

連鎖解析

Linkage analysis

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 教授

Atsuo Taniguchi 谷口 敦夫

Key Words

痛風, 血清尿酸値, パラメトリック連鎖解析, ノンパラメトリック連鎖解析

Summary

連鎖解析はメンデル型遺伝形式をとる疾患の原因遺伝子や複雑な疾患 (complex disease) の疾患感受性遺伝子を同定する目的で用いられる。前者にはパラメトリック連鎖解析が、後者にはノンパラメトリック連鎖解析が用いられる。後者の主な手法は罹患同胞対解析 (affected sib-pair analysis) である。痛風・尿酸領域では家族性若年性高尿酸血症性腎症の原因遺伝子の同定にパラメトリック連鎖解析が重要な役割を果たした。日本ではじめて行われた連鎖解析を含む複数の連鎖解析の結果から原因遺伝子は16p11-13に存在すると推定され、その後のウロモジュリン遺伝子の発見につながった。一方、パラメトリック連鎖解析は痛風や血清尿酸値に関する遺伝要因の検索に用いられている。しかし、報告により同定された領域は異なっている。一部に、現在血清尿酸値の分散に関与することが示されている遺伝子を含む領域を同定した報告もあるが、物理的な距離はメガベース単位で離れている。パラメトリック連鎖解析は痛風や血清尿酸値に関する遺伝要因の同定には有効であったとはいえない。

はじめに

連鎖解析はメンデル型遺伝形式をとる疾患の原因遺伝子や複雑な疾患 (complex disease) の疾患感受性遺伝子を同定する目的で用いられる。ここでは、連鎖解析について簡単に触れ、次いで痛風・尿酸領域における連鎖解析の応用例を紹介する。

1 連鎖解析

2つの座位が同じ染色体上で非常に近いと、そのアレルは減数分裂時に一緒に伝達される傾向が強い。このことを連鎖といい、メンデルの独立の法則の例外である¹⁾。子に両親型 (非組み換え型) が組み換え型よりも期待以上に多いと連鎖していると考え²⁾。ゲノム全体に数百以上のマイクロサテライトマーカーを配置し、連鎖を利用して病気に関連する領域を染色体上に絞り込んでいくのが連鎖解析である³⁾。

連鎖解析にはパラメトリックとノンパラメトリックの2つの解析がある。パラメトリック連鎖解析では解析に一連のパラメータ (遺伝形式、浸透率など) を与え