



全ゲノム配列解析により日本人を含む東アジア人特異的に見られるアルツハイマー病発症リスク遺伝子変異を発見

2022年3月10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】

- 東アジア人特異的なアルツハイマー病発症リスク遺伝子変異を同定
- アルツハイマー病のリスク遺伝因子の同定から発症予測法の開発に期待
- アルツハイマー病の病態メカニズムの解明に期待

【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）の研究グループ*は、孤発性アルツハイマー病（Late-onset Alzheimer's disease: LOAD）患者の全ゲノムシーケンス解析^(※1)を行い、日本人など東アジア人に特異的に見られる *OR51G1* 遺伝子のミスセンス変異^(※2)、*MLKL* 遺伝子のストップゲイン変異^(※3) が LOAD 発症のリスクを高めることを見出しました。また LOAD 関連遺伝子群の遺伝間相互作用ネットワーク解析から、4 個の主要なハブ遺伝子（*NCOR2*、*DMD*、*NEDD4*、*PLEC*）を同定しました。これらの知見は、アミロイド仮説だけでは説明がつかない LOAD の複雑な発症メカニズムの解明と新たな治療法の開発に寄与するものと期待されます。

この研究成果は、精神医学・神経科学分野の国際科学誌「*Molecular Psychiatry*」オンライン版に、2022年3月10日付で掲載されました。

※研究グループ

国立長寿医療研究センター研究所

研究所長/ゲノムセンター長 新飯田 俊平（にいだしゅんぺい）

バイオインフォマティクス研究部

部長 重水 大智（しげみず だいち）

研究員 浅海 裕也（あさのみ ゆうや）

研究員 秋山 真太郎（あきやま しんたろう）

疾患ゲノム研究部

部長 尾崎 浩一（おざき こういち）

研究員 光森 理紗（みつもり りさ）

【研究の背景】

LOAD は高齢者で最も多くみられる認知症であり、環境因子や遺伝因子が複雑に関わり発症します。遺伝因子の LOAD 発症寄与率は 60~80%程度と推定されており、病因と病態進行に関わる遺伝因子が多数存在すると考えられています。最も高い遺伝リスク因子として *APOE ε4* が知られていますが、その効果は遺伝因子寄与率の 2~3 割程度です。近年、欧米の大規模コホート研究に基づくゲノムワイド関連解析（Genome-Wide Association Study; GWAS）^(※4) から 40 箇所程の LOAD 関連遺伝子座位が報告されていますが、それらを合わせても遺伝因子の半分程度しか説明することができま

せん。一方で、GWAS は比較的頻度の高い遺伝子多型（コモンバリエント）を対象とした解析であるため、低頻度な（保有者が極めて少ない）レアバリエント（集団の1%未満）は調べられていません。また、人種・民族・地域差により、遺伝的背景が異なることから、欧米人で発見された遺伝子変異が日本人に必ずしも当てはまるわけではありません。これらのことから、日本人のゲノムデータを用いた低頻度な遺伝子変異解析が、私たちが直面している認知症における新たな遺伝因子の発見につながると考えられます。

【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ている日本人 LOAD 患者 140 名と認知機能正常高齢者 798 名の全ゲノムシーケンス（WGS）データの解析、および 1,604 名の LOAD 群と 1,235 名の対象群からなる検証コホートの解析から、嗅覚受容体遺伝子 *OR51G1* のミスセンス変異^(※2) (rs146006146, c.815G>A, p.R272H) が LOAD の遺伝リスク因子であることを見出しました（オッズ比 = 2.2）。同研究グループは以前にも日本人 LOAD 患者の大規模 GWAS を行い、嗅覚受容体遺伝子 *OR2B2* を同定しており、嗅覚受容体遺伝子と LOAD の関連が今回再び示されました。

次に、遺伝子ベースの関連解析から、ネクロトーシス^(※5) に関わる *MLKL* が LOAD リスク遺伝子候補として見出されました。この遺伝子上から 6 箇所のレアバリエントが確認され、その1つのストップゲイン変異^(※3) (rs763812068, c.142C>T, p.Q48X) が検証コホートの解析から LOAD の遺伝リスク因子であることが見出されました。ヒト培養細胞を用いた機能解析を行ったところ、この *MLKL* 変異は遺伝子発現の消失に関与し（図 1a）、ネクロトーシスを阻害していることが示されました（図 1b）。さらに *MLKL* は LOAD のバイオマーカーのひとつであるアミロイド β 蛋白 ($A\beta$) に関連する分子 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比を減少させる効果があることも実証しました（図 1c）。これら

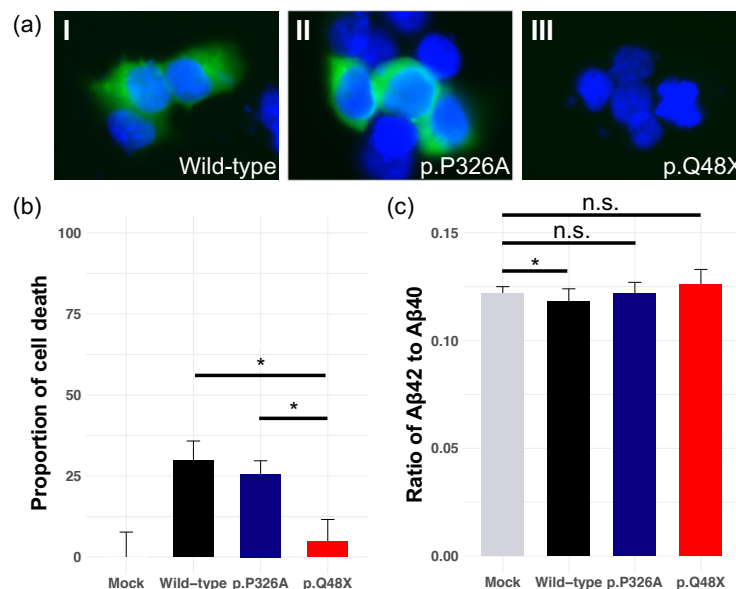


図 1. *MLKL* 遺伝子変異の培養細胞を用いた機能解析

の結果から *MLKL* のストップゲイン変異は、*MLKL* の発現を消失させ、それによって



本来なら死ぬべき異常細胞が蓄積され、LOAD の発症を誘発した可能性が示唆されました。

最後に、遺伝子ベースの関連解析から検出された 67 個の遺伝子セットを用いた遺伝子間相互作用ネットワーク解析から 8 個のハブ遺伝子を同定しました (図 2)。そのうちの 4 個 (*NCOR2*, *DMD*, *NEDD4*, *PLEC*) が脳での発現が認められ、LOAD 発症関連候補遺伝子として示唆されました。

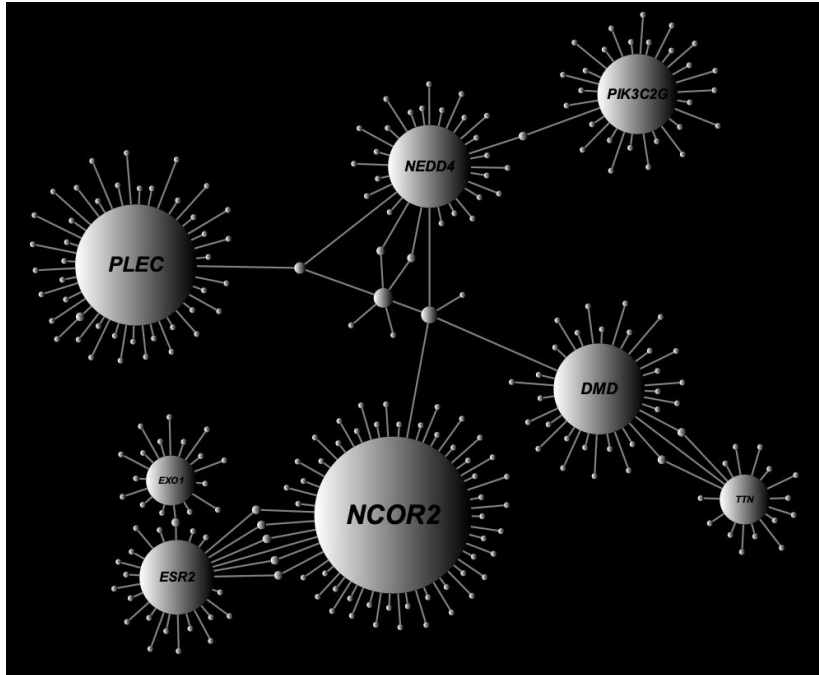


図 2 遺伝子間相互作用ネットワークから同定されたハブ遺伝子

【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 LOAD のリスク遺伝子群にはない、日本人を含む東アジア人特異的な複数の LOAD リスク遺伝子が同定されました。同研究グループは一昨年も日本人特異的な LOAD リスク遺伝子 *SHARPIN* を同定しており、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 LOAD の臨床シークエ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。

これまでも、日本人 LOAD のゲノム解析が行われてきましたが、解析数が少ないため成果が得られていませんでした。今後、解析データ数を増やしていくことで、日本人 LOAD の新たなレアバリエーションの同定が期待されます。

なお、この研究成果の一部は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)、日本学術振興会科学研究費助成事業 (KAKENHI) などの支援で実施されました。

【論文情報】

掲載誌: Molecular Psychiatry

著者: Daichi Shigemizu, Yuya Asanomi, Shintaro Akiyama, Risa Mitsumori, Shumpei Niida, Kouichi Ozaki



論文タイトル: Whole-genome sequencing reveals novel ethnicity-specific rare variants associated with Alzheimer's disease

DOI: 10.1038/s41380-022-01483-0.

URL: <https://www.nature.com/articles/s41380-022-01483-0>

【用語解説】

※1 全ゲノムシーケンス解析

次世代型 DNA シーケンサーを用い、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。ジェノタイピングアレイによるゲノム解析に比べて解析コストが高いものの、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ある。

※2 ミスセンス変異

一塩基置換遺伝子多型（一塩基置換変異）のうち、その遺伝子がコードするタンパク質において異なるアミノ酸残基への置換を伴う変異。

※3 ストップゲイン変異

一塩基置換遺伝子多型（一塩基置換変異）のうち、その遺伝子がコードするタンパク質への翻訳を止めてしまう変異。

※4 ゲノムワイド関連解析 (Genome-Wide Association Study; GWAS)

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に遺伝子多型の頻度に差があるかどうかを統計的に検定することで、ヒトゲノム配列の全領域を対象に疾患感受型遺伝子などを探索する解析手法。2002 年に日本の理化学研究所から初めて報告された。

※5 ネクロトーシス

MLKL (Mixed lineage kinase domain-like) および *RIPK3* (Receptor-interacting kinase 3) の活性化により起きるプログラムされた細胞死。アポトーシスとは異なり、ネクローシス（壊死）と同様に細胞膜が破裂し、細胞内容物が漏出する。AD 患者の脳内ではネクローシスが活性化しており、発症との関わりが注目されている。

【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

広報担当 里村 亮

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 (しげみず だいち)

TEL : 0562-46-2311 (内線 5504)

E-mail : daichi@ncgg.go.jp