



Title	The DYRK1A gene, encoded in chromosome 21 Down syndrome critical region, bridges between $\beta$ -amyloid production and tau phosphorylation in Alzheimer disease
Author(s)	木村, 亮
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/47532">https://hdl.handle.net/11094/47532</a>
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=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>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	木村 亮
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第21001号
学位授与年月日	平成19年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科未来医療開発専攻
学位論文名	The DYRK1A gene, encoded in chromosome 21 Down syndrome critical region, bridges between $\beta$ -amyloid production and tau phosphorylation in Alzheimer disease (第21番染色体DSCRに位置するDYRK1A遺伝子はアルツハイマー病でのアミロイド産生とタウリン酸化とに介在する)
論文審査委員	(主査) 教授 武田 雅俊  (副査) 教授 遠山 正彌 教授 萩原 俊男

## 論文内容の要旨

## 〔目的〕

第21番染色体の異常により生じるダウン症候群は、アルツハイマー病を発症しやすいことが知られている。今回、第21番染色体におけるアルツハイマー病の発症関連遺伝子を検索・同定、さらに機能解析を行うことにより、得られた発症関連遺伝子がアルツハイマー病発症にどのように関与しているのかを検討した。

## 〔方法ならびに成績〕

高齢発症型アルツハイマー病患者374名、一般集団由来の非認知症健常者375名を用い、SNPをマーカーとして第21番染色体のゲノムスキャンを行った。33Mb領域に対し、417のSNPマーカーによるスキャンにて、22マーカーでアリル頻度あるいはゲノタイプ頻度に有意な関連が認められた( $P<0.05$ )。年齢、性別、APO- $\epsilon$ 4量とのロジスティック解析では17マーカーで有意な関連が認められ、そのうち8マーカーは、SAMSNI、PRSS7、NCAM2、RUNX1、DYRK1A、KCNJ6の各遺伝子に位置していた。

DYRK1A遺伝子はダウン症候群責任領域(DSCR)に位置し、ロジスティック解析において最も有意な関連が認められ( $P=0.001$ 、オッズ比=2.99)、定量PCR法を用いてmRNA発現レベルの解析を行ったところ、アルツハイマー病脳組織では対照群に比べ、DYRK1AのmRNA発現が有意に上昇していた( $P<0.01$ )。また、9ヶ月齢のADモデルマウス脳組織においてもDYRK1AのmRNA発現が対照群に比べ、有意に上昇していた。用いた9ヶ月齢のADモデルマウスは対照群に比べ、有意にA $\beta$ 量が増加していた。これらの結果から、DYRK1Aの発現にA $\beta$ が関与していると考え、培養神経細胞(SH-SY5Y)にA $\beta$ を添加した実験を行ったところ、DYRK1AのmRNA発現の上昇が確認された。

DYRK1Aは多くの基質をリン酸化することが報告されている。DYRK1Aとtauリン酸化との関係を検討するため、tauを過剰に発現させた細胞(HEK293T)にDYRK1A遺伝子を導入したところ、tauのThr212部位に過剰なリン酸化が認められた。

## [ 総括 ]

第 21 番染色体におけるアルツハイマー病の発症関連遺伝子を検索したところ、ダウン症候群責任領域に位置する *DYRK1A* 遺伝子が同定された。*DYRK1A* 遺伝子は A $\beta$  によって発現上昇し、それに伴い tau をリン酸化することが明らかになった。本研究の結果は、*DYRK1A* 遺伝子がアルツハイマー病において、A $\beta$  産生と tau リン酸化をつなぐ介在分子である可能性を示唆している。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、第 21 番染色体におけるアルツハイマー病の発症関連遺伝子を検索することを目的として、高齢発症型アルツハイマー病患者 374 名、一般集団由来の非認知症健常者 375 名を用い、SNP を用いてゲノムスキャンを行った。33Mb 領域に対し 417 の SNP マーカーによるスキャンにて、22 マーカーでアリル頻度、あるいはゲノタイプ頻度に有意な関連が認められた ( $P < 0.05$ )。年齢、性別、APOE- $\varepsilon$  4 量とのロジスティック解析では 17 マーカーで有意な関連が認められ、そのうち 8 マーカーは、*SAMSN1*、*PRSS7*、*NCAM2*、*RUNX1*、*DYRK1A*、*KCNJ6* の各遺伝子と関連していた。

*DYRK1A* 遺伝子はダウン症候群責任領域に位置し、ロジスティック解析において最も有意な関連が認められた ( $P = 0.001$ 、O.R.=2.99)。アルツハイマー脳組織では *DYRK1A* mRNA の発現が対照群に比べ有意に上昇していた ( $P < 0.01$ )。また 9 ケ月齢の AD モデルマウス脳組織においても *DYRK1A* mRNA の発現が対照群に比べ、有意に上昇していた。培養神経細胞を用いた実験では、A $\beta$  の添加により *DYRK1A* mRNA 発現の上昇が認められた。一方、tau 過剰発現細胞に *DYRK1A* 遺伝子を導入した際、tau の Thr212 部位に過剰なリン酸化が認められた。

本研究の結果は、21 番染色体のダウン症候群責任領域にある、*DYRK1A* 遺伝子がアルツハイマー病の発症関連遺伝子であることを強く示唆している。組織および細胞レベルでは、*DYRK1A* 遺伝子が A $\beta$  によって発現が上昇すること、また *DYRK1A* 過剰発現により tau のリン酸化が促されることを示していた。このことは *DYRK1A* 遺伝子が、アルツハイマー病において、A $\beta$  産生と tau リン酸化をつなぐ介在分子である可能性を示唆しており、アルツハイマー病の発症機序を解明する上で重要な知見と思われるため、博士（医学）の学位授与に値する。