

家族性自然発症性てんかん猫における分子病態学的解析
(Molecular Pathological Evaluation of Familial Spontaneous Epileptic Cats)

学位論文の内容の要旨

日本獣医生命科学大学大学院獣医生命科学研究科

獣医学専攻博士課程平成 27 年入学

湯 祥彦

(指導教授：藤田道郎)

てんかんは、反復性のてんかん発作に特徴付けられる一般的な神経疾患の一つであり、てんかん患者のうち大多数は遺伝的要因が疾患発症に関与していると考えられている。家族性自然発症性てんかん猫 (FSEC) は、猫における遺伝性てんかんが強く考えられている唯一のコロニーであり、自発性辺縁系発作および前庭刺激誘発性発作の2つの発作型を示す。しかしながら、FSECにおける遺伝的原因は未だ解明されていない。本研究では、FSECのてんかん発症に関与する遺伝学原因を明らかにすべく、病理学的検討、候補遺伝子解析、ゲノムワイド関連解析 (GWAS)、ゲノムワイド連鎖解析および全ゲノムシーケンシング (WGS) を実施することで包括的遺伝学的解析を実施した。病理学的検討では、FSECにおける海馬 CA3 領域および扁桃体中心核領域における神経細胞数の減少を認めた。さらに、FSECにおける海馬 CA4 領域におけるグリオーシスも認めた。既報の人やモデル動物におけるてんかん原因遺伝子から FSEC の候補遺伝子として考慮された LGI 遺伝子ファミリーにおける変異解析を行ったが、有意な変異を同定することはできなかった。てんかん関連座位の検出のため GWAS を実施し、すべての表現型が共通のバリエーションに起因すると仮定した場合、およびそれぞれの表現型が独立した疾患バリエーションに起因すると仮定した場合で解析した結果、それぞれ異なる座位が示唆されたものの、それらはいずれもゲノムワイドに有意ではなかった。ゲノムワイド連鎖解析においても、GWAS と同様、表現型ごとに解析を実施し、それぞれの解析パターンにおいて連鎖が示唆される複数の座位を認めた。さらに、4頭の FSECs において WGS を実施し、これまでの GWAS および連鎖解析において示唆された領域において、表現型ごとにフィルタリングを行い、猫 WGS データベースに存在しない FSECs にユニークなバリエーションの検出を実施した。てんかんに関連すると考えられるいくつかの遺伝子内にバリエーションを認めたものの、それらのほとんどは翻訳領域には位置していなかった。包括的な遺伝学的解析を実施した本研究は、FSEC のてんかん発症における遺伝学的根底を理解するための本質的要素を含むものである。本研究により、FSEC におけるてんかん発症は、遺伝学的側面においても複雑であることが示唆された。本研究で認められた複数のバリエーションは、各々は大きな影響をもたないと考えられるものの、何らかの形で FSEC におけるてんかん発症に寄与している可能性が考えられる。