

認知症の遺伝学

中 村 雅 之（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科精神機能病学分野）

高齢化に伴い、認知症患者数は年々増加している。遺伝学的には、55歳以上の人の25%に認知症の家族歴があるといわれている。これら認知症のほとんどは、多因子性の複雑な疾患であり、アルツハイマー病の遺伝的リスクとして確立されている *APOE* (apolipoprotein E) 遺伝子の E4 多型などの一部の疾患感受性遺伝子多型を除くと、疾患への影響が小さい遺伝子多型もしくは変異が相互に作用して認知症の発症リスクを高めており、環境因子とも相俟って発病に至っているものと考えられている。稀ではあるが、メンデル遺伝形式で若年発症をきたす認知症がある。これらは一般的に常染色体優性遺伝形式をとり、浸透率は非常に高く、子孫には50%の確率で病的変異が遺伝する。病因遺伝子としては、アルツハイマー病では、*APP* (amyloid precursor protein) , *PSEN1* (presenilin 1) , *PSEN2* (presenilin 2) 遺伝子が知られており、前頭側頭型認知症では *MAPT* (microtubule-

associated protein tau) , *GRN* (progranulin) , *C9orf72* (chromosome 9 open reading frame 72) 遺伝子などが挙げられ、遺伝子と神経病理学的所見、表現型との間に強い相関がある。一方、同じ遺伝子変異を持つ兄妹で表現型が異なる家族症例や、遺伝子変異から推測される神経病理所見には通常はみられない表現型を呈することもあり、遺伝性若年認知症における病因遺伝子変異以外に症状修飾因子が存在する可能性が示唆される。本講演では、認知症の遺伝学についての概説に加え、私たちが経験した、臨床表現型が異なる遺伝性認知症兄妹例、*MAPT* 遺伝子変異を有する意味性認知症家系例、前頭側頭型認知症との鑑別を要した神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症、*NOTCH2NL* (Notch 2 N-Terminal Like C) 遺伝子上の GGC リピートの異常伸長を認めた神経核内封入体病の症例について報告する。