

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1909 号

Genetic Association between Presenilin 2 Polymorphisms and Alzheimer's Disease and Dementia of Lewy Body Type in a Japanese Population

(日本人におけるアルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症とプレセニリン 2 遺伝子多型の関連)

鈴木 斐子 (すずき あやこ)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

プレセニリン (PSEN) はアルツハイマー病 (AD) のアミロイドカスケードにおいて重要な役割を担う γセクレターゼの活性本体であり、いくつかの研究が行われているものの、PSEN2 遺伝子多型と孤発性 AD との関連性はまだわかっていない。レビー小体病 (LBD) の多くの症例でアミロイド β 病理も同時に認め、AD と LBD の混合病理の重要性が知られている。LBD において PSEN1 遺伝子との関連について報告もあるが、PSEN2 遺伝子との関連を報告した研究は認めないため、本研究では PSEN2 遺伝子多型が AD や LBD 発症に関連があるのかどうかを調べた。

PSEN2 遺伝子上の 7 つの SNP (rs1295645, rs2073489, rs11405, rs6759, rs1046240, rs1800680, rs8383) を調べたところ、rs1800680 は多型を認めなかったため、残る 6 つの SNP について解析した。rs1295645 から rs8383 までの間に連鎖不均衡状態を認めた。AD 群 288 例、LBD 群 76 例、年齢をマッチさせたコントロール群 108 例に分け、アポリポ蛋白 E4 (APOE4) 保有率を調べ、遺伝子多型頻度を比較・検討を行った。

遺伝子型、アレルに関して、AD 群とコントロール群の間に統計学的有意差は認めず、LBD 群においても同様にコントロール群との間に有意差を認めなかった。AD 群においては、ハプロタイプ頻度についてもコントロール群と比較したが、有意差は認めなかった。

これまで PSEN2 のプロモーター領域における遺伝子多型が AD 発症と関連があるのか調べられているが、統一した結果は得られていない。rs1295645 が統合失調症の精神症状と関連があるという報告もあり、遺伝子多型と認知症周辺症状との関連について、更なる研究が必要である。

LBD のリスク遺伝子の報告はほとんどない中で PS2 は一つの候補であり、本研究は、日本人で初めての報告であった。APOE 4 は AD ではリスク遺伝子であったが LBD では否定的で、AD と LBD の遺伝的背景が異なることを証明した。これまでいくつかの遺伝子変異が LBD の特徴的な臨床像を示すことが知られており、このような臨床症状を呈する LBD 患者における PSEN2 遺伝子多型に関して、更に詳しく研究をすすめることで、LBD と遺伝子との関連について新たな知見が見出されることが期待される。