



Title	KIBRA Genetic Polymorphism Influence Episodic Memory in Alzheimer's Disease, but Does Not Show Association with Disease in a Japanese Cohort
Author(s)	林, 紀行
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/58168">https://hdl.handle.net/11094/58168</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="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">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	林 紀行
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学 位 記 番 号	第 24401 号
学位授与年月日	平成23年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学 位 論 文 名	KIBRA Genetic Polymorphism Influences Episodic Memory in Alzheimer's Disease, but Does Not Show Association with Disease in a Japanese Cohort (アルツハイマー病の日本人においてKIBRA遺伝子の遺伝子多型はエピソード記憶に影響を及ぼすが、病気の有病率には関連を示さない)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 武田 雅俊 (副査) 教授 楽木 宏実 教授 磯 博康

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

KIBRA遺伝子SNP rs17070145のC allele（以後KIBRA C）が健常人においてエピソード記憶の低下と関連があることが知られており、最近ケースコントロールスタディでアルツハイマー型認知症（AD）のリスクとなるとの報告があった。ADは記憶障害から始まることが多い、特に日常記憶障害で気付かれることが多い。日本人のADにおいてもKIBRA Cがリスクとなりうるのか、またADの日常記憶障害とKIBRA Cは関連があるのかを今回検討した。

#### 〔方法ならびに成績〕

当院受診AD患者346例と地域認知機能正常高齢者375例のKIBRA遺伝子採血を施行し、フィッシャー正確検定を用いてKIBRA遺伝子のADに対するリスク評価を行ったところ、日本人においてKIBRA SNP (rs17070145) はADのリスクとは認められなかった（オッズ比1.10、95%信頼区間0.92-1.30）。メタ解析においても明らかなリスクとは認められなかつたがスペイン人において年を取るほどリスクでなくなる傾向が認められた。これは早くに診断され、死亡にて脱落する時などに認められる傾向である。

リーパーミード行動記憶検査（RBMT）を施行した当院精神科認知症外来受診の初発AD患者のうち遺伝子採血を施行した32例において、KIBRA Cなし群（TT genotype）20例と、KIBRA Cあり群12例（CT:11例、CC:1例）の2群に分けて、RBMTのスクリーニング点、標準プロファイル点をunpaired T testで有意差検定したところKIBRA Cあり群はKIBRA Cなし群に比べ有意にRBMT scoreの低下が認められた（Total profile score: 2.17 vs 4.26、P=0.042、Total screening score: 0.10 vs 0.93、P<0.001）。次に背景因子の調整のため、年齢、性別、教育年数、CDR（臨床的認知症尺度）、ADAS（アルツハイマー病評価尺度）合計得点、MMSE（ミニメンタル評価尺度）合計得点、APOE 4（ADのリスクSNP）の有無、初めて病的物忘れが他覚された年齢を共変数としてAkaike Information Criteriaを用いて変数選択し、ANCOVA解析を行った。背景因子の調整の有無に関わらず、KIBRA Cあり群はKIBRA Cなし群に比べ有意なRBMT scoreの低下が

認められた (Total profile score : 1.88 vs 4.22、P=0.012、Total screening score : 0.05 vs 0.93、P<0.001)。

背景因子としてKIBRA Cなし群(TT)の方が病的物忘れの初発が遅延する傾向が見られる (69.3 ± 9.7 vs 63.8 ± 8.3、P=0.10) も、そこから診断までの時間は有意に短かった (2.55±0.45 vs 4.67±0.35、P<0.001)。高学歴等と同様に病理的には進んでいても暫くは症状が表に表れない Cognitive Reserve効果の関与が示唆された。

#### [ 総括 ]

今回アルツハイマー型認知症(AD) 32例において、KIBRA遺伝子SNP rs17070145 (KIBRA) と RBMT scoreとの関係を解析したところ、KIBRA C alleleを持つものは有意にRBMT scoreが低下した。日本人においてKIBRAはADのリスクとは認められず、メタ解析においても明らかなリスクとは認められなかった。KIBRA TT genotypeにおいては発見が遅れるもその後は早く進行することから、病理的には進行していても暫くは症状が表に表れないという Cognitive Reserve効果の関与が示唆された。

#### 論文審査の結果の要旨

KIBRA遺伝子のSNP、rs17070145 (*KIBRA*) は健常人においてエピソード記憶と有意に関連していることが報告されている。これらの知見はアルツハイマー病(AD) のリスク遺伝子研究にも及び、その可能性が示唆されている。しかしADにおける*KIBRA*とエピソード記憶との関連は未だ報告されていない。32人のAD患者においてエピソード記憶を評価するため、Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT) を行った。この結果*KIBRA* C alleleを持つものは持たないものに比べ有意にエピソード記憶が低下していることが示唆された。また346人のAD患者と375人の健常認知機能高齢者の*KIBRA*を評価したところ、日本人においては明らかなADリスク遺伝子として認められなかった。またこれまでの報告をまとめたメタ解析においても*KIBRA*がADのリスク遺伝子として認められなかった。病的な物忘れが出現する年齢は*KIBRA* C alleleを持たないもので遅延する傾向があり、いったん発症すると有意に早く進行することから*KIBRA* C alleleを持つものは病理的には進んでいても暫くは症状が表に表れないCognitive Reserve効果の関与が示唆された。

今回の報告は*KIBRA*とエピソード記憶の関係をADにおいて調査した初めてのものであり、そこから得られる考察は興味深く学位に値すると考える。