



国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター

National Center for Geriatrics and Gerontology

レビー小体型認知症の新たな遺伝子を発見

2025年3月6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】

- レビー小体型認知症^{*1}のリスクとなる日本人に特徴的な遺伝子多型^{*2}を発見
- レビー小体型認知症発症と血中酵素であるコリンエステラーゼの関与を発見
- 認知症の病因解明および診断、治療薬の開発に貢献

【概要】

国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター（理事長：荒井秀典）研究所 メディカルゲノムセンターの尾崎浩一センター長らの研究グループ^{*}は、レビー小体型認知症（DLB）患者と健常者合わせて6,324人の日本人を対象とした大規模なゲノムワイド関連解析を実施し、10番染色体上にある遺伝子多型がDLBのリスクになることを新たに発見しました。この遺伝的リスク多型は、日本人を含む東アジア人に特有であるとともに、神経変性疾患に関連するSEC61A2遺伝子の発現量を上昇することをも発見しました。また、血液検査などの臨床情報を詳細に調べたところ、血中酵素であるコリンエステラーゼ量との因果関係も明らかになりました。さらに、欧米の大規模ゲノム解析データと組み合わせた民族間解析によって、これまでに報告されたDLBリスク多型についても再検証しました。本研究は、日本人DLB患者を対象とした世界初の大規模ゲノムワイド関連解析の結果を示しており、本疾患の病因に関する新しい生物学のおよび臨床的知見を提供し、革新的な診断、治療法の開発に貢献すると期待されます。

この研究成果は、米国の国際医科学誌「*Molecular Medicine*」オンライン版に、2025年3月6日付で掲載されます。

※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

疾患ゲノム研究部

センター長・部長

研究員

特任研究員

オミクスデータ統合解析室

研究員

バイオインフォマティクス研究部

部長

研究所長室

特任補佐

尾崎 浩一（おざき こういち）

浅海 裕也（あさのみ ゆうや）

光森 理紗（みつもり りさ）

森園 隆（もりぞの たかし）

重水 大智（しげみず だいち）

新飯田 俊平（にいだ しゅんぺい）



【研究の背景】

レビー小体型認知症 (DLB) は、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) や血管性認知症と並んで三大認知症と呼ばれ、我が国では 3 番目に多い認知症です。DLB の特徴は α -シヌクレインタンパク質が脳内にレビー小体と呼ばれる塊として蓄積することで、それに伴い神経細胞死が引き起こされることが知られています。しかしながら現状では効果的な治療法がない上に、AD 患者よりも死亡率が高いため、DLB のより詳細な病態解明と新たな治療法の開発が強く望まれています。近年、欧米の大規模なゲノム研究により、DLB のリスク因子として *APOE* 遺伝子^{*3}や *SNCA* 遺伝子^{*4}などの遺伝子多型が報告されています。一方、日本人を含む東アジア人集団での報告はほとんどありません。そこで本研究では、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ゲノム情報を利用して DLB の新規遺伝的リスク因子の探索を実施しました。

【研究成果の内容】

本研究では、国立長寿医療研究センターバイオバンクに登録されている日本人 DLB 患 211 名と認知機能正常高齢者 6,113 名の DNA を用いて、アジア人に特化した全ゲノムジェノタイプングプラットフォームであるアジアスクリーニングアレイにより得られた網羅的な一塩基多型 (SNP) ^{*2} 情報をもとに、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) ^{*5} を実施しました。その結果、19 番染色体に存在する既知の *APOE* 座位^{*6}と、2 つの新たな DLB 関連座位を同定しました (図 1)。このうち 10 番染色体の *DHTKD1* 遺伝子領域に存在する座位の SNP (rs138587229) はゲノムワイド有意性 ($P < 5 \times 10^{-8}$ 未満) を示しました。この rs138587229 は東アジア人にしかみられない民族特異的な SNP です。一方、2 番染色体の rs74866774 は示唆的有意性 ($P < 1 \times 10^{-6}$) を示しました。さらに、これらの SNP による遺伝子発現への影響を調べた結果、意外なことに rs138587229 は *DHTKD1* ではなくその近くに存在する *SEC61A2* 遺伝子 (図 2) の発現量に関与していました。*SEC61A2* 遺伝子は DLB や AD などの神経変性疾患における異常タンパク質の蓄積を防ぐメカニズムとの関連が示唆されており、今後更なる研究により DLB の病態解明と効果的な治療法の開発につながる可能性があります。

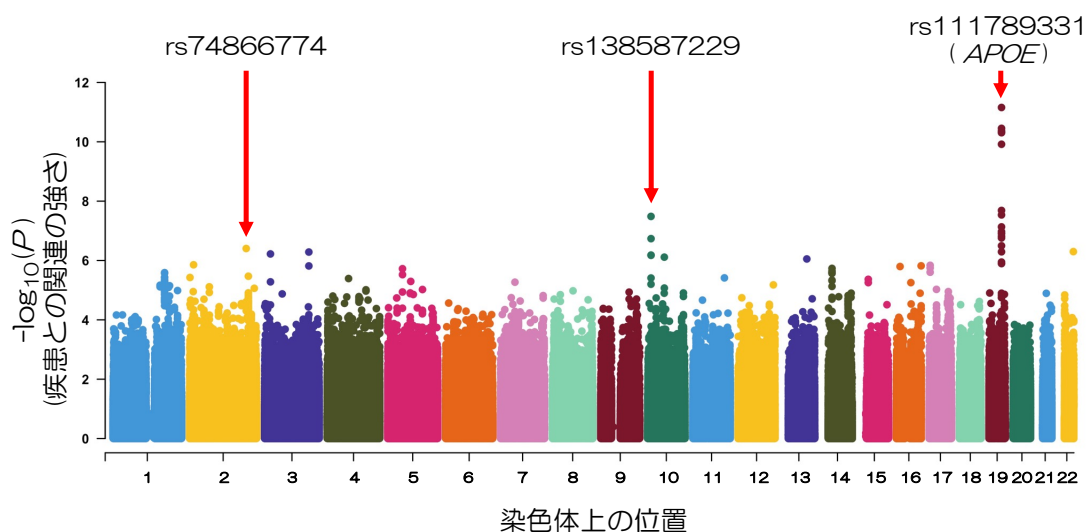


図 1. 日本人の DLB-GWAS 解析結果

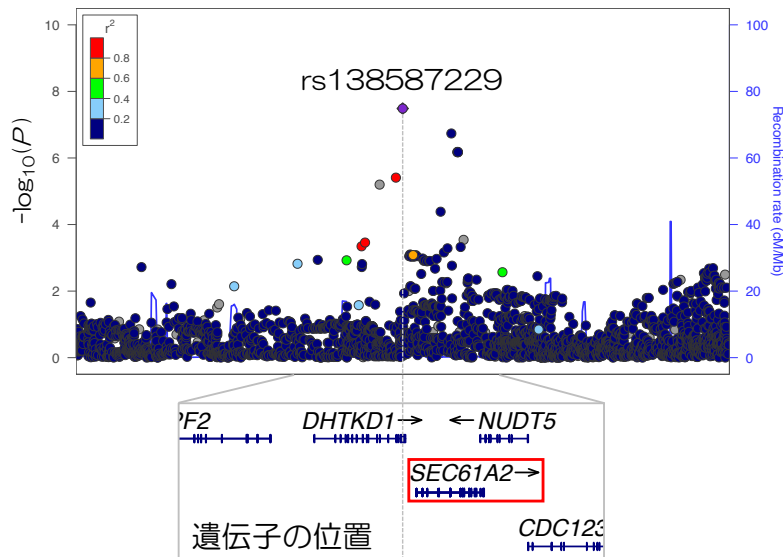


図 2. 10 番染色体を拡大した図

rs138587229 は *DHTKD1* 座位にあり *SEC61A2* (赤四角) はその近くに位置する

次に GWAS で得られた 3 つの関連座位と血液検査など臨床情報との因果関係を調べました (図 3)。その結果、*DHTKD1* 座位が血中コリンエステラーゼ (ChE) との因果関係を示しました。神経伝達物質のアセチルコリンの働きを阻害するコリンエステラーゼ阻害薬 (塩酸ドネペジル等) が認知症治療薬として使用されていることから、同定された *DHTKD1* 座位の遺伝子多型は、コリンエステラーゼに作用することで DLB リスクを引き起こすと示唆されました。

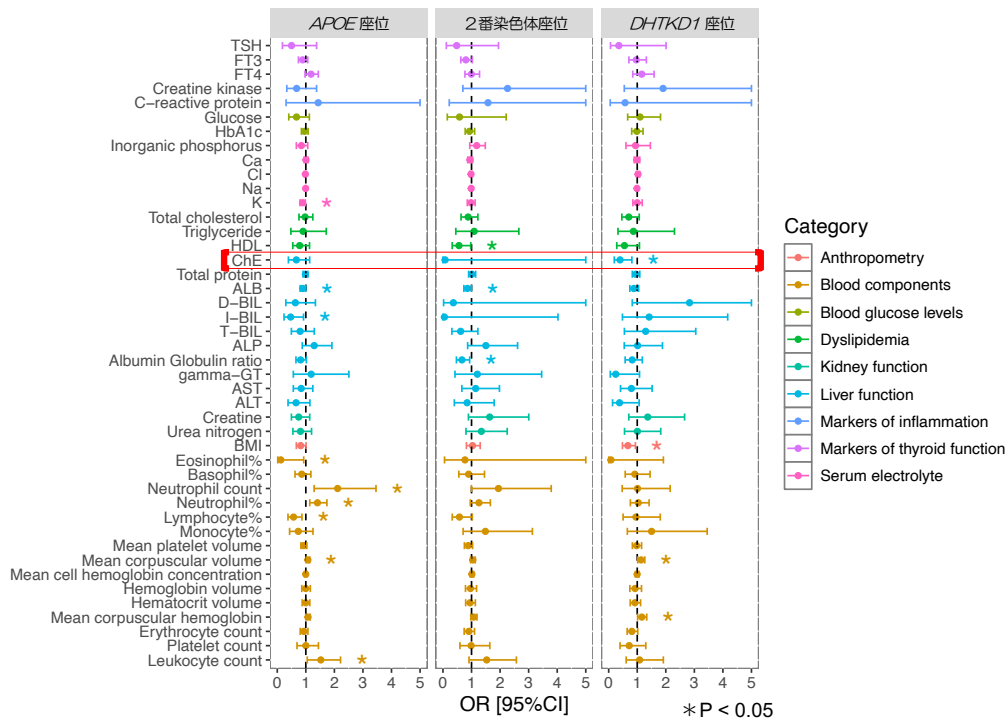


図 3. 3 つの DLB 関連座位と臨床情報との因果関係



最後に、欧米人を対象とした GWAS 結果と UK バイオバンクのゲノム解析情報を使い、民族間で共通の DLB リスク関連遺伝子座位の探索を行いました。その結果、既存の *APOE* と *SNCA* の2つの座位で関連性が確認されました。

【研究成果の意義】

今回、欧米の大規模コホートに基づく先行研究で得られた DLB のリスク遺伝子群にはない、日本人を含む東アジア人に特徴的な新規の DLB リスク遺伝子座位が同定されました。同研究グループは近年、日本人特異的な老年性アルツハイマー病^{※7}のリスク遺伝子を複数同定しており、特定の人種・民族におけるゲノム解析が重要であることを示しています。また成果は、日本人認知症のクリニカルシーケンスや個別化医療等、将来期待されるゲノム医療につながる知見であり、本研究の意義は大きいと考えられます。

本研究は、日本人の DLB-GWAS としては初めて行われたものです。今後、解析データ数をさらに増やすことで、日本人に特徴的な DLB リスク遺伝子群のさらなる発見が期待できます。

なお、本研究成果は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）認知症研究開発事業、日本学術振興会科学研究費助成事業（KAKENHI）、長寿科学振興財団、堀科学芸術振興財団、長寿医療研究開発費の支援で実施されました。

【論文情報】

掲載誌: Molecular Medicine

著者: Risa Mitsumori, Yuya Asanomi, Takashi Morizono, Daichi Shigemizu, Shumpei Niida, Kouichi Ozaki

論文タイトル: A genome-wide association study identifies a novel East Asian-specific locus for dementia with Lewy bodies in Japanese subjects

DOI: DOI: 10.1186/s10020-025-01115-7.

URL: <https://molmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10020-025-01115-7>

【用語解説】

※1 レビー小体型認知症（Dementia with Lewy bodies: DLB）

我が国ではアルツハイマー病（AD）および血管性認知症に次いで多くみられる認知症で、脳内にレビー小体という異常タンパク質の塊が蓄積することが特徴です。認知機能の低下に加え、幻視や睡眠時の行動異常、パーキンソン症状などの症状を伴います。

※2 遺伝子多型、一塩基多型（Single Nucleotide Polymorphism: SNP）

ゲノム上の置換、挿入、欠失などの DNA 配列の違いのうち、集団における頻度がある程度多いもの（概ね 1%以上）を遺伝子多型と呼びます。一塩基多型とは、ヒトゲノム上の一つの塩基（T：チミン、G：グアニン、C：シトシン、A：アデニンのどれか）が他の塩基に置換された遺伝子多型で、ゲノム配列の個人間での違いを示す代表的な多型です。生活習慣病の発症には多くの一塩基多型などが関係しておりポリジェニック効果と呼ばれます。

※3 *APOE* 遺伝子



National Center for Geriatrics and Gerontology

脂質代謝に関わるアポリポタンパク質 E を作る遺伝子です。APOE にはいくつかのタイプ ($\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$ 等) があり、その違いが AD の発症に影響を与えることが知られています。近年、欧米の大規模ゲノムコホートを対象として行われた研究により、APOE 座位の遺伝子多型が DLB の発症とも関連することが示唆されました。

※4 SNCA 遺伝子

α -シヌクレインというタンパク質を作る遺伝子です。DLB やパーキンソン病の患者の脳内では α -シヌクレインがレビー小体と呼ばれる異常な塊として蓄積していることが知られており、これらの疾患の発症に関わると考えられています。

※5 ゲノムワイド関連解析 (Genome Wide Association Study: GWAS)

疾患、コントロール群間など形質の違いでの遺伝子多型の頻度の差を用いて疾患感受型遺伝子などを見つける方法の 1 つです。ある疾患の患者とその疾患にかかっていない被験者の間で、多型の頻度に差があるかどうかを統計的に検定して調べます。検定の結果得られた P 値 (偶然にそのような事が起こる確率) が低いほど、関連が強いと判定できます。2002 年に日本の理化学研究所から初めて報告されました。

※6 座位、遺伝子座

染色体上の特定の場所を座位と言います。また、ある遺伝子が存在する位置 (領域) を遺伝子座と呼びます。

※7 老年性アルツハイマー病

AD には、比較的若い年齢で発症する若年性アルツハイマー病 (Early-onset AD: EOAD) と、高齢になってから発症する老年性アルツハイマー病 (Late-onset AD: LOAD) があります。EOAD は AD 全体の数パーセントほどであり、残る大半の AD は LOAD です。LOAD の発症には環境的要因、遺伝的要因が複雑に関わりますが、比較的大きい割合 (60%~80%) を占める遺伝的要因についての研究による新たな予防・治療法の開発が望まれています。

【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

尾崎 浩一 (おざき こういち)

TEL : 0562-44-5651 (内線 4154)

E-mail : ozakikk@ncgg.go.jp