

APOE遺伝子

順天堂大学客員教授
村松正明

特定非営利活動法人 こどもたちのこどもたちのこどもたちのために



kodokodo
<https://www.kodokodo.or.jp/>

CONTENTS

1. APOE遺伝子とは

2. ε4保有による影響

3. GreenChord遺伝学的検査

4. TAKE HOME MESSAGE



APOE遺伝子とは

- **APOEの役割：**

脂質の輸送・代謝などに関与するタンパク質

- **遺伝子多型：**

APOE遺伝子には3つの主要な型がある ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$)

人は2つの型の組み合わせを持つ (例： $\epsilon 3/\epsilon 4$)

- **主な特徴：**

APOE遺伝子の組み合わせ	日本人の頻度	説明
$\epsilon 2/\epsilon 4$	0.2%	アルツハイマー病 (AD) 発症リスク上昇、 抗アミロイド β 抗体薬副作用リスク上昇
$\epsilon 3/\epsilon 4$	16.6%	
$\epsilon 4/\epsilon 4$	1.7%	
$\epsilon 3/\epsilon 3$	74.5%	日本人で最も多い組み合わせ
$\epsilon 2/\epsilon 3$	6.4%	防御的 (ADリスク低下)
$\epsilon 2/\epsilon 2$	0.2%	防御的 (ADリスク低下)、家族性Ⅲ型高脂血症の素因

CONTENTS

1. APOE遺伝子とは

2. $\epsilon 4$ 保有による影響

3. GreenChord遺伝学的検査

4. TAKE HOME MESSAGE



ε4型保有とアルツハイマー病発症との関係

・日本人におけるリスク：

ε4ヘテロ接合体（ε3/ε4） → 発症オッズ比 3.9～5.6倍

ε4ホモ接合体（ε4/ε4） → 発症オッズ比 21.8～33.1倍

・留意点：

ε4を持っていても必ずADを発症するわけではない

AD患者の約1/3はε4を持たない

発症年齢を若年化させる傾向あり。

ε4型	発症年齢（確率）
1つも持たない場合	95歳
1つ持つ場合	87歳
2つ持つ場合	73歳まで（女性:45%,男性:25%）

ε4の有無に関わらず、生涯に約10%認知症発症のリスクがあると言われている。

厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業

認知症に関する APOE 遺伝学的検査の適正使用ガイドライン初版 2025年3月31日

遺伝学的検査とわかりやすい疾患の説明 山下直秀 4

ε4型が抗アミロイドβ抗体薬治療に与える影響

•対象薬剤：

レカネマブ（Leqembi®）

ドナネマブ（Kisunla®）

•主な副作用：アミロイド関連画像異常（ARIA）

ARIA-E（浮腫）

ARIA-H（出血）

多くは無症状だが、まれに重篤な脳出血・けいれん・意識障害など

**ε4ホモ接合体ではARIAの発症率が著明に高い
治療開始前にAPOE遺伝型確認が推奨される**

ε4型によるリスク差（第3相試験データ）

レカネマブ第3相試験におけるARIAの頻度

	ε4非保因者	ε4ヘテロ接合体	ε4ホモ接合体
ARIA-E	5.4%	10.9%	32.6%
ARIA-H	11.9%	14.0%	39.0%
症候性ARIA-E	1.4%	1.7%	9.2%

ドナネマブ第3相試験におけるARIAの頻度

	ε4非保因者	ε4ヘテロ接合体	ε4ホモ接合体
ARIA-E	15.7%	22.8%	40.6%
ARIA-H	18.8%	32.3%	50.3%
症候性ARIA-E	3.9%	6.7%	8.4%

臨床におけるAPOE遺伝学的検査の意義と留意点

• 適切な使用：

抗アミロイドβ抗体薬投与前にARIAリスクを説明・共有
患者・家族との共同意思決定（shared decision making）に活用

• 不適切な使用：

AD診断や発症予測を目的としたもの

保険外診療やDTC検査など、AD発症リスク評価を目的としたもの
健常人を対象に、APOE遺伝学的検査を行うこと

※ただし、不適切である理由は述べられていない。

• 倫理的配慮：

検査結果は生涯不変の遺伝情報

血縁者への影響もあり、必要に応じて遺伝カウンセリングを実施

情報保護・差別防止に留意

当NPO法人ではガイドラインに基づく倫理審査および継続的な議論を経て、APOE遺伝子を含むアルツハイマー病罹患リスク測定は、医療機関において医療者の説明を伴うオプション検査として提供することが適切と判断しています。

CONTENTS

1. *APOE*遺伝子とは
2. $\epsilon 4$ 保有による影響
3. GreenChord遺伝学的検査
4. TAKE HOME MESSAGE



GreenChord遺伝学的検査—APOE ε4 SNPの評価

①背景

GreenChordで使用しているASAチップでは、ε4規定SNPであるrs429358を測定できない。

②GreenChordで評価しているSNP

rs429358と強い連鎖不平衡（LD） $\langle r^2 \approx 0.81^* \rangle$ にあるrs769449のバリエーションを評価している。

※ $r^2 \approx 0.81$ とは、rs769449を見れば、rs429358の型を約8割の精度で予測できるという意味であり、両者の間に非常に強い相関があることを示す。

③疾患関連の比較

同程度のオッズ比で
疾患リスクの関連も強い

SNP番号	遺伝子名	オッズ比	p値
rs769449	APOE	4.01	9.0×10^{-22}
rs429358	APOE	3.84	4.3×10^{-34}

GreenChordでは、強いLDと同程度の効果量を持つrs769449を用いてAPOE ε4関連リスクを推定している。

遺伝学的検査とわかりやすい疾患の説明 山下直秀

Machiela MJ, Chanock SJ. [LDlink: a web-based application for exploring population-specific haplotype structure and linking correlated alleles of possible functional variants.](#) *Bioinformatics*. 2015 Jul 2.

CONTENTS

1. APOE遺伝子とは
2. ε4保有による影響
3. GreenChord遺伝学的検査
4. TAKE HOME MESSAGE



Take Home Message

- ε4を持つことは珍しくない（日本人の約20%）
- ε4を持っていても必ず発症するわけではない
- ε4保有により抗アミロイドβ抗体薬の副作用（ARIA）のリスクが上昇する
- ε4保有していても生活習慣改善による予防効果も期待できる（運動・食事・禁煙等）
- 家族にも共有される可能性があるため、希望があれば遺伝カウンセリングをご案内
- GreenChordでは、ε4規定SNPを直接測定できないため、強いLDと同程度の効果量を持つrs769449を用いてAPOE ε4関連リスクを推定している。

