



Title	T/G polymorphism at intron 9 of presenilin 1 gene is associated with, but not responsible for sporadic late-onset Alzheimer's disease in Japanese population
Author(s)	上田, 由美子
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41230
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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

氏 名 上 田 由 美 子

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 第 1 4 2 5 6 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 11 年 2 月 12 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 T/G polymorphism at intron 9 of presenilin 1 gene is associated with, but not responsible for sporadic late-onset Alzheimer's disease in Japanese population
(プレセニリン 1 遺伝子の第 9 イントロン上の T/G 多型は日本人の晩期発症型孤発性アルツハイマー病と関連しているが、原因遺伝子ではない)

論 文 審 査 委 員 (主査)
教 授 荻原 俊男
(副査)
教 授 宮崎 純一 教 授 武田 雅俊

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

アルツハイマー病 (以下, AD) は, 進行性の記憶認知障害を示す疾患である。早期発症型家族性 AD は常染色体優性遺伝形式で発症することが知られている。その大多数の家系では, プレセニリン 1 (以下, PS-1) 遺伝子の翻訳領域に突然変異が検出されており, 我々も日本人家系において新しい変異を報告している。一方, すでに APOE- ϵ 4 対立遺伝子が, 晩期発症型 AD の強い危険因子であることが報告されている。今回, 孤発性 AD (以下, 早期発症型を EOAD 晩期発症型を, LOAD) のさらなる遺伝的危険因子を検討するため, PS-1 遺伝子の第 9 イントロンの多型及びその近傍に位置する 2 つの座位 FOS, D14S43 の多型と, 孤発性 AD との関連を検討した。

【方法】

EOAD 患者 57 例 (平均発症年齢 58.9 ± 4.9 歳, 47-64 歳), LOAD 患者 100 例 (平均発症年齢 79.3 ± 7.0 歳, 66-98 歳) と, 年齢を一致させた健常対照群 (早期 100 例, 平均年齢 57.2 ± 4.0 歳, 52-65 歳, 晩期 229 例, 平均年齢 81.1 ± 7.7 歳, 66-101 歳) を対象として解析した。AD 患者は, NINSDS-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。

PS-1 遺伝子の第 9 イントロン上の多型は末梢血白血球より抽出した DNA をミスマッチ PCR により増幅し, 制限酵素 BamHI による切断部位の有無を見ることにより解析した。FOS 遺伝子の第 2 イントロン上の 1 塩基多型 (T, C) は DNA をミスマッチ PCR により増幅し, 制限酵素 StyI による切断部位の有無を見ることにより解析した。D14S43 の多型の解析はローダミン標識プライマーを用いた PCR を行い, 蛍光イメージアナライザー FMBIO にて PCR 産物内部の CA リピートの繰返し数を解析することにより行った。

【成績】

1. PS-1 遺伝子多型

EOAD の患者群では対立遺伝子 T が 73.5%, G が 26.5%, その健常対照群では対立遺伝子 T が 70.2%, G が 29.8% で有意差は認められなかった。同様に LOAD の患者群では対立遺伝子 T が 62.0%, G が 38.0%, その健常対照群では対立遺伝子 T が 68.3%, G が 31.7% で有意差は認められなかった。

LOAD の患者群において, APOE- ϵ 4 の有無で 2 群に分けて比較した場合, APOE- ϵ 4 を有さない群において LOAD 患者で健常対照群に比べ対立遺伝子 G が多く有意な関連が示唆された ($p=0.016$)。

2. FOS 遺伝子多型

EOAD の患者群では対立遺伝子 A (T) が 89.5%, B (C) が 10.5%, 健常対照群では対立遺伝子 A が 89.7%, B が 10.3% で有意差は認められなかった。

同様に LOAD の患者群では対立遺伝子 A が 90.0%, B が 10.0%, 健常対照群では対立遺伝子 A が 89.8%, B が 10.2% で有意差は認められなかった。APOE- ϵ 4 の有無で 2 群に分けて比較した場合でも, 有意差は認められなかった。

3. D14S43 遺伝子多型

EOAD 患者, LOAD 患者とその健常対照群とも対立遺伝子 6 (187 bp) の頻度が最も高く, また, 対立遺伝子 6 とその他の対立遺伝子の 2 群にまとめて χ^2 検定を行った結果, EOAD, LOAD 共, 有意差は認められなかった。APOE- ϵ 4 の有無で 2 群に分けて比較した場合でも, 有意差は認められなかった。

【総括】

1. PS-1 遺伝子の第 9 イントロン上の対立遺伝子 G は APOE- ϵ 4 を持たない LOAD の群において有意に高頻度を示した。

2. その前後の遺伝子マーカー FOS, D14S43 多型には有意差は見られなかった。

【結語】

PS-1 遺伝子の第 9 イントロン上の対立遺伝子 G は, 晩期発症型孤発性アルツハイマー病の, APOE- ϵ 4 とは独立した危険因子であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

早期発症型家族性アルツハイマー病の原因遺伝子として, アミロイド β 前駆体蛋白遺伝子, プレセニリン 1 遺伝子, プレセニリン 2 遺伝子が明らかにされている。一方, 晩期発症型アルツハイマー病に関しては, アポリポ蛋白 E- ϵ 4 対立遺伝子が強い危険因子であることが明らかにされているが, その他の因子については明らかな結論は得られていない。

本研究では晩期発症型アルツハイマー病のさらなる危険因子を検討するため, プレセニリン 1 遺伝子の第 9 イントロンの T/G 多型を解析した。その結果, この多型とアポリポ蛋白 E- ϵ 4 を持たない晩期発症型孤発性アルツハイマー病との関連が認められ, プレセニリン 1 遺伝子, あるいはその近傍に晩期発症型孤発性アルツハイマー病のアポリポ蛋白 E- ϵ 4 とは独立した危険因子の存在が示された。

この研究成果はプレセニリン 1 遺伝子多型が晩期発症型孤発性アルツハイマー病の遺伝子診断に有効であることを示しており, 本研究は学位の授与に値すると考える。