



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	
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 多型は日本人の晚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、晚期発症型 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、晚期発症型を、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、晚期 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 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- 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、晚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、晚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。

本研究では晚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 を持たない晚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晚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 遺伝子多型が晚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。