

## 論文番号 20

担当

札幌医科大学 医学部 薬理学講座

題名 (原題/訳)

Deficiency in mitochondrial aldehyde dehydrogenase increases the risk for late-onset Alzheimer's disease in the Japanese population.

日本人におけるミトコンドリア・アルデヒド脱水素酵素の欠損は後期発症型のアルツハイマー病の危険性を増加する

執筆者

Kamino K, Nagasaka K, Imagawa M, Yamamoto H, Yoneda H, Ueki A, Kitamura S, Namekata K, Miki T, Ohta S

掲載誌 (番号又は発行年月日)

Biochemical and Biophysical Research Communications 273(1): 192-196 (2000)

キーワード

アルツハイマー病、ミトコンドリア、アセトアルデヒド、遺伝学、アポリポ蛋白 E、ALDH2

要旨

モンゴル人種で、ミトコンドリアのアルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2) の欠損は対立遺伝子突然変異を生じる。アルデヒド代謝に作用している遺伝子構成が後期発症型アルツハイマー病 (LOAD) の危険性に影響するかどうか検討するため、ALDH2 遺伝子の優性ネガティブな突然変異対立遺伝子 (ALDH2\*2) による ALDH2 の欠損について、日本人での患者-対照研究を行った。性、年齢、地域を合わせた非痴呆対照群 (447 名) と比較して、447 名のアルツハイマー病患者では ALDH2\*2 変異遺伝子型の頻度は有意に高かった (48.1% 対 37.4%,  $P=0.001$ )。ロジスティック回帰分析では、ALDH2\*2 変異遺伝子型を有することはアポリポ蛋白 E 遺伝子の  $\epsilon 4$  対立遺伝子 (APOE- $\epsilon 4$ ) による LOAD とは独立した危険因子であることを示している。さらに、APOE- $\epsilon 4$  の有無に関わらず、ALDH2\*2 を有するヒトが LOAD を発症するオッズ比 (可能性) は、ALDH2\*2 を有していないヒトのほぼ 2 倍であった。APOE- $\epsilon 4$  ホモ接合型の患者の LOAD 発症年齢は、ALDH2\*2 変異遺伝子がある場合には、変異がない場合と比較して有意に低年齢であった。さらに、ALDH2\*2 変異の量は APOE- $\epsilon 4$  ホモ接合型患者の発症年齢 (低年齢化) に有意に影響していた。これらの結果は、ALDH2 の欠損は、APOE- $\epsilon 4$  と相乗的に働いている LOAD 発症の危険因子であることを示している (APOE- $\epsilon 4$  と ALDH2\*2 の両方がある場合の発症危険率は、どちらも無い場合の 31.9 倍になる)。