The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	α1-Antichymotrypsin as a Risk Modifier for Late Onset Alzheimer's Disease in Japanese Apolipoprotein E ε4 Allele Carriers
Author(s)	吉岩, あおい
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40897
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【 76 】

氏　　名	吉岩（よしいわ）　あおい
博士の専攻分野の名称	博　　士（医　　学）
学位記番号	第　13509　号
学位授与年月日	平成10年1月7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	α1-Antichymotrypsin as a Risk Modifier for Late Onset Alzheimer's Disease in Japanese Apolipoprotein E ε4 Allele Carriers （日本人のアポリポ蛋白Eのε4対立遺伝子の保持者にとって，α1アンチキモトリプシンは晩期発症型アルツハイマー病発症の修飾危険因子となる）
論文審査委員	（主査） 教授　荻原　俊男 （副査） 教授　武田　雅俊　　教授　網野　信行

論文内容の要旨

【目的】

アルツハイマー病(以下，AD)の発症には，遺伝因子と環境因子が複雑に関与している。早期発症型家族性ADは，単一遺伝子の変異によって発症するが，晩期発症型家族性ADや孤発性ADの発症には，複数の遺伝子の変異が関与していると考えられる。最近，白人のAD患者において，α1-アンチキモトリプシン（以下，ACT）遺伝子とAD発症との関連が報告された。今回，日本人の晩期発症型孤発性ADの発症とアポリポ蛋白E(以下，APOE)，及びACTとの関連について検討した。

【方法】

AD患者は，NINCDS-ADRDA（National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association）が作成した診断基準によって診断した。発症年齢が65歳以上のprobable晩期発症型AD（以下，LOAD）139例（平均発症齢74.2±7.1歳，65-94歳）と，年齢を一致させた健常対照群250例（平均年齢79.8±7.9歳，65-101歳）を対象とした。末梢血白血球より抽出した高分子量DNAを用い，PCRにより特定の遺伝子領域を増幅し，制限酵素による消化で多型を検出した。APOEのPCR産物を制限酵素HhaIで消化し，出現したバンドのパターンを解析することにより，ACTのPCR産物を制限酵素BstNIにより消化し，遺伝子型を決定した。得られた結果に関しては，APOEとACTの対立遺伝子頻度を患者群と対照群を比較検討した。さらに，APOE4を保持するか否かで患者群と対照群を分け，ACT対立遺伝子頻度を両群で比較した。統計学的計算はχ^2検定を用いた。

【成績】

1）APOEの遺伝子型

解析したAPOEの遺伝子型の頻度（%）は，LOAD群と対照群の順に，ε2/ε2（0.0；0.4），ε2/ε3（5.0；11.6），ε2/ε4（0.7；1.6），ε3/ε3（43.2；76.4），ε3/ε4（43.9；8.0），ε4/ε4（7.2；2.0）であり，対立遺伝子ε4の頻度（%）は，19.5；6.8($p<1.0\times10^{-10}$)となった。この結果は，これまでの報告と一致した。いわゆる多因子疾患のcase-control

study で，地域を変えても，このように強い相関を認めた遺伝子多型は，これまで報告されていない。したがって，対立遺伝子 ε4は，発症の強い危険因子と考えられた。

2） ACT の遺伝子多型

ACT の遺伝子多型は，ACT 蛋白のシグナルペプチド領域にあり，Ala（A）-Thr（T）の塩基置換を伴う遺伝子多型である。PCR 産物を BstNI により消化すると，対立遺伝子 A は84bp と33bp に，対立遺伝子 T は117bp のバンドが出現する。白人では，対照群の対立遺伝子 A の頻度は，50.8%であると報告されている（Kamboh et al, Nature Genet. 10：486-488, 1995）。今回の日本人を対象とした解析の結果では，対照群の対立遺伝子 A の頻度は36.8%であり，白人に比し対立遺伝子 A の頻度が，有意に低かった（$p<0.001$）。この傾向は，LOAD 群でも認められた。

LOAD 群と対照群では，対立遺伝子 A の遺伝子頻度（%）は48.6；36.8（$p=0.001$）であり，有意差を認めた。APOE4（＝対立遺伝子 ε4）をもつものの対立遺伝子 A の頻度は（52.8；17.2%，$p<1.0\times10^{-5}$），APOE4 を有さないもの（44.0；39.4%，n.s.）であった。そこで odds 比（相対リスク）を比較すると，ACT-A（＋）/APOE4（＋）と ACT（－）/APOE4（－）で，それぞれ21.1（99% CI7.2-62.1，$p<1.0\times10^{-10}$），3.2（99% CI 1.1-9.3，$p=0.004$）であり，APOE4 有する者のうち，対立遺伝子 A を有するものは，有さない者に比し，odds 比が 6 倍以上上昇した。

脳脊髄液中の ACT は，炎症や悪性腫瘍により上昇するが，年齢により左右されない点で AD の生物学的診断マーカーとして注目されてきた。また，ACT は，APOE と同様，老人斑を構成する蛋白である。ACT が，APOE と相互作用をして，AD の発症に大きく関与している可能性が大であると考えられた。

【総括】

日本人の孤発性 LOAD では，APOE の対立遺伝子 ε4 が発症の危険因子であることを再確認したが，ACT-対立遺伝子 A が，APOE との相互作用により発症に寄与していることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は，アルツハイマー病の発症と遺伝的危険因子を探索することを目的として，アポリポ蛋白 E（APOE），および α1-アンチキモトリプシン（ACT）との遺伝子多型を用いて，健常人と晩期発症型孤発性アルツハイマー病（LOAD）患者群間の遺伝子型/対立遺伝子頻度を比較するケース・コントロールスタディを行い，両遺伝子の関連の有無を検討した。

APOE 遺伝子の多型では ε4 が，ACT のシグナルペプチド領域のアラニン（A）からスレオニン（T）の塩基置換を伴う多型では対立遺伝子 A の頻度が LOAD において高く，有意差を認めた。ACT-A と APOE-ε4 対立遺伝子のオッズ比は，対立遺伝子 A と ε4 の両者をもつものでは21.1となり，ε4 をもつもののうち，対立遺伝子 A をもつものではもたないものに比し，オッズ比が 6 倍以上，上昇した。

ACT は，LOAD の血中・髄液中で増加しており，セリンプロテアーゼ阻害作用を有する急性期蛋白であるが，β アミロイドと凝集物を形成し老人斑への沈着を促進していることが，免疫組織化学的に証明されいる。ACT そのものの働きは，蛋白分解酵素の働きを抑制するために，APP から，β アミロイドの生成の際のプロセッシングの異常を引き起こし，APOE とともに，β アミロイドの蓄積を促進し，老人斑を形成すると考えられる。

以上より，日本人の LOAD では，APOE の対立遺伝子 ε4が，発症の危険因子であることを確認し，ACT の対立遺伝子 A が，APOE との相互作用により発症に寄与していることを示唆し，今後の AD 発症原因の探究に向けひとつの視点を提示したものである。よって，本研究は学位の授与に値すると考える。