

アルツハイマー病のゲノム医療： 現状と展望

Genetic medicine in Alzheimer's disease: recent progress and future vision

新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター

池内 健*

1. はじめに

アルツハイマー病（AD: Alzheimer's disease）は、先天的要因と後天的要因が複合的に関与して発症する。遺伝学的な関与が最も強いのは、原因遺伝子の病的バリエーションにより発症する常染色体顕性（優性）遺伝性AD（DIAD: dominantly inherited AD）である。一方、大部分のADは多因子性疾患として発症する。孤発性ADの発症に占める遺伝学的要因は53%、環境要因などの非遺伝的要因は47%と推定されている¹⁾。遺伝的要因は効果量の大きい病的バリエーション（遺伝子

変異）、APOE遺伝型、ゲノムワイド相関解析（GWAS: genome-wide association study）により同定される一塩基多型（SNP: single nucleotide polymorphism）、大量並列型（次世代）シーケンサーにより同定されるレアバリエーションなどに分類することができる（図1）。ADの発症を促進するリスク要因を中心に遺伝子解析が進んでいるが、抑制的に作用する防御的因子も同定されている。本稿は、最近のゲノム研究の進歩を俯瞰し、ADにおけるゲノム医療を展望する。

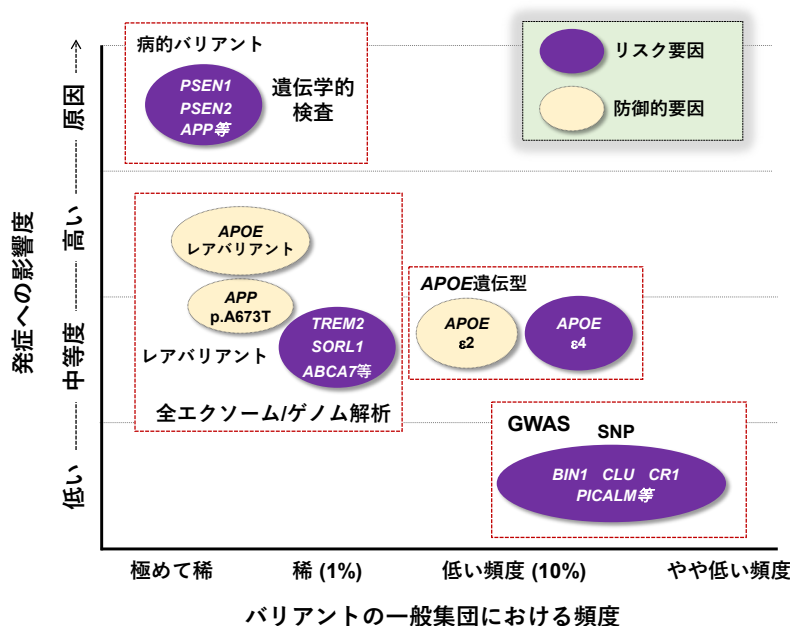


図1 バリエーションの頻度と効果量からみたADの遺伝的要因

* Takeshi Ikeuchi: Brain Research Institute, Niigata University

2. DIAD

単一遺伝子の病的バリエーションを原因とする DIAD の原因遺伝子として *APP*, *PSEN1*, *PSEN2* が同定されている (表1)。遺伝学的検査により原因遺伝子に病的バリエーションが同定されれば、AD の臨床診断が確定される。遺伝学的検査を行う際には、適切なインフォームドコンセントを取得する。遺伝学的検査により疾患が遺伝性であることが確定するという心理的負担や血縁者に対する影響などに配慮が必要である。必要に応じて遺伝カウンセリングを実施できる体制を構築しておくことが望まれる。DIAD に対する遺伝学的検査は未だ保険収載されていない。

DIAD の臨床的特徴は、若年発症である点と多彩な神経症状を合併する点である。平均発症年齢は *APP* 変異群 51.3 歳、*PSEN1* 変異群 42.9 歳、*PSEN2* 変異群 57.1 歳である²⁾。従って家族歴を有する DIAD であっても、*APP*, *PSEN1*, *PSEN2* のどの遺伝子に病的バリエーションを認めるかは、発症年齢により頻度が異なる。一親等に 2 人以上の発症者が確認され、発症年齢が 60 歳以下の場合には 68% と高い確率で病的バリエーションが同定される。65 歳未満の場合の確率は 15% に下がり、65 歳以上の場合には 1% 未満となる³⁾。認知機能障害以外に精神症状、気分障害、錐体路症状・痙性対麻痺、錐体外路症状・パーキンソンニズム、けいれん、ミオクロヌスなど様々な神経症状が DIAD では認められる。また *APP* 重複変異群では脳アミロイド血管症の合併が多く、脳出血の家族歴にも注意が必要である⁴⁾。*MAPT* 変異を伴う症例が、け

いれん発作を呈することは稀であることから、家族歴のある若年性認知症者のけいれん発作は DIAD を疑う手掛かりとなる。

3. DIAD を対象とした臨床試験

特定の病的バリエーションを保持する遺伝性認知症患者とその家系員を対象とした臨床試験が国内外で行われており、遺伝学的検査を行う意義の一つになっている (表2)⁵⁾。DIAD 家系員を対象とした介入試験 DIAN-TU (dominantly inherited Alzheimer's network - trial unit) が、欧米を中心に 2013 年に開始された。抗 Aβ 抗体薬ガンテネルマブとソラネズマブが治療薬として用いられ、第 2/3 相のプラセボ対照二重盲検試験が行われた。軽微な認知機能変化を鋭敏に検出するために策定された複合的認知機能スケール DIAN multivariate cognitive endpoint が一次評価項目として検討されたが、ガンテネルマブ、ソラネズマブ実薬群とプラセボ群の間に有意な差は示されなかった⁶⁾。バイオマーカーを用いた二次評価では、ガンテネルマブ実薬群はアミロイド PET によるアミロイド蓄積の有意な減少に加え、脳脊髄液バイオマーカー Aβ42 の上昇、neurofilament light chain (NfL)、総タウ、リン酸化タウの低下など有意な改善を示した。バイオマーカーで明らかな改善効果を示したにもかかわらず、認知機能が改善しなかった理由としては、i) 薬剤投与量が十分でなかった可能性、ii) 試験期間が十分でなかった可能性、iii) 組み入れ症例数が少なかった可能性等が考えられる。DIAN-TU を後継す

表 1 DIAD の原因遺伝子

| 遺伝子 | 遺伝子座 | OMIM | 頻度 | 変異 | タンパク | 病態機序 |
|--------------|----------|--------|-------|----------------------|------------------|--------------------------|
| <i>APP</i> | 21q21 | 104760 | まれ | ミスセンス コピー数増加 (重複) | アミロイド前駆体 タンパク | Aβ42/40 比率の亢進 Aβ 産生亢進 |
| <i>PSEN1</i> | 14q24.3 | 104311 | 比較的多い | ミスセンス 微小欠失 | プレセニン 1 | Aβ42/40 比率の亢進 |
| <i>PSEN2</i> | 1q31-q42 | 600759 | 非常にまれ | ミスセンス | プレセニン 2 | Aβ42/40 比率の亢 |

DIAD: dominantly inherited Alzheimer's disease; OMIM: online Mendelian inheritance of man

表 2 DIAD を対象とした臨床試験

| 研究名 | NCT/jRCT 番号 | 対象者 | 治験薬 | 主要評価項目 |
|-------------|----------------|---------------------------------------|-------------------|----------------------|
| DIAN-TU | NCT01760005 | 遺伝子変異が同定されている家系員 (CDR 0~0.5) | ソラネズマブ ガンテネルマブ | 複合認知機能スコア |
| DIAN-NexGen | NCT00869817 | 遺伝子変異が同定されている家系員 (CDR 0~1) | E2814, レカネマブ | 複合認知機能スコア バイオマーカー |
| API-ADAD | NCT01998841 | コロンビアの <i>PSEN1</i> p.E280A 変異を有する家系員 | クレネズマブ | 複合認知機能スコア |
| REBRAnD | jRCT2041200008 | <i>PSEN1</i> 変異を有する発症者 | プロモクリプチン | 安全性および SIB, NPI |

DIAN-TU: dominantly inherited Alzheimer's network-trial unit, API-ADAD: Alzheimer's Prevention Initiative-autosomal dominant Alzheimer's disease, REBRAnD: Repurposing bromocriptine for Aβ metabolism in Alzheimer's disease, CDR: clinical dementia rating, SIB: severe impairment battery, NPI: neuropsychiatric inventory

る DIAN NexGen 試験では、抗タウ抗体薬 E2814 と抗 Aβ 抗体薬 レカネマブの併用療法が計画されている。米国では 2022 年から NexGen 試験への組み入れが開始されており、本邦を含めた 13 カ国において治験の準備が進んでいる。2 年目にタウ PET による中間評価を行い、4 年後に複合認知機能スコアにより薬効を検証するデザインである。DIAN NexGen 試験は、抗タウ抗体薬と抗 Aβ 抗体薬の併用効果を検証する初めての AD 治験となる。

API-ADAD (Alzheimer prevention initiative–autosomal dominant Alzheimer’s disease) はコロンビアのアンティオキア地方の *PSEN1* p.E280A 変異を有する大家系の未発症者を対象とした予防介入試験である。この遺伝子変異の保持者は平均 41 歳で軽度認知障害を発症し、平均 47 歳で認知症を発症する。30~53 歳の未発症者 242 人 (変異陽性者 167 人、陰性者 75 人) を組み入れ、治験薬として抗 Aβ オリゴマー抗体クレネズマブを用いた二重盲検試験が行われた。2022 年 8 月に開催された Alzheimer’s Association International Conference において治験の結果が発表され、一次エンドポイントである複合認知機能スコアにおいて統計学的な有意差を示さなかったことが報告された。

PSEN1 変異を有する患者由来の iPS 細胞を用いたドラッグリポジショニング探索研究によりプロモクリプチンが Aβ 産生抑制効果を示した知見を基盤に、同薬剤を用いた REBRAnD 試験が本邦で行われている⁷⁾。プロモクリプチンはパーキンソン病等に保険適応を有するドーパミン作動薬であり、中枢移行性が優れた薬剤である。MMSE25 点以下の *PSEN1* 変異保持者に対してプロモクリプチン 10~22.5mg/日が 37 週間、二重盲検下に投与され、REBRAnD 試験では

薬剤の安全性・忍容性に加え臨床的な効果が評価される。

4. APOE 遺伝型

APOE 遺伝型は、AD に対する最大の遺伝要因である。112 番目と 158 番目のアミノ酸をコードする 2 カ所の一塩基置換 (rs429358, rs7412) によって *APOE* は 3 つの遺伝型 ($\epsilon 2, \epsilon 3, \epsilon 4$) に分類される。*APOE* 遺伝型の健常者における頻度は $\epsilon 3 > \epsilon 4 > \epsilon 2$ の順になるが、AD 患者では $\epsilon 4$ の頻度が高く、 $\epsilon 2$ の頻度が低いことから、 $\epsilon 4$ はリスク因子、 $\epsilon 2$ は防御因子として作用する。*APOE* 遺伝型別の生涯の認知症発症率がロツテルダム疫学研究から報告されており⁸⁾、*APOE* $\epsilon 4$ ホモ接合体は、85 歳までに 63% が AD を発症する高リスク者である。*APOE* 遺伝型の頻度は人種により異なっており、日本人を含む東アジア人では $\epsilon 4$ 保持者の頻度は欧米人よりも少ないが、発症に及ぼす効果量はむしろ強いことがわかっている⁹⁾。

$\epsilon 2$ アレルに加え防御因子となる *APOE* のレアバリエントが報告されている (図 2)。Christchurch 型バリエント (p.R136S) は、*PSEN1* p.E280A 変異を有する 70 歳代の女性に同定された¹⁰⁾。*PSEN1* p.E280A 変異の保持者は通常 50 歳までに認知症を発症するが、Christchurch 型バリエントをホモ接合体で有するこの女性は、70 歳代になるまで軽度認知障害レベルに保たれていた。この女性に対して行われた PET イメージングでは、高度のアミロイド蓄積を認めた一方で、タウ蓄積は顕著に抑制されていた。この症例の剖検所見が最近報告され、後頭葉に高度のタウの蓄積を示す一方で、前頭葉のタウ病変が非常に軽いという非典型的な蓄積分布が認められた¹¹⁾。大規模

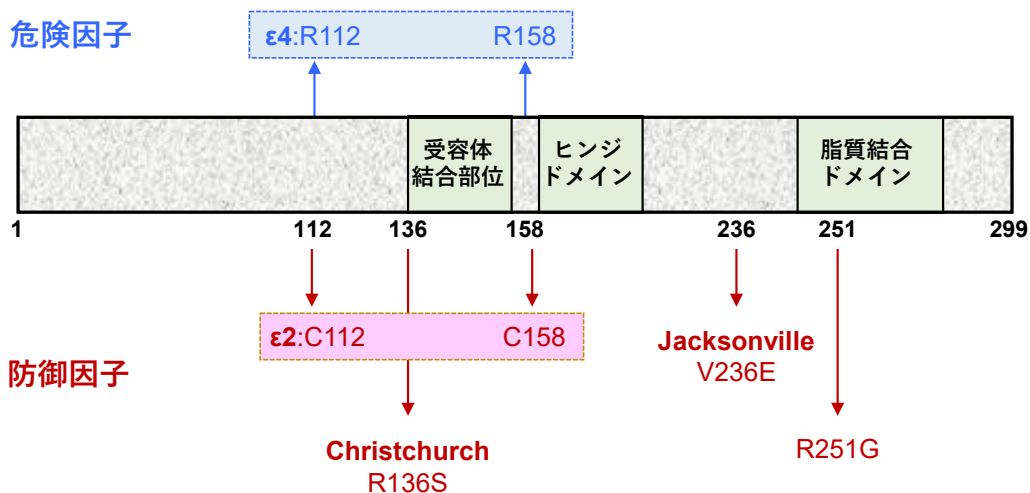


図 2 *APOE* のレアバリエント：危険因子と防御因子

ADゲノムコホートのメタ解析により2つの防御的レアバリエーションとしてp.R251Gとp.V236Eが最近報告された¹²⁾。p.R251Gはε4アレルと同一アレルに存在し、ε4アレルのリスク効果を減弱させる。p.V236EはJacksonville型バリエーションとも呼ばれ、ε3アレルと同一アレルに存在する。いずれのバリエーションもADの発症を2~3倍減弱させる防御的な作用を有する。

ADの診断や発症予測に対するAPOE遺伝型検査の精度は十分でなく、国内外のガイドラインでも実臨床における検査は推奨されていない¹³⁾。一方、抗Aβ抗体薬の有害事象であるARIA (amyloid-related imaging abnormalities) とAPOE遺伝型の関連が注目されている¹⁴⁾。米国で迅速承認されたアデュカヌマブの適正使用指針(海外)においては、APOE遺伝型の検査を考慮することが推奨されている¹⁵⁾。特にε4ホモ接合体は治療を要するARIAの発現率が高いこと、ARIAの出現頻度が薬剤によってAPOE遺伝型依存性に異なることから(表3)、抗Aβ抗体薬を適切に使用する観点からAPOE遺伝型を調べる臨床的意義が議論されている。

5. ポリジェニックリスクスコア

ゲノムDNAに存在するSNPを網羅的に解析できるSNPアレイを活用したGWASが行われている。最新の大規模GWASではADに関連する75個の遺伝子が同定されている¹⁶⁾。これらの遺伝子多型はAPOEを除けばオッズ比が低く(概ね1.1~1.3程度)、個々の遺伝子多型で個人の発症を予測することは難しい。そこで、ゲノムワイドの有意水準(5×10⁻⁸)を満たさない効果量が比較的小さな遺伝子多型を集積して多遺伝子効果を解析する手法としてポリジェニックリスクスコア(PRS: polygenic risk score)が開発されている。GWASにより算出された統計量により各遺伝子多型の重み付けを行い、SNPの積算量がPRSとして算出される¹⁷⁾。PRSは個別の症例の遺伝的要因を把握することが可能であり、年齢を加味した発症リスクを予測できる可能性がある(図3)。

DesikanらはADGC (Alzheimer's disease genetics consortium) 第I期のコホートのGWASデータからADを識別するPRSのモデル式をトレーニング集団として構築した¹⁸⁾。APOE遺伝型に加え31個の感受

表3 抗Aβ抗体薬におけるARIA出現率とAPOE遺伝型(文献¹⁴⁾から引用改変)

| APOE | ARIA-E 発生頻度 (%) | | | ARIA-H 発生頻度 (%) | | |
|---------|-----------------|----------|------|-----------------|-----------|-------|
| | 非ε4 | ε3/4 | ε4/4 | 非ε4 | ε3/4 | ε4/4 |
| アデュカヌマブ | 20 | 36 | 64 | 6~12 | 14~17 | 33~41 |
| レカネマブ | 5.4 | 6.8 | 22.5 | 4.6 | | 13.1 |
| ドナネマブ | 11.1 | 30 | 44 | | 17.6~19.8 | |
| ガンテネルマブ | 1.8~11.0 | 5.4~15.0 | 10.7 | 11.0~12.3 | 19.4~19.8 | 32.0 |

ARIA-E: amyloid-related imaging abnormality-edema, ARIA-H: amyloid-related imaging abnormality-hemorrhage

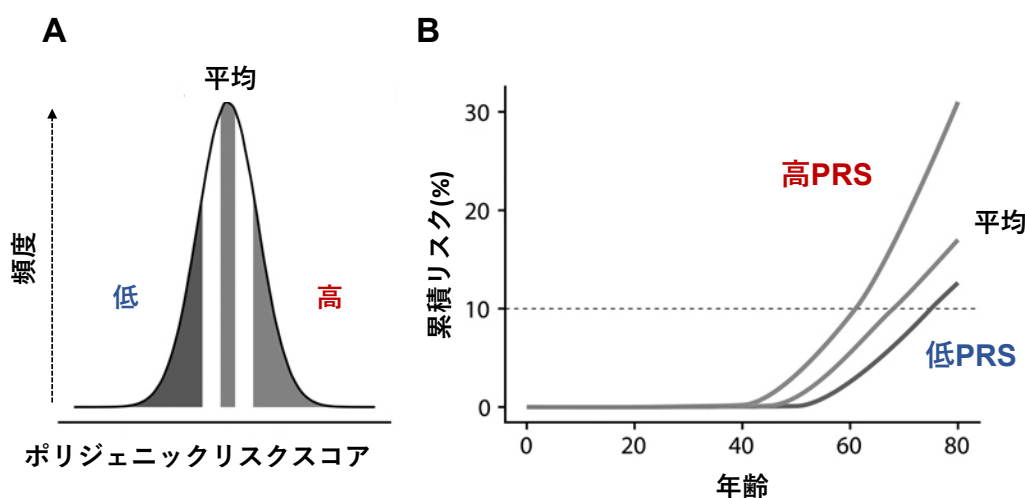


図3 ポリジェニックリスクスコア (PRS)

- A. PRSは一般集団において正規分布をとる。
- B. 高PRS者は早期から有病率が上昇するのに対し、低PRS者は晩期になっても有病率が抑えられる。

性遺伝子が、PRSを算出するモデル式に組み入れられた。独立したゲノムコホート（ADGC II期）を用いAD発症率をポリジェニックハザードスコア（PHS: polygenic hazard score）により四分位に層別化したところ、高PHS群では早期からADを高率に発症したのに対し、低PHS群では高齢まで発症が抑制されていた。さらに、PHSに基づいて予測された発症年齢は、実際の発症年齢とよく相関していた¹⁸⁾。

精度の高いPRSを構築するには十分なサンプルサイズが必要である。PRSはゲノムコホートで採取された疾患（AD）・対照（健常者）のサンプルを用いたGWAS解析に基づいて計算されているため、ゲノム構造の人種による特性による影響を受ける。そのため、同一人種のデータに基づいてモデルとなるPRSを構築することが望ましい。PRSによるAD診断の識別率はAUC（area under the curve）0.75程度であり、PRSを補助診断として臨床的に活用することは難しい¹⁹⁾。将来認知症を発症するリスクが高い方をPRSにより抽出し、適切な介入へとつなげる予防医学の分野におけるPRSの応用が期待される。

6. おわりに

メンデル遺伝を呈するDIADは比較的希少であるが、原因遺伝子に病的バリエーションを同定することで背景病理や発症年齢を推定することが可能であり、その特性を活かした臨床研究や治療が進められている。*APOE*遺伝学的検査の診断的な役割は限定的であるが、抗Aβ抗体薬の有害事象の発生との関連が注目されており、副作用の少ない治療薬の選択や合併症を適切に管理する観点から臨床的意義を有する可能性がある。遺伝医療に関する生命倫理や法律に関する整備も並行して進めながら、遺伝的因子を把握してADに対する最適な予防法や治療法を提供していくゲノム医療の実装が本邦で進むことが期待される。

文献

- 1) Ridge PG, Hoyt KB, Boehme K, et al. Assessment of the genetic variance of late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2016;41:200.e13-200.e20.
- 2) Kasuga K, Kikuchi M, Tokutake T, et al. Systematic review and meta-analysis of Japanese familial Alzheimer's disease and FTL D17. *J Hum Genet* 2015;60:281-3.
- 3) Loy CT, Schofield PR, Turner AM, Kwok JB. Genetics of dementia. *Lancet* 2014;383:828-40.
- 4) Kasuga K, Shimohata T, Nishimura A, et al. Identification of independent APP locus duplication in Japanese patients with early-onset Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1050-2.
- 5) 池内 健. 認知症の遺伝医療. *日内会誌* 2022;111:1-7.
- 6) Salloway S, Farlow M, McDade E, et al. A trial of gantenerumab or solanezumab in dominantly inherited Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2021;27:1187-96.
- 7) Kondo T, Banno H, Okunomiya T, et al. Repurposing bromocriptine for Aβ metabolism in Alzheimer's disease (REBRAnD) study: randomised placebo-controlled double-blind comparative trial and open-label extension trial to investigate the safety and efficacy of bromocriptine in Alzheimer's disease with presenilin 1 (PSEN1) mutations. *BMJ Open* 2021;11:e051343
- 8) van der Lee SJ, Wolters FJ, Ikram MK, et al. The effect of APOE and other common genetic variants on the onset of Alzheimer's disease and dementia: a community-based cohort study. *Lancet Neurol* 2018;17:434-44.
- 9) Miyashita A, Kikuchi M, Hara N, Ikeuchi T. Genetics of Alzheimer's disease: an East Asian Perspective. *J Hum Genet* 2022 (in press)
- 10) Arboleda-Velasquez JF, Lopera F, O'Hare M, et al. Resistance to autosomal dominant Alzheimer's disease in an APOE3 Christchurch homozygote: a case report. *Nat Med* 2019;25:1680-3.
- 11) Sepulveda-Falla D, Sanchez JS, Almeida MC, et al. Distinct tau neuropathology and cellular profiles of an APOE3 Christchurch homozygote protected against autosomal dominant Alzheimer's dementia. *Acta Neuropathol* 2022;144:589-601.
- 12) Le Guen Y, Belloy ME, Grenier-Boley B, et al. Association of rare APOE missense variants V236E and R251G with risk of Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 2022;79:652-63.
- 13) 認知症性疾患診療ガイドライン作成委員会編. 認知症性疾患ガイドライン 2017 医学書院 東京 2017年
- 14) Withington CG, Turner RS. Amyloid-related imaging abnormalities with anti-amyloid antibodies for the treatment of dementia due to Alzheimer's

- disease. *Front Neurol* 2022;13:862369.
- 15) Cummings J, Rabinovici GD, Atri A, et al. Aducanumab: appropriate use recommendations update. *J Prev Alzheimers Dis* 2022;9:221-30.
- 16) Bellenguez C, Küçükali F, Jansen IE, et al. New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. *Nat Genet* 2022;54:412-36.
- 17) Dudbridge F. Power and predictive accuracy of polygenic risk scores. *PLoS Genet*. 2013;9:e1003348.
- 18) Desikan RS, Fan CC, Wang Y, et al. Genetic assessment of age-associated Alzheimer disease risk: Development and validation of a polygenic hazard score. *PLoS Med* 2017;14:e1002258.
- 19) Escott-Price V, Sims R, Bannister C, et al. Common polygenic variation enhances risk prediction for Alzheimer's disease. *Brain* 2015;138:3673-84.

この論文は、2019年7月27日（土）第33回老年期認知症研究会で発表された内容に最新の知見を加えたものです。