

氏 名	まつもと しんいち 松 本 真 一
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1865 号
学位授与の日付	平 成 16 年 7 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Modulation of the onset age in primary dystonia by apolipoprotein E genotype (アポリポ蛋白 E 遺伝子多型は特発性ジストニアの発症年齢に関与する)
論文調査委員	(主 査) 教 授 成 宮 周 教 授 北 徹 教 授 福 山 秀 直

論 文 内 容 の 要 旨

アポリポ蛋白 E は中枢の主な脂質結合蛋白であり、 $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ のサブタイプが報告されている。アポリポ蛋白の $\epsilon 4$ ($APOE\epsilon 4$) はアルツハイマー病の危険因子の 1 つとなりうることが報告されている。その病態生理として修復機能の障害が原因として考えられており、他の神経疾患でも同様の機序が推定されている。また、 $APOE\epsilon 4$ アリルを持つトランスジェニックマウスは、 $APOE\epsilon 3$ を持つものと比べ可塑性が障害されていたと報告されている。

特発性ジストニアは原因不明の疾患であるが脳基底核及び皮質、視床への連絡路が主たる障害部位と考えられている。もし、抑制系ニューロンの可塑性が特発性ジストニアにおいて障害されているのであれば、 $APOE$ はジストニアの原因因子として重要な要素となりうると予想される。以上から、特発性ジストニアのアポリポ蛋白 E 遺伝子多型を検討した。

200例の特発性ジストニア（男性100例、女性100例、年齢11-82才、平均年齢 53.4 ± 15.7 ）を検討した。内容は、局所性ジストニア168例（痙性斜頸84例、眼瞼痙攣46例、上肢ジストニア34例、口顎ジストニア4例）、節性ジストニア31例（節性顔面ジストニア14例、節性体幹／四肢ジストニア17例）全身性ジストニア1例であった。正常コントロールは252例（男性125例、女性127例、年齢22-76才、平均年齢 50.3 ± 12.2 ）を検討した。血液中の DNA を抽出し $APOE$ の遺伝子多型を解析した。

genotype 及びアリル頻度に関しては両群に差を認めなかった。発症年齢に関しては、 $\epsilon 4/\epsilon 4$ は最も発症年齢が早く ($n=3$, 31.3 ± 21.2 才), $\epsilon 4/\epsilon 3$ は中間 ($n=31$, 37.2 ± 15.5 才), $\epsilon 3/\epsilon 3$ は最も遅かった ($n=148$, 46.5 ± 14.8 才)。 $\epsilon 2/\epsilon 3$ は ($n=18$, 45.1 ± 16.2 才) $\epsilon 3/\epsilon 3$ と同様の発症年齢だった。 $\epsilon 4/\epsilon 4$, $\epsilon 4/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 3$ 群の発症年齢において有意差が認められた ($p=0.014$, Kruskal-Wallis analysis)。 $\epsilon 4$ carrier 群 (36.7 ± 15.7 才) では、 $\epsilon 4$ non-carrier 群 (46.4 ± 14.9 才) にくらべ平均で10才発症年齢が早まった ($p=0.0012$, Mann-Whitney U test)。

epidemiologic study of dystonia in Europe (ESDE) によるヨーロッパ8カ国の特発性ジストニアの検討では性差が発症年齢に関与していると報告されている。 $APOE\epsilon 4$ はジストニアの発症年齢に関与する第2の因子である可能性がある。一方、アルツハイマー病に加え他の神経変性疾患（パーキンソン病、多発性硬化症）でも $APOE\epsilon 4$ が危険因子として関与しているとの報告がある。

アルツハイマー病において、 $APOE\epsilon 4$ carrier 群では脳の可塑性が障害されていることが報告されている。特発性ジストニアは神経変性疾患ではないが、運動のプログラムが障害されている可能性があることが報告されている。特発性ジストニアの $APOE\epsilon 4$ 群において、運動プログラムへの障害からの回復が障害されているために発症が早まっている可能性がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

アポリポ蛋白の $\epsilon 4$ ($APOE\epsilon 4$) carrier はアルツハイマー病の危険因子の 1 つとなりうることが報告されている。その病態生理として神経の可塑性の障害が原因として考えられており、他の神経疾患でも同様の機序が推定されている。可塑性の障害が特発性ジストニアの原因である可能性があり、 $APOE$ 遺伝子多型を検討した。

特発性ジストニア200例, 正常コントロール252例を検討した。

genotype 及びアリル頻度に関しては両群に差を認めなかった。発症年齢に関しては, $\epsilon 4/\epsilon 4$ は最も発症年齢が早く ($n=3$, 31.3 ± 21.2 才), $\epsilon 4/\epsilon 3$ は中間 ($n=31$, 37.2 ± 15.5 才), $\epsilon 3/\epsilon 3$ は最も遅かった ($n=148$, 46.5 ± 14.8 才)。 $\epsilon 2/\epsilon 3$ ($n=18$, 45.1 ± 16.2 才) は, $\epsilon 3/\epsilon 3$ と同様の発症年齢だった。以上の発症年齢において群間に有意差が認められた ($p=0.014$)。 $\epsilon 4$ carrier と non-carrier の比較においては, carrier 群 (36.7 ± 15.7 才) が, $\epsilon 4$ non-carrier 群 (46.4 ± 14.9 才) にくらべ平均で10才発症年齢が早かった ($p=0.0012$)。

ジストニアの発症に関与する遺伝的要素として *APOE* $\epsilon 4$ を報告した。特発性ジストニアの *APOE* $\epsilon 4$ 群において発症が早まっているのは, 中枢神経系の可塑性の障害が原因となっている可能性がある。以上の研究は特発性ジストニアの病態解明に貢献し, 発症の予防に寄与するところが多い。

従って, 本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。なお, 本学位授与申請者は, 平成16年6月29日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識認識のための試問を受け, 合格と認められたものである。