



全ゲノム配列解析から日本人特異的に見られるアルツハイマー病発症に関  
わる HLA ハプロタイプを発見

2024 年 1 月 22 日

国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター

【概要】

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター（理事長：荒井秀典。以下「国立長寿医療研究センター」）研究所の重水大智研究部長（バイオインフォマティクス研究部）らを中心とする研究チーム※は、*Apolipoprotein E* 遺伝子の  $\epsilon 4$  アレル(*APOE* $\epsilon 4$ )を持たない日本人では、ヒト白血球抗原（HLA）のハプロタイプ DRB1\*09:01-DQB1\*03:03 が遅発性アルツハイマー病（Late-onset Alzheimer's disease, 以下「LOAD」）の発症リスクを高めることを発見しました。この成果は、国立長寿医療研究センターバイオバンクが保有する大規模ゲノム配列データの解析から得られたもので、2024 年 1 月 2 日のオンライン英国科学誌「*npj Aging*」に掲載されました。

※研究チーム

国立長寿医療研究センター研究所		
	重水 大智	バイオインフォマティクス研究部長
	菅沼 睦美	バイオインフォマティクス研究部・研究員
メディカルゲノムセンター	木村 哲晃	バイオインフォマティクス研究部・研究員
	山川 明子	オミクスデータ統合解析室・研究員
	尾崎 浩一	センター長／疾患ゲノム研究部長
認知症先進医療開発センター	櫻井 孝	研究所長／センター長
	藤田 康介	予防科学研究部・研究員
研究推進基盤センター	新飯田俊平	センター長
	渡邊 研	バイオバンク長
理化学研究所		
生命医科学研究センター	薙田 泰誠	ファーマコゲノミクス研究チーム・チームリーダー
	福永 航也	ファーマコゲノミクス研究チーム・研究員



### 【研究の背景】

LOAD は高齢者で最も多く見られる認知症で、神経炎症などの環境因子や人種横断的な発症リスクである *APOE*ε4 などの遺伝因子が複雑に関わって発症すると考えられています。神経炎症には免疫反応が深く関わっており、HLA がその重要な役割の一端を担っています。近年、欧米の研究チームから HLA の遺伝子多型と LOAD 発症の関連が報告されましたが、その多型には人種特異性が認められます。一方で、日本人における LOAD 発症に関わる HLA の遺伝子多型については未だ報告がありません。

### 【研究成果の内容】

研究グループは、国立長寿医療研究センターバイオバンクに登録されている LOAD 患者 303 人と認知機能正常高齢者 (Cognitively normal: CN) 1717 人の全ゲノム配列データを用いて、LOAD と関連する HLA 遺伝子多型を網羅的に調べました (図 1)。

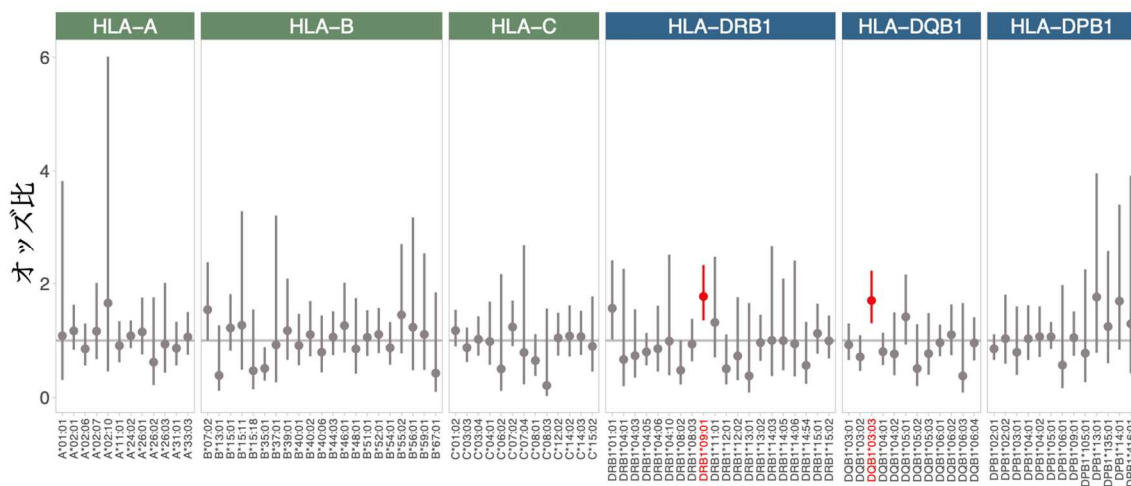


図 1 *APOE* ε4 を持たない被験者集団における HLA 遺伝子多型解析

HLA クラス I (A、B、C) とクラス II (DRB1、DQB1、DPB1) の遺伝子多型。赤色で示す HLA-DRB1\*09:01 と DQB1\*03:03 が LOAD との関連が示されました。エラーバーは 95% 信頼区間を表しています。



その結果、APOEε4 を持たない集団では、HLA-DRB1\*09:01 と HLA-DQB1\*03:03 のアレル頻度が LOAD 患者に有意に高くなっていることが示されました (表 1)。

表 1. HLA- DRB1\*09:01 と HLA-DQB1\*03:03 のアレル頻度

HLA アレル (A1)	サンプル数(A1/A1A2/A2)		A1 アレル頻度		オッズ比	95% CI	P*	P <sub>adj</sub>
	LOAD	CN	LOAD	CN				
DRB1*09:01	13/58/124	27/331/1033	0.22	0.14	1.77	1.35-2.33	3.32× 10 <sup>-5</sup>	8.63× 10 <sup>-4</sup>
DQB1*03:03	13/60/122	30/355/1006	0.22	0.15	1.70	1.30-2.23	0.0001	0.001

略語： A2: A 1 以外のアレル、CI は信頼区間、P<sub>adj</sub> は補正後の P 値。\*P 値は年齢と性別で補正されたロジスティック回帰により計算されました。

また、この HLA-DRB1\*09:01 と HLA-DQB1\*03:03 のアレル頻度は、欧米人ではあまり見られない、日本人を含む東アジア人特異的に認められるアレルであることがわかりました (図 2)。

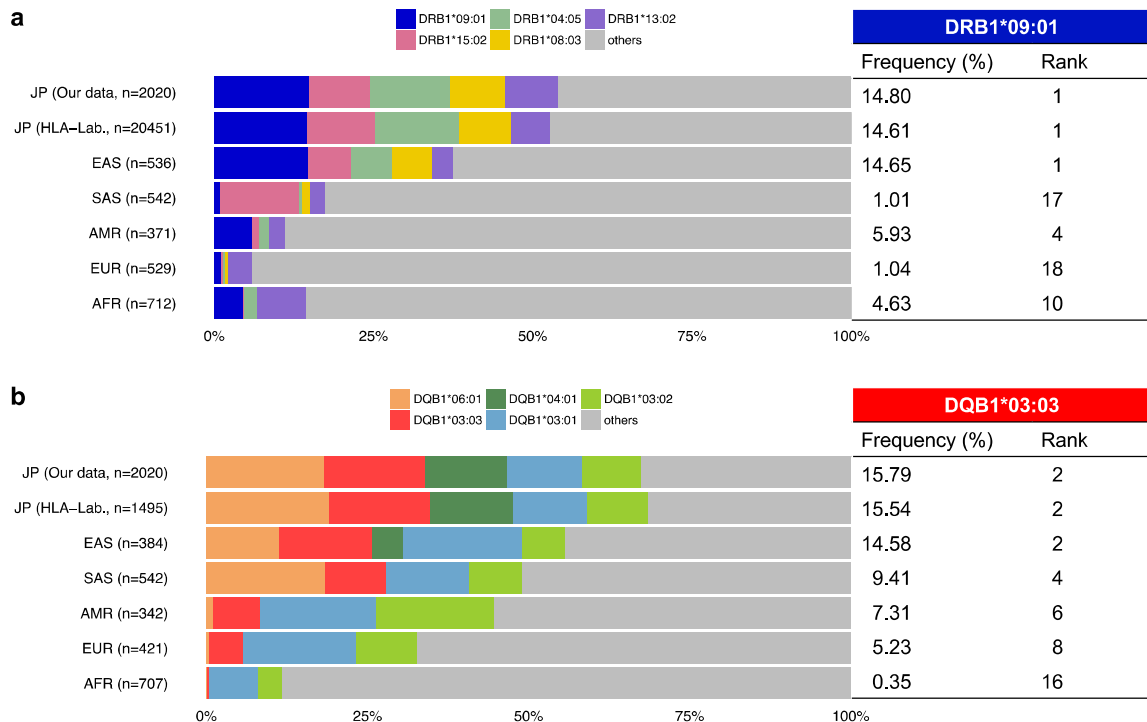


図 2 HLA-DRB1\*09:01 と HLA-DQB1\*03:03 のアレル頻度の人種間比較

様々な人種の HLA-DRB1 (a) と HLA-DQB1 (b) のアレル頻度。略語: JP は日本人、EAS は東アジア人、AS は南アジア人、AMR はアメリカ人、EUR はヨーロッパ人、AFR はアフリカ人、n はサンプル数。



一方で、HLA-DRB1\*09:01 と HLA-DQB1\*03:03 は連鎖不平衡が強いため( $r^2=0.88$ 、表 1)、HLA-DRB1\*09:01-DQB1\*03:03 のハプロタイプが LOAD の発症に強く寄与している可能性が示唆されます。そこでその関連を調べてみると、ハプロタイプが *APOE* ε4 を持たない集団で LOAD 発症のリスクを統計学的有意に高めていることが示されました (オッズ比 1.81 倍、表 2)。

表 2 HLA-DRB1\*09:01-DQB1\*03:03 ハプロタイプの頻度

サンプル数 (A1/A1A2/A2)		A1 アレル頻度		オッズ比	95% CI	P*
LOAD	CN	LOAD	CN			
13/57/125	25/326/1040	0.21	0.14	1.81	1.38-2.38	$2.03 \times 10^{-5}$

略語: A1 は HLA-DRB1\*09:01-DQB1\*03:03 ハプロタイプ、A2 は A1 以外のハプロタイプ。\*P 値は年齢と性別で補正したロジスティック回帰により計算されました。

本研究で同定された HLA ハプロタイプの HLA-DRB1 と HLA-DQB1 は、HLA クラス II に属します。HLA クラス II 分子は、細胞表面に抗原を提示し、その抗原を T 細胞が T 細胞受容体 (TCR) によって認識することで、CD4<sup>+</sup>ヘルパー-T 細胞への分化を促進させます。そこで、本研究で同定されたハプロタイプと TCR の多様性に関連があるかを調べました。その結果、本研究で同定された HLA ハプロタイプとの関連はありませんでしたが、TCR の α 鎖の多様性の低下が LOAD 発症に関与していることが新たにわかりました (表 3)。

表 3 *APOE*ε4 を持たない被験者における TCR レパトアのクローン多様性

TCR 種別	補正項目	オッズ比	95%信頼区間	P*
α 鎖	年齢 + 性別	0.983	0.966-0.998	0.034
	年齢 + 性別 + ハプロタイプ**	0.982	0.966-0.998	0.033
β 鎖	年齢 + 性別	0.984	0.965-1.002	0.097
	年齢 + 性別 + ハプロタイプ**	0.995	0.966-1.003	0.11

略語: TRA は T 細胞受容体 α 鎖、TRB は T 細胞受容体 β 鎖。\*P 値はロジスティック回帰により計算しました。 \*\*ハプロタイプは HLA-DRB1\*09:01-DQB1\*03:03 ハプロタイプを意味します。

#### 【研究成果の意義】

*APOE*ε4 は LOAD の強いリスク遺伝要因ですが、LOAD 集団の大半は *APOE*ε4 を持っていません。本研究では、*APOE*ε4 を持たない日本人においては、特定の HLA ハプロタイプ



を有することが LOAD の発症リスクを有意に高くする要因になっていることを意味します。今後データの蓄積が進むことで、さらに日本人特異的な HLA ハプロタイプが明らかになることも期待されます。これらの結果は、日本人における LOAD の病態に関する理解を深めるとともに、発症メカニズム解明の一助になることが期待されます。

本研究は、長寿医療研究開発費により実施されたほか、一部 AMED 認知症研究開発事業、文部科学省科学研究費補助金、厚生労働科学研究費を活用し実施されました。

#### 【論文情報】

掲載誌: npj Aging

著者: Daichi Shigemizu, Koya Fukunaga, Akiko Yamakawa, Mutsumi Suganuma, Kosuke Fujita, Tetsuaki Kimura, Ken Watanabe, Taisei Mushiroda, Takashi Sakurai, Shumpei Niida, and Kouichi Ozaki

論文タイトル: The HLA-DRB1\*09:01-DQB1\*03:03 haplotype is associated with the risk for late-onset Alzheimer's disease in *APOE*  $\epsilon$ 4-negative Japanese adults

DOI: 10.1038/s41514-023-00131-3

#### 【用語解説】

\*ハプロタイプ 父親と母親から各遺伝子座を 1 つずつ受け継ぎます。片親から受け継いだ遺伝子の 1 つのセットをハプロタイプと呼びます。

\**Apolipoprotein E* 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 LOAD の危険因子となることが知られています。

\*アレル 相同な遺伝子座の遺伝子に複数の種類がある時にそれぞれの遺伝子をアレルと呼びます。

\*ヒト白血球抗原 (HLA) 白血球の血液型として発見されました。その後、HLA はほぼ全ての体液と細胞に分布していることが明らかになり、自己と非自己の識別に関わる免疫機構の重要な分子として知られています。



国立研究開発法人 **国立長寿医療研究センター**

National Center for Geriatrics and Gerontology

---

**【リリースの内容に関するお問い合わせ】**

<この研究に関すること>

国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター

バイオインフォマティクス研究部長 重水 大智

電話 0562(46)2311 ((内線)4153 E-mail daichi@ncgg.go.jp

<報道に関すること>

国立長寿医療研究センター総務部総務課 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

電話 0562(46)2311 (代表) E-mail webadmin@ncgg.go.jp