



Title	Low density lipoprotein receptor-related protein gene polymorphisms and risk for late-onset Alzheimer's disease in a Japanese population
Author(s)	畑中, 康子
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43267
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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >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

氏 名	はた なか やす こ 畑 中 康 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 6 6 6 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 14 年 3 月 8 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	Low density lipoprotein receptor-related protein gene polymorphisms and risk for late-onset Alzheimer's disease in a Japanese population. 日本人における LDL 受容体関連蛋白遺伝子の多型と晩期発症型アルツハイマー病のリスクとの関連について
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 荻原 俊男 (副査) 教 授 武田 雅俊 教 授 金田 安史

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

Alzheimer 病は、高齢者における進行性認知機能障害の原因のひとつであり、APOE の $\epsilon 4$ 遺伝子 (APOE- $\epsilon 4$) は、最も大きな risk factor として知られている。LDL receptor-related protein (LRP) は、多数の ligand を、含み、脳では ApoE の主要な receptor として機能している。また、Alzheimer 病患者の脳の老人斑に局在し、Alzheimer 病のリスクを修飾している可能性が考えられる。

本研究では、LRP 遺伝子 5' 領域と exon3 における遺伝子多型が Alzheimer 病に与える遺伝的影響を評価するため、日本人患者群とコントロール群の遺伝子解析を行った。また、APOE に関連したリスクの修飾を調べるために、APOE- $\epsilon 4$ carrier と non-APOE- $\epsilon 4$ carrier に分け、各々頻度を比較した。また、多型が発病年齢に与える影響も検討した。

【方法ならびに成績】

1) 対象および方法

The National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRD) の診断基準に基づき、日本人100人 (男性32人、女性68人) が、Alzheimer 病と診断された。発病平均年齢は、76.6才 (S. D., 7.4才; 65-98才) であった。Age match したコントロール群は246人、平均年齢79.7才 (S. D., 8.0才; 62-101才) であった。

LRP5' 領域の遺伝子多型を解析するために、rodamine でラベルした primer を用いて polymerase chain reaction (PCR) を行った。LRP exon3 の多型 (C766T) は、PCR-RFLP を用いて解析を行った。

2) 成績

LRP 遺伝子 5' 領域においては、91bp と 87bp の 2 つの対立遺伝子を認めた。genotype, allele 頻度共に患者群とコントロール群の間で有意な差を認めなかった。(genotype frequency, $\chi^2 = 1.38$, $p = 0.50$; allele frequency, $\chi^2 = 0.94$, $p = 0.33$)

exon3 の多型に関しては、患者群で T allele が少ない傾向があったが、genotype 頻度でも、allele 頻度でも患者群とコントロール群の間で有意な差を認めなかった。(genotype frequency, $\chi^2 = 0.50$, $p = 0.78$; allele frequency, $\chi^2 = 0.19$, $p = 0.66$)。

Exon3 の多型に関してサンプルを APOE- ϵ 4 carrier と non-APOE- ϵ 4 carrier に分けると、APOE- ϵ 4 carrier で患者群がコントロール群より、T allele の頻度が僅かではあるが有意に低かった。(p=0.022) しかし、5' 領域の多型では何ら有意な相関を認めず、APOE- ϵ 4 と 5' 領域の多型の間には相互の影響を認めなかった。Exon3 の多型では、CC genotype の頻度は、患者群がコントロール群と比べ、より高かった。(p=0.016)

Exon3 の多型の T allele を持つ患者は、CC genotype の患者と比べ発病年齢が有意に高かった。(p=0.03) この傾向は、non-APOE- ϵ 4 carrier でより顕著であった。(p=0.008)

【総括】

本研究では、LRP5' 領域の多型は Alzheimer 病と直接は相関を認めず、APOE- ϵ 4 の risk を修飾することもなかったことより、5' 領域の多型は、Alzheimer 病の発病に寄与していないと結論した。

これに対して exon3 の多型に関しては、本研究によって、APOE- ϵ 4 を持つ患者群との間に強くはないが有意な相関を認めたことから、Alzheimer 病の発病に関連している可能性があることが明らかになった。

LRP は神経細胞の lipid homeostasis に関与しており、Alzheimer 病発病の lipid homeostasis において重要な役割を果たしている可能性があり、ApoE と LRP が Alzheimer 病の発病に寄与している可能性を示唆している。

論文審査の結果の要旨

晩期発症型アルツハイマー病の原因に APOE- ϵ 4 が関与することが報告されているが、その詳細は不明である。LDL receptor-related protein (LRP) は、APOE や amyloid precursor protein (APP) の受容体であり APOE を介した amyloid β のクリアランスや APP の産生機構に関与する可能性が報告されている。本研究は、日本人晩期発症型アルツハイマー病の発症機構に LRP が関与するか否かを明らかにする目的で、LRP 遺伝子 5'、領域と exon3 における遺伝子多型において発症頻度および発症年齢に及ぼす可能性を APOE- ϵ 4 との関係に注目して検討した。対象は、NINCDS-ADRDA の診断基準に基づき、アルツハイマー病と診断された日本人100人と、age match したコントロール群246人について検討を行った。LRP5'、領域の遺伝子多型および、exon3 の多型を PCR-RFLP を用いて解析を行った。LRP 遺伝子 5' 領域では、91bp と 87bp の 2 つの対立遺伝子を認めたが、genotype、allele 共に患者群とコントロール群の間で有意な差を認めなかった。Exon3 の多型に関しては、患者群で T allele が少ない傾向があったが、genotype でも allele でも患者群とコントロール群の間で有意な差を認めなかった。次に、APOE- ϵ 4 carrier と non-carrier に分けて解析すると、5' 領域の多型では APOE- ϵ 4 と 5' 領域の多型の間には相互の影響を認めなかったが、exon3 の多型では、carrier で患者群がコントロール群より、T allele の頻度が有意に低かった (p=0.022)。また、CC genotype は、患者群がコントロール群と比べより高かった (p=0.016)。さらに、発症年齢についてみると、exon3 の T allele を持つ患者は、CC genotype の患者と比べ発病年齢が有意に高く、この傾向は、non-carrier でより顕著であった (p=0.008)。以上より、LRP5' 領域の多型はアルツハイマー病の発病に寄与しないが、exon3 の多型に関しては、APOE- ϵ 4 を持つ患者群との間に有意な相関を認めたことから、アルツハイマー病の発病に関連していることが明らかになった。すなわち、本研究は、LRP 遺伝子の遺伝子多型がアルツハイマー病発病に対する APOE- ϵ 4 のリスクを修飾し発病に寄与している可能性を日本人において初めて明らかにしたものであり、学位の授与に値すると考えられる。