

2024 年 8 月 2 日
シスメックス株式会社

【発表概要】

アルツハイマー病協会国際会議 2024

Development and evaluation of clinically effective “APOE Genotyping PCR-based assay kit” in Alzheimer’s Disease patients

発表者	小嶋 望実 ¹ 、松田 梢 ¹ 、服部 光 ¹ 、大東 元就 ¹ 月江 珠緒 ² 、大日方 藍 ² 、宮下 哲典 ² 、池内 健 ² ¹ シスメックス株式会社 診断薬エンジニアリング本部 遺伝子技術グループ ² 新潟大学 脳研究所 生命科学リソース研究センター 遺伝子機能解析学分野
発表概要	背景 アルツハイマー病治療薬「レカネマブ」が米国、日本、中国で承認され、実臨床において投薬が開始されている。同一作用機序の他の抗 Aβ抗体薬（ドナネマブ他）も開発が進んでいる。それらの投与において副作用である ARIA（Amyloid Related Imaging Abnormalities）が報告されており、ARIA 発症率が APOE 遺伝子型別に異なると報告されている(van Dyck et al, N Engl J Med 2023)。日米において、ARIA 発生リスク予測のため、APOE タンパク質のフェノタイピング（表現型判定）以上に、ジェノタイピング（遺伝子型判定）検査を実施すべきと推奨され、品質保証がなされた検査が臨床上強く必要とされている。精度管理のなされたアッセイのもと、迅速・ハイスループットの検査法を、医療費抑制に繋がる低コストを実現できるよう、従来の PCR 法の効率を高めた PCR 検査法（APOE 遺伝子型判定 PCR 試薬キット）を開発し、臨床検体を用いた性能評価を実施したため結果報告する。 方法 本 PCR 検査法では ARIA 発症リスクに関連する GC-rich 領域を含む 2 サイトの SNP 検出のため、従来 2 回の PCR アッセイが必要だったところ、プライマー/プローブ配列設計と Tm 値コントロール・PCR サイクル条件の工夫により、1 アッセイで APOE 遺伝子型 全 6 型を測定可能な設計を行なった。 本アッセイの臨床有用性評価目的で、APOE 遺伝子型判定がなされた全血検体由来の DNA サンプルを用いた評価を実施した。

	結果 本 PCR 検査法では、アッセイ数を 2 から 1 へ削減でき、PCR 1 ランあたり約 100 分で結果を返却することができた。簡便・ハイスループット、低コストで、品質担保された PCR 検査法で APOE ジェノタイピングができることが確認できた。 臨床有用性評価では、合計 130 検体を対象とし、参照法であるサンガーシーケンス法に対し、APOE 遺伝子型の判定一致率は全 6 型 ($\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 4/\epsilon 4$) で 100 %であった。 結論 今回開発した本アッセイは、低コストで効率的な PCR 検査法であり、APOE6 遺伝子型を正確に判定できることが確認された。 今後、抗 Aβ抗体薬投与前の ARIA 発生リスク判定目的で本 PCR 検査法が広く使用されることが期待される。また、APOE ジェノタイピングに必要な検体品質および留意事項も含めて報告する。
セッション	Developing Topics Topics: Biomarkers Poster #95484