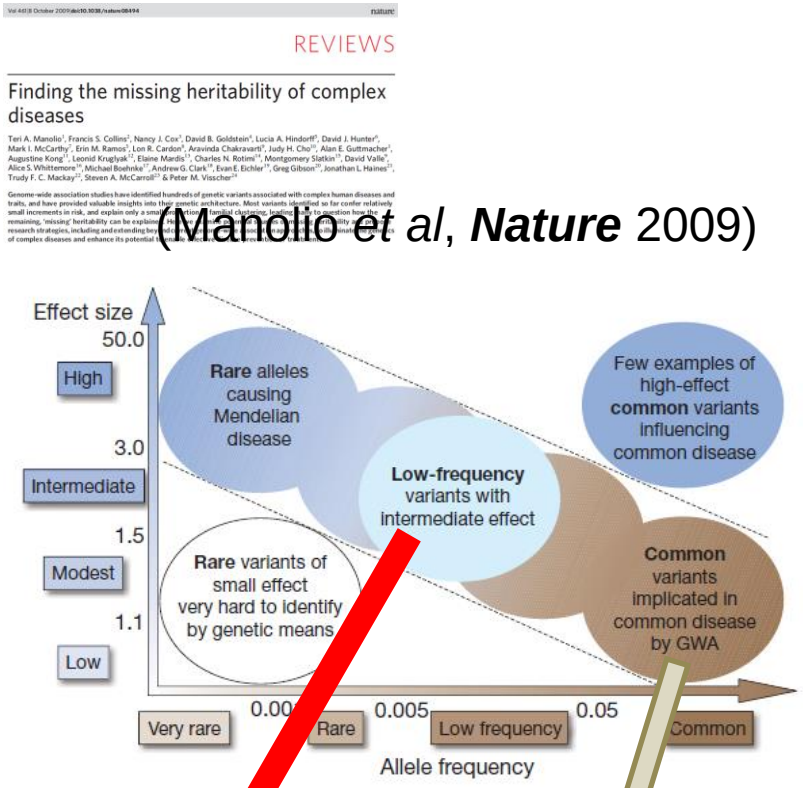
➔30億ポイント

（全ゲノム）

次世代

シークエンサー

# Whole exome sequencing using next-generation sequencer




(Manolio *et al*, ***Nature*** 2009)

**Figure 1 | Feasibility identifying genetic variants by risk allele frequency and strength of genetic effect (odds ratio).** Most emphasis and interest lies in identifying associations with characteristics shown within diagonal dotted lines. Adapted from ref. 42.

**Exome Association Study**

2nd GWAS

1. **Exon capture**
   **Sureselect 50M/V4/V5**
2. **High throughput sequencing**
   **Hiseq2000/2500**
3. **BWA Mapping**
4. **GATK Calling**