

2025年6月18日

新潟大学

アルツハイマー病のポリジェニックリスク 28カ国の大規模多施設共同研究で証明

新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野の菊地正隆特任准教授と池内健教授らの研究グループは、フランス Institut Pasteur de Lille の Jean-Charles Lambert 教授らとともに、アルツハイマー病の遺伝的リスクの影響を 28 カ国で検証しました。その結果、個々人の遺伝的リスクを数値化したポリジェニックリスクスコア（PRS、注 1）は多くの国を通してアルツハイマー病の発症リスクと関連していることが明らかになりました。

近年、個人が有する疾患の遺伝的リスクを数値化した PRS が注目され、疾患の早期診断への応用などが期待されています。アルツハイマー病と PRS の関係は主に欧米や日本など一部の国を対象に検証されてきましたが、全世界を通じた検証はなされていませんでした。本研究では、ヨーロッパ 17 カ国、東アジア 3 カ国、アフリカ 2 カ国、南アメリカ 4 カ国、インド、オーストラリアの計 28 カ国のアルツハイマー患者と健常者で PRS を算出し、アルツハイマー病の発症リスクや、発症年齢、髄液バイオマーカーの変化量との関連を明らかにしました。さらに祖先集団による PRS の効果の違いや疾患の特異性についても議論しました。

本研究によって多くの国でアルツハイマー病と PRS の関連が示されたことから、今後 PRS を用いた早期診断やリスクに応じた個別化医療が推進されると期待されます。

【本研究成果のポイント】

- 28 カ国の解析結果を統合するメタアナリシス（注 2）により、PRS は健常者よりもアルツハイマー病患者で高いことが一貫して確認されました。
- PRS は認知症の中でも特にアルツハイマー病のリスクと関連しました。
- PRS は発症年齢やバイオマーカー量と相関することが明らかになりました。

1. 研究の背景

アルツハイマー病は認知症の中で最も頻度が高い疾患です。アルツハイマー病の最大の危険因子は加齢ですが、それに加えて特定の遺伝的バリエーションを生まれつき多くもっている方は発症リスクが高いことが知られています。この遺伝的リスクの強さを個人ごとに算出する方法として近年 PRS が注目されています。PRS は個人がもつ複数の遺伝的リスクを一つの値に集約したスコアで、一部の国を対象に研究が行われてきました。しかしゲノム情報は国や地域によ

って多様性があるため、アルツハイマー病の PRS を評価するためには、全世界のゲノムデータを用いた検証が必要でした。

II. 研究の概要と成果

本研究ではヨーロッパ 17 カ国、東アジア 3 カ国、アフリカ 2 カ国、ラテンアメリカ 4 カ国、インド、オーストラリアの計 28 カ国で集められたアルツハイマー病患者 122,840 人と健常高齢者 424,689 人（計 547,529 人）について検証を行いました。本研究で算出した PRS はアルツハイマー病と関連する 85 の遺伝的バリエーションに基づいており、これらは以前にヨーロッパ祖先の大規模集団で実施されたゲノムワイド関連解析（注 3）で同定された遺伝的バリエーションです。各国で算出した統計量をメタアナリシスした結果、サンプル数が少なかったインドとアフリカ諸国を除き、PRS はすべての祖先集団で健常者と比べてアルツハイマー病患者で有意に高いことが示されました（図 1）。

また相対的にアフリカ系アメリカ人では PRS による効果が低いこともわかりました。さらに PRS が高いほどアルツハイマー病の発症年齢が早いことや、髄液中のバイオマーカーの変化量が増加することなどもわかりました。

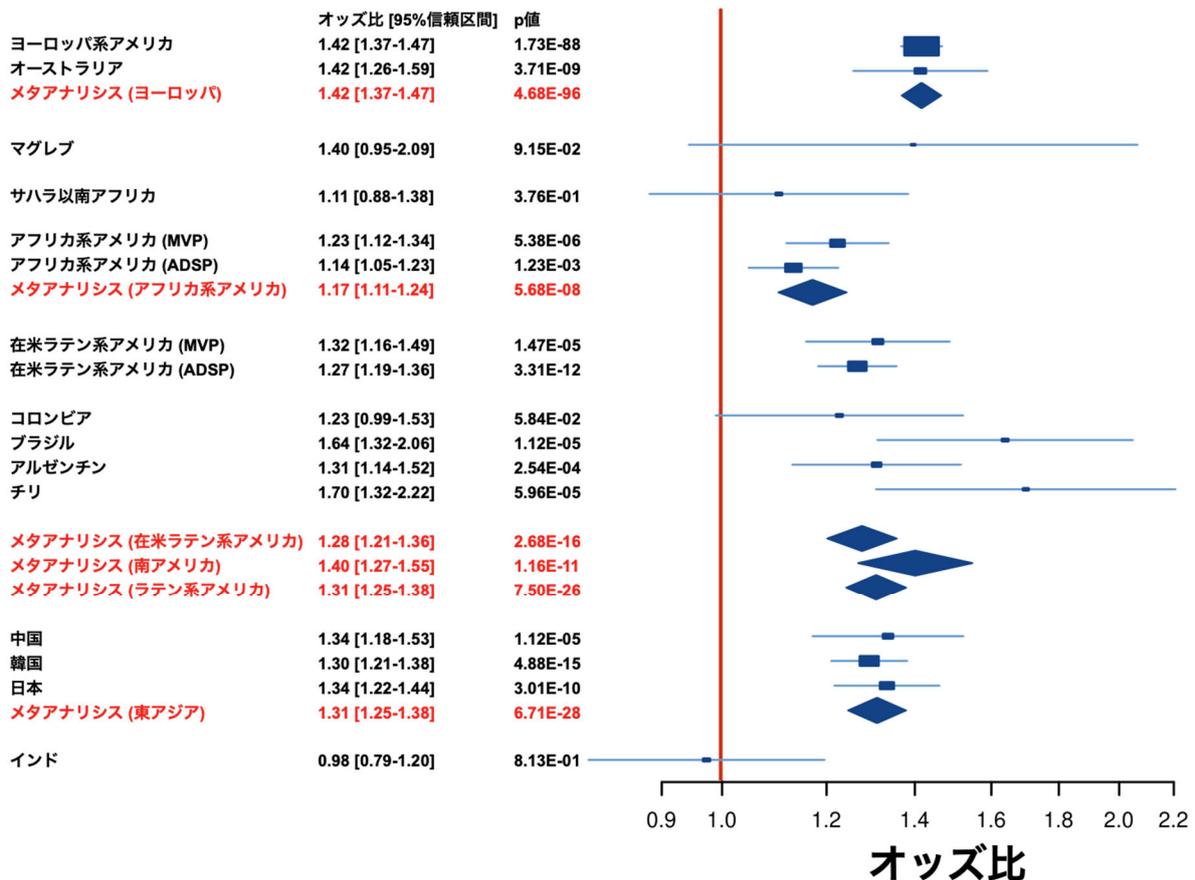


図 1. 様々な祖先集団における PRS のアルツハイマー病リスク。

赤字は各祖先集団のメタアナリシス結果を示す。

（図は Nicolas et al. Nature Genetics (2025)の図を改変）

本研究ではヨーロッパ祖先集団だけでなく以前に日本、ラテン系アメリカ人、アフリカ系アメリカ人で実施されたゲノムワイド関連解析の結果を統合した多民族 PRS も構築しましたが、

上記のヨーロッパ祖先集団に基づく PRS と比べ発症リスクとの関連に違いは観察されませんでした。このことから祖先集団を問わず、すでに報告された遺伝的バリエーションによってアルツハイマー病の遺伝的要素の多くを説明できると解釈できる一方、ヨーロッパ祖先集団以外の集団はいずれも少ないサンプル数で解析されたため十分な統計力を発揮できていない可能性も考えられます。今後ヨーロッパ祖先集団以外の大規模研究が必要です。

認知症は認知機能の低下を伴う疾患の総称ですが、この中にはアルツハイマー病以外にも様々な認知症が含まれています。そこで患者群をアルツハイマー病、アルツハイマー病および関連認知症(注 4)、認知症に分類し、それぞれで PRS のリスクを評価しました。その結果、PRS の効果はアルツハイマー病で最も強く、その他の認知症では低いことがわかりました(図 2)。このことから認知症の中でもアルツハイマー病に特異的な遺伝的バリエーションの存在が示唆され、今後疾患の層別化にも有用であると考えられます。

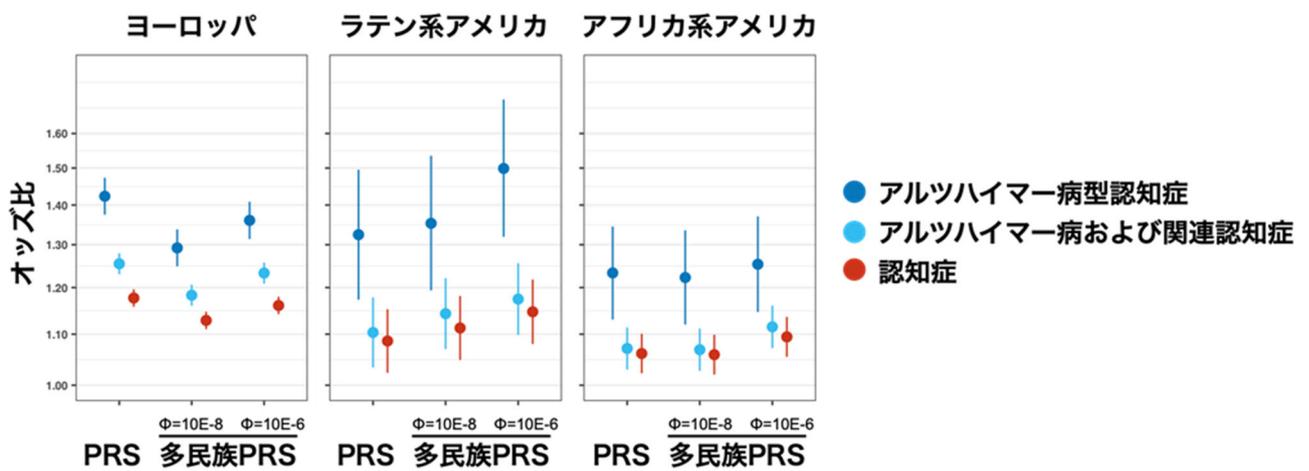


図 2：PRS の認知症別リスク。Φ は PRS モデルの縮小パラメータを示す。

(図は Nicolas et al. Nature Genetics (2025) の図を改変)

III. 今後の展開

今回の国際的な多施設共同研究によりアルツハイマー病の遺伝的リスクが異なる祖先集団に共通して示されたことで、今後一層ゲノム情報に基づくアルツハイマー病の発症リスク予測や認知症の層別化に向けた応用が期待されます。

IV. 研究成果の公表

本研究成果は、2025 年 6 月 18 日 (日本時間)、科学誌「Nature Genetics」に掲載される予定です/されました。

【論文タイトル】 Transferability of European-derived Alzheimer’s Disease Polygenic Risk Scores across Multi-Ancestry Populations

【著者】 Aude Nicolas, Richard Sherva, Benjamin Grenier-Boley, Yoontae Kim, **Masataka Kikuchi**, ..., **Akinori Miyashita**, **Norikazu Hara**, ..., 他 191 著者割愛,... **Takeshi Ikeuchi**, Alfredo Ramirez, Jungsoo Gim, MarkLogue, Jean-Charles Lambert

【doi】 10.1038/s41588-025-02227-w

V. 謝辞

本研究は、日本医療研究開発機構 (AMED) 認知症研究開発事業 (課題番号: JP23dk0207060) の支援を受けて行われました。

【用語解説】

(注1) ポリジェニックリスクスコア (PRS: polygenic risk score) : PRS は多数の遺伝的バリエーションからなるリスク効果を足し合わせたスコアとして計算され、個人の遺伝的リスクを表現するために用いられます。

(注2) メタアナリシス : 複数の統計解析によって得られた結果を統合し、全体としての傾向を明らかにする統計手法です。

(注3) ゲノムワイド関連解析 : 健常者と患者の2群間で頻度に偏りが観察される遺伝的バリエーションを網羅的に検出する解析を示します。

(注4) アルツハイマー病および関連認知症 (ADRD : Alzheimer's Disease and Related Dementias) : 認知症の中には前頭側頭型変性症やレビー小体といった様々な疾患が含まれており、それらの総称です。

本件に関するお問い合わせ先

新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野

特任准教授 菊地 正隆 (きくち まさたか)

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