

BDNF 遺伝子の機能多型 Val66Met とアルツハイマー病発症との女性特異的関連

【研究成果等の概要】

アルツハイマー病は、現在世界共通の深刻な社会問題であるにもかかわらず、この病気の原因は確定されていない。また、このアルツハイマー病の発症には性差があることが言われており、女性は男性より有意に発症しやすいとされている。しかし、その遺伝子レベルの原因解明もほとんどなされていない。この度、この原因を解く鍵として期待される研究が、日本人類遺伝学会第54回大会（東京、2009年9月24-26日開催）で国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第三部の藤井崇博士によって発表され、日経バイオテクノロジーのオンラインニュース（2009年9月29日）として配信された。発表では、脳由来神経栄養因子(BDNF)の機能多型 Val66Met が、女性のアルツハイマー病発症の危険因子であることを、世界16機関の協力から得たデータをメタ解析することで明らかにしたと報告した。本研究は、診断研究部(中村俊 前部長、現東京農工大学教授)と疾病研究第三部(功刀浩 部長)を中心とした多施設の共同研究で行われており、*American Journal of Medical Genetics B* 誌にて、現在オンライン先行発表されている¹⁾。

BDNF 遺伝子の機能多型 Val66Met とアルツハイマー病発症との関連解析は、これまで世界規模で数多くなされてきたが、一律の結論は得られていない。本研究では、まず日本人において患者 657 人と健常人 525 人の遺伝子型を決定し、Val66Met 多型において発症との弱い関連($P = 0.063$)があることを見出している。さらにデータを男女別で解析したとき、我々はこの関連が女性特異的($P = 0.017$)であることを発見した。この発見の普遍性をより検証するため、我々は過去にアルツハイマー病発症と *BDNF* 遺伝子多型との関連解析を行った世界各国の研究機関に協力を呼びかけた。その結果、計 16 機関から性別情報を含んだタイピングデータに関する協力が得られた。総計 4711 人の患者と 4537 人の健常人のデータを用いたメタ解析の結果は、Met66 アリルが女性におけるアルツハイマー病発症の危険因子であることを示しており(オッズ比 1.14、95%信頼区間 1.05-1.24、 $P = 0.002$)、男性においてその傾向は見られないことを示していた。以上の結果は、Met66 アリルが性特異的にアルツハイマー病発症と関与することを強く示唆する。このように世界規模の研究機関が協力して、機能多型が性別特異的にアルツハイマー病の発症原因となる例を示せたのは世界初であり、今後この分野の研究発展のさきがけとなることが期待できる。

【補足】

BDNF 遺伝子の機能多型 Val66Met : 脳由来神経成長因子 (BDNF) 遺伝子の 196 番目の塩基が G から A に変化した多型のこと、これによって *BDNF* のプロ体の 66 番目のアミノ酸が Val から Met に変化する。この分子的な変化は *BDNF* の細胞からの分泌低下につながるとされており、さまざまな精神疾患との関連にも注目が集められている。当センターでは先行研究として、Met66 アリルを持つことと脳の経年性体積減少の間には相関があること、さらにそれが女性で特に顕著となることも明らかとしており²⁾、今回の結果と整合性がある。

(問合せ先)

国立精神・神経センター

神経研究所 疾病研究第三部 藤井 崇

神経研究所 疾病研究第三部 功刀 浩 部長

TEL 042-346-1714(直通)

1) Fukumoto N, Fujii T(double first author), Combarros O, Kamboh MI, Tsai SJ, Matsushita S, Nacmias B, Comings DE, Arboleda H, Ingelsson M, Hyman BT, Akatsu H, Grupe A, Nishimura AL, Zatz M, Mattila KM, Rinne J, Goto YI, Asada T, Nakamura S, Kunugi H.: **Sexually dimorphic effect of the Val66Met polymorphism of *BDNF* on susceptibility to Alzheimer's disease.** *Am J Med Genet B* [Epub ahead of print]

2) Nemoto K, Ohnishi T, Mori T, Moriguchi Y, Hashimoto R, Asada T, Kunugi H.:**The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene affects age-related brain morphology.** *Neurosci Lett.* 2006 Apr 10;397(1-2):25-29.

女性

男性

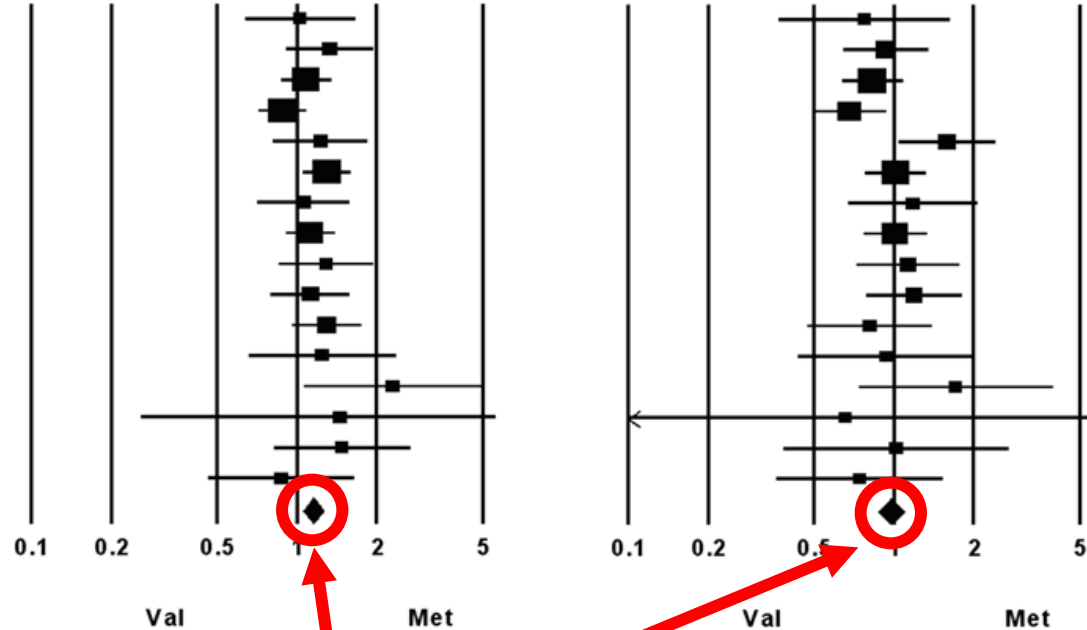
Val66Met Alz

Ethnicity

Odds ratio and 95% CI

Odds ratio and 95% CI

Akatsu et al. 2006	Asian
Bian et al. 2005	Asian
He et al. 2007	Asian
Matsushita et al. 2005	Asian
Tsai et al. 2006	Asian
Current Study	Asian
Combarras et al. 2004	Caucasian
Desai et al. 2005	Caucasian
Li et al. 2005 (UCSD)	Caucasian
Li et al. 2005 (WashU)	Caucasian
Li et al. 2005 (UK)	Caucasian
Nacmias et al. 2004	Caucasian
Saarela et al. 2006	Caucasian
Desai et al. 2005 (Af. Am.)	African-America
Forero et al. 2006	Mixed
Lee et al. 2005	Unknown



メタ解析の結果、女性特異的なアルツハイマー病発症との特異性が検出された。