The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

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、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

【 98 】

氏　　名	上田　由美子（うえだ　ゆみこ）
博士の専攻分野の名称	博　　士（医　　学）
学位記番号	第　14256　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-ε4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（平均発症齢58.9±4.9歳，47-64歳），LOAD患者100例（平均発症齢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リピートの繰り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-ε4 の有無で 2 群に分けて比較した場合，APOE-ε4 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-ε4 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-ε4 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-ε4 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-ε4 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-ε4 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-ε4 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-ε4 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。