

認知症に関連する遺伝子の分子遺伝学的研究

研究代表者 東海林幹夫¹⁾
研究分担者 宮下哲典²⁾, 瓦林毅³⁾

- 1) 弘前大学大学院医学研究科 (神経内科学講座)
- 2) 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター遺伝子機能解析学
- 3) 弘前大学附属病院神経内科

研究要旨

家族性アルツハイマー病の原因遺伝子 (APP, PSEN1, PSEN2) または孤発性認知症に関連する遺伝子の DNA 配列を解析する。被験者から末梢血 (または凍結組織) を採取し, DNA を抽出し, それを解析対象とする。DNA シークエンスはサンガー法にて解析し, 公開データベースを参照に既知の変異または未知の変異を検出する。これによって, 認知症発症の原因遺伝子または疾患関連遺伝子を同定し, 診療に役立てる。本研究は, 脳研共同研究者の「認知症に関連する遺伝子の分子遺伝学的研究」(遺伝子倫理審査承認 375, 平成 22 年 4 月 1 日) の共同研究として実施し, 申請者の研究機関において, 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従って倫理審査の承認を受けている。

A. 研究目的

若年発症の認知症は, 遺伝的要因が強く示唆される。アルツハイマー病, 前頭側頭葉変性症等には原因となる遺伝子変異が知られている。本研究は, 当科通院中の家族歴を有し, 若年発症のアルツハイマー病, 前頭側頭葉変性症などの変性性認知症で, 家族歴, 病気の進行, その他の病型から, 遺伝的背景が強く示唆されるので, 原因と考えられる遺伝子に変異があるかどうかを検索する。原因遺伝子に異常が見出されない場合, 全ゲノムを対象とした遺伝子解析研究をおこない, 今後の診療に役立てる。連携資源利用型研究であり, 多数例で研究を進める。

B. 研究方法 (倫理面への配慮を含む)

申請者

- ① 遺伝子検査の同意が得られた被験者から EDTA 採血を行う。

共同研究者

- ② 末梢血から QIAGEN 社の DNA 抽出キットを用いて DNA を精製する。
- ③ 原因遺伝子の全エクソンのシークエンスが可能なシークエンス用プライマーを準備する。
- ④ Big dye terminator Cycle sequencing 法を用いて反応し, ABI 社キャピラリーシークエンサーにて泳動する。
- ⑤ 泳動後は SeqScape (ABI 社) で配列を決定する。
- ⑥ 公開データベースを参考に DNA 配列を比較する。
- ⑦ 解析結果を申請者に報告する。

C. 研究結果

平成 25 年度は家族性アルツハイマー病 (FAD) および前頭側頭葉変性症 (FTLD) 患者, 合計 6 名の遺伝子解析を行った。PSEN1, APP, MAPT, PGRN, APOE

などの検索を行い、新たな遺伝子変異は見つからなかったが、PSEN1 H163R missense mutation 例 AD 例を同定し、これまで同定した弘前の家族性アルツハイマー病家系に繋がる症例であることが判明した。

D. 考察

当院神経内科もの忘れ外来に受診した家族歴のある認知症、若年性認知症例遺伝子の新潟大学における解析はこれらの認知症疾患の新たな病態解明に極めて重要である。また、本研究の成果の一部は、新たに企画されている本邦における J-DIAN 研究へ連携することが可能であり、この観点からも重要と思われる。

E. 結論

家族性アルツハイマー病 (FAD) および前頭側頭葉変性症 (FTLD) 患者、合計 6 名の遺伝子解析を行い、PSEN1 H163R missense mutation 例 AD 例を同定した。

F. 研究発表

1. 論文発表

Miyashita A, Koike A, Jun G, Wang LS, Takahashi S, Matsubara E, Kawarabayashi T, Shoji M, Tomita N, Arai H, Asada T, Harigaya Y, Ikeda M, Amari M, Hanyu H, Higuchi S, Ikeuchi T, Nishizawa M, Suga M, Kawase Y, Akatsu H, Kosaka K, Yamamoto T, Imagawa M, Hamaguchi T, Yamada M, Moriaha T, Takeda M, Takao T, Nakata K, Fujisawa Y, Sasaki K, Watanabe K, Nakashima K, Urakami K, Ooya T, Takahashi M, Yuzuriha T, Serikawa K, Yoshimoto S, Nakagawa R, Kim JW, Ki CS, Won HH, Na DL, Seo SW, Mook-Jung I; Alzheimer Disease Genetics Consortium, St George-Hyslop P, Mayeux R, Haines JL, Pericak-Vance MA, Yoshida M, Nishida N, Tokunaga K, Yamamoto K, Tsuji S, Kanazawa I, Ihara Y, Schellenberg GD, Farrer LA, Kuwano R. SORL1 Is Genetically Associated with Late-Onset Alzheimer's Disease in Japanese, Koreans and Caucasians. PLoS One. 2013;8(4):e58618.

2. 学会発表

Kawarabayashi T, Nakata T, Wakasaya Y, Nakahata N, Oono H, Matsubara E, Shoji M,

Accumulation of A β oligomers and prion and impaired signal transduction in lipid rafts. Neuroscience 2013, the Society for Neuroscience, 43th Annual Meeting, San Diego, Nov 9-13, 2013

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし