

氏名	内田 有彦
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 3093 号
学位授与の日付	平成18年3月24日
学位授与の要件	医歯学総合研究科生体制御科学 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	A Variant of the Sigma Receptor Type 1 Gene Is a Protective Factor for Alzheimer's Disease (シグマ1受容体遺伝子変異はアルツハイマー病発症の保護的因子である)
論文審査委員	教授 阿部 康二 教授 大塚 頌子 助教授 浅沼 幹人

学位論文内容の要旨

シグマ1受容体が学習や記憶の機序に作用し、アルツハイマー病 (AD) の発症に関与している可能性が示唆されている。本研究では、シグマ1受容体遺伝子の5'-flanking region (5'上流) に位置するG-241T/C-240T多型と、エクソン1に存在するQ2P多型でロジスティック回帰分析を用い、疾患対照関連解析を行った。その結果、G-241T/C-240TとQ2Pの2つの多型は完全な連鎖不平衡の状態にあり、患者群と健常対照群との間で、遺伝子型頻度 ($P=0.0085$)、対立遺伝子頻度 ($P=0.037$) ともに統計学的有意な差を認めた。また、ADを発症年齢で分けた場合、早発性AD群と健常対照群との間に有意な差はみられなかったが、晩発性AD群と健常対照群との間では、TT-241-240P2多型のホモ接合体の頻度が健常対照群で有意に高かった ($P=0.025$)。更に、アポリポ蛋白Eの $\epsilon 4$ 対立遺伝子のキャリア群においても、健常対照群でこの遺伝子型頻度は有意に高く ($P=0.015$)、AD発症の危険度は1/4に減少していた。今回の結果から、シグマ1受容体遺伝子TT-241-240P2多型、またはそれと連鎖不平衡にある近傍の多型が、AD、特に晩発性ADの発症に保護的な関与をしている可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は細胞内オルガネラ (特に小胞体) に存在するシグマ1受容体の遺伝子多型について、アルツハイマー病 (AD) と健常者を比較して疾患対照関連解析を行ったものである。シグマ1受容体遺伝子の5'上流に位置するG-241T/C-240T多型と、エクソン1に存在するQ2P多型でロジスティック回帰分析を行った結果、G-241T/C-240TとQ2Pの2つの遺伝子多型は患者群と健常対照群との間で、遺伝子型頻度と対立遺伝子頻度ともに統計学的な有意差を認めた。特に発症年齢65歳以上の晩発性AD群ではTT-241-240P2多型のホモ接合体の頻度が健常対照群より有意に低かった。更にアポリポ蛋白Eの $\epsilon 4$ 対立遺伝子のキャリア群においても、健常対照群でこの遺伝子型頻度は有意に高く、AD発症の危険度は1/4に減少していた。本研究によりシグマ1受容体遺伝子TT-241-240P2多型またはそれと連鎖不平衡にある近傍の多型が、AD特に晩発性ADの発症に保護的な関与をしている可能性が示唆された。

よって本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。