

アルツハイマー病の原因遺伝子と感受性遺伝子： 我々の取り組みと国内外の最新事情

宮下 哲典・原 範和・春日 健作・池内 健
新潟大学脳研究所 遺伝子機能解析学分野

**Causative and Susceptibility Genes for Alzheimer's Disease:
Our Trials and Latest Updates for Alzheimer's Disease Genetic Research**

Akinori MIYASHITA, Norikazu HARA, Kensaku KASUGA and Takeshi IREUCHI

Department of Molecular Genetics, Brain Research Institute, Niigata University

要 旨

認知症の半数以上を占めるアルツハイマー病 (Alzheimer's Disease: AD) はガン, 糖尿病, 高血圧などと同じく「ありふれた疾患」である。個々人の遺伝的素因を背景に環境要因 (ライフスタイル, 食生活, 運動など) が加わって潜行性に発症し, 緩徐に不可逆的に進行する。遺伝要因, 環境要因の寄与率はそれぞれおよそ 6 割, 4 割を占めることがこれまでに明らかにされている。

マイクロサテライトマーカーを用いた連鎖解析, ジーンチップによるゲノムワイド関連解析 (Genome-Wide Association Study: GWAS), 次世代シーケンサーを駆使したターゲットリシーケンシング, 全エクソーム解析, 全ゲノム解析によって, 家族性 AD, 孤発性 AD に関与する遺伝子や病的・保護的バリエーションが続々と見出されている。1990 年代に若年性の家族性 AD の原因遺伝子として報告された *APP*, *PSEN1*, *PSEN2* のバリエーション解析は, 今では臨床診断を確定する際に極めて有効である。同じく 1990 年代に孤発性 AD の感受性遺伝子として初めて報告された *APOE* は, その周辺領域を含めゲノムワイドなレベルで非常に強力に AD と関連することが 2000 年代の GWAS で確証された。認知機能, 脳画像, 液性バイオマーカー (アミロイドペータタンパクやタウタンパク) などの量的形質とも強い関連を示す。そのため孤発性 AD の病態を解明し, その治療戦略を考える上で無視できない重要な感受性遺伝子としての地位が確立した。これまでのところ, *APOE* のインパクトを凌ぐ AD 感受性遺伝子やバリエーションは報告されていない。

本稿では講演内容の一部を抜粋し, AD の原因遺伝子, 感受性遺伝子にフォーカスして論を進める。この機会に AD の遺伝要因に関する理解を深め, 今後の更なる研究展開に向けた糧としたい。

キーワード：アルツハイマー病, ありふれた疾患, 原因遺伝子, 感受性遺伝子, バリエーション

Reprint requests to: Akinori MIYASHITA
Department of Molecular Genetics,
Brain Research Institute, Niigata University,
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku,
Niigata 951-8585, Japan.

別刷請求先：〒 951-8585 新潟市中央区旭町通 1-757
新潟大学脳研究所 遺伝子機能解析学分野

宮下 哲典

はじめに

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) は最も頻度の高い認知症で、その6~7割を占める。先天的な要因である遺伝情報と後天的な要因である環境要因が複合的に関与して発症する「ありふれた疾患」である。加齢と共にADの有病率、罹患率は上昇し続けることから、加齢は最大のリスク要因である。

2006年に報告されたスウェーデンの大規模双生児研究¹⁾に代表されるように、ADの発症に遺伝

要因が大きく関与していることが知られている。環境要因が4割に対し、遺伝要因は6割を占める。これはADの感受性要因として、ゲノム配列情報を軽視できないことを示唆している。

ADの遺伝的研究は1980年代から精力的に行われてきた。これまでに3つの原因遺伝子*APP* (染色体21番)、*PSEN1* (染色体14番)、*PSEN2* (染色体1番)と*APOE* (染色体19番)をはじめとする多数の感受性遺伝子が同定されている。本稿ではこれらの4つの遺伝子に着目し、最新の知見を交えて紹介する。

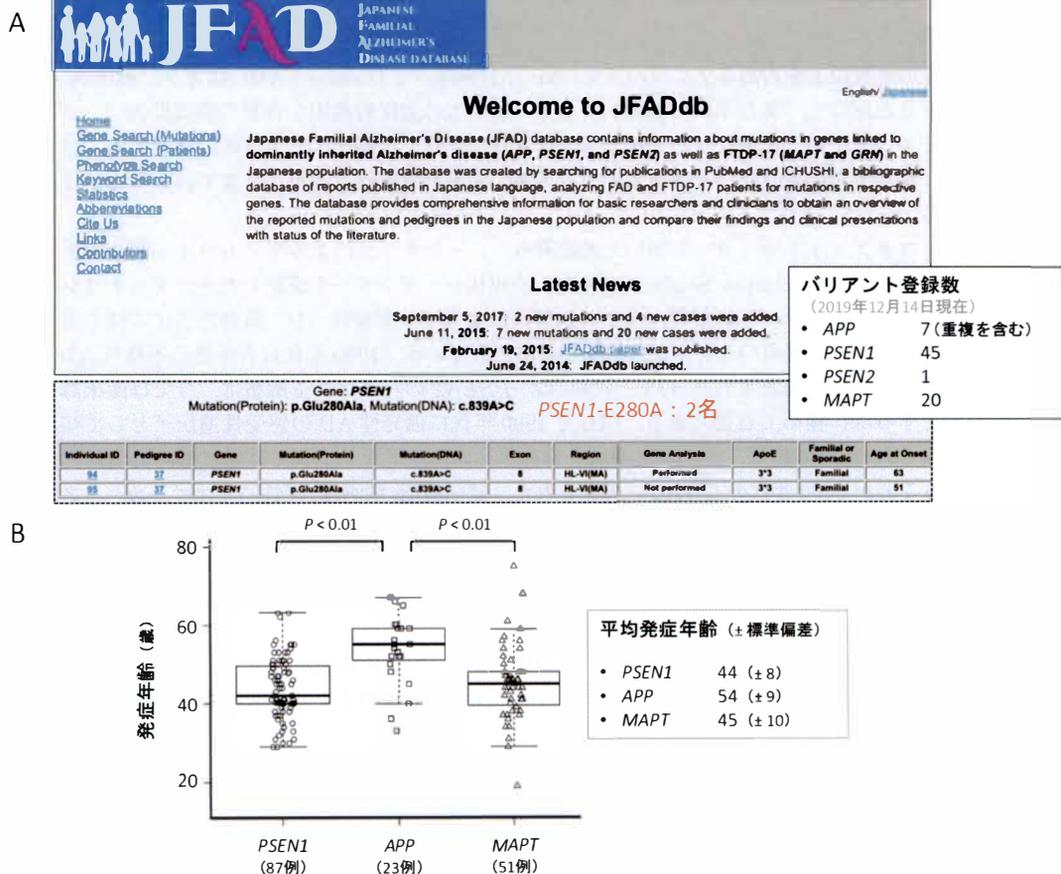


図1 日本人の家族性ADに関するバリエントデータベース: JFADdb

A. トップページ (実線) と *PSEN1*-E280Aバリエント (点線) のページ。

B. 文献7の図1aを改変した。 *PSEN1*, *APP*, *MAPT*にバリエントを認める本邦の認知症症例の発症年齢を示す。前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia: FTD) の家系において *MAPT*に病的バリエントを認めることがあり、日本人ではその頻度が特に顕著である¹⁸⁾。 *MAPT*はADの原因遺伝子ではないが、R406Wバリエントはそれに類似する臨床症状をもたらすことがある¹⁹⁾。

原因遺伝子 *APP*, *PSEN1*, *PSEN2*

いずれも常染色体優性遺伝形式の若年発症型家族性ADの原因遺伝子として1990年代に報告された。その後新たな原因遺伝子は報告されていない(2019年12月時点)。これら3つの遺伝子がコードするタンパクは全てアミロイドベータ(amyloid beta: A β)の産生に関与することから「A β 仮説」²⁾³⁾が提唱され、それに基づく数多くの基礎研究、臨床研究が行われてきた。これに関連する最近のホットな話題の一つとして、抗A β 抗体「アデュカヌマブ(aducanumab)」⁴⁾を挙げることができよう。エーザイ(Eisai)とバイオジェン(Biogen)によって共同開発された脳内A β の除去を目的とした疾患修飾薬である。早期AD患者を対象とした臨床試験データの再解析によって、その有効性、安全性が認められたことで、米国の食品医薬品局(Food and Drug Administration: FDA)の承認取得を目指すとの報道が2019年10月末になされた⁵⁾。臨床第III相国際共同試験が一時中止に追い込まれるという難局⁶⁾に直面したが、AD初の根本治療薬となる可能性を秘めている点で、今後の展開が非常に楽しみである。まさに「A β 仮説」²⁾³⁾が創薬に真に結実しそうな好例と言える。

これまでにヒトゲノム関連プロジェクトで同定された*APP*, *PSEN1*, *PSEN2*のバリエーション情報は現在様々なデータベースで入手可能である。ここでは春日ら⁷⁾によって報告された日本人ADに特化している「JFADdb (Japanese Familial Alzheimer's Disease Database) (<http://www.alzdb.org/jfad/>)」について簡単に紹介する(図1)。本データベースに掲載されているバリエーションは英文誌のみならず、国内誌も検索され、抽出された。特徴的なのはバリエーションの種類(アミノ酸の置換等)や場所だけでなく、そのバリエーションを有する方々の個別の臨床情報(発症年齢、性別、合併した神経症状など)が付随している点である。バリエーションと表現型がきちんと対応付けられているので、非常に有益である。海外のADバリエーションデータベースAzforum Mutations ([\[www.alzforum.org/mutations\]\(http://www.alzforum.org/mutations\)\)に同様な付帯情報はない。本データベースに登録されている*APP*, *PSEN1*, *PSEN2*のバリエーション数はそれぞれ7, 45, 1となっている\(2019年12月14日\)。随時更新されているので、是非活用頂きたい。](http://</p></div><div data-bbox=)

Sunらは*PSEN1*に見出された138に及ぶ病的バリエーションの機能解析を培養細胞系で体系的に行い、各バリエーションのA β 40, A β 42の産生能を調べた²⁰⁾。興味深いことに、解析されたバリエーションのおよそ9割で、A β 40, A β 42の産生能が低下していることが分かった。ここではこれ以上の詳細に言及しないが、こうした基礎研究との連携で、各バリエーションとAD発症との関係性が次第に明らかになってくると思われる。

感受性遺伝子 *APOE*

ADの感受性遺伝子の中で*APOE*は無視することのできない重要な遺伝子である⁸⁾⁹⁾。末梢臓器では肝臓、中枢神経系ではグリア細胞(アストロサイト)で主に合成される。機能的にはコレステロール等の脂質の輸送・代謝に関与し、体内の脂質レベルをコントロールしている。その破綻は脂質異常症を招き、動脈硬化や高コレステロール血症などの「ありふれた疾患」につながる。ADなどの認知症との関連も決して弱くはなく、中年期の脂質コントロールは生活習慣病を予防する意味でも重要な課題となっている。

*APOE*には112番目と158番目のアミノ酸の組み合わせによって、*APOE*-e2 (Cys-Cys), -e3 (Cys-Arg), -e4 (Arg-Arg)の3つの主要なアイソフォームが存在する。それらに対応するアリルはそれぞれ*APOE*-e2, -e3, -e4である。各アリルの頻度に関して、人種差はあるものの*APOE*-e3が最頻で最も高く、野性型アリルとして位置付けされている。次いで*APOE*-e4、最後に*APOE*-e2の順になっている(*APOE*-e3 > *APOE*-e4 > *APOE*-e2)。

Rosesらのグループは家族性、及び孤発性の晩期発症型ADを対象とした解析によって、*APOE*とADの関連を立て続けに報告した¹⁰⁾。1993年

のことである。以来、日本人を含む様々な人種でその再現性が検証された¹¹⁾¹²⁾。APOE-e3アリルに対してAPOE-e4アリルはADの強力なリスクファクターであること、反対にAPOE-e2アリルは防御ファクターであることなどが明らかとなった。その後現在に至るまで、APOEほど人種を超えて強力にADと関連する遺伝子は報告されていない。

APOEに関する最近の興味深い知見を挙げるとすれば、それは防御ファクターとして見出されたクライストチャーチ(Christchurch)バリエントR136S¹³⁾⁻¹⁵⁾であろう(表1)。コロンビアのアンティオキア県(Department of Antioquia)に、常染色体優性遺伝形式を示す早期発症型ADの大家系がある。この家系ではPSENIにE280Aバリエントを認める。これまでにおよそ1,200名から本バリエントが検出されている。保因者のほぼ全員が通常44歳(中央値:95%信頼区間は43~45歳)で軽度認知障害となり、49歳(中央値:95%信頼区間は49~50歳)で認知症を発症する。

しかし、驚くべきことに、70歳代になるまで軽度認知障害とならなかった女性が一人見出された。他のPSENI-E280Aバリエント保因者と比べ、認知機能障害の程度は明らかに軽く、その進行も緩やかであった。脳内Aβの蓄積量はむしろ多めであったが、神経原繊維変化の主要構成タンパクであるタウタンパクの脳内蓄積量は明らかに少なく、限定的であった。海馬の萎縮の程度も軽い。言わば、重篤な病的バリエントの呪縛から解放された奇跡のサバイバーである。なぜか?何

か稀有なバリエント、ゲノム構造変化がPSENI-E280Aバリエントの病原性を抑え込んでいるのか?そこで、彼女のゲノムDNAを対象に全エクソーム解析などの遺伝的解析を行った。その結果、APOE-e3*3の遺伝型を背景とするクライストチャーチバリエントR136Sのホモ接合体であることが分かった。2012年に報告されたAPPの防御バリエント¹⁶⁾¹⁷⁾と同様に非常にインパクトのある発見である。今後APOE-R136Sバリエントの関与する分子基盤が徐々に明らかにされるであろう。楽しみである。ちなみに本バリエントは日本人では認められない。一般的なレアなバリエント(マイナーアリルの頻度が1%未満)と同様に、人種や地域の特異性が非常に顕著なバリエントだと思われる。

おわりに

ADの原因や感受性に関わる遺伝子は、およそ30年の歳月をかけ、徐々に明らかにされてきた。これまでのAD病態に関わる研究は、まさに上述した4つの遺伝子をベースに展開されてきたと言っても過言ではない。遺伝的アプローチによって、今後新たな原因遺伝子、感受性遺伝子が発見されることになれば、従来にない視点に立脚して創薬が可能となるであろう。APP¹⁶⁾¹⁷⁾やAPOE¹³⁾⁻¹⁵⁾に見出された防御バリエントは、AD病態に関わるパラダイムを確証し、さらにシフトさせたという点で重要な発見であった。今後もこうしたエキサイティングなワクワクに期待したい。

表1 APOE-R136S(クライストチャーチ)バリエントの効果

バリエント		脳内沈着レベル		脳内糖代謝 レベル	海馬 萎縮度	発症年齢(95%CI)		
PSENI-E280A	APOE-R136S	Ab [†]	Tau [#]			MCI	認知症	
保因者	保因者-ホモ	e3*3	++++	+	+++	++	70歳代	70歳代で未発症
保因者	非保因者	-	+++	+++	+	+++	44(43-45)	49(49-50)

文献14の図1を元に作成した。

MCI, mild cognitive impairment(軽度認知障害); CI, confidence interval(信頼区間)

[†], Pittsburgh compound B(PiB)を用いたPET画像

[#], F¹⁸-flortaucipir(FTP)を用いたPET画像

これまで行われてきたADの遺伝的研究の主要な成果に関して、自明のことではあるが、ほとんど「白人」を対象として得られたものである。バリエーションの頻度は人種によって異なる。そして、それに応じてリスク効果、防御効果も変化する。特に、レアなバリエーションではその傾向は著しい。人種や地域によっては全く検出されないことがあり、特異性が非常に高い。白人では統計学的な有意差が得られても、黒人やアジア人では「否!」ということが多々ある。白人では「有意な」AD感受性遺伝子でも、東アジア人ではそもそも存在すらしない。AD病態に関わる重要な生物学的機能を担っているにも関わらず、残念ながら「有意な」AD感受性遺伝子とはならない。やはり我々自身が日本人のバリエーションデータを収集し、蓄積し、共有し、利活用する必要がある。先制医療を念頭にこの先10年を見据えた取り組みが重要である。今後の進展に大いに期待すると共に、我々も何らかの形で貢献すべく邁進していく所存である。

謝 辞

これまでに多くの方々のご支援、ご協力、ご尽力によりADを中心とした認知症の遺伝要因探索研究に携わることができました。奥深い本疾患の一端に触れる機会を与えて下さったこと、この場をお借りして心より御礼申し上げます。特に、池内健教授をはじめ現在の池内研のメンバー全員（敬称略：春日健作、原範和、月江珠緒、長谷川舞衣、大日方藍、小川由貴、劉李欽、朱斌、樋口陽、Adyfitrah Yusran、荒木亜希、桑山恵美子、佐藤康平）には常日頃から大変お世話になっております。過去にご一緒した多くの方々を含め、改めて感謝申し上げます。また、桑野良三名誉教授には私が学生時代からご指導、ご鞭撻を頂き、楽しく過ごすことができました。深く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, Johansson B, Mortimer JA, Berg S, Fiske A and Pedersen NL: Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry*, 63: 168-174, 2006.
- 2) Hardy J and Selkoe DJ: The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 297: 353-356, 2002.
- 3) Selkoe DJ and Hardy J: The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*, 8: 595-608, 2016.
- 4) Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, Dunstan R, Salloway S, Chen T, Ling Y, O'Gorman J, Qian F, Arastu M, Li M, Chollate S, Brennan MS, Quintero-Monzon O, Scannevin RH, Arnold HM, Engber T, Rhodes K, Ferrero J, Hang Y, Mikulskis A, Grimm J, Hock C, Nitsch RM and Sandrock A: The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*, 537: 50-56, 2016.
- 5) <https://www.eisai.co.jp/news/2019/pdf/news201979pdf.pdf>
- 6) <https://www.eisai.co.jp/news/2019/pdf/news201917pdf.pdf>
- 7) Kasuga K, Kikuchi M, Tokutake T, Nakaya A, Tezuka T, Tsukie T, Hara N, Miyashita A, Kuwano R and Ikeuchi T: Systematic review and meta-analysis of Japanese familial Alzheimer's disease and FTDP-17. *J Hum Genet*. 60: 281-283, 2015.
- 8) 徳武孝允, 春日健作, 原 範和, 池内 健: アポリポ蛋白E 遺伝子 (APOE). *BRAIN and NERVE*, 68: 703-712, 2016.
- 9) 菊地正隆, 中谷明弘: アルツハイマー病リスク因子としてのアポリポ蛋白E4. *BRAIN and NERVE*, 71: 1053-1060, 2019.
- 10) 宮下哲典, 原 範和, 春日健作, 菊池正隆, 中谷明弘, 池内 健: アルツハイマー病の遺伝学的リスク. *老年精神医学雑誌*, 28: 754-765, 2017.
- 11) Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, Myers RH, Pericak-Vance MA, Risch N and van Duijn CM: Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*. 278: 1349-1356, 1997.
- 12) Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D and Tanzi RE: Systematic meta-analyses of

- Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nat Genet.* 39: 17-23, 2007.
- 13) Arboleda-Velasquez JF, Lopera F, O'Hare M, Delgado-Tirado S, Marino C, Chmielewska N, Saez-Torres KL, Amarnani D, Schultz AP, Sperling RA, Leyton-Cifuentes D, Chen K, Baena A, Aguillon D, Rios-Romenets S, Giraldo M, Guzmán-Vélez E, Norton DJ, Pardilla-Delgado E, Artola A, Sanchez JS, Acosta-Urbe J, Lalli M, Kosik KS, Huentelman MJ, Zetterberg H, Blennow K, Reiman RA, Luo J, Chen Y, Thiyyagura P, Su Y, Jun GR, Naymik M, Gai X, Bootwalla M, Ji J, Shen L, Miller JB, Kim LA, Tariot PN, Johnson KA, Reiman EM and Quiroz YT: Resistance to autosomal dominant Alzheimer's disease in an APOE3 Christchurch homozygote: a case report. *Nat Med.* 25: 1680-1683, 2019.
- 14) Zalcusky KA, Nelson MR and Huang Y: An Alzheimer's-disease-protective APOE mutation. *Nat Med.* 25: 1648-1649, 2019.
- 15) Wardell MR, Brennan SO, Janus ED, Fraser R and Carrell RW: Apolipoprotein E2-Christchurch (136 Arg---Ser). New variant of human apolipoprotein E in a patient with type III hyperlipoproteinemia. *J Clin Invest.* 80: 483-490, 1987.
- 16) 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 and Stefansson K: A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature.* 488: 96-99, 2012.
- 17) De Strooper B and Voet T: Alzheimer's disease: A protective mutation. *Nature.* 488: 38-39, 2012.
- 18) Moore KM, Nicholas J, Grossman M, McMillan CT, Irwin DJ, Massimo L, Van Deerlin VM, Warren JD, Fox NC, Rossor MN, Mead S, Bocchetta M, Boeve BF, Knopman DS, Graff-Radford NR, Forsberg LK, Rademakers R, Wszolek ZK, van Swieten JC, Jiskoot LC, Meeter LH, Doppert EG, Papma JM, Snowden JS, Saxon J, Jones M, Pickering-Brown S, Le Ber I, Camuzat A, Brice A, Caroppo P, Ghidoni R, Pievani M, Benussi L, Binetti G, Dickerson BC, Lucente D, Krivensky S, Graff C, Öijersted L, Fallström M, Thonberg H, Ghoshal N, Morris JC, Borroni B, Benussi A, Padovani A, Galimberti D, Scarpini E, Fumagalli GG, Mackenzie IR, Hsiung GR, Sengdy P, Boxer AL, Rosen H, Taylor JB, Synofzik M, Wilke C, Sulzer P, Hodges JR, Halliday G, Kwok J, Sanchez-Valle R, Lladó A, Borrego-Ecija S, Santana I, Almeida MR, Tábuas-Pereira M, Moreno F, Barandiaran M, Indakoetxea B, Levin J, Danek A, Rowe JB, Cope TE, Otto M, Anderl-Straub S, de Mendonça A, Maruta C, Masellis M, Black SE, Couratier P, Lautrette G, Huey ED, Sorbi S, Nacmias B, Laforce R Jr, Tremblay ML, Vandenberghe R, Damme PV, Rogalski EJ, Weintraub S, Gerhard A, Onyik CU, Ducharme S, Papageorgiou SG, Ng ASL, Brodtmann A, Finger E, Guerreiro R, Bras J, Rohrer JD; FTD Prevention Initiative: Age at symptom onset and death and disease duration in genetic frontotemporal dementia: an international retrospective cohort study. *Lancet Neurol.* pii: S1474-4422 30394-1, 2019.
- 19) Ikeuchi T, Imamura T, Kawase Y, Kitade Y, Tsuchiya M, Tokutake T, Kasuga K, Yajima R, Tsukie T, Miyashita A, Sugishita M, Kuwano R and Nishizawa M: Evidence for a common founder and clinical characteristics of Japanese families with the MAPT R406W mutation. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 1: 267-275, 2011.
- 20) Sun L, Zhou R, Yang G and Shi Y: Analysis of 138 pathogenic mutations in presenilin-1 on the in vitro production of A β 42 and A β 40 peptides by γ -secretase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 114: E476-E485, 2017.