

APOE遺伝カウンセリングの実態調査と体制整備にむけた課題の検討

研究分担者 関島 芳樹 信州大学 医学部
研究分担者 矢部 一郎 北海道大学 大学院医学研究科
研究分担者 西郷 和真 近畿大学 大学病院

研究要旨

抗 A β 抗体薬の副作用治して生じるアミロイド関連血管異常（ARIA; amyloid-related imaging abnormalities）は、APOE 遺伝型の影響をうける。APOE ϵ 4 は ARIA のリスクを上昇させるとともに、 ϵ 4 が次の世代に引き継がれると、その血縁者はアルツハイマー病のハイリスク者となる。抗アミロイド β （A β ）抗体薬診療で実施される APOE 遺伝学的検査は、薬理遺伝学的要素に加え、生殖細胞系列の遺伝学的検査の側面を有する。そのため遺伝学的検査に関する遺伝カウンセリングの実態を把握し、APOE 検査が臨床実装された際の遺伝カウンセリングの課題を抽出した。調査時点における抗 A β 抗体薬投与施設における APOE 遺伝学的検査の実施頻度は低かった。その理由としては、保険収載されていない、自施設で検査ができない、遺伝カウンセリングが実施できないなどがあげられた。自施設に臨床遺伝部門が併設されている医療機関では、遺伝カウンセリングが提供されていたが、施設数としては少数にとどまった。自施設に臨床遺伝部門が併設されていない施設においては、APOE 遺伝学的検査に関する連携体制を構築することが期待される。

A. 研究目的

APOE はアルツハイマー病（Alzheimer's disease: AD）の遺伝的リスクであり、 ϵ 4 のアリル数依存的に AD 発症リスクが上昇する。APOE は AD の遺伝的リスクであると同時に、レカネマブやドナネマブなどの等の抗アミロイド β （A β ）抗体薬で生じるアミロイド関連血管異常（ARIA: amyloid-related imaging abnormalities）のリスクとなることが知られている。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、体外診断薬承認がされるなど実用化に向けて進められている。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課題を抽出することを目的とした。

B. 研究方法

分担施設での遺伝カウンセリングの実施状況および連携体制での遺伝カウンセリングの実態を調査した。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、その現状と課題を明らかにした。APOE 遺伝学的検査の実

の有無、未施行の場合にはその理由、検査方法、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、 ϵ 4 を遺伝する可能性がある血縁者に対して AD リスクを軽減させるための生活習慣、睡眠、有酸素運動などの推奨を検討した。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 抗体薬投与施設における APOE 遺伝学的検査の実施頻度は低かった。その理由としては、保険収載されていない、自施設で検査ができない、遺伝カウンセリングが実施できないなどがあげられた。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であった。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。

「AD-DMT 全国臨床レジストリ研究」では、APOE 遺伝学的検査に関する説明同意文書を本研究班と協働して作成し、遺伝カウンセリング等に関する助言を行う等の支援をおこなった。

D. 考察

抗Aβ抗体薬の副作用治して生じるARIAは、APOE 遺伝型の影響をうける。APOE ε4はARIAのリスクを上昇させるとともに、ε4が次の世代に引き継がれると、その血縁者はアルツハイマー病のハイリスク者となる。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。特にAPOE ε4ホモ接合体の子供は、ε4アリルを少なくとも一つ有するため、遺伝カウンセリングを含めた対応が重要になると思われた。また遺伝的ハイリスク者には、リスクを低減する方策についての情報を提供することが望ましいと思われた。

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事前に十分に説明する必要がある。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。

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。

G. 研究発表

1. 論文発表：

1. 柴田有花，張香理，中村勝哉，山田晋一郎，松島理明，西郷和真，石浦浩之，関島良樹，丸山博文，池内 健，長谷川一子，青木正志，勝野雅央，戸田達史，矢部一郎，日本神経学会遺伝医療に関する課題対策委員会. 本邦における成人発症の遺伝性神経・筋疾患の発症前検査に関する手引きとその作成経緯. **臨床神経学** 65:101-107, 2025
2. 柴田有花，張香理，山田晋一郎，松島理明，西郷和真，石浦浩之，関島良樹，丸山博文，に関する課題対策委員会. 神経内科専門医を対象とした遺伝医療への関与に関する実態調査報告. **臨床神経学** 66:450-456, 2026

2. 学会発表：該当なし

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