

しぎんかりゅうせいにんちしょう  
謎多い嗜銀顆粒性認知症～遺伝的特徴が明らかに

2025 年 12 月 17 日

国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター  
地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター

【研究成果のポイント】

- ◆ 不明な点が多い嗜銀顆粒性認知症<sup>※1</sup>について遺伝学的解析を行い、この疾患の遺伝的特徴を世界で初めて明らかにしました。

【概要】

認知症の中でもまだ理解が進んでいない嗜銀顆粒性認知症 (Dementia with grain=DG) の患者ゲノム解析を行い、疾患に特異的な遺伝的特徴があることを国立長寿医療研究センター(理事長：荒井秀典)と東京都健康長寿医療センター(理事長：秋下雅弘)の合同研究チーム<sup>※</sup>が世界で初めて明らかにしました。

合同研究チームは、日本人の DG 群と認知機能正常者群 (Cognitive Normal=CN) 合わせて 12,619 人のゲノム解析を実施し、10 番染色体上に DG 発症のリスクとなる一塩基多型 (SNP)<sup>※2</sup>を見出しました。

遺伝子型-組織発現国際コンソーシアム (GTEx プロジェクト)<sup>※3</sup>の公開データベースを用い、脳の遺伝子発現情報と DG の遺伝的特徴を組み合わせた解析からはアポトーシス(細胞の自然死)に関連する遺伝子 *DAPK2*<sup>※4</sup>がリスクとして同定されました。

また、アルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease=AD)<sup>※5</sup>や DG と同じ 4 リピートタウオパシー<sup>※6</sup>に分類される進行性核上性麻痺 (PSP)<sup>※7</sup>や大脳皮質基底核変性症 (CBD)<sup>※8</sup>といった認知症と DG の遺伝学的な差を調べると、DG に特異的な遺伝的特徴があることがわかりました。

この研究成果は、遺伝医学・ゲノム医学分野の国際科学誌「Journal of Human Genetics」に 2025 年 12 月 17 日付で掲載されます。

※合同研究チーム

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 | センター長／疾患ゲノム研究部長  |
|                  | 光森 理紗 | 疾患ゲノム研究部・研究員     |
|                  | 重水 大智 | バイオインフォマティクス研究部長 |
|                  | 新飯田俊平 | 研究所長特任補佐         |

東京都健康長寿医療センター

|         |       |             |
|---------|-------|-------------|
| 脳神経内科   | 岩田 淳  | 部長          |
| 神経病理学研究 | 齊藤 祐子 | 研究部長        |
|         | 村山 繁雄 | 常勤特任研究員     |
| 病理診断科   | 新井 富生 | 部長          |
|         | 秋下 雅弘 | 理事長 兼 センター長 |
|         | 鳥羽 研二 | 名誉理事長       |

## 【研究背景】

嗜銀顆粒性認知症は AD のアミロイドβともレビー小体型認知症<sup>※9</sup>のαシヌクレイン<sup>※10</sup>とも異なるタンパク質の過剰蓄積を伴うタイプの認知症です。この顆粒は神経細胞の微小管を作るタウタンパク質<sup>※8</sup>ですが、このタンパク質が過剰に作られると神経線維の変性が起こり、細胞死を起こします。高齢者の約 5～9%にこのタンパク質の蓄積があると言われています。この顆粒の蓄積が海馬から皮質へと広がると認知症を発症すると考えられており、顆粒蓄積を伴う神経変性疾患の 22%が DG を患っているとも推定されています。症状としては怒りっぽく、頑固という性格的变化が起き、時に暴力行為を起こすことなどが特徴として挙げられます。しかし、正確な診断には、脳組織の嗜銀顆粒を染め出す特殊な病理組織学的な検査を行うしかありません。詳しい環境要因や遺伝的要因もほとんど報告されていません。診断の困難さからしばしば AD と誤診されることもあるようです<sup>文献</sup>。また AD と併存することも知られています。疫学情報に比べ基礎医学的情報の少ない DG については病態解明、治療法開発に資する基礎研究が急務です。

## 【研究成果の内容】

本研究では、DG 群と、AD 群ならびに認知機能正常高齢者群 (Cognitive Normal=CN) のゲノム情報を用い、DG 発症のリスクとなる遺伝的特徴の探索を行いました。東京都健康長寿医療センターブレインバンクが保有する DG 患者と両研究機関のバイオバンクが保有する正常群の網羅的な一塩基多型 (SNP) 情報を用いゲノムワイド関連解析 (GWAS)<sup>※11</sup>を実施しました (図 1)。その結果、ゲノムワイド有意性 (統計値  $P$  が  $5 \times 10^{-8}$  未満、図 1：青線超) を示す 1 つの座位<sup>※12</sup> (rs11595141<sup>※13</sup>) を同定しました。

また、この GWAS 統計値と GTEx から抽出した脳での網羅的遺伝子発現データを統合解析した結果、前頭葉における *DAPK2*<sup>※4</sup> 遺伝子発現と強く関連性があることを見出しました。*DAPK2* は Death associated protein kinase の一種で、アポトーシス (細胞の自然死) やオートファジー (細胞の自食作用) を触媒する酵素のひとつです。この遺伝子ファミリーの一つ *DAPK1*<sup>※4</sup> は AD の発症に関連することが知られています。

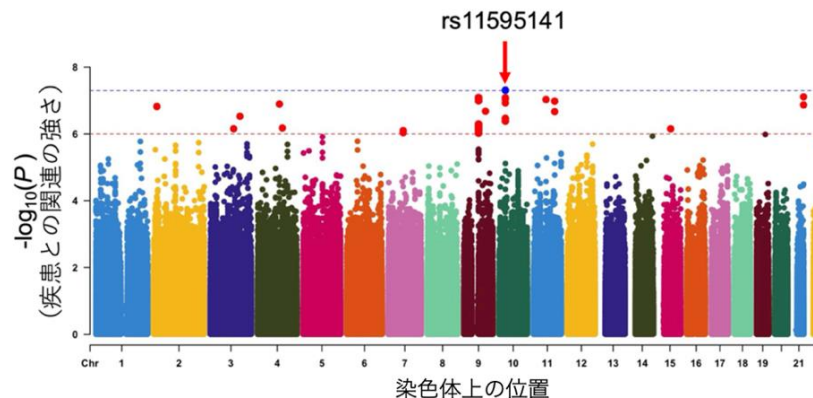


図 1. DG-GWAS解析結果

さらに、最も一般的な認知症である AD、および DG と同じ 4 リピータウオパシーに分類される進行性核上性麻痺 (PSP) と大脳皮質基底核変性症 (CBD) では遺伝的特徴が DG と異なるかを *APOE*<sup>※14</sup> と *MAPT*<sup>※6</sup> という 2 つの遺伝子における SNP 関連解析を用いて調べました。*APOE* 遺伝子は 2 つの SNP (rs429358, rs7412) によって 3 つのアレル型<sup>※15</sup> (ε2, ε3, ε4) に分類されます。そのうち ε4 は AD 発症リスクが非常に高いことが知られています。*MAPT* 遺伝子は嗜銀顆粒を構成するタウタンパク質をコードする遺伝子です。*MAPT* 遺伝子の H1/H2 アレル変異は PSP と CBD の高いリスクになると報告されています。

まず、DG と CN 間で *APOE* アレル型を決定する 2 つの SNP を比較しましたが関連を示しませんでした ( $P = 0.41$ ) (図 2 a)。一方、DG と AD 間では、rs7412 は関連を示しませんが ( $P = 0.28$ )、rs429358 では非常に強い関連を示しました ( $P = 6.25 \times 10^{-9}$ ) (図 2 b)。

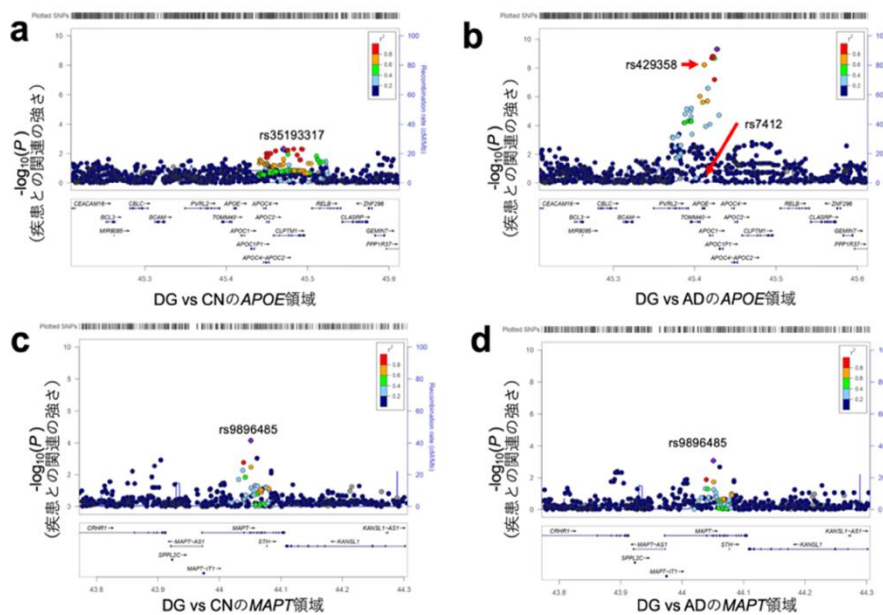


図2. *APOE*と *MAPT*座位の有意性（縦軸）と遺伝群（横軸）

そこでε4 の保有頻度を DG/AD 群と CN 間で確認したところ DG のε4 保因者数は AD に比べわずかしらないことがわかりました（表 1）。同様に *MAPT* 遺伝子について比較したところ、DG と CN 間、DG と AD 間のそれぞれで rs9896485 が新規の関連変異であることが示されました（図 2 c, d）。このことは DG の遺伝的性質が AD や PSP/CBD とは異なることを示しています。

表 1. *APOE* の遺伝型とアレル型の頻度

|        | DG (n=214) |       | CN (n=12,394) |       | AD (n=4,015) |       |
|--------|------------|-------|---------------|-------|--------------|-------|
|        | 被験者数       | %     | 被験者数          | %     | 被験者数         | %     |
| ジェノタイプ |            |       |               |       |              |       |
| ε2/2   | 0          | 0     | 30            | 0     | 0            | 0     |
| ε3/2   | 19         | 8.88  | 948           | 7.67  | 194          | 4.83  |
| ε3/3   | 170        | 79.44 | 9,115         | 73.72 | 2,253        | 56.11 |
| ε4/2   | 1          | 0.47  | 109           | 0.88  | 35           | 0.87  |
| ε4/3   | 23         | 10.75 | 2,072         | 16.76 | 1,313        | 32.70 |
| ε4/4   | 1          | 0.47  | 120           | 0.97  | 220          | 5.48  |
| アレル    |            |       |               |       |              |       |
| ε2     | 20         | 4.67  | 1,117         | 4.51  | 229          | 2.85  |
| ε3     | 382        | 89.25 | 21,250        | 85.73 | 6,013        | 74.88 |
| ε4     | 26         | 6.07  | 2,421         | 9.77  | 1,788        | 22.27 |

#### 【研究成果の意義】

日本人ゲノムデータから世界で初めて DG に関連するリスク遺伝子が同定され、それらの遺伝的特徴を明らかにしたことは、DG 病理を深めることのみならず、複雑な病態を示す認知症病理を理解する上で重要な知見と考えられます。特に *APOE* が DG 発症の

リスクとならないことは注目すべき点です。しばしば DG が AD に包括されがちであることを考えると *APOE* の AD に対する影響力については再考する必要があることを示唆しています。さらに、今回見つかった *MAPT* 遺伝子の変異箇所は、同じタウオパチー疾患である PSP や CBD とは異なる遺伝的特徴を示しており、DG 病理のみならず認知症の層別化や診断法開発に寄与するものと考えられます。

#### 【論文情報】

掲載誌: けいさいJournal of Human Genetics

著者: Risa Mitsumori, Kouichi Ozaki, Yuko Saito, Daichi Shigemizu, Atsushi Iwata, Shigeo Murayama, Masahiro Akishita, Tomio Arai, Shumpei Niida, Kenji Toba

論文タイトル: Genome and transcriptome-wide association studies identify multiple novel loci for dementia with grain in Japanese

DOI: 10.1038/s10038-025-01438-7

URL: <https://www.nature.com/articles/s10038-025-01438-7>

#### 【用語解説】

##### ※1 嗜銀顆粒性認知症 (Dementia with grain = DG)

タウタンパク質<sup>※7</sup>という物質の異常蓄積を伴う認知症で、海馬を中心に 4 リピータウタンパク質<sup>※7</sup>と呼ばれる物質で構成される嗜銀顆粒によって発症することが特徴です。正確な診断には、剖検脳(死後脳)を取り出し、嗜銀顆粒を染める特殊な染色法でしか確認できません。そのためアルツハイマー病などのその他の認知症と誤診されるケースがあり、診断の難しい認知症です。

##### ※2 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 遺伝子発現情報データベース (GTEx)

米国ブロード研究所をはじめとする複数の研究機関からなる国際コンソーシアムによって、ヒト各体組織の遺伝子型ごとの遺伝子発現を網羅的に調査したデータベースです。

##### ※4 *DAPK2* 遺伝子、*DAPK1* 遺伝子

タンパク質をリン酸化する酵素の 1 つで、特にプログラム細胞死のシグナル伝達に関与しているプログラム細胞死関連タンパク質キナーゼ (Death-associated protein kinase) です。

##### ※5 アルツハイマー病 (Alzheimer's disease = AD)

AD は、最も一般的な認知症です。発症には環境要因、遺伝的要因が複雑に関与します。現在までに遺伝的要因群についてさまざまな研究がなされており、新規知見が蓄積してきており、新たな予防・治療法の開発が望まれています。

##### ※6 *MAPT* 遺伝子、タウタンパク質、4 リピータウオパチー

タウタンパク質は、微小管結合タンパク質の 1 種で、神経系の細胞において、微小管の重合促進や安定化に働く分子です。*MAPT* 遺伝子によってコードされます。ヒト(成体)脳

では6種類のアイソフォーム(同遺伝子から作られる構造の少し違うタンパク質)が発現しています。微小管結合領域にある繰り返し配列の数によって3リピート(3R)タウと4リピート(4R)タウに分けられます。このタウタンパク質が異常蓄積する疾患のことをタウオパチーと呼びます。ADでは3R/4Rタウが、DG、PSPとCBDでは4Rタウが凝集・蓄積することがわかっています。

※7 進行性核上性麻痺しんこうせいかくじょうせいまいひ(progressive supranuclear palsy = PSP)

指定難病5に分類される、異常リン酸化タウタンパク質が神経細胞に蓄積ちくせきし、大脳基底核、脳幹、小脳と行った部分の神経細胞が徐々に減り、転倒しやすくなるなどの症状が見られる病気です。原因は不明で、発症に關与する危険因子は明らかにされていません。

※8 大脳皮質基底核変性症だいのうひしつきていかくへんせいしょう(corticobasal degeneration = CBD)

指定難病7に分類される異常リン酸化タウタンパク質の蓄積により、大脳皮質や皮質基底膜の神経細胞が徐々に減り、認知症や失語を伴う病気です。原因は不明で、発症に關与する危険因子は明らかにされていません。

※9 レビー小体型認知症

アルツハイマー病(AD)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。

※10  $\alpha$  シヌクレイン

レビー小体認知症の原因となるレビー小体の主要な構成成分です。

※11 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。

※12 座位

染色体上の特定の場所を座位と言います。

※13 rs 番号

Reference SNP<sup>※2</sup> ID number のことでアメリカ国立生物工学情報センター(NCBI)が、各々のSNPに対して定義した番号

※14 APOE 遺伝子

脂質代謝に関わる遺伝子で $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$  アレルがあります。 $\epsilon 4$  アレルがADの危険因子となることが知られています。

※15 アレル型

我々のゲノムは父親、母親由来の2対の相同な配列座位(遺伝子座位)があり、一方の座位を対立遺伝子、アレルと呼びます。その遺伝型をアレル型と言います。

文献

Kovacs GG. Neuropathology of tauopathies: principles and practice. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2015 Feb;41(1):3-23. doi: 10.1111/nan.12208.



【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 総務課総務係長（広報担当）  
〒474-8511 愛知県大府市森岡町七丁目4 3 0 番地  
TEL：0562-46-2311(代表)  
E-mail: [webadmin@ncgg.go.jp](mailto: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  
センター長 尾崎浩一  
TEL：0562-44-5651(内線 4154/4156)  
E-mail: [ozakikk@ncgg.go.jp](mailto:ozakikk@ncgg.go.jp)
- ・ 研究に用いられた試料・情報に関すること
  - ・ 国立長寿医療研究センター バイオバンク  
TEL：0562-44-5651(内線 6606)  
E-mail: [biobank@ncgg.go.jp](mailto:biobank@ncgg.go.jp)
  - ・ 東京都健康長寿医療センター 高齢者ブレインバンク  
TEL：03-3964-3241(内線 4417/4419)  
E-mail: [bbar@tmig.or.jp](mailto:bbar@tmig.or.jp)