

---

---

# アルツハイマー病関連遺伝子の解析

## Genetic studies in Alzheimer's disease

新潟大学脳研究所／フェロー

桑野良三\*

---

---

### はじめに

1901年11月26日にアルツハイマー博士がAuguste Dを診察してから100年以上になる。この間、世界的にみて生活環境は著しく変化した。食料の確保、乳児死亡率の低下、抗生物質等の化学療法、外科手術の進歩等によって多くの病気を克服して急激な超高齢社会に突入した今日、長寿と引き換えに、これまで経験したことがない多くの病気に直面している。とりわけ、世界が高齢社会に向かうなかで、認知症有病者数は2010年3,560万人、2030年6,600万人、2050年1億1,500万人、40年間にヨーロッパの人口に相当する6億8,000万人が認知症になると推測され年間770万人（4秒に一人）が発症する計算であった。新しい統計によると、2013年現在4,400万人、2030年に7,600万人、2050年には1億3,500万人に達し、2009年推計より上方修正された。認知症の国際動向を受けて2013年12月11日にG8認知症サミットがロンドンで開催され、アルツハイマー病（AD）は認知症の3分の2を占め、その正確な診断、治療、予防は国家的な重要課題となっている。

### 原因遺伝子

ADの有病率、罹病率共に70歳を超えると著しく増加するので、最大の発症リスクは加齢である。しかし、高齢者全員が発病するわけではなく、認知症も罹りやすい家系があって、両親から引き継いだ個人ゲノムの多様性がベースにあると考えられている。大規模双子研究からADの遺伝率は58-79%と推定され、また $\lambda_s=5$ であることから遺伝的要因は大きい。優性遺伝形式をとる家族性ADの原因遺伝子として、*APP*、*PSEN1*、*PSEN2*が同定された。*PSEN1*の変異が

もっとも多く、次いで*APP*、*PSEN2*である (<http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations/default.cfm?MT=0&ML=1&Page=AD>)。

*APP*、*PSEN1*、*PSEN2*は若年発症AD（EOAD）の原因遺伝子と考えられてきたが、最近、孤発性ADにも*PSEN1*の変異が報告された。これらの3遺伝子に加えて、孤発性ADに家族性の前頭側頭型認知症の原因遺伝子と考えられる*MAPT*や*GRN*の新規の変異や*C9orf72*の繰り返し配列伸長がADで見つかっている。これらの遺伝子が病名を超えた認知症にどのように関与するかは今後の研究に委ねるとして、重要なことは、家族歴の聴取、発症時期、経過、鑑別診断等の臨床情報、脳病理所見、などの詳細な表現型の情報である。

*APP*はEOADの原因遺伝子なので高齢者の孤発性AD（LOAD）は対象とされなかったが、最近、大規模ゲノム解析によって*APP*のA660Tが稀な変異として同定された。このA660T変異は認知機能が正常な高齢者に頻度が高く、防護的アレルと考えられている<sup>1)</sup>。

### 遺伝子重複

上記の原因遺伝子の塩基配列に変異が見つからない家族性ADのゲノム解析はどのようにアプローチすればよいか？Rovelet-Lecruxら<sup>2)</sup>は、原因遺伝子*APP*、*PSEN1*、*PSEN2*に変異が証明されない常染色体優性遺伝家系に注目し、5家系に第21番染色体の部分重複を見つけた。この発見を契機に*APP*の重複が相次いで報告された（図1）。重複領域は、家系によって異なったが、何れの家系でも*APP*が含まれ、最も小さい重複領域には*APP*以外の遺伝子はなか

---

\* Ryozi Kuwano: Fellow, Brain Research Institute, Niigata University  
現職）社会福祉法人旭川荘、旭川荘総合研究所／副所長

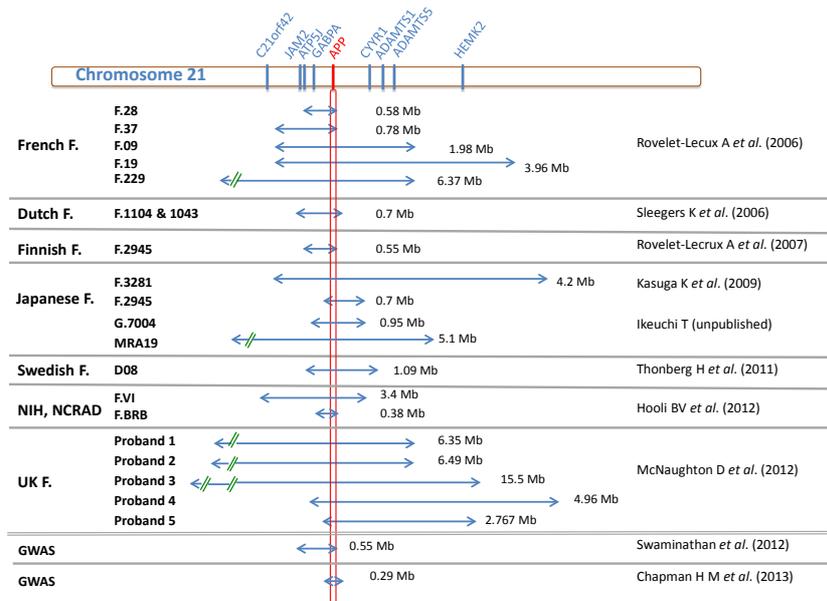


図1 APP duplicated region

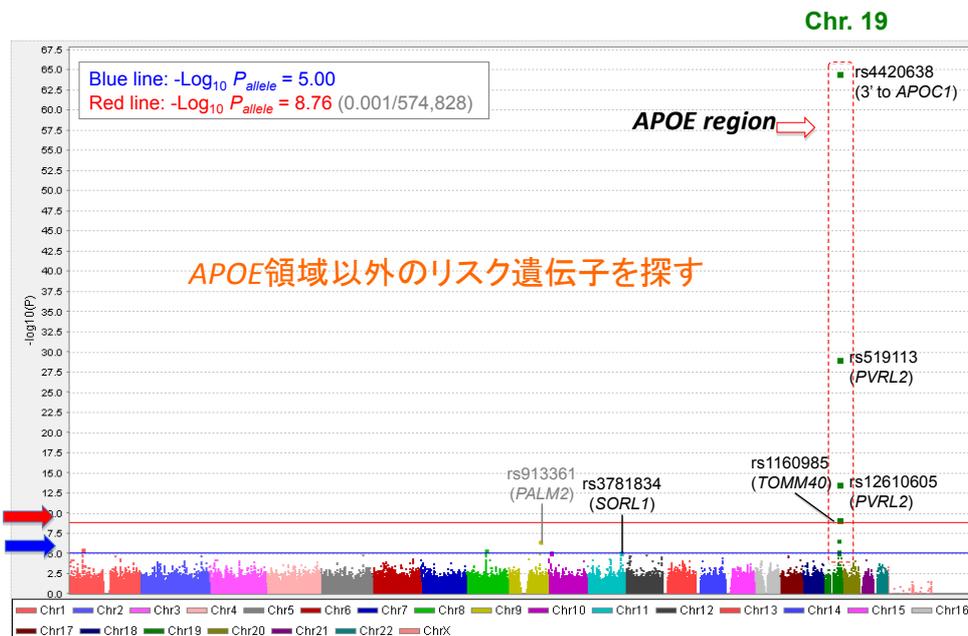


図2 Manhattan plot of allelic association

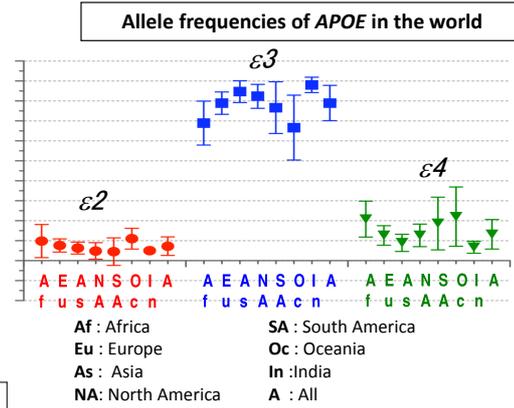
った。では他の領域はどうであろうか？家族性 AD または 55 歳以下の若年発症の孤発性 AD を対象として遺伝子コピー数多型解析が行われた。その結果、APP 以外に 7 箇所の重複が見つかり、そのうち 4 箇所にアミロイド代謝に関する遺伝子が含まれていた<sup>3)</sup>。

### APOE 遺伝子

全ゲノム網羅的リスク遺伝子解析が 2000 年代から盛んに行われたが、APOE に相当するリスク遺伝子は孤発性 AD に見つかっていない (図 2)。APOE ε4 は

ほとんどの民族に共通のリスクであったが、興味深いことに、ナイジェリアのヨルバ族やケニア人では APOE ε4 がリスクとならないことが解った。では、世界の地域における APOE アレル頻度はどうであろうか？ Singh ら<sup>4)</sup> によってまとめられた全世界 299 の住民について遺伝型の詳細な分布をもとに、大陸別 APOE アレル頻度を示す (図 3)。APOE ε4 は祖先型アレルであり、その頻度は狩猟を主とする地域に高く、また自然流産では APOE ε4 の頻度が低いことから、厳しい環境下では必要な遺伝型であった

Populations	$\epsilon 2$ (%)	$\epsilon 3$ (%)	$\epsilon 4$ (%)
Africa	9.9	69	20.9
Europe	7.7	79	12.7
Asia	6.3	84.7	9
North America	4.9	82.4	12.7
South America	4.6	76.7	18.7
Ocean	11.1	66.7	22.1
India	5.1	88.1	6.8
All population	7.3	79	13.3



民族	Nigerian		Kenyan		African American		Japanese	
	AD	健常	AD	健常	AD	健常	AD	健常
$\epsilon 2$ (%)	10.2	11.1	2.5	3.1	3.3	11.5	2.4	4.4
$\epsilon 3$ (%)	63.8	67.2	65.3	65.3	60.9	70.9	67.7	85.6
$\epsilon 4$ (%)	26.0	21.7	32.2	31.3	35.8	17.6	29.9	10.0

ナイジェリア・ヨルバ族、ケニア人でAPOE $\epsilon 4$ がリスクにならない

図3 民族による APOE allele 頻度

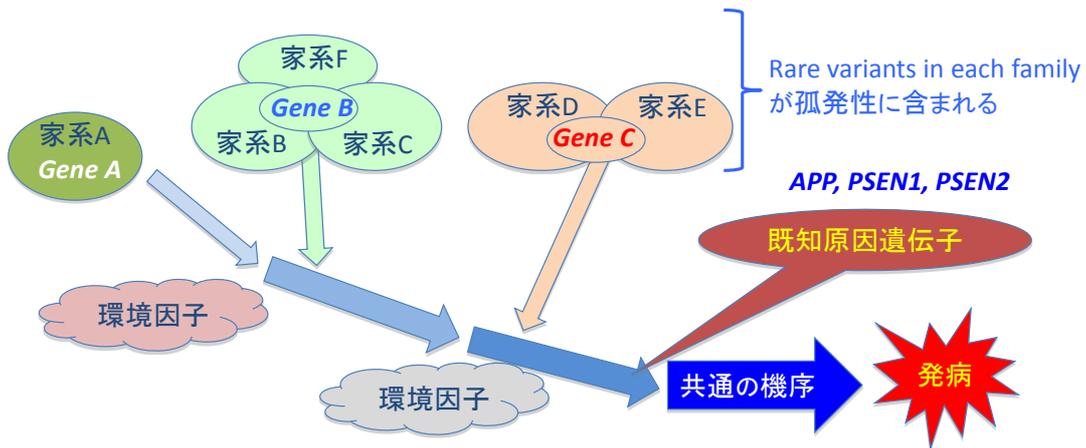


図4 Rare variant-causative gene in each family

と推測される。アフリカから人類が移動するにつれて栄養状態が良くなり APOE  $\epsilon 4$  は減少し、同じ大陸内でも遺伝型頻度が異なってきたのかもしれない。APOE  $\epsilon 2$  頻度に関しては人類全体で低い、なかでもグリーンランド、メキシコ、エクアドル、ブラジルの一部には、APOE  $\epsilon 2$  アレルを保有しない民族がいる。

Rare variant-causative gene in each family

10,000を超える検体を使った大規模GWASの結果、common variants のリスク遺伝子は出尽くしたと思える。次世代シーケンサーの登場によってADに関連する Rare variant の探索・同定が進んでいる。同一家系内で発症者と未発症者の exome 解析を6家

系について行い、1家系だけに TTC3 変異が見つかり対照 6,000 例には認められなかったとの報告がある。このように多発家系であるが共通する遺伝子そのものはむしろ少なく、単独家系または少数家系だけに認められる遺伝子変異を“Rare variant-causative gene in each family”生体反応ネットワークや代謝パスウェイを構成すると捉え1つの遺伝子変異と理解することが妥当かも知れない。このメンデル遺伝をする Rare variant は孤発性ADに紛れて頻度が低いために発見されていない可能性がある。Rare variant を含む個人ゲノムの多様性基盤とするネットワークに、個体固有の内的環境因子や外的環境因子が加わって、やがて共通のAD発症過程に至る(図4)。

## おわりに

AD 克服を目指す国内外の研究動向は、最も源流にあるゲノム情報をベースとした研究が主軸となってきた。AD 原因遺伝子を保有すると確実に発症するので、未発症の段階から研究協力者を対象として、早期介入または予防的治療薬投与を試みる大規模な API (Alzheimer's Prevention Initiative) が米国で開始される。DIAN (Dominantly Inherited Alzheimer Network) および南米コロンビアの *PSEN1* 家系がその代表的な研究となる。

## 文献

- 1) Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson PV, Bjornsson S, Stefansson H, Sulem P, Gudbjartsson D, Maloney J, Hoyte K, Gustafson A, Liu Y, Lu Y, Bhangale T, Graham RR, Huttenlocher J, Bjornsdottir G, Andreassen OA, Jönsson EG, Palotie A, Behrens TW, Magnusson OT, Kong A, Thorsteinsdottir U, Watts RJ, Stefansson K. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature*. 2012 Aug 2;488(7409):96-99.
- 2) Rovelet-Lecrux A, Hannequin D, Raux G, Le Meur N, Laquerrière A, Vital A, Dumanchin C, Feuillette S, Brice A, Vercelletto M, Dubas F, Frebourg T, Champion D. APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nat Genet*. 2006 Jan;38(1):24-26.
- 3) Rovelet-Lecrux A, Legallic S, Wallon D, Flaman JM, Martinaud O, Bombois S, Rollin-Sillaire A, Michon A, Le Ber I, Pariente J, Puel M, Paquet C, Croisile B, Thomas-Antérion C, Vercelletto M, Lévy R, Frébourg T, Hannequin D, Champion D; Investigators of the GMAJ project. A genome-wide study reveals rare CNVs exclusive to extreme phenotypes of Alzheimer disease. *Eur J Hum Genet*. 2012 Jun;20(6):613-617.
- 4) Singh PP, Singh M, Mastana SS. APOE distribution in world populations with new data from India and the UK. *Ann Hum Biol*. 2006 May-Jun;33(3):279-308.

この論文は、平成 25 年 11 月 30 日 (土) 第 20 回東北老年期認知症研究会で発表された内容です。