

特集の意図

超高齢社会を迎えた日本では、高齢者の増加とともに認知症の患者数が激増している。しかし、認知症の治療法はいまだ確立されておらず、発症機序を解き明かすことは喫緊の課題であり、その中でも「認知症は遺伝するか」ということについては医療者のみならず、社会全体の関心事となっている。本特集では、臨床現場における重要な医療情報を提供すべく、この「認知症発症における遺伝の役割」を科学的に議論する。

特集の構成

1. アルツハイマー病の遺伝的背景 — GWAS から何がわかったか（尾崎浩一，新飯田俊平） これまで孤発性アルツハイマー病（LOAD）のゲノムワイド解析研究が世界的に行われ、人種によって LOAD に関連する遺伝子が異なる可能性があることが明らかとなった。そこで、著者らは日本人を対象とした全エクソーム解析を行い、*SHARPIN* 遺伝子上に存在する非同義置換 rs572750141 が LOAD リスク因子であることを明らかにした。

2. アルツハイマー病リスク因子としてのアポリポ蛋白 E4（菊地正隆，中谷明弘） *APOE* はアルツハイマー病（AD）の強力なリスク因子であるが、*APOE* だけで AD のすべてを説明できるわけではない。未知のリスク因子を同定するためには大規模なデータを処理する必要がある。著者らは新たなデータストレージを開発し、複数の研究機関にあるデータをプライバシー侵害のリスクを抑えて解析することに成功している。

3. 認知症アンチリスク集団としての百寿者と抗認知症遺伝子研究（佐々木貴史，他） 110 歳以上の「スーパーセンテナリアン」は、自立度や認知機能が高く、*APOE* の保有率が日本人一般集団と比較して 1/10 であるなど、「認知症アンチリスク集団」であることがわかった。スーパーセンテナリアンが健康である背景には何があるのか、遺伝子の側面から論じる。

4. アルツハイマー病におけるレアバリエントの役割とその解析意義（宮下哲典，他） 次世代シーケンサーの開発によって、それまで解析ができなかったアリル頻度 1% 未満のレアバリエントも解析対象となり、アルツハイマー病（AD）の新たな原因遺伝子、感受性遺伝子が同定される可能性が高まった。本論では AD に関連する、言わば「御三家遺伝子」の *TREM2*、*ABCA7*、*SORL1* について詳述する。

5. ゲノム研究から見たアルツハイマー病発症の制御の可能性（池内 健） アルツハイマー病（AD）のゲノム研究から、リスク因子のみならず防御因子も発見されている。*APOE* ϵ 2、*APP* p.A673T レアバリエント、ケモカインクラスター多型は AD の代表的な防御因子であり、例えば *APOE* ϵ 2 保因者の剖検脳ではアミロイド β の蓄積が少ないなど、そのしくみも少しずつ明らかになってきている。以上に加え、ゲノム情報を活用した介入研究についても解説する。