

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-141	14-075	滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門
題名 (原題/訳)		
XRCC5 as a Risk Gene for Alcohol Dependence: Evidence from a Genome-Wide Gene-Set-Based Analysis and Follow-up Studies in Drosophila and Humans. アルコール依存のリスク遺伝子としての XRCC5: ゲノムワイド Gene-Set-Based 解析とショウジョウバエとヒトにおける追試からの知見		
執筆者		
Juraeva D, Treutlein J, Scholz H, Frank J, Degenhardt F, Cichon S, Ridinger M, Mattheisen M, Witt SH, Lang M, Sommer WH, Hoffmann P, Herms S, Wodarz N, Soyka M, Zill P, Maier W, Jünger E, Gaebel W, Dahmen N, Scherbaum N, Schmääl C, et al.		
掲載誌		
Neuropsychopharmacology. 2014 Jul 18. doi: 10.1038/npp.2014.178.		
キーワード		PMID
XRCC5、アルコール依存、遺伝子		25035082
要 旨		
<p>目的： 遺伝的要因は、環境要因と同様にアルコール依存症の大きな病因である。ゲノムワイド関連解析 (GWAS) により系統的に遺伝的変異を同定できるようになったが、多くの結果は多重比較の補正により見逃されている。本研究の目的は、生物学的なシステムレベルでの違いを検索することでこの問題点を回避しさらに、その結果をヒトと動物において検証することである。</p> <p>方法： ドイツの一般住民からのアルコール依存症 1,333 症例と 2,168 例の対照群からなる GWAS の Gene-set-based 解析を行い gene-sets を作成し検討した。</p> <p>結果： GWAS の Gene-set-based 解析によって 19 の独立した有意な関連を示した gene-sets が同定された。その内 5 例は異なったサンプルで再現することができた。クラスター化された gene-sets は新規あるいはすでに感受性遺伝子として同定された遺伝子であった。19 の gene-sets の中で最も頻回(6 つのセット)に登場したのが、X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 5 (XRCC5) であった。これまでのヒトや動物での研究で XRCC5 はアルコール感受性との関係が示唆されている。この遺伝子の表現型はアルコール依存症と逆相関し、おそらくアルコール依存症発症により多くの飲酒量が必要になると考えられている。本研究ではヒトと動物で XRCC5 のアルコール依存症における機能的な役割がさらに確認された。哺乳類での XRCC5 遺伝子のホモログである Ku80 の RNAi による遺伝子発現抑制変異ショウジョウバエはエタノール感受性の低下を示した。ヒトの自発的な経静脈的エタノール投与実験では、血中アルコール最大濃度は XRCC5 の遺伝子変異アレル数による用量反応関係が見られた。</p> <p>結論： この集学的研究により、アルコール依存症の新しい候補遺伝子を同定することができ、アルコール依存症で XRCC5 が果たす役割を明らかにすることができた。</p>		