



2025 年 5 月 27 日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部
慶應義塾大学病院

認知症 1,000 万人時代に備える。

日本人のアルツハイマー発症リスクが遺伝子情報から予測可能に。

-将来の脳内アミロイド β 蓄積リスクを高精度に予測するモデルを開発-

このたび、慶應義塾大学医学部内科学（神経）／同大学病院メモリーセンターの伊東大介特任教授とエーザイ株式会社の海嶋美里研究員からなる研究チーム（エーザイ・慶應義塾大学認知症イノベーションラボ；EKID）は、日本人認知症コホートデータと日本人のアルツハイマー病ゲノムワイド関連解析結果を用いて、脳内アミロイド β 蓄積のリスクの有無を予測できるポリジェニックリスクスコア（Polygenic Risk Score, PRS）モデルを構築しました。この PRS を活用することで、日本人においてアルツハイマー病の発症に関与する脳内アミロイド β 蓄積のリスクを予測可能であることを明らかにしました。

この研究成果により、個人が生まれ持ったアルツハイマー病の発症リスクを把握できる可能性が示され、発症前からの予防意識の向上や、早期診断・早期治療へのつながりが期待されます。本研究成果は 2025 年 5 月 22 日、国際医学雑誌 *Alzheimer's Research & Therapy*（オンライン版）に掲載されました。

1. 研究の背景

我が国では、2025年時点で65歳以上の認知症の方が約472万人、軽度認知障害（MCI）の方が約564万人にのぼり、あわせて1,000万人を超えると推計されています。さらに、認知症患者1人に対して平均3人の介護者が必要とされることから、将来的に1,000万人以上が介護に関わる社会が到来すると見込まれています。認知症は、もはや医療や福祉だけにとどまらず、日本社会全体の持続可能性に直結する行政・政策上の重要課題となっています。

このような中、アルツハイマー病（注1）は認知症の最も主要な原因であり、その発症には脳内にアミロイド β （注2）やタウタンパク質（注3）が異常に蓄積されることが関与しています。これらの病的変化が神経細胞の変性を引き起こし、最終的に認知機能の低下に至ります。

2023年には、抗アミロイド β 抗体「レカネマブ」（注4）が国内で正式に承認され、日本のアルツハイマー病治療は転換点を迎えました。この薬剤は、現時点で「軽度認知障害」および「軽症アルツハイマー病」に限って投与が認められています。

このような治療薬の恩恵をより多くの方に届けるためには、発症よりも前の段階から自身のリスクを把握し、予防意識を高めること、そして症状が現れる前に正確な診断と早期の治療介入に

つなげることが極めて重要です。したがって、アルツハイマー病の発症リスクをより早い段階で予測可能な診断技術の開発が強く求められています。

近年、アルツハイマー病（AD）の発症リスクが高い方を早期に見つけ出すための新たな手法として、「多遺伝子リスクスコア（Polygenic Risk Score：PRS）」（注5）の有用性が注目されています。PRSは、個人が生まれつき持っている複数の遺伝子変異の影響を統合的に評価し、病気のかかりやすさを数値化する指標です（図1）。

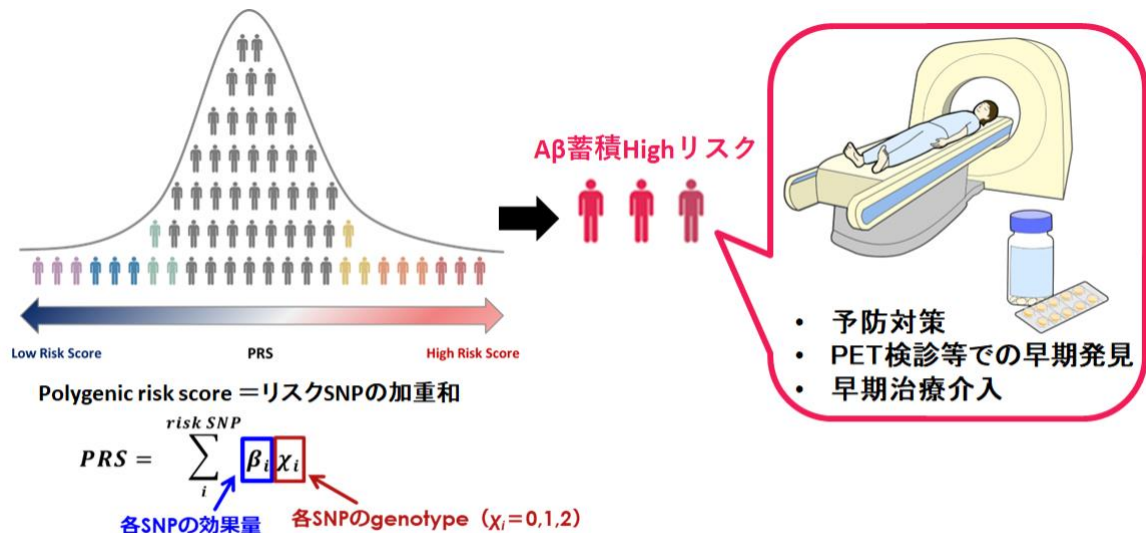


図1. 日本人脳内アミロイドβ蓄積のポリジェニックリスクモデルの利用例

これまでの欧米での研究では、ADに深く関わるアポリポタンパク質 E（APOE）遺伝子のタイプ（APOE 4・APOE 2）（注6）とPRSを組み合わせることで、将来的な発症リスクを高精度で予測できることが示されてきました。しかし、これらの研究は主に白人集団のデータを基準にしており、日本人を含むアジア人への応用可能性は、これまで十分に検証されていませんでした。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

研究チームは、慶應義塾大学病院の日本人認知症コホートデータ（注7）と日本人のアルツハイマー病ゲノムワイド関連解析結果（注8）を用いて、日本人における脳内アミロイドβ蓄積（Aβ PET陽性）（注9）の有無を予測できるPRSモデルの構築を試みました。さまざまな手法や一塩基多型（SNP）（注10）選択方法を比較・検討し、高リスク者・低リスク者をより高い精度で同定することを目指しました。

リスク予測に使用するSNPのp値の閾値（pT）を0.1未満に設定することで、リスク予測精度が最も高まることを明らかにしました。さらに、APOE遺伝子のE2およびE4対立遺伝子のコピー数を区別して考慮することで、モデルの性能が大きく向上し、AUC（Area Under the Curve）（注11）0.759という高い予測精度を達成しました。また、リスク予測に使用するSNP数をより減らした場合（pTを 1.0×10^{-5} 未満にした場合）でも、AUCは0.735と高い精度を維持し、モデルの安定性が示されました。本モデルは同コホート内の新規取得データを外部データとして用いた検証においても高い予測精度を示し、その再現性が確認されました（図2）。

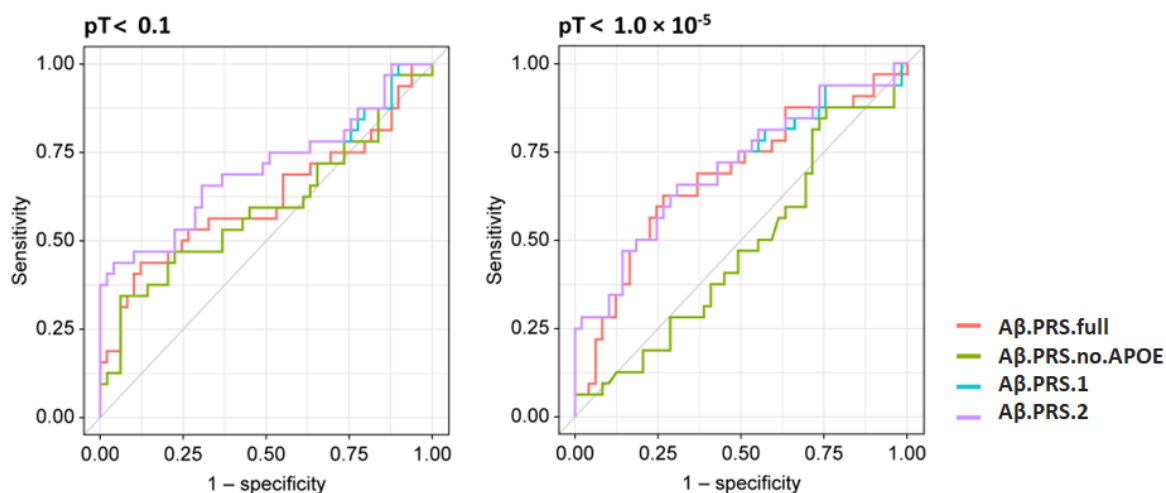


図2. 2種類のp値閾値 (pT) を用いた外部検証による各Aβ PET陽性予測モデルの性能評価 (ROC曲線)
赤線はPRSモデル (Aβ.PRS.full)、緑線はAPOE遺伝子領域を除いたPRSモデル (Aβ.PRS.no.APOE)、青線はAβ.PRS.no.APOEにAPOE4保有数を加えたモデル (Aβ.PRS.1)、紫線はAβ.PRS.no.APOEにAPOE2とAPOE4保有数を加えたモデル (Aβ.PRS.2) を示しており、それぞれの予測性能の違いを可視化しています。

本研究により、日本人において脳内アミロイドβ蓄積リスクの高い個人をゲノム情報から高精度で予測できることが分かりました。抗アミロイドβ抗体薬の正式承認を受け、アルツハイマー病に対する早期発見と早期治療介入の重要性がますます高まっています。本モデルを活用することで、個人が自身の将来のアルツハイマー病発症リスクを把握し、疾患への理解と意識を高めることが可能になります。一方で、ゲノム情報のみではアルツハイマー病の発症を完全には予測できないことも明らかとなり、アルツハイマー病の発症には遺伝的要因に加えて環境要因や生活習慣などの非遺伝的因子も重要であることが示唆されました。これにより、生活習慣の改善や早期の医療受診といった予防的行動の促進にもつながることが期待されます。

ただし、こうした臨床応用の妥当性を検証するには、さらなる研究が必要です。今後、より大規模かつ遺伝的に多様なサンプルを活用することで、本モデルの予測精度と汎用性の向上を目指していく予定です。加えて、こうした遺伝情報を利用した技術の臨床応用には倫理的な課題もあります。従って、社会的なコンセンサスを得るために幅広い議論が求められます。

3. 特記事項

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 医療研究開発革新基盤創成事業 (CiCLE)「産医連携拠点による新たな認知症の創薬標的創出」の支援を受けて行われました。

4. 論文

英文タイトル : Development of a Japanese Polygenic Risk Score Model for Amyloid-β PET Imaging in Alzheimer's Disease

タイトル和訳 : アルツハイマー病におけるアミロイドβ PET 画像に基づく日本人ポリジェニックリスクスコアモデルの開発

著者名 : 海嶋 美里、伊東 純一、高橋 健太郎、田井 健二、黒光 淳郎、文 鐘玉、伊東 大介
掲載誌 : *Alzheimer's Research & Therapy* (オンライン版)

DOI : 10.1186/s13195-025-01754-2

【用語解説】

- (注1) アルツハイマー病 (Alzheimer disease) : 本疾患は、ドイツの精神医学者 Alois Alzheimer (1864~1915) により 1906 年に初めて報告された神経疾患で、認知症全体の約半分を占めるきわめて頻度の高い神経難病です。記憶障害で発症し、見当識障害、実行機能の障害、理解判断力の低下などが出現する進行性の神経変性疾患です。アルツハイマー病患者の脳内では、病因物質であるアミロイドベータとタウの蓄積に伴い神経細胞が死ぬことで、症状が発現すると考えられています。
- (注2) アミロイド β ($A\beta$) は、脳内で自然に作られるタンパク質の一種です。通常は排出されますが、加齢や遺伝的要因などにより脳内に異常に蓄積することがあり、これが神経細胞の機能障害や死を引き起こす原因とされています。特にアルツハイマー病では、このアミロイド β の沈着が初期の変化として知られており、病気の発症や進行と密接に関係していると考えられています。
- (注3) タウタンパク質は、脳内の神経細胞に存在し、正常な状態では神経細胞の内部で「軸索」と呼ばれる構造を安定させる働きをしています。しかし、アルツハイマー病などの神経変性疾患では、このタウタンパク質が異常に変化し、神経細胞内で凝集します。これにより、神経細胞の機能が損なわれ、認知機能の低下が引き起こされると考えられています。アミロイド β と並び、アルツハイマー病の一つの重要な病理マーカーとして知られています。
- (注4) 抗アミロイド β 抗体薬 : 2023 年 12 月からわが国で上市された初めての認知症疾患修飾治療薬。これまでの薬と違って認知症の原因となる脳内に溜まったアミロイド β とよばれるタンパク質を除去することによって症状の進行を直接抑制する効果が期待出来ます。「アルツハイマー病による軽度認知障害 (MCI)」と「アルツハイマー病による軽度の認知症」の方が対象となります。
- (注5) 多遺伝子リスクスコア (Polygenic Risk Score : PRS) : PRS とは、病気の発症に関与する多数の遺伝的バリエーション (変異) それぞれの影響度 (リスク効果) を加算して算出されるスコアで、個人が生まれつき持つ「遺伝的な病気のかかりやすさ (リスク)」を数値として表現するものです。
- (注6) アポリポタンパク質 E (APOE) 遺伝子 : 染色体 19 番長腕に位置するアポリポタンパク E を産生する遺伝子です。2 つのアミノ酸置換を伴う遺伝子型 (APOE2、APOE3、APOE4) が存在します。APOE3 遺伝子型は最も頻度が高く、中立な遺伝子型です。APOE3 遺伝子型に対して、APOE4 遺伝子型はアルツハイマー病の発症リスクを高め、APOE2 遺伝子型は防御的に作用します。
- (注7) コホート : コホートとは、特定の共通の特徴 (例 : 年齢、生活習慣、遺伝的背景など) を持つ人々の集団を指します。コホート研究では、この集団を一定期間追

跡し、疾患の発症やそのリスク要因を観察することで、病気の原因や予防法を明らかにすることを目的としています。

- (注8) ゲノムワイド関連解析：全ゲノム中の遺伝子や遺伝子領域と疾患のリスクとの関連を調べる方法です。
- (注9) PET（陽電子放出断層撮影）：PET は、微量の放射性物質を体内に投与し、その分布を撮影することで、体の内部の状態を画像化する医療用の検査法です。脳のPET 検査では、アルツハイマー病に関与するアミロイド β やタウタンパク質の蓄積を可視化することが可能で、早期診断や病気の進行状況の評価に役立ちます。
- (注10) 一塩基多型（SNP ; Single Nucleotide Polymorphism）とは、DNA 配列中の特定の1 塩基が人によって異なる個所のことを指します。
- (注11) AUC（Area Under the Curve）：真陽性率（陽性事例をどれだけ正しく識別できたかを測る指標）を縦軸、偽陽性率（実際には陰性であるものの、陽性と誤って判断されたものの割合）を横軸としたグラフと呼びます。AUC は、ROC 曲線の下で面積であり、0 から 1 までの値をとり、1 に近いほどモデルの判別能力が高いことを示します。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部内科学（神経）／慶應義塾大学病院メモリーセンター
特任教授／センター長 伊東 大介（いとう だいすけ）
TEL : 03-3353-1211 E-mail : dito@keio.jp
<https://keio-memory-clinic.com/>

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：飯塚・岸
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp