
シンポジウム

認知症のすべて

Recent Progress in Alzheimer Disease Research

第 622 回新潟医学会

日 時 平成 18 年 6 月 17 日 (土)

会 場 新潟大学医学部 有壬記念館

司 会 西澤正豊教授 (神経内科)

演 者 桑野良三 (バイオリソース研究部門), 高橋 均 (病理学), 岡本浩一郎 (統合脳機能研究センター),
池内 健 (神経内科)

1 アルツハイマー病と遺伝子

桑野 良三

脳研究所附属生命科学リソース研究センター

Genetic study for Alzheimer's disease

Ryozo KUWANO

*Genome Science Branch, Center for Bioresource - Based Researches,
Brain Research Institute, Niigata University*

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is thought to be a multifactorial disease probably caused by complicated interactions between genetic and environmental factors. A rare form of AD exhibits autosomal dominant inheritance of which the most cases can be caused by mutations in three known genes, *amyloid precursor protein*, *pesenilin 1*, and *prsenilin 2*. To date only the *APOE*- ϵ 4 allele

Reprint requests to: Ryozo KUWANO
Genome Science Branch
Center for Bioresource - Based Researches
Brain Research Institute Niigata University
1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - Ku,
Niigata 951 - 8585 Japan

別刷請求先：〒951-8585 新潟市中央区旭町通 1-757
新潟大学脳研究所 桑野良三

has been universally recognized as a major risk factor for late-onset AD and also as being associated with lowering of the age at onset. However, about 50 % of AD patients do not carry the *APOE-ε4* allele. The identification of an additional genetic risk factor(s) would greatly facilitate our understanding of the neuropathological findings, the clinical manifestations and the varying responses to drugs. To search for susceptibility genes for late-onset AD by means of genome-wide screening, the Japanese Genetic Study Consortium for AD (JGSCAD) was organized in 2000, and blood samples were collected. We found that *dynamamin binding protein gene* (*DNMBP*) on chromosome 10q was significantly associated with AD lacking the $\epsilon 4$ allele, and *DNMBP* might play a predominant role in the early stage of AD development.

Key words: Alzheimer's disease, causative genes, susceptibility genes, genome-wide screening

はじめに

病気はゲノム情報に環境要因が加わった生体反応と捉えることができる。この観点から、遺伝子型と病態である形質との関連を知ることは診断と治療に役立つと考えられる。アルツハイマー病(AD)についても同様に、ゲノム情報を分析することによって発症や進行等に関わる多くの重要な知見が得られてきた。シンポジウム「認知症の全て」の前座をつとめるためにADの名祖と遺伝子解析研究の概略、我々が行っている研究、現在の話題を紹介する。

ADの名祖

1901年11月25日、51歳の鉄道書記官の妻Auguste D.が入院した。翌日、症状が気になったドイツ精神科医アルツハイマーは無気力な表情のAuguste D.を慎重に診察した。自分の主人の名前が思い出せず「Auguste D.と結婚している」、豚肉を食べながら「ほうれん草」と言ったり、自分の名前が途中で書けない・・・これらの症状の詳細な臨床経過を記録した。次第に症状は進行して1906年4月8日にAuguste D.は死亡した。顕微鏡を持つ精神科医と言われたアルツハイマーは病理解剖を行い、脳内に異常な「斑」及び神経原繊維変化の精緻なスケッチを残した。この特異な症例について初めて、1906年11月Tübingenの第37回南西ドイツ精神科医学会で、「Über eine

eigenartige Erkrankung der Hirnrinde (大脳皮質の特異な症例について)」の講演を行った¹⁾。その後、ドイツ精神医学会の大御所であったエミール・クレペリンが、1910年発刊の教科書に初めて「アルツハイマー病(AD)」の名称を記載した。

FADと原因遺伝子

ADにも、少数であるが優性遺伝形式をとる家族性AD(FAD)が存在する。これらの家系をベースに解析して発症に関わる遺伝子の同定が精力的に試みられた。1987年P. St. George-HyslopがFADに第21番染色体が連鎖することを始めて報告したが、R. TanziらおよびC. Von Broeckhovenらによってそれが否定された。しかし、Hyslopの報告を契機にFADの原因遺伝子を同定する研究が怒涛のごとく展開した。家系をベースとした連鎖解析は2000年前後に精力的に行われ、その結果が一覧表になってAlzForum(<http://www.alzforum.org>)にあるので参考にされるとよい。優性遺伝形式をとるFADの遺伝子解析から、21番染色体(21q21.2)の*Amyloid Precursor Protein* (*APP*) 遺伝子²⁾、14番染色体(14q24.2)の*Presenilin 1* (*PSEN1*) 遺伝子³⁾、1番染色体(1q42.13)の*Presenilin 2* (*PSEN2*) 遺伝子⁴⁾が同定された。近縁疾患である前頭側頭葉型認知症・パーキンソンニズム(FTDP-17)の解析から神経原線維変化の原因遺伝子として、17番染色体(17q21-22)に連鎖する*Microtubule*

associated protein tau (*MAPT*) 遺伝子が同定された⁵⁾. これらのAD原因遺伝子変異は、遺伝子に一個所ではなく同一遺伝子内でも複数の変異が民族を越えて発見され、現在も新しい変異が追加されている (AD & FTD mutation Database, <http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations/>). 原因遺伝子に変異をもたらすアミノ酸を詳細に検討してみると、興味深いことがわかったので、以下にその例を挙げる.

APP 遺伝子

前後のアミノ酸一次構造が等しいにも関わらず、症状や発症年齢が異なることがある. T714A/I, V715A/M, I716V/T, V717G/F/I/Lはアミノ酸が異なっても同じようにADを発症する. このことは変異する元のアミノ酸が機能的に重要であることを示唆する. 逆に、変異したアミノ酸によって、A713TはADを発症しA713/Vは無症状である. I716VとI716Tの発症年齢は、それぞれ53歳と36歳と大きく異なる. 最近Rovelet-Lecrux Aら⁶⁾は、上記の原因遺伝子いずれにも変異が認められなかった12家系⁷⁾のうち5家系において、APP領域が重複していることを見出した. 5家系に共通する遺伝子は、*MRPL39*, *JAM2*, *ATP5J*, *GABPA*, *APP*であった. これらの遺伝子増加が、タンパクまたはペプチドの蓄積をきたし、発症にいたるのかも知れない.

PSEN1 遺伝子

原因遺伝子のうち最も多いのは*PSEN1*の変異である. 311家系でみつかった158個所の*PSEN1*変異に対して、*PSEN2*変異は11個所67家系と少ない. 基本的に同じタンパク構造であるが、*PSEN2*は脳における発現量が少なく発病に至らないため遺伝子変異が見つからない、あるいは*PSEN1*近傍の塩基配列は変異が起こりやすいのかもしれない. 同じ位置のアミノ酸変異であるが、病型が異なる場合がある. 1例を挙げれば、AD/Spastic paraparesisは発症年齢が早くなる傾

向にある【L166H/R (AD: 30/38歳), L166P (AD/Spastic paraparesis: 24歳); F237L (AD: 51歳), F237I (AD/Spastic paraparesis: 31歳); P436S (AD: 47歳), P436Q (AD/Spastic paraparesis: 28.3歳)】. 次にアミノ酸変異のあるタンパクドメインが発現形質に関連するか考察してみた. ADだけの場合は、*PSEN1*の膜貫通領域に77個所150家系に対して、他の症状を合併する症例では43個所101家系より多い. 一方、親水部位については、ADの13個所18家系に比べて、ADと他の症状を示す例は18個所42家系と逆転している. このように膜貫通領域はAD発症に強く関連し、細胞内あるいは細胞外の親水ドメインは、他の分子と相互作用する可能性が高く多彩な臨床病型をとるのではないかと推測している.

MAPT 遺伝子

ADと類似した前頭側頭葉型認知症の遺伝子解析がおこなわれ、*MAPT*に58個の変異が報告されている (<http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations/>). ADと診断された家系の遺伝子解析で、*APP*, *PSEN1*, *PSEN2*に変異が確認できなかったが、*MAPT*にR406Wが見つかった例がある⁸⁾. AD原因遺伝子(*APP*, *PSEN1*, *PSEN2*)の変異が確認できない場合は*MAPT*を調べる必要がある. しかし、初期の物忘れの段階で、前頭側頭葉型認知症とAD、ADに移行する軽度認知症を鑑別することが困難であることを考えると、遺伝子解析の意義は今後の課題かも知れない.

AD 関連遺伝子の探索

Webサイト“Alzheimer Research Forum”の“AlzGene”(5, <http://www.alzforum.org/res/com/gen/alzgene/>)に、ほぼ1~2週間ごとにリスク遺伝子(否定的なものも含む)が追加登録され、その数は332である(2006年4月27日アップデート版). Hyslopが連鎖解析を発表して15年が経過したが、原因遺伝子及び感受性遺伝子は出尽くしたのであろうか? 優性遺伝形式の早期発症型



アルツハイマー病の大規模検体収集

- ・「先端脳」ゲノム班を中心として検体収集を行うコンソシアムを組織（43施設）。

*The Japanese Genetic Study Consortium
for Alzheimer's Disease JGSCAD*

- ・遺伝子解析は一括して新潟大学タイピングセンターにて行う。

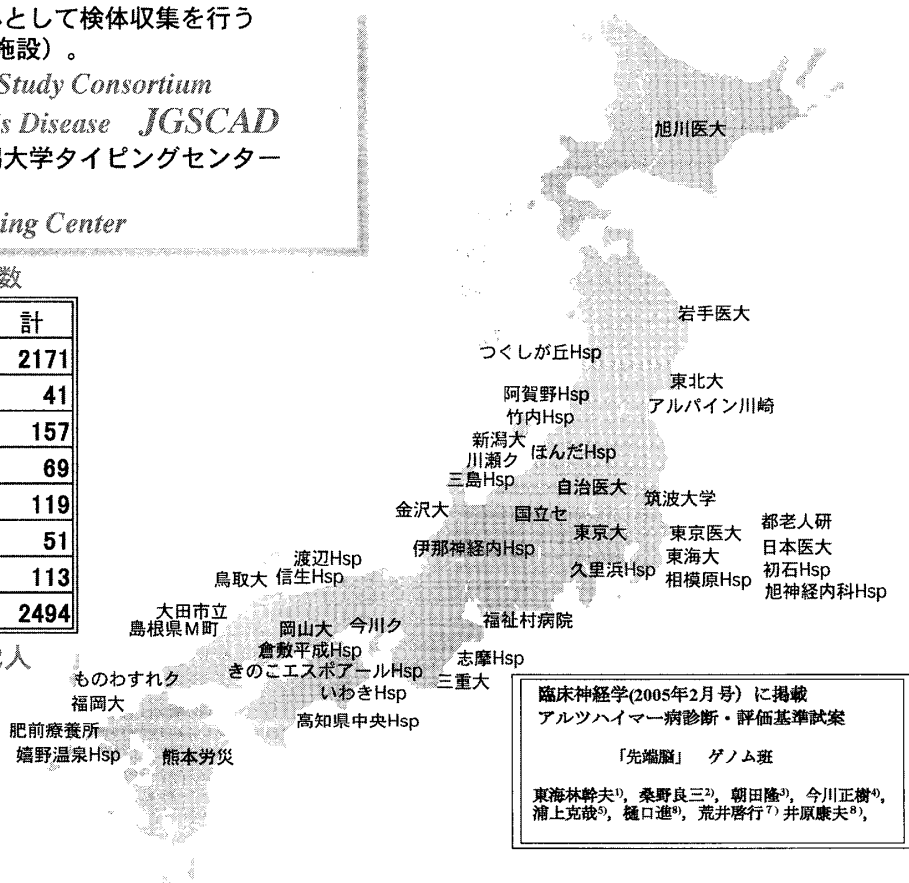
Niigata Genotyping Center

遺伝子倫理審査承認の検体数

疾患	臨床	病理	計
AD	2032	139	2171
AD/mix	34	7	41
MCI	157	0	157
DLB	29	40	69
VD	29	90	119
PD	3	48	51
others	91	22	113
control	2427	67	2494

AD同胞例：68家系152人

2006年1月現在



図

ADの65家系のうち、43家系(66%)が *PSEN1* に、10家系(16%)が *APP* に変異を認めたと、残りの12家系は既知の原因遺伝子では説明できない。また家系 No. 278 は3世代13人発症しているが、*APP*, *PSEN1*, *PSEN2* に変異が見られないと報告している⁹⁾¹⁰⁾。これらのことは、他に原因となる遺伝子の存在を示唆している。ADの大多数を占める孤発性についても、疫学データを基に同胞相対危険度(λ_s)を計算すると $\lambda_s = 3.5$ となり、AD遺伝的危険因子(感受性遺伝子)の存在が推測される。家系に基づく連鎖解析から19番染色体(19q13.2)に位置するアポリポプロテイン遺伝子(*APOE*)が同定され¹¹⁾、民族を越えて唯一最大のリスクファクターとして認められて

いる。ところがADの約50%は *APOE* ϵ_4 アリルを1つ($\epsilon_4 \cdot x$)ないし2つ($\epsilon_4 \cdot \epsilon_4$)の遺伝子型であるが、残りの半数は ϵ_4 の遺伝子型ではない。これは *APOE* とは別に疾患感受性遺伝子が存在することを意味している。

感受性遺伝子のゲノムワイド探索

2000年に「健康で豊かな高齢社会」を目標としたミレニアムプロジェクトの一環として、AD克服に向けて大規模試料収集と遺伝子解析リソース構築のために、大学、民間病院43施設からなるオールジャパン研究共同体(*The Japanese Genetic Study Consortium for Alzheimer's disease*,

JGSCAD) が組織された (図). 試料収集にあたって, 統一臨床診断基準¹²⁾ を作成して, 質の高いサンプルを過去約5年間に渡って収集した (図). 各施設で収集した血液, DNA, 血漿を新潟大学タイプングセンター (Niigata Genotyping Center) に集めてデータベース化し, 遺伝子解析は一括して行う体制ができた. これらのサンプルを対象に, 連鎖解析で最も注目されている第10番染色体長腕に設定した1330 SNPs を用いて遺伝子型タイプングを行い, *APOE* とは独立した新しいリスク遺伝子 *Dynamin binding protein (DNMBP)* を発見した¹³⁾.

終わりに

最新情報として, アミロイド分子の可視化, MRI, 脳血流測定 PET, 等の脳イメージング並びにバイオマーカーを, 発症前診断, 治療経過の指標に使用する試みがある. ゲノム情報から見た場合, 軽度認知障害の女性が *APOE* ϵ 4 遺伝子型だと海馬の体積が減少し¹⁴⁾, *APOE* ϵ 4 遺伝子型を持つ正常高齢者のブドウ糖消費が AD と同じ脳部位で低下している¹⁵⁾ 等興味深い報告が蓄積されつつある. *APOE* 以外の遺伝的危険因子を同定することは, AD 発症機序の解明および高い精度の発症前診断に貢献できる. これらの診療情報を伴う地道で質の高いゲノム情報データは, 10年後20年後の予防や早期治療に役立つことは間違いない.

文 献

- 1) Alzheimer A: Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Allg Z Psychiat Med 64: 146-148, 1907.
- 2) Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, Giuffra L, Haynes A, Irving N, James L, Mant R, Newton P, Rooke K, Roques P, Talbot C, Pericak-Vance M, Roses A, Williamson R, Rossor M, Owen M and Hardy J: Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. Nature 349: 704-706, 1991.
- 3) Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Chi H, Lin C, Li G, Holman K, Tsuda T, Mar L, Foncin JF, Bruni AC, Montesi MP, Sorbi S, Rainero I, Pinessi L, Nee L, Chumakov I, Pollen D, Brookes A, Sanseau P, Polinsky RJ, Wasco W, Da Silva HAR, Haines JL, Pericak-Vance MA, Tanzi RE, Roses AD, Fraser PE, Rommens JM and St George-Hyslop PH: Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. Nature 375: 754-760, 1995.
- 4) Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Liang Y, Chi H, Lin C, Holman K, Tsuda T, Mar L, Sorbi S, Nacmias B, Piacentini S, Amaducci L, Chumakov I, Cohen D, Lannfelt L, Fraser PE, Rommens JM and St George-Hyslop PH: Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. Nature 376: 775-778, 1995.
- 5) Poorkaj P, Bird TD, Wijsman E, Nemens E, Garruto RM, Anderson L, Andreadis A, Wiederholt WC, Raskind M and Schellenberg GD: Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. Ann Neurol 815-825, 1998.
- 6) Rovelet-Lecruix A, Hannequin D, Raux G, Le Meur N, Laquerrière A, Vital A, Dumanchin C, Feuillette S, Brice A, Vercelletto M, Dubas F, Frebourg T and Campion D: APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. Nat Genet 8: 24-26, 2006.
- 7) Raux G, Guyant-Marechal L, Martin C, Bou J, Penet C, Brice A, Hannequin D, Frebourg T and Campion D: Molecular diagnosis of autosomal dominant early onset Alzheimer's disease: an update. J Med Genet 42: 793-795, 2005.
- 8) Snider BJ, Norton J, Coats MA, Chakraverty S, Hou CE, Jervis R, Lendon CL, Goate AM, McKeel DW Jr and Morris JC: Novel presenilin 1 mutation (S170F) causing Alzheimer disease with Lewy bodies in the third decade of life. Arch

- Neurol 62: 1821 - 1830, 2005.
- 9) Champion D, Dumanchin C, Hannequin D, Dubois B, Belliard S, Puel M, Thomas - Anterion C, Michon A, Martin C, Charbonnier F, Raux G, Camuzat A, Penet C, Mesnage V, Martinez M, Clerget - Darpoux F, Brice A and Frebourg T: Early - onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet* 65: 664 - 670, 1999.
- 10) Janssen JC, Beck JA, Campbell TA, Dickinson A, Fox NC, Harvey RJ, Houlden H, Rossor MN and Collinge J: Early onset familial Alzheimer's disease: Mutation frequency in 31 families. *Neurology* 60: 235 - 239, 2003.
- 11) Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak - Vance M, Enghild J, Salvesen GS and Roses AD: Apolipoprotein E: high - avidity binding to beta - amyloid and increased frequency of type 4 allele in late - onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 1977 - 1981, 1993.
- 12) 東海林幹夫, 桑野良三, 朝田 隆, 今川正樹, 樋口 進, 浦上克哉, 荒井啓行, 井原康夫: アルツハイマー病診断・評価基準試案. *臨床神経学* 45: 128 - 137, 2005.
- 13) Kuwano R, Miyashita A, Arai H, Asada T, Imagawa M, Shoji M, Higuchi S, Urakami K, Kakita A, Takahashi H, Tsukie T, Toyabe S, Akazawa K, Kanazawa I and Ihara Y: Japanese Genetic study Consortium for Alzheimer's Disease: Dynamin - binding protein gene on chromosome 10q is associated with late - onset Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 15: 2070 - 2082, 2006.
- 14) Fleisher A, Grundman M, Jack CR Jr, Petersen RC, Taylor C, Kim HT, Schiller DH, Bagwell V, Sencakova D, Weiner MF, DeCarli C, DeKosky ST, van Dyck CH and Thal LJ: Alzheimer's Disease Cooperative Study. Related Articles, Links Sex, apolipoprotein E epsilon 4 status, and hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 62: 953 - 957, 2005.
- 15) Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E and Sczuzufca M: Alzheimer's Disease International: Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 66: 2112 - 2117, 2005.

2 認知症の病理

— ふたつの非アルツハイマー型変性認知症について —

高橋 均

新潟大学脳研究所病理学分野

Neuropathology of Dementia

— Two Non - Alzheimer - type Degenerative Dementias —

Hitoshi TAKAHASHI

Department of Pathology, Brain Research Institute, University of Niigata

Reprint requests to: Hitoshi TAKAHASHI
Department of Pathology Brain Research
Institute University of Niigata
1 - 757 Ashahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8585 Japan

別刷請求先: 〒951 - 8585 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学脳研究所病理学分野 高橋 均