

## 家族性アルツハイマー病の患者様とご家族の皆様へ

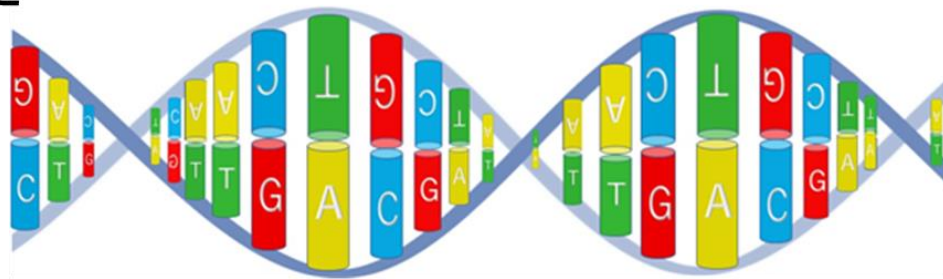
～家族性アルツハイマー病を理解して頂くために～

家族性アルツハイマー病は、ある特定の遺伝子の変化を原因とする病気です。「遺伝子が原因で病気になる」と聞くとびっくりされるかもしれませんが、遺伝子の変化やタイプによって病気を発症することは決して稀なことではなく、ほとんど全ての病気の発症に遺伝子に関係しています。このことをご理解いただくために、まず遺伝子についてご説明します。

### 遺伝子は人の体の設計図です

人は個人個人それぞれ異なりますが、これは「人の体の設計図である遺伝子」がそれぞれ異なることが大きな理由です。遺伝子はA, T, C, G という4種類の記号で構成されています。一卵性の<sup>ふたご</sup>双子はとてもよく似ていますが、これは人の体の設計図である遺伝子の記号が全く同じだからです。ただし、生まれ育った環境が違うので<sup>ふたご</sup>双子でもそれぞれの体や性格に特徴がでできます。

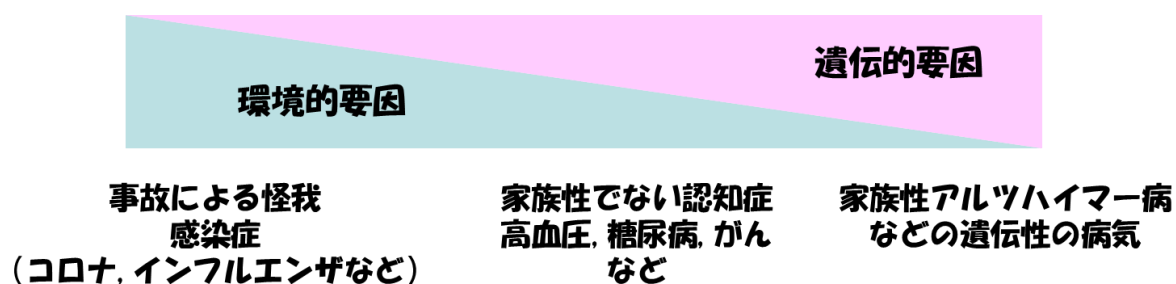
### 遺伝子の構造



人には約2万種類の遺伝子が存在しています。この中には血液型の遺伝子や瞳の色を決める遺伝子、耳垢がカサカサしているかしっとりしているかを決める遺伝子など、いろいろな遺伝子が含まれています。お酒に強いか弱い（赤くなるかどうか）も遺伝子のタイプで決まっています。このようにそれぞれの遺伝子にいくつものタイプがあり、人それぞれちがうので個性や特徴が生まれるわけです。

## 遺伝子は多くの病気の発症にも関係しています

遺伝子の違いは、病気のなりやすさにも深く関係します。人は一生のうちにいろいろな病気になりますが、どのような病気になりやすいかも、かなりの部分が遺伝子の情報によって決まっています。病気によって遺伝子の関与がとても大きいものから小さいものまで様々ですが、ほとんどの病気の発症に遺伝子が関係しています。



高血圧, 糖尿病, がん, 認知症 (家族性でない一般の認知症) など, ありふれた病気にも様々な遺伝子が関係していることが明らかになっています。遺伝子の半分は父親から, もう半分は母親から受け継いだものですので, 親と子の外見や性格は似ていますし, 病気になりやすい体質も引き継ぎます。このように, 遺伝子が病気の発症に関係することは決して特別なことではありません。家族性アルツハイマー病などのいわゆる遺伝性の病気は, ①環境的な要因の関与が少ない, ②一つの遺伝子の型により発病するかどうか予測しやすい (親から子への遺伝の確率を予測しやすい), という特徴があります。逆に高血圧, 糖尿病, がん, 家族性ではない一般の認知症などの頻度の高い病気は, 複数の遺伝子が複雑に関与していて環境の要因も大きいため親から子への病気の遺伝の確率を予測することは困難です。

## アルツハイマー病はどんな病気ですか？

アルツハイマー病は認知症を引き起こす代表的な病気です。現在の日本全国の認知症の患者数は 600 万人と以上と推計されており、その約 2/3 がアルツハイマー病です。

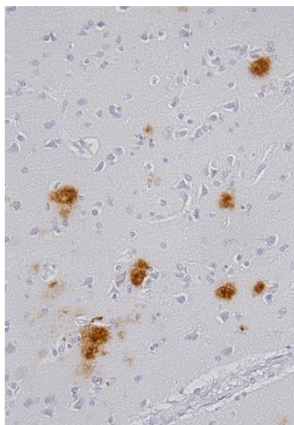
アルツハイマー病の主な症状は、物忘れ（最近の事が覚えられない）、場所や時間の感覚がわからなくなる、判断力が低下する、これまで出来ていた活動が出来なくなるといった症状で、数年から十数年の経過で病状が進行します。患者さんによっては、妄想や性格の変化などの症状も出現します。

## アルツハイマー病の原因は？

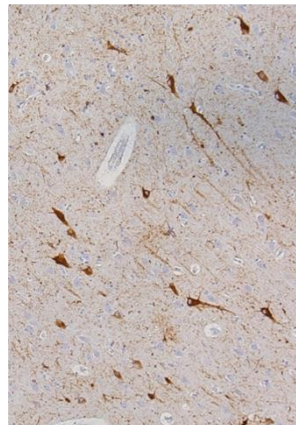
アルツハイマー病の患者さんの脳には、「アミロイドベータ ( $A\beta$ ) 」と「タウ」という 2 種類のたんぱく質が大量に蓄積しています。患者さんの脳の中で最初に起こっている変化は  $A\beta$ たんぱくの蓄積であることから、脳への  $A\beta$ たんぱくの蓄積がアルツハイマー病の根本的な原因ではないかと考えられています。また、タウたんぱくの蓄積量が認知機能との関連することも分かっています。最近では、ペットという検査で脳に蓄積した  $A\beta$ たんぱくやタウたんぱくを画像で見ることが可能になっています。

### アルツハイマー病の患者さんの脳の病理変化

**$A\beta$ たんぱくの蓄積  
(老人斑)**

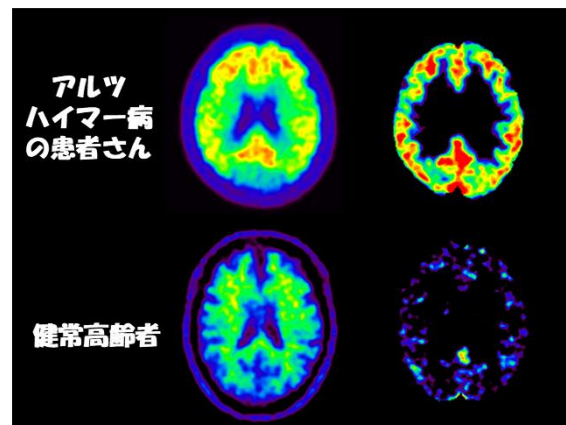


**タウたんぱくの蓄積  
(神経原線維変化)**

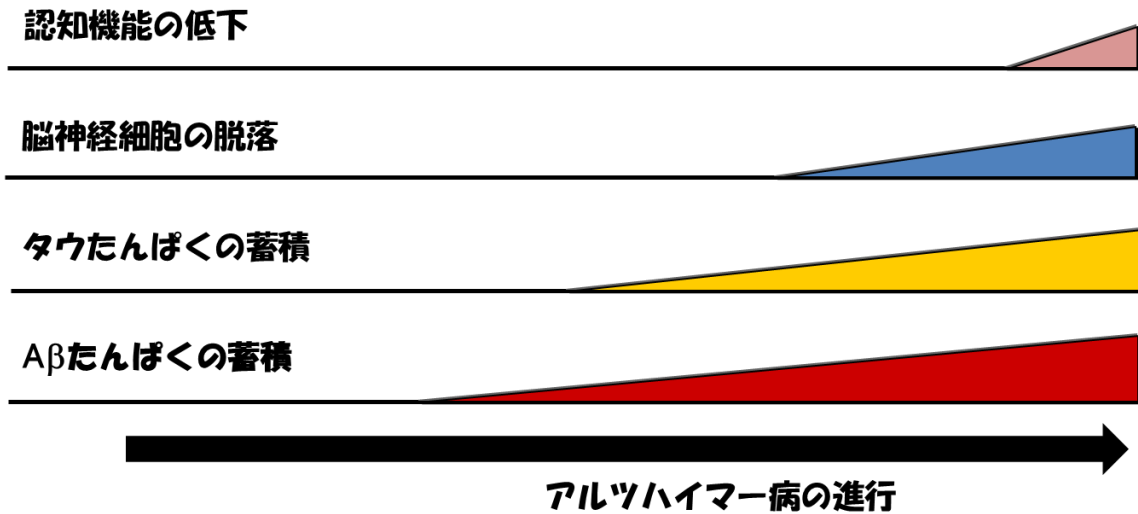


### ペット検査

**$A\beta$ たんぱく      タウたんぱく**



## アルツハイマー病の脳の経時的な変化



### アルツハイマー病にはどのような治療がありますか？

コリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル，ガランタミン，リバスチグミン）と NMDA 受容体阻害薬（メマンチン）という 2 種類の効き方をするあわせて 4 種類の薬でアルツハイマー病に対する有効性が証明されています。これらの薬を飲むことによって一定の症状改善が期待できます。これらの薬は、脳に残っている神経細胞の働きを活性化させますが、脳への異常たんぱくの蓄積や神経細胞の脱落を抑えることはできず、対症療法（症状を軽くする治療）に分類されます。根本的な原因と考えられている Aβ たんぱくの蓄積を抑える薬の開発も進んでいます。最近 Aβ たんぱくに対する抗体薬（アデュカヌマブ、レカネマブ、ドナネマブ）の有効性が証明され、レカネマブは日本でアルツハイマー病の治療薬として承認されました。ドナネマブも現在日本で承認申請中です。また、タウたんぱくに対する抗体薬の開発も進んでいます。

## 家族性アルツハイマー病は、遺伝性でない一般のアルツハイマー病とどこが違うのですか？

家族性アルツハイマー病は、一般のアルツハイマー病と以下の 2 つの点で大きく異なります。

- ① 親が家族性アルツハイマー病と診断されたお子さんには 50%の確率でアルツハイマー病を発症する体質が遺伝します（遺伝については次のページで詳しく説明します）。
- ② 一般のアルツハイマー病に比べて若年で発症します。原因となる遺伝子の変化の種類によっても異なりますが、家族性アルツハイマー病の患者さんの多くは 40 歳代～50 歳代で認知症を発症します。

## 家族性アルツハイマー病の原因は？

以下の 3 種類の家族性アルツハイマー病の原因遺伝子が明らかになっています。

- ① アミロイド<sup>ぜんくたいたんぱく</sup>前駆体蛋白 (APP) 遺伝子
- ② プレセニリン 1 (PSEN1) 遺伝子
- ③ プレセニリン 2 (PSEN2) 遺伝子

これらの遺伝子はアルツハイマー病の脳に蓄積している A $\beta$ たんぱくの産生に関連する遺伝子です。また、これらの遺伝子に病気に関連する変化がおこると、脳に蓄積しやすい A $\beta$ たんぱく (A $\beta$ 42) の産生が多くなることがわかっています。

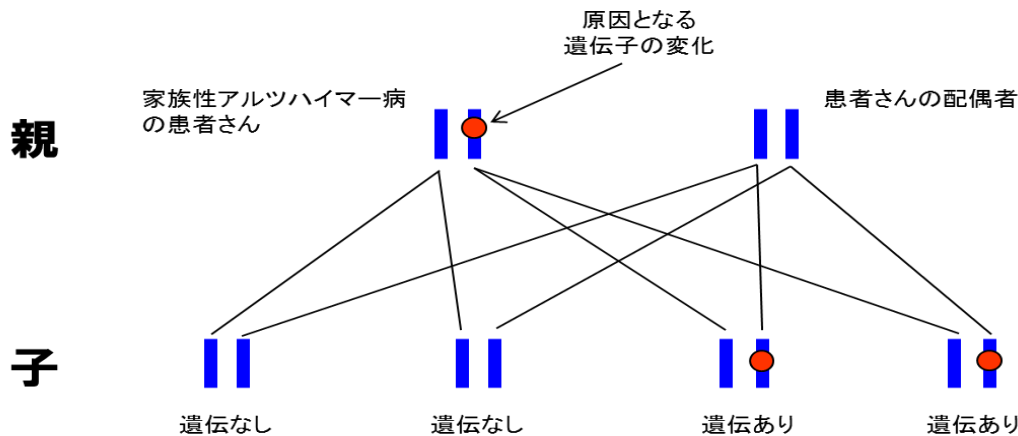
## 家族性アルツハイマー病の遺伝について

家族性アルツハイマーは じょうせんしよくたいけんせいいでん 常染色体顕性遺伝 (以前は じょうせんしよくたいゆうせいいでん 常染色体優生遺伝と呼んでいました) という形式の遺伝性の病気です。

### じょうせんしよくたいけんせいいでん 常染色体顕性遺伝

人には約 2 万種類の遺伝子が存在していますが、ほとんどの場合 1 種類の遺伝子を 2 つセットで持っています (1 つは父親から、もう 1 つは母親から引き継ぐ)。

じょうせんしよくたいけんせいいでん 常染色体顕性遺伝の場合、この 2 つの遺伝子のうち 1 つに病気に関連する変化があると発症します。よって、50%の確率で子供に病気の体質が遺伝するわけです。男女による違いはありません。



- 50% (2分の1) というのはあくまで一人一人の「確率」ですので、子どもが2いればそのうち1人は必ず発症するというものではありません。
- 無症状のご家族が将来家族性アルツハイマーを発症するかどうかは、現時点ではわかりません。しかし、遺伝子検査で原因となる遺伝子の変化を持っているのかわかりやすくすることができます。これを「発症前診断」といいます。
- 家族性アルツハイマー病の場合、病気の原因となる遺伝子を引き継いでいると、ご家族内の発症者の方とほぼ同じ年齢で症状が出現すると予測されます。
- 家族性アルツハイマー病は、現在のところ確実に進行を止める治療法がないため、発症前診断は非常に慎重に行われます。未成年者に対する発症前診断は行いません。
- 病気の遺伝についてご心配な場合は、遺伝カウンセリングを受けることができます。

## 家族性アルツハイマー病の患者や家族が参加できる臨床研究や治験はありますか？

現在、家族性アルツハイマー病を含む遺伝性認知症の患者さんやご家族を対象としたレジストリ研究（患者さんやご家族の症状や遺伝子検査の結果を登録する研究）が実施されています。この研究に参加することにより、家族性アルツハイマー病に対する臨床研究や治験にすみやかに参加することが可能になります。また、家族性アルツハイマー病の原因の解明に役立つと期待されます。レジストリ研究の詳細な情報は、下記の事務局のお問い合わせください。

日本医療研究開発機構 認知症研究開発事業  
「病的バリエーションを有する遺伝性認知症を対象としたコホート構築による病態解明、バイオマーカー開発、治験促進」研究班事務局

信州大学医学部内科学第三教室  
Tel: 0263-37-2673 / Fax: 0263-37-3427  
Email: sannai@shinshu-u.ac.jp

現在実施中/計画中の治験には以下のものがあります。

- *APP* 遺伝子、*PSEN1* 遺伝子、または *PSEN2* 遺伝子の変化が確認されている患者さん、または患者さんのご家族を対象とした、抗A $\beta$ 抗体（レカネマブ）と抗タウ抗体（E2814）の併用の治験（DIAN-TU）
- *PSEN1* 遺伝子の変化が確認されている患者さんを対象とした、プロモクリプチンの治験（REBRAnD）