

作成日 令和6年4月30日

新潟大学脳研究所
「脳神経病理資源活用の疾患病態共同研究拠点」
共同利用・共同研究報告書

23030 日本人における SNAP(suspected non-Alzheimer pathology)の認知症 感受性遺伝子・バリエント解析

研究代表者 金田 大太¹⁾

研究分担者 宮下 哲典²⁾, 赤津 裕康³⁾ 橋詰 良夫¹⁾ 池内 健²⁾

1) 医療法人さわらび会福祉村病院神経病理研究所 2) 新潟大学脳研究所・遺伝子機能解析学分野
3) 名古屋市立大学大学院医学研究科地域医療教育学・総合内科 (* 現: 国立研究開発法人国立長
寿医療研究センター ロコモフレイルセンター)

研究要旨

2023 年度に新潟大学と福祉村ブレインバンクが共同研究を行ってきた公募型共同利用「日本人における SNAP(suspected non-alzheimer pathology)の認知症感受性遺伝子・バリエント解析」においては欧米の既報バリエントが必ずしも本邦患者において相関していない可能性を見出した。この知見を反映して、最終病理診断が非アルツハイマー型の認知症のうち、レビー小体型認知症を除く、いわゆる SNAP(suspected non-alzheimer pathology)である大脳辺縁系優位型老年期 TDP-43 脳症 (LATE : Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy)、原発性年齢関連タウオパチー (PART:primary age-related tauopathy)におけるアルツハイマー病感受性遺伝子バリエントの有病率、特に近年報告された JADE1 を含むバリエント毎の臨床病理学的な影響を検討する。

A. 研究目的

アルツハイマー病の最も重要な感受性遺伝子である ApoE4 アレルの影響は、アミロイド蓄積にとどまらず、タウ病理単独の増悪に加え、 α -シヌクレインや TDP-43 の蓄積にも増悪因子として影響していることが知られる。LATE, PART はアルツハイマー病との鑑別のみならず、しばしば合併し、主病理確定を困難とする場合もあり、診断の課題である。

日本人に対する認知症 Polygenic risk score の確立、根本治療薬に対する有効性予測への応用、さらには社会実装を目指し、日本人症例を対象として縦断的に蓄積された高齢者連続剖検例を用いて、既報の感受性遺伝子・バリエントを解析し、SNAP の存背景病理推定に寄与するか検討する。

B. 研究方法 (倫理面への配慮を含む)

対象:福祉村ブレインバンクが管理する固定・凍結脳

方法:対象凍結脳より抽出した遺伝子サンプルにつき、新潟大学脳研究所において ApoE をはじめとする感受性遺伝子の解析を行う。詳細な神経病理所見が検討された適合症例を福祉村ブレインバンクデータベースより抽出し、主要病理診断につき疾患毎の ApoE 各アレルの保有頻度を検討する。並存神経病理の各項目についても同様の検討を行うとともに、ApoE 各アレル毎の認知症関連蛋白質の有病率を算出し群間比較を行う。LATE、PART 例につき関連する既報のゲノムバリエントの遺伝型を決定する (TaqMan 法)。5 個のうち 2 個のバリエントに関しては、完全連鎖不平衡の関係にある代替バリエントで対応し適宜同様の検討を行う。

C. 研究結果

福祉村ブレインバンクは創立後、日本ブレインバンクネットの一翼を担い、800 例を超す解剖症例の凍結脳組織を保管・管理し、認知症における臨床病理解析を発信してきた。凍結組織はすでに新潟大学脳研究所において RNA 品質解析にて高品質のクオリティコントロールを確認しており、ApoE の多型の解析を継続して施行されてきている。

2004-2022 年に福祉村ブレインバンクに登録された症例 524 例中、52 例が高齢者タウオパシーとして抽出された。LATE-NC の合併は PART 全体の 36.1%に認められた (AGD 群 36.1%(13/36)、SD-NFT 群 43.8%(7/16)。4 例が Nelson-Stage 3 に達し、主病理判定に課題を残した。ApoE4 アレルの保有率は 4.8%にとどまった。

欧米人で同定された LATE、PART と関連する計 5 つの遺伝子 (KCNMB2、TMEM106B、ABCC9、GRN、JADE1) の 5 ヶ所のゲノムバリエントを解析対象とした。アジアンスクリーニングアレイ (Illumina 社) でタイピングされた遺伝型データを用いた。TMEM106B を含む既報の LATE-NC リスクバリエントとも LATE-NC の存在と有意な相関は認められなかった。この結果は第 42 回日本認知症学会に報告し論文準備中である。

D. 考察

現時点で欧米人にて同定された LATE、PART に関連すると報告ある計 5 つの遺伝子に有意差を認めず、人種差の存在を示唆する。より厳選された大規模検体による追加解析が望まれるが、これら遺伝子がどのように病態に関与しているかもまだ不明な点が多く、病理学的解析を交えさらなる解析が必要である。

E. 結論

本研究は、認知症関連遺伝子検査の社会実装を考える上で重要な知見を得られる可能性が示唆され継続していく。

F. 研究発表 (上記課題名に関するもの)

1. 論文発表

今年度、本研究に関する論文発表なし

2. 学会発表

第 42 回 (2023 年) 日本認知症学会学術集会 in 奈良
奈良県コンベンションセンター: 11 月 25 日

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

現在なし

2. 実用新案登録

現在なし

3. その他

現在なし