



東アジア人特異的な新規アルツハイマー病発症リスク遺伝子変異を発見

2026年4月20日

国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター

**【研究成果のポイント】**

- 東アジア人に特異的なアルツハイマー病発症リスク遺伝子変異を発見
- 当該変異により *INPP5J* 遺伝子の酵素活性が低下することを確認
- 東アジア人におけるアルツハイマー病の発症機構解明への貢献が期待

**【概要】**

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター（荒井秀典理事長）研究所のメディカルゲノムセンターの尾崎浩一センター長、バイオインフォマティクス研究部の重水大智部長らの研究グループ※は、日本人約 2,000 人の全ゲノムシーケンスデータを解析（※1）し、孤発性アルツハイマー病（Late-onset Alzheimer's disease: LOAD）（※2）の発症リスクに関連する新規遺伝子変異を *INPP5J* 遺伝子内に同定しました。本変異は東アジア人に特異的に認められる稀な変異であり、機能解析の結果、*INPP5J* タンパク質の酵素活性を低下させることが明らかになりました。これらの結果から、本変異による *INPP5J* の機能低下が LOAD の発症に関与している可能性が示唆されました。今後、本変異の機能的影響をさらに詳細に解析することで、東アジア人における LOAD の発症機序の解明や、新たな予防・治療戦略の開発につながることを期待されます。

**【研究の背景】**

LOAD は高齢者に最も多く見られる認知症であり、遺伝要因と環境要因が複合的に関与して発症することが知られています。これまでの研究により、アポリポ蛋白質 E (APOE) の ε4 アレル (*APOE4*) が最も強い遺伝的リスク因子であることが明らかになっています。しかし、*APOE4* を保有していない場合でも LOAD を発症することから、未同定の遺伝要因が存在することが示唆されています。さらに、LOAD の遺伝的背景には、人種や地域集団によって異なることが知られており、特に日本人を含む東アジア人集団を対象とした遺伝学的解析の重要性が指摘されています。

**【研究成果の内容】**

研究グループは、国立長寿医療研究センターバイオバンクに登録された日本人の LOAD 患者と認知機能が正常な高齢者を対象に、全ゲノムシーケンス解析を実施し、LOAD に関



連する遺伝子要因の探索を行いました。その結果、LOADの発症リスクに関連する新規遺伝子として *INPP5J* (*Inositol Polyphosphate-5-Phosphatase J*)を同定しました。

*INPP5J* には、以下の2つの稀なミスセンス変異(※3)が存在することが明らかになりました。

- rs769490815 (p.R15W)
- rs1921732305 (p.K687T)

これらの変異は、日本を含む東アジアに特異的に認められる変異であることが明らかとなりました(表1)。

表1. *INPP5J*に存在する2つの稀な変異の異なる地域集団間での頻度比較

変異	日本人			東アジア人	南アジア人	アフリカ人	ヨーロッパ人
	LOAD	健常者	全員				
rs769490815	0.0075	0.00031	0.0013	$2.30 \times 10^{-4}$	$9.34 \times 10^{-5}$	$2.94 \times 10^{-5}$	$8.94 \times 10^{-7}$
rs1921732305	0.0062	0.00094	0.0018	$3.60 \times 10^{-4}$	0.00	0.00	0.00



さらに、これらの変異を有する INPP5J タンパク質(p.R15W と p.K687T)について機能解析を行った結果、いずれの変異も酵素活性が低下していることを確認しました(図 1)。これらの結果から、INPP5J の機能低下が LOAD の発症に関与している可能性が示唆されました。

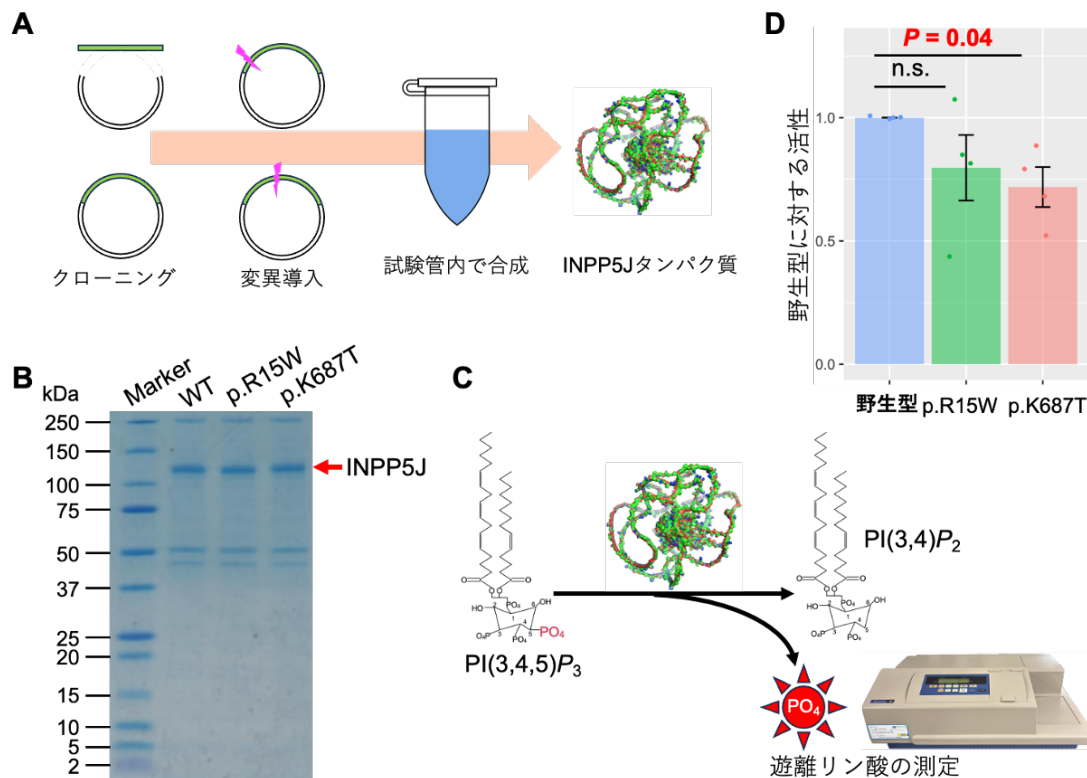


図 1. INPP5Jタンパク質のフォスファターゼ活性測定

### 【研究成果の意義】

今回の解析により、日本人の LOAD の発症に関連する新規遺伝子 *INPP5J* が同定されました。本成果は、日本人を含む東アジア人集団における LOAD の発症機構の理解を深めるだけでなく、将来的には発症リスク予測の精度向上や、新たな予防・治療法の開発につながることを期待されます。

本研究成果は、国際専門誌「*Translational Psychiatry*」に 2026 年 4 月 8 日付で掲載されました。

なお、本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 長寿科学研究開発事業、長寿医療研究開発費、厚生労働科学研究費補助金、日本学術振興会科学研究費助成事業の助成を受けて実施されました。

### 【用語解説】

※1 全ゲノムシーケンス解析



次世代型 DNA シークエンサーを用い、約 30 億塩基あるヒトゲノム配列の全領域を網羅的かつ高速に解読する手法です。数万人に一人しか保有していないような低頻度な遺伝子変異であっても検出することが可能です。

#### ※2 孤発性アルツハイマー病

全アルツハイマー病の約 90%を占める、明確な家族歴を伴わない最も一般的なタイプであり、主に 65 歳以上で発症する加齢関連疾患です。その発症には、糖尿病や高血圧、運動不足などの生活習慣因子に加え、APOE ε4 などの遺伝的リスク因子が関与すると考えられており、複数の遺伝要因と環境要因が複雑に作用して発症します。

#### ※3 ミスセンス変異

DNA の塩基配列の 1 か所が別の塩基に置き換わる一塩基置換により、コードされるアミノ酸が別のアミノ酸に変化する遺伝子変異です。この変化により異常なタンパク質が産生され、タンパク質の安定性低下や機能喪失を引き起こし、疾患の原因となる場合があります。

#### ※ 研究グループ

国立長寿医療研究センター 研究所	メディカルゲノムセンター
尾崎 浩一（おざき こういち）	センター長／研究部長
重水 大智（しげみず だいち）	研究部長
木村 哲晃（きむら てつあき）	研究員
山川 明子（やまかわ あきこ）	研究員
光森 理紗（みつもり りさ）	研究員
国立長寿医療研究センター 研究所	
新飯田俊平（にいだ しゅんぺい）	研究所特任補佐

#### 【論文情報】

掲載誌: *Translational Psychiatry*

著者: Tetsuaki Kimura, Akiko Yamakawa, Risa Mitsumori, Shumpei Niida, Kouichi Ozaki and Daichi Shigemizu

論文タイトル: Whole-genome sequencing reveals an East Asian-specific rare variant of INPP5J associated with Alzheimer's disease

論文 URL: <https://www.nature.com/articles/s41398-026-04027-0>



**【問い合わせ先】**

・ 報道に関すること

国立長寿医療研究センター 総務部総務課 総務係長(広報担当)

TEL : 0562-46-2311 (代表)

E-mail: webadmin@ncgg.go.jp

・ 研究に関すること

国立長寿医療研究センター 研究所 メディカルゲノムセンター

バイオインフォマティクス研究部 重水 大智

TEL : 0562-46-2311 (内線 4153)

E-mail : daichi@ncgg.go.jp