

## 新規の日本人アルツハイマー病関連遺伝子座位群を発見

### 【本研究成果のポイント】

- ◆ 日本人に特有および民族集団横断型の新規アルツハイマー病関連遺伝子座位群を同定
- ◆ アルツハイマー病のリスク因子群を用いた早期発症予測法の開発に貢献
- ◆ アルツハイマー病の関連分子の同定と病因解明から治療薬開発に貢献

### I. 研究の概要

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、愛知県大府市。以下 国立長寿医療研究センター）メディカルゲノムセンターの尾崎浩一部長、重水大智ユニット長らの研究グループは、新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野の宮下哲典准教授、原範和特任助教、池内健教授らとの共同研究\*で、日本人および欧米人の遺伝的多型情報を基にアルツハイマー病 (AD) の新規関連遺伝子座位群を発見しました。

チームは、始めに日本人の AD 患者 3,962 人と認知機能正常者 4,074 人の全ゲノムにわたる一塩基多型 (※1) を用いたゲノムワイド関連解析 (Genome Wide Association Study; GWAS) (※2) を行い、第 4 染色体上 FAM47E 領域に日本人に特有な AD 関連を示す新規遺伝子座位を同定しました。このゲノムワイド遺伝子型データの取得には、東北大学が開発したジャポニカアレイ® (※3) が使われました。

さらに国際アルツハイマー病ゲノムプロジェクト (IGAP : International Genomics of Alzheimer's Project) の GWAS 統計データを用いて民族集団横断型メタ解析 (異なる民族集団の GWAS データを統計学的に統合解析すること) を実施し、第 6 染色体上 OR2B2 領域に新規関連遺伝子座位を同定しました。この 2 座位に加え、統計学的に AD と示唆的な有意性を示す 9 座位の疾患関連候補座位を同定しました。

#### ※共同研究グループ

##### 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 (MGC)

所長/センター長	新飯田 俊平 (にいだ しゅんぺい)
部長	尾崎 浩一 (おざき こういち)
ユニット長	重水 大智 (しげみず だいち)
研究員	光森 理紗 (みつもり りさ)
研究員	秋山 真太郎 (あきやま しんたろう)
研究員	森園 隆 (もりぞの たかし)
研究員	檜垣 小百合 (ひがき さゆり)
特任研究員	浅海 裕也 (あさのみ ゆうや)

新潟大学 脳研究所 遺伝子機能解析学分野

教授 池内 健 (いけうち たけし)  
准教授 宮下 哲典 (みやした あきのり)  
特任助教 原 範和 (はら のりかず)

東北大学 東北メディカル・メガバンク機構

副機構長・教授 木下 賢吾 (きのした けんご)  
教授 田宮 元 (たみや げん)

## II. 研究の背景

ADはそのほとんどが孤発性で65歳以上の高齢者に発症します。孤発性ADは、認知症の半数以上を占め環境因子や遺伝的因子が複雑に相互作用して発症することが知られています。遺伝的因子が発症に与える割合は非常に大きく、60~80%程度であると言われ、多数の遺伝的因子(ポリジェニック)がADの病因と進行に関係すると考えられています。染色体19番のApolipoprotein E 遺伝子(APOE)のE4アレル(特定の遺伝子多型を持つ遺伝子座位)は、孤発性ADの最も高い遺伝的リスク因子として知られていますが、残りの大部分の遺伝的リスク因子は未だ解明されていません。

近年、欧米では大規模なゲノム解析研究が実施され、30箇所程のAD関連遺伝子座位が発見されていますが、疾患の遺伝率を考えると未だ多くの遺伝的リスク因子が存在すると考えられています。一方、日本人、欧米人など民族集団間における遺伝的構造は大きく異なることが知られており、欧米人で発見した遺伝的リスク因子のすべてが日本人にも当てはまるとは限りません。日本人の大規模サンプルを用いたADのGWASはまだ不十分です。

## III. 研究の成果

日本人のGAWSでは、国立長寿医療研究センターのバイオバンク(NCGG バイオバンク)のサンプル(AD患者2,974、認知機能正常者3,096)と新潟大学脳研究所のサンプル(AD患者988、認知機能正常者978)を統合して用いました。NCGG バイオバンクのサンプルは、東北メディカル・メガバンク機構で設計されたジャポニカアレイ®でジェノタイピングを実施し、同機構が構築した3,500人の日本人全ゲノムリファレンスパネルを用いて遺伝子型インプューション(※4)を施行しました。GWASは年齢と性別を考慮した統計解析により実施しました。その結果、示唆的有意性( $P < 5 \times 10^{-6}$ 、図1)を示した9つの関連遺伝子座位を発見しました。9座位のうち2座位はAPOEとSORL1の既知の座位でしたが、残る7座位は新規のものでした。これらについて異なる新たな日本人サンプル(AD患者:1,216例、認知機能正常者:2,446例)で再検証解析を行った結果、ゲノムワイド有意性( $P < 5 \times 10^{-8}$ 未満)を有する遺伝子座位としてFAM47E座位(rs920608、 $P = 5.34 \times 10^{-9}$ , odds ratio = 0.65, 95% CI = 0.57 to 0.75、11,692例)が同定されました。この座位の特徴を調べたところ、東アジア人に特徴的な頻度を示す座位で、パーキンソン病との関連も報告されていました。GWASの結果を用いた疾患に関係する分子パスウェイ解析ではADに関係するアミロイド前駆体タンパク関連の他にメタロペプチダーゼやメタロエンドペプチダーゼといったタンパク分解酵素の関連が新たに示唆されました。

次に、GWASの検出力を増強して新たな関連遺伝子座位を同定するために欧米人データとの民族集団横断型メタ解析を実施しました。欧米人データはIGAPの統計データを利用しました。そ

の結果 26 箇所 の有意性 ( $P < 5 \times 10^{-6}$ ) を示す遺伝子座位を同定しました。26 箇所のうち 18 箇所は APOE を含めた既知の座位で、残りの 8 箇所は新規のものでした。日本人の GWAS と同様、追加サンプルによる検証解析を実施したところ、OR2B2 座位 (rs1497526, Meta-P =  $2.14 \times 10^{-8}$ ) がゲノムワイド有意性を有する新規の関連遺伝子座位として同定されました。OR2B2 座位は日本人および欧米人のメタ解析により同定されたことから、民族集団間共通のリスクであると考えられます。さらに、これらの解析で最終的に  $P < 1 \times 10^{-5}$  の有意性を示す AD 座位として 9 個の新規遺伝子領域を同定しました (表)。

ここで得られた網羅的な解析情報は日本医療研究開発機構 (AMED) の AMED ゲノム制限共有データベース (AGD) および臨床ゲノム情報統合データベース (MGeND) に登録しますので他の研究にも役立てられます。

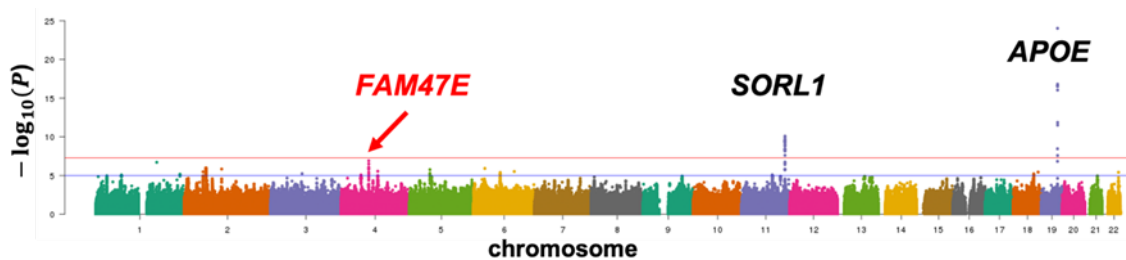


図 1. 日本人の GWAS 解析のマンハッタンプロット

表 1: GWAS で同定した感受性座位

	GWAS 有意性 ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ) を示した新規座位	$P < 1 \times 10^{-5}$ の有意性 を示した新規座位
日本人の GWAS	<i>FAM47E</i>	<i>BANK1, LINC00899</i>
民族集団横断型メタ解析	<i>OR2B2</i>	<i>MTSS1L, CLEC3B, EFL1, FAM155A, NTM, CIS, TSPAN14</i>

#### IV. 研究成果の意義

- 日本人の大規模な GWAS と白人の GWAS データを用いた民族集団横断型メタ解析を実施し、民族集団特異的ならびに民族集団横断型 AD 新規関連遺伝子座位を特定しました。
- 日本人のような特定の民族集団の大規模 GWAS を進めることで、民族集団特異的に病因に関連する新たな遺伝的リスク因子群が特定でき、これらを用いた早期疾患発症予知法の開発に役立ちます。
- 疾患発症の遺伝的背景の特定は、AD の病因を理解するのに役立つとともに分子医科学、薬学的アプローチを組み合わせることにより、新たな治療法や予防法の開発につながる可能性が考えられます。

#### V. 研究成果の公表

本研究成果は、2021 年 3 月 3 日 (日本時間) に科学雑誌 *Translational Psychiatry* (トランスレーショナル・サイカイアトリー) に掲載されました。

論文タイトル : Ethnic and trans-ethnic genome-wide association studies identify new loci influencing Japanese Alzheimer' s disease risk

著者名 : Daichi Shigemizu, Risa Mitsumori, Shintaro Akiyama, Akinori Miyashita, Takashi Morizono, Sayuri Higaki, Yuya Asanomi, Norikazu Hara, Gen Tamiya, Kengo Kinoshita, Takeshi Ikeuchi, Shumpei Niida, Kouichi Ozaki

DOI 番号 : 10.1038/s41398-021-01272-3

なお、この研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」による支援で実施されました。

#### 本件に関するお問い合わせ先

<研究に関すること>

新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野  
池内 健 教授

E-mail : ikeuchi@bri.niigata-u.ac.jp

<報道担当>

新潟大学広報室

Tel : 025-262-7000

E-mail : pr-office@adm.niigata-u.ac.jp

#### VI. 用語解説 :

※1 一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism; SNP) :

集団における塩基置換、挿入、欠失頻度がある程度多い置換を遺伝子多型と呼ぶ。一塩基多型とは一塩基 (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した遺伝子多型で、ゲノム配列の個人間での違いを示す代表的な多型。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る。

※2 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。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る。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る。2002年に日本の理化学研究所から初めて報告された。

※3 ジャポニカアレイ<sup>®</sup>: 東北メディカル・メガバンク機構により設計されたジェノタイピングアレイ。日本人の全ゲノム配列を基に作成された民族特異的ジェノタイピングアレイ。

※4 遺伝子型インプューション: ヒトゲノム上に SNP は1千万箇所以上あることが知られている。しかし、実際のアレイ上に搭載されている SNP は 60 万箇所程度の代表 SNP であるため、数百人から数千人の全ゲノム配列解析情報を基に実際にはジェノタイピングしていない1千万箇所の SNP 情報を擬似

的に予測する方法。全ゲノム配列情報が多いほど正確な予測が可能になる。

参照文献：国立長寿医療研究センタープレスリリース