

Title	Linkage and haplotype analysis of familial early-onset Alzheimer disease in Japanese population
Author(s)	紙野, 晃人
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39519
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	紙野晃人
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 12573 号
学位授与年月日	平成 8 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	Linkage and haplotype analysis of familial early-onset Alzheimer disease in Japanese population (日本人早期発症型家族性アルツハイマー病の連鎖分析とハプロタイプ解析)
論文審査委員	(主査) 教授 荻原 俊男 (副査) 教授 高井新一郎 教授 早川 徹

論文内容の要旨

【目的】

早期発症型家族性アルツハイマー病は、大脳における、老人斑、神経原線維変化、脳血管アミロイド沈着を神経病理学的特徴とする、常染色体性優性遺伝性疾患である。これらの病変は、頭頂葉、側頭葉、前頭葉の連合野及び海馬に集中して認められ、患者は記憶力障害及び失語、失行、失認等の認知障害を示す。一方、アルツハイマー型老年痴呆は、早期発症型家族性アルツハイマー病と同様の臨床病理学的特徴を示すことより、アルツハイマー型老年痴呆の発症における遺伝因子の関与が考えられている。そして、早期発症型家族性アルツハイマー病の発症原因遺伝子解明が、アルツハイマー型老年痴呆の発症機構の解明に有用であると考えられる。しかし、家族性アルツハイマー病には遺伝的異質性が存在し、その原因遺伝子座位は単一ではない。例えば、A4/ β アミロイド前駆体蛋白遺伝子(A₄PP)遺伝子の変異は、一部の家系に認められるに過ぎない。本研究では、A₄PP遺伝子に変異を認めない、日本人早期発症型家族性アルツハイマー病家系の原因遺伝子座位の検討をおこなった。

【方法】

1) 早期発症型アルツハイマー病11家系63人を対象とした。患者の平均発症年齢は、 43.3 ± 4.0 歳であった。コントロールは、患者家族の正常婚姻者10人を含む、血縁関係の無い正常人50人を用いた。DNAは、末梢血白血球あるいは病理組織のパラフィン切片より、フェノール/クロロホルム法にて抽出した。

2) 解析をおこなったDNAマーカーは、第21染色体長腕のA4/ β アミロイド前駆体遺伝子座位より約1センチモルガン離れて位置するD21S210と、第14染色体長腕(14q24.3)のAD3座位に位置するD14S53、D14S76、D14S43、D14S71及びD14S77の合計6種である。各々のマーカーにおける遺伝子型は、³²Pにて末端ラベルされたプライマーを用いたPCRにてDNAを増幅し、変性ポリアクリルアミドシーケンシングゲルにて電気泳動をおこなった後、オートラジオグラフィーにより決定した。

3) 連鎖分析はインフォーマティブである8家系を対象とした。年齢別浸透率は、各家系別に13段階に分類した。ロッド値の計算はLINKAGE PACKAGE ver. 5.1のMLINK、LODSCOREのプログラムを用い、染色体性優性遺伝形式、組換え率は男女差無しとした。11家系における伝達不平衡及び連鎖不平衡の検定は、 χ^2 検定にておこなった。また、D14S43における遺伝子型により家系を分類し、ANOVAにより平均発症年齢との関係を検討した。

【成績】

1) D21S210にて5家系に組換えを認め、連鎖分析により、A4/ β アミロイド前駆体遺伝子座位との連鎖が否定された。一方、第14染色体においては、D14S43及びD14S77にて組換えは認められず、D14S77にて最大ロッド値3.45 ($\theta=0.00$)と連鎖が認められた。従って、日本人早期発症型家族性アルツハイマー病の主要な原因遺伝子座位は14q24.3に位置することが示唆された。

2) 全患者における遺伝子型とコントロールの遺伝子型の比較による伝達不平衡の検討により、D14S43 ($p=0.0001$), D14S71 ($p=0.02$)において有意差を認めた。さらに、各家系における発症との連鎖を示すハプロタイプを決定し、関連解析をおこなった結果、D14S43において有意な関連を認めた ($p<0.05$)。このことは患者集団の偏りあるいは連鎖不平衡の存在を示唆している。一方、発症との連鎖を示すD14S43の遺伝子型は、発症年齢との有意な相関を示し ($p<0.05$)、連鎖不平衡の存在を支持した。一般的に、連鎖不平衡は約1~2センチモルガンの領域で認められることから、早期発症型家族性アルツハイマー病の原因遺伝子はD14S43を中心とする約2センチモルガンの領域に位置していると考えられた。

【総括】

日本人早期発症型家族性アルツハイマー病の連鎖分析、関連解析をおこなった。その原因遺伝子座位は、連鎖分析により第14染色体長腕に位置することが示唆され、関連解析によりD14S43に近接していることが示された。このことは、D14S43における発症との連鎖を示す遺伝子型と、発症年齢との間に有意な相関を認めたことにより、支持された。

論文審査の結果の要旨

アルツハイマー型痴呆は、その発症のメカニズムは未だ明らかにされていないが、疫学的研究により遺伝因子の関与が支持されている。アルツハイマー型痴呆の中で、早期発症型家族性アルツハイマー病は常染色体性優性遺伝を示し、その原因遺伝子座位は単一ではない。この疾患の原因遺伝子の単離は、遺伝子診断のみならず、発症機構の解明、モデル動物の作成、さらに治療薬の開発に寄与すると期待されている。

本研究は、日本人早期発症型家族性アルツハイマー病の原因遺伝子座位を解析したもので、連鎖分析及び伝達不平衡 (transmission disequilibrium test: TDT) により、その主要な座位が第14染色体の長腕 (14q24.3) に位置していることを明らかにしている。さらに、連鎖不平衡の有無及び発症年齢の分布から、その遺伝子はD14S43の近傍に位置することを示している。本研究の結果は、アルツハイマー型痴呆患者における遺伝子解析の根拠を与えるものであり、また原因遺伝子の検索にも極めて重要な情報を与えている。従って、本研究は学位の授与に値すると考えられる。