

厚生労働行政推進調査事業費補助金補助金（厚生労働科学特別研究事業）
（総括）研究報告書

APOE遺伝カウンセリングの実態調査と体制整備に向けた課題の検討のための研究

研究代表者 池内 健 新潟大学 脳研究所

研究要旨

本研究は、カウンセリング体制の実態調査、整備に向けた課題、診察室での説明、検査、遺伝カウンセリングの診療の実践に向けた発展研究として実施した。抗 A β 抗体薬投与症例の約 2 割の症例で APOE 遺伝学的検査が実施されていた。APOE 遺伝学的検査の実施は、自施設の研究室、検査会社への委託など様々であった。APOE 遺伝学的検査が実施されなかった理由としては、APOE 遺伝学的検査が保険収載されていない点をあげる医師が多かった。臨床遺伝を併存する施設では、APOE 遺伝カウンセリングに関する実施は可能とした一方で、自施設に臨床遺伝部門がない医療機関では遺伝カウンセリングの実施が現状困難な様子が伺われた。本研究班で遺伝学カウンセリングに用いられる資料を作成した。抗 A β 抗体薬処方医は、ARIA リスクの把握を患者家族と共有するために APOE 遺伝学的検査を必要と感じていた。今後の APOE 遺伝学的検査の実臨床での波及を見据えては、遺伝カウンセリングの連携体制を広めていくことが必要と思われた。

分担研究者

関島良樹・信州大学医学部・教授
矢部一郎・北海道大学大学院医学研究院・教授
西郷和真・近畿大学・大学病院・教授

A. 研究目的

抗アミロイド β (A β) 抗体薬が早期アルツハイマー病を対象に本邦で臨床実装され、認知症の診療は新たな局面を迎えている。抗 A β 抗体薬の有害事象として、アミロイド関連血管異常

(ARIA: amyloid-related imaging abnormalities)

が知られている。ARIA はほとんどの場合、無症候性であるが、頭痛やめまい等が生じることがあり、稀ではあるが重篤な事象も報告されている。ARIA に対するリスク因子として APOE 遺伝型が知られている。APOE $\epsilon 4$ 非保持者、 $\epsilon 4$ ヘテロ接合体、 $\epsilon 4$ ホモ接合体の順に、ARIA の発生頻度が上昇する。日本においては、実臨床での APOE 遺伝学的検査は未整備であるが、体外診断薬申請がされるなど実用化に向けた準備が進められている。このように APOE 遺伝学的検査の臨床応用が進む中、APOE 検査結果開示に基づいた適切な遺伝カウンセリングを提供することが求められている。本研究は、カウンセリング体制の実態調査、整備に向けた課題、診察室での説明、検査、遺伝カウンセリングの実践に向けた発展研究を実施することを目的とした。

B. 研究方法

抗 A β 抗体薬投与施設における APOE 遺伝学的検査の実施状況を調査し、その現状を明らかにした。APOE 遺伝学的検査の実施の有無、未施行の場合にはその理由、今後の課題などを抽出した。APOE 遺伝カウンセリングに関する資料を作成し、広く活用できるようにした。APOE 遺伝学的検査に関する遺伝カウンセリングの実態調査を進め、今後、APOE 遺伝学的検査の臨床応用が進んだ際の課題を抽出した。

「(倫理面への配慮)」

本研究は新潟大学の倫理委員会の承認を受けた。個人情報プライバシー保護を遵守し、個人が特定できない形で研究を進めた。

C. 研究結果

抗 A β 抗体薬投与症例の約 2 割の症例で APOE 遺伝学的検査が実施されていた。APOE 遺伝学的検査の実施は、自施設の研究室、検査会社への委託など様々であった。APOE 遺伝学的検査が実施されなかった理由としては、APOE 遺伝学的検査が保険収載されていない点をあげる医師が多かった。臨床遺伝を併存する施設では、APOE 遺伝カウンセリングに関する連携は可能とした一方で、自施設に臨床遺伝部門がない医療機関では遺伝カウンセリングの実施が現状困難な様子が伺われた。本研究班で遺伝学カウンセリングに用いられる資料を作成した。抗 A β 抗体薬処方医は、ARIA リスクの把握を患者家族と共有するため

に APOE 遺伝学的検査を必要と感じていた。今後の APOE 遺伝学的検査の実臨床での波及を見据えては、遺伝カウンセリングの連携体制を広めていくことが必要と思われた。

D. 考察

APOE 遺伝学的検査は、ARIA の発症を予測するという薬理遺伝学的検査として位置づけられる一方で、アルツハイマー病のリスクを予測する生殖細胞系列の検査という側面も有する。そのため APOE 遺伝学的検査を実施する際には、ARIA のリスク評価に加えて、家族内で共有する遺伝的リスクを知るという点に留意をする必要がある。そのため APOE 遺伝学的検査を実施するのは、認知症診療に十分な知識と経験を有する医師が実施することが望ましい。同時に、血縁者への影響を考慮する必要があり、APOE ε4 ホモ接合体の方が子供への遺伝を心配したり不安に感じる場合には、遺伝カウンセリングを提供することが望まれる。

E. 結論

APOE 遺伝学的検査は抗 Aβ 抗体薬の要否に関する共同意思決定に必要な情報を提供する検査であり、十分な説明と丁寧な結果説明が求められる。遺伝カウンセリング体制については、自施設で臨床遺伝部門がない施設が地域で連携体制を構築することが望まれる。

F. 健康危機情報：特別のことはありません。

G. 研究発表

1. 論文発表：該当なし
2. 学会発表

1. Takeshi Ikeuchi. Advancing diagnostic workflow

for dementia using biomarkers in the DMT era 5th ITCN / 2025 AMTNS, Taipei International Convention Center, April 25, 2025, Taipei, Taiwan

2. Takeshi Ikeuchi. New insights into genetic etiology and blood biomarkers in Alzheimer's disease. Niigata University and India Joint Symposium. September 9, Niigata, Japan
3. Takeshi Ikeuchi. Modernizing diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. Invited Lecture, October 22, China-Japan Friendship Hospital, Beijing, China
4. Takeshi Ikeuchi. Importance of fluid biomarkers and genetic information in Alzheimer's disease. 口演発表. 第 66 回日本神経学会学術集会. 2025 年 5 月 22 日 (木). 大阪国際会議場. 大阪市
5. 池内 健. 認知症の症状と診断. アルツハイマー病を中心に APOE を含めて. シンポジウム「認知症に関する遺伝医療」第 49 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 2025 年 8 月 2 日 (土). カナモトホール (札幌市)
6. 池内 健. 遺伝要因に着目したアルツハイマー病のゲノム医療への展望. 会長講演. 第 44 回日本認知症学会学術集会. 2025 年 11 月 21 日 (金). 朱鷺メッセ (新潟市)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし