



Title	The DYRK1A gene, encoded in chromosome 21 Down syndrome critical region, bridges between β -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	https://hdl.handle.net/11094/47532
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 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 <i>DYRK1A</i> gene, encoded in chromosome 21 Down syndrome critical region, bridges between β -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 荻原 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- ϵ 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 β 量が増加していた。これらの結果から、*DYRK1A* の発現に A β が関与していると考え、培養神経細胞 (SH-SY5Y) に A β 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 τ 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 τ 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- ϵ 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 ヶ月齢の 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、 τ 過剰発現細胞に *DYRK1A* 遺伝子を導入した際、 τ 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 τ 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 τ 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。