

200922006A

厚生労働科学研究費補助金

認知症対策総合研究事業

アルツハイマー病の危険因子の解明と予防に関する
大規模ゲノム疫学研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 清原 裕

平成22（2010）年3月

目 次

はじめに-----	1
I. 総括研究報告	
アルツハイマー病の危険因子の解明と予防に関する大規模ゲノム疫学研究-----	2
清原 裕 (九州大学大学院医学研究院環境医学分野・教授)	
II. 分担研究報告	
1. 地域住民における耐糖能異常と認知症発症の関係：久山町研究-----	8
清原 裕 (九州大学大学院医学研究院環境医学分野・教授)	
2. アルツハイマー病の遺伝的危険因子の解明：久山町研究-----	15
神庭 重信 (九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野・教授)	
3. 耐糖能異常とアルツハイマー病の病理学的変化の関連-----	22
岩城 徹 (九州大学大学院医学研究院神経病理学分野・教授)	
4. アルツハイマー病の遺伝的危険因子の解明に関する研究-----	25
中別府 雄作 (九州大学生体防御医学研究所脳機能制御学分野・教授)	
5. 日本人における脳梗塞と PDE4D 遺伝子多型の関連-----	27
久保 充明 (理化学研究所ゲノム医科学研究センター・基盤技術開発 グループディレクター)	
6. 地域住民における大豆製品の摂取と認知症発症の関係：久山町研究-----	34
城田 知子 (中村学園大学・客員教授)	
7. 地域住民における運動習慣と認知症発症の関係：久山町研究-----	38
熊谷 秋三 (九州大学健康科学センター・教授)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	43
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	45

はじめに

わが国では、高齢化社会を迎えて、高齢人口の伸びに比例して認知症患者が急速に増加している。厚生労働省の推計では、その数は西暦 2010 年に約 200 万人となり、2025 年頃には約 310 万人に達するとされる。このように増え続ける老年期認知症の予防、治療、介護を含めた総合的な対策を講じるには、基礎的研究によって認知症の成因を解明するとともに、疫学研究によって一般住民中の認知症の実態を把握し、その危険因子を明らかにすることが必要不可欠である。しかし、現在にところ、主な認知症病型であるアルツハイマー病 (AD) の危険因子として確立されたものは年齢とアポリポ蛋白 E ε 4 遺伝子多型 (ApoE ε 4) のみである。また、脳血管性認知症 (VD) の危険因子の検討もほとんど行われていない。一方、福岡県久山町では、1985 年から 65 歳以上の高齢住民を対象に、世界で最も精度の高い認知症の疫学調査が進行中である。また、この町では 2002 年より生活習慣病のゲノム疫学研究が開始され、その基盤が整備されている。本研究の目的は、久山町における老年期認知症の疫学調査において、AD をはじめ認知症の有病率・発症率の時代的变化を明らかにし、危険因子・防御因子を包括的な健診成績の中より明らかにすることにある。そしてゲノムワイド研究およびマイクロアレイ解析によって、AD の遺伝的危険因子を特定することを目指している。さらに、以上の成果を踏まえ、食事・運動の面からの介入試験を行い、その予防手段の確立を図ることも大きな目標である。

本年度の研究成果により、耐糖能異常は AD および VD の発症の有意な危険因子であり、病理学的にも耐糖能異常、特にインスリン抵抗性が主に老人斑の形成に関与することが明らかとなった。そして、大豆食品の摂取や運動習慣がアルツハイマー病の発症を予防することも示唆された。さらに、認知症の大規模ゲノム疫学研究やマイクロアレイ解析の基盤が整いつつある。今後、研究をさらに推し進め、運動、食事性因子、高血圧・糖尿病などの症候因子を含む包括的な健診を基盤とした追跡調査とわが国のトップレベルのゲノム解析によって、認知症の危険因子・防御因子を解明していく所存である。その成果によって認知症の予防手段が確立され、引いては国民の保健・医療・福祉の向上や高齢者医療費の削減につながることを期待したい。

研究代表者 清原 裕

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）
アルツハイマー病の危険因子の解明と予防に関する大規模ゲノム疫学研究
総括研究報告

研究代表者 清原 裕
(九州大学大学院医学研究院環境医学分野・教授)

研究要旨 福岡県久山町において、1985年から65歳以上の認知症のない828名を17年間前向きに追跡し、耐糖能異常とアルツハイマー病（AD）および脳血管性認知症（VD）発症の関係を検討した。追跡期間中に275例の認知症発症が認められた。正常耐糖能群を基準とすると、多変量調整後のAD発症の相対危険は、耐糖能異常群で2.6と有意に高かった。VD発症の相対危険も同様に2.6と有意に高かった。次に、対象者を耐糖能異常と高血圧の有無で4群に分けて、両者のない群を基準にして他の群におけるAD発症の相対危険を求めた。他の危険因子を調整したAD発症の相対危険は、耐糖能異常単独群で4.5と有意に高かったが、高血圧単独群および両者の合併群では有意な関連は認められなかった。以上の成績より、耐糖能異常はAD発症の有意な危険因子であった。認知症が増え続ける背景に糖尿病の急増が関与していることが示唆された。

さらに、1998年10月1日から2003年3月31日の期間に死亡した久山町住民の連続剖検例211例のうち、1988年の久山町健診で75g経口糖負荷試験を施行した135例について耐糖能異常とADの病理学的変化との関連について検討した。その結果、耐糖能異常、特にインスリン抵抗性が老人斑の形成に関与していた。APOE ϵ 4による層別解析の成績では、APOE ϵ 4と負荷後血糖が高い群では老人斑のオッズ比が相乗的に高くなることを見出した。

ADの予防因子として大豆製品の摂取と運動の効果を検討した。60歳以上の認知症のない1,081名を1988年から15年間前向きに追跡したところ、大豆製品の摂取の多い者ではAD発症のリスクが低かった。さらに、同様の集団において運動習慣がAD発症に及ぼす影響を検討すると、運動なしの群に比べ運動あり群で約30%AD発症のリスクが低下した。以上の成績より、大豆製品などの栄養因子や運動習慣がAD発症の防御因子となりうることが示唆された。

本研究では、ADの遺伝的要因を検討することを目的としたゲノムワイド研究やマイクロアレイ解析も計画しており、今年度はAD群650例と対照群4,654例の血液サンプルを収集し、34例の久山町剖検脳（各4部位）から抽出した136のRNAサンプルの品質チェックを行い、4例についてマイクロアレイ解析を行った。ゲノム研究では、九州大学およびバイオバンクジャパンで収集された2つの患者・対照集団を用いて、PDE4D遺伝子多型と脳梗塞との関連を検討したが、両者の間に有意な関連を認めなかった。今後、研究をさらに推し進め、運動、食事性因子、高血圧・糖尿病などの環境因子に遺伝的要因を加えることで、包括的なADの危険因子や防御因子を解明していく予定である。

研究分担者

神庭 重信	(九州大学大学院医学研究院 精神病態医学分野・教授)
岩城 徹	(九州大学大学院医学研究院 神経病理学分野・教授)
中別府雄作	(九州大学生体防御医学研究 所脳機能制御学分野・教授)
久保 充明	(理化学研究所ゲノム医科学 研究センター・基盤技術開 発グループディレクター)
城田 知子	(中村学園大学・客員教授)
熊谷 秋三	(九州大学健康科学センタ ー・教授)

A. 研究目的

わが国では、高齢者人口が急速に増加し、高齢者の精神疾患として最も頻度の高い認知症が大きな医療・社会問題となっている。我々は昨年久山町の地域住民において、認知症の有病率が近年急速に増加していることを報告した。

認知症の予防対策を講じるには、認知症発症の危険因子・防御因子を明らかにすることが重要である。本研究では、老年期認知症の疫学調査において、耐糖能異常がアルツハイマー病をはじめ認知症発症に与える影響を健診成績及び剖検組織の病理学的検討を用いて明らかにする。そしてゲノムワイド研究およびマイクロアレイ解析によってアルツハイマー病の遺伝的危険因子を特定する。さらに、以上の結果を踏まえ、食事・運動の面からの介入試験を行い、その予防手段の確立を図る。

B. 研究方法

久山町では、1985年に65歳以上の住民

887名(参加率94.6%)に対して認知症の有病率調査を行った。認知症と診断された59名を除いた828名をこの研究の対象とし、この対象者を1985年11月から20年間前向きに追跡した。追跡期間中に275名が認知症を発症し、そのうち252例(92%)の脳を剖検あるいはCT/MRIで形態学的に調べた(清原、神庭、岩城)。認知症発症例の病型別内訳はアルツハイマー病(AD)124例、脳血管性認知症(VD)81例、その他70例だった。この精度の高い認知症の病型診断を用いて耐糖能異常と認知症の発症の関係を検討した。耐糖能異常は1)空腹時血糖 $\geq 115\text{mg/dl}$ 、2)食後2時間以後の血糖 $\geq 140\text{mg/dl}$ 、3)随時血糖 $\geq 200\text{mg/dl}$ 、4)糖尿病の病歴のいずれかに該当する場合と定義した(清原)。

患者対照研究を用いたゲノムワイド研究を行うために、2008年度より九州大学病院精神科および31の関連施設・病院の連携を構築し、血液サンプル収集を開始した。AD群は65歳以上の認知症患者のうち、病歴・画像検査・神経心理検査をもとに再評価を行ったうえでADと診断された患者を対象とした。AD患者本人及びその代諾者に、研究協力の任意性と撤回の自由、研究目的、研究方法、個人情報保護など全13項目で構成された文書を用いて遺伝子研究について説明した。患者群に対する対照群は久山町の認知症のない65歳以上の一般住民の血液サンプル使用する予定である(神庭)。

1998年10月1日から2003年3月31日の期間に死亡した久山町住民290名のうち、九州大学で解剖した連続剖検は211例であった(解剖率:73%)。そのうち、1988年の健診を受診し、75gOGTTを施行した135

名を対象とし、耐糖能異常がADの病理学的変化に与える影響を検討した。剖検脳データベースよりパラフィン切片を用いて、平野銀染色及びタウ蛋白免疫染色を行った。ADの病理学的変化は、老人斑の評価はCERAD criteria、神経原線維変化については、Braak and Braak stage 分類に基づいて行った。糖尿病関連因子として、空腹時血糖、75gOGTT 負荷後血糖、空腹時インスリン、HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance、インスリン抵抗性指標) を用いた (岩城)。

ゲノム研究では、まず日本人の脳梗塞とPDE4D遺伝子多型との関連を検討した。海外の報告で脳梗塞と関連が見られたPDE4D遺伝子のSNPについて、単SNP解析、ハプロタイプ解析、タグSNP解析の3通りのケースコントロール解析を施行した。患者対照集団は、九州大学およびバイオバンクで収集された2つの独立した集団を用いた。さらに、久山町一般住民の前向き追跡調査の成績を用いて、PDE4D遺伝子多型と脳梗塞発症との関連を検討した (久保)

2008年より久山町の剖検脳からマイクロアレイ解析に適した検体の冷凍保存を開始した (岩城、中別府)。この冷凍保存能検体からRNAを抽出した。さらに抽出されたRNAの品質を定量化し、マイクロアレイ解析の可否を判定後、マイクロアレイ解析を行った。さらに、アルツハイマー病モデル動物を導入した (中別府)。

運動と栄養の面からADの介入試験の準備を行うにあたって、これまでの研究成果や久山町における疫学調査を踏まえて、介入試験のプログラムを検討する必要がある。防御因子として大豆製品の摂取に注目

した。そこで、1988年に久山町で行われた認知症の追跡調査及び栄養調査の成績を用いて、60歳以上の一般住民において、大豆製品の摂取と認知症発症との関係について検討した (城田)。さらに、同様の集団を用いて、運動習慣の有無と認知症発症との関係についても検討した (熊谷)。

(倫理面への配慮)

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」「臨床研究に関する倫理指針」「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づき研究計画書を作成し、九州大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた。研究者は、対象者の個人情報への漏洩を防ぐうえで細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

C. 研究結果

久山町における疫学研究では、耐糖能異常とADおよびVD発症の関係を検討した。性・年齢調整後のAD発症率(対1,000人年)は耐糖能異常群50.1、耐糖能正常群21.5、VD発症率はそれぞれ27.0、13.6で、いずれも耐糖能異常群の発症率が高かった。多変量調整後のAD発症の相対危険は、耐糖能異常群2.6 ($p < 0.01$)と有意に上昇した。VD発症の相対危険も2.6 ($p < 0.01$)と有意に高かった。

次に対象者を耐糖能異常と高血圧(血圧 $\geq 140/90$ mmHgまたは降圧薬服薬)の有無で4群に分けて、両者のない群を基準にして他の群におけるADおよびVD発症の相対危険を求めた。多変量調整後のAD発症の相対危険は、耐糖能異常単独群で4.5 ($p < 0.01$)と有意に高かったが、高血圧単独群では

0.9 と低く、両者の合併群では 1.4 と耐糖能異常単独群より小さかった (図 3)。一方、VD 発症の相対危険は、耐糖能異常単独群 4.3 ($p < 0.01$)、高血圧単独群 3.8 ($p < 0.05$) といずれも有意に高く、両者の合併群ではさらに 7.3 ($p < 0.01$) と上昇した (清原)。

患者対照研究を用いたゲノムワイド研究を行うために、現在までにゲノム解析用に 650 例の AD 患者の血液サンプルを収集した。対照群として久山町の一般住民の血液サンプルも 4,654 例採取した。現在も AD 群の血液サンプル収集作業が継続中であり、2010 年中に遺伝子解析を開始する予定である (神庭)。

久山町における連続剖検による脳データベースを用いた検討では、耐糖能異常、特にインスリン抵抗性が主に老人斑の形成に関与することを明らかにした。HOMA-IR の老人斑を有無に対するオッズ比 (多変量調整後) は 1 単位上昇毎に 2.03 (95%信頼区間 1.14-3.60, $p = 0.02$) であった。さらに APOE ϵ 4 による層別解析の結果、APOE ϵ 4 と負荷後血糖が高い群では老人斑のオッズ比が相乗的に高くなることを見出した (岩城)。

ゲノム研究では、九州大学およびバイオバンクジャパンで収集された 2 つの患者・対照集団を用いて、脳梗塞との関連を 3 つの方法 (単 SNP 解析、ハプロタイプ解析、タグ SNP 解析) を用いて検討したが、いずれの解析においても PDE4D 遺伝子多型と脳梗塞との間に有意な関連を認めなかった。さらに、久山町追跡集団を用いた解析においても、PDE4D 遺伝子多型は脳梗塞発症との間に有意な関連を認めなかった。以上より、日本人において PDE4D 遺伝子内の多型

と脳梗塞の間には関連を認めなかった。

マイクロアレイ解析に関しては、34 例の凍結剖検脳 (各 4 部位) から抽出した 136 の RNA サンプルの品質を Agilent 2100 Bioanalyzer を用いて定量化し、66 サンプル (48.5%) が RIN < 6.9 マイクロアレイ解析に使用可能な品質であることが判明した。4 サンプルの RNA を用いてマイクロアレイ解析を行い、遺伝子発現のプリファイリングが可能であると判断した。3 つの変異遺伝子のトランスジェニックマウス (3xTgAD) のヘテロ接合体胚を入手し、胚移植により複数のヘテロマウスを得た。得られたマウスの交配により、Non-Tg および 3xTgAD ホモマウスを樹立した (中別府)。

栄養と運動の介入研究を行うにあたり、まず、栄養因子や運動習慣が認知症発症に予防的に作用するかどうか検討した。栄養因子では、大豆製品の摂取と AD および VD 発症の関係を検討した。1988 年に久山町で行われた栄養調査を基に算出された大豆製品の摂取量を 3 分位し、第 1 分位群を基準とした。60 歳以上の認知症のない 1081 名を 15 年間前向きに追跡したところ、AD 発症の相対危険 (多変量調整後) は、第 2 分位群 0.55、第 3 分位群 0.56 といずれも有意に低かった。一方、VD の相対危険は有意な関連を認めなかった (城田)。

運動習慣に関しては、1988 年に久山町で行われた疫学調査開始時の運動習慣の有無により対象者を運動習慣の有無で 2 群に分類し、運動なし群を基準とした。60 歳以上の認知症のない 1,191 名を 17 年間前向きに追跡したところ、AD 発症の相対危険 (多変量調整後) は、運動あり群で 0.69 と有意に低かった。一方、VD 発症の相対危険は両

群で有意な差異を認めなかった（熊谷）。

D. 考察

今回の成績では、耐糖能異常はADおよびVD発症の共通の危険因子であると考えられる。VDは動脈硬化の危険因子である高血圧、耐糖能異常が密接に関連し、脳動脈硬化を基盤に発症することがうかがえる。しかしAD発症に対しては動脈硬化の最大の危険因子である高血圧が明らかな影響を及ぼさず、耐糖能異常のみが有意な危険因子となることから、ADは脳動脈硬化をもとに発症するのではなく、別の機序が作用していることが示唆される。

糖尿病は脳動脈硬化を促進して脳卒中を発生させるとともに、微小血管障害を引き起こして潜在的脳虚血を惹起し、VDの原因となる。一方、高血糖は細胞内の酸化ストレスを増大させ、この酸化ストレスが核酸やミトコンドリアに障害をもたらすことで脳の機能的および構造的異常を徐々に引き起こして脳の老化を促進し、それがAD様変化につながるの考えもある。さらに高血糖状態が長期間持続することで終末糖化産物（advanced glycation end products: AGEs）が形成され、AGEsがADの中核物質であるアミロイドβ蛋白（amyloid β-protein: Aβ）の沈着や、タウ形成に関与するとも考えられている。その他の機序として、インスリン代謝異常がAD発症に関与するという考えがある。インスリンはAβの分泌を促すと同時に、細胞外でAβ分解作用を有するインスリン分解酵素（insulin-degrading enzyme: IDE）と競合してAβの分解を阻害する。その結果、Aβが過剰となり老人斑の形成や神経原線維変

化をもたらすという説である。このIDEは肝、腎、筋肉とともに脳に高率に発現するが、糖尿病ではその活性が低下しているとの報告や、インスリン分泌は耐糖能異常の段階で最も亢進しているとの前向き追跡研究の報告がある。つまり、耐糖能異常/糖尿病の脳はAβが沈着しやすい環境下にある可能性がある。久山町における連続剖検による脳データベースを用いた検討でも、耐糖能異常、特にインスリン抵抗性が老人斑の形成に関与する可能性を示唆できたことは意義深いと考える。

ゲノム研究に関しては、患者対照研究を用いたゲノムワイド研究を行うために2008年度より開始したAD患者及びその対照群のDNAサンプル収集作業は、本年度でほぼ完了し、2010年中に遺伝子解析を開始できると思われる。さらに、過去に海外のゲノムワイド研究で同定された脳梗塞の候補遺伝子について、日本人の患者・対象研究及び追跡研究を用いて検討した。その結果、日本人においてPDE4D遺伝子内の多型と脳梗塞の間には関連を認めなかった。今後同様の解析手法を用いて、APOE遺伝子を含むAD関連候補遺伝子の多型とAD発症の関連についてについても検討を行っていく予定である。

2008年よりマイクロアレイ解析に必要な脳の検体の収集を行い、剖検脳からのRNA抽出はIsogen/RNeasy法、品質判定はRIN値により客観的な判定が可能となった。剖検脳標本のうち50%弱でマイクロアレイ解析が可能と判断された。今後、AD関連候補遺伝子が真に認知症の発症・進展に関与することを実験的に検証する系を確立する予定である。

今回の久山町における栄養調査の成績では、大豆製品の摂取がAD発症を予防することが示唆された。これまでに大豆に含まれるイソフラボンや納豆に多く含まれている葉酸がAD発症のリスクを低下させたという報告がある。久山町では2002年、2007年に自記式食事歴法質問票(DHQ)を用いて食習慣の調査を実施しており、今後栄養因子と認知症発症に関する詳細な解析を行うことが可能である。

さらに、今回の成績では、運動習慣を有することがAD発症に対して防御的に働くことを示唆している。運動はABの蓄積を抑制するとともに、神経栄養因子を増加させることで神経毒や酸化ストレスから神経細胞を保護し、AD発症に抑制的に作用するという可能性が推考される。さらに、本研究では耐糖能異常/糖尿病がADやVDの危険因子であった。一方、運動が糖・脂質代謝の改善に有効であることはよく知られている。したがって、運動は脳に直接的に働きかけるだけでなく、糖・脂質代謝の改善といったAD発症の危険因子の改善を介しても間接的に予防因子として作用することが示唆された。今後、久山町における栄養と運動のデータをさらに解析して、認知症の予防に重要な因子を検討し、その結果を介入試験へと応用する必要がある

E. 結論

久山町における疫学調査では、耐糖能異常がAD発症の有意な危険因子であった。さらに、栄養や運動習慣によりAD発症のリスクが低下することが示唆された。今後、耐糖能異常をはじめとするADの危険因子を

遺伝的側面からの検討も加え、介入試験による予防の可能性を検討する必要がある。

F. 健康危険情報

耐糖能異常は認知症発症の有意な危険因子である。(清原)

病理学的にも耐糖能異常、特にインスリン抵抗性が主に老人斑の形成に関与する。

(岩城)

大豆食品の摂取や運動習慣はアルツハイマー病の発症を予防する可能性がある。(城田、熊谷)

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

厚生労働科学研究（認知症対策総合研究事業）
アルツハイマー病の危険因子の解明と予防に関する大規模ゲノム疫学研究
分担研究報告

地域住民における耐糖能異常と認知症発症の関係：久山町研究

研究代表者 清原 裕
(九州大学大学院医学研究院環境医学分野・教授)

研究要旨 福岡県久山町において、1985年から65歳以上の認知症のない828名を17年間前向きに追跡し、耐糖能異常とアルツハイマー病（AD）および脳血管性認知症（VD）発症の関係を検討した。追跡期間中に275例の認知症発症が認められ、251例（91%）に形態学的評価を行った（164例を剖検で、87例を画像診断で評価した）。正常耐糖能群を基準とすると、性、年齢、長谷川式簡易知能評価スケール、学歴、収縮期血圧、心電図異常（左室肥大、ST低下、心房細動）、body mass index、血清総コレステロール、喫煙、飲酒、身体活動度を調整したAD発症の相対危険は、耐糖能異常群で2.6と有意に高かった。VD発症の相対危険も同様に2.6と有意に高かった。次に、対象者を耐糖能異常と高血圧の有無で4群に分けて、両者のない群を基準にして他の群におけるADおよびVD発症の相対危険を求めた。他の危険因子を調整したAD発症の相対危険は、耐糖能異常単独群で4.5と有意に高かったが、高血圧単独群および両者の合併群では有意な関連は認められなかった。一方、VD発症の相対危険は、耐糖能異常単独群4.3、高血圧単独群3.8といずれも有意に高く、両者の合併群ではさらに7.3と上昇した。以上の成績より、耐糖能異常はVDとともにAD発症の有意な危険因子となった。認知症が増え続ける背景に糖尿病の急増が存在し、その予防・管理が今後の重要な課題であると考えられる。

A. 研究目的

わが国では、戦後の経済成長とともに国民の食生活を含む生活習慣が欧米化し、それに伴い肥満や脂質代謝異常とともに糖尿病が急速に増えている。糖尿病が脳動脈硬化を引き起こして脳血管障害を発症・進展させることはよく知られているが、近年アルツハイマー病（AD）との関連が指摘されるようになった。そこで、福岡県久山町で行われた認知症の追跡調査の成績から、一般住民における耐糖能異常と認知症との関係について検討した。

B. 研究方法

1985年に65歳以上の住民887名（参加率94.6%）に対して認知症の有病率調査を行った。認知症と診断された59名を除いた828名をこの研究の対象とし、この対象者を、1985年11月から2002年10月まで前向きに追跡した。対象者が死亡した場合は九州大学病理学教室で剖検を行い、詳細な神経病理学的評価を行った。なお、認知症の臨床診断は、米国精神医学会による精神疾患の診断と統計のためのマニュアル改訂第3版（DSM-III R）に基づいて行った。AD、

脳血管性認知症 (VD) の診断には、それぞれ National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) の診断基準、Branch of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke with support from the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN) の診断基準を用いた。17 年間の追跡期間中に 275 名が認知症を発症し、そのうち 251 例 (91%) の脳を剖検あるいは CT/MRI で形態学的に調べた (164 例を剖検で、87 例を画像診断で評価した)。認知症発症例の病型別内訳は AD124 例、VD81 例、その他 70 例だった。

(倫理面の配慮)

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づき研究計画書を作成し、九州大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた。本研究は、すべての対象者からインフォームドコンセントを取得したうえで実施した。研究者は、対象者の個人情報の漏洩を防ぐうえで細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

C. 研究結果

1. 耐糖能異常と認知症発症の関係

耐糖能異常を 1) 空腹時血糖 $\geq 115\text{mg/dl}$, 2) 食後 2 時間以後の血糖 $\geq 140\text{mg/dl}$, 3) 随時血糖 $\geq 200\text{mg/dl}$, 4) 糖尿病の病歴のいずれかに該当する場合と定義し、耐糖能異常と AD および VD 発症の関係を検討した。性・年齢調整後の AD 発症率 (対 1,000 人年) は耐糖能異常群 50.1, 耐糖能正常群 21.5, VD 発症率はそれぞれ 27.0,

13.6 で、いずれも耐糖能異常群の発症率が高かった (図 1)。性、年齢、長谷川式簡易知能評価スケール (HDS)、学歴、収縮期血圧、心電図異常 (左室肥大、ST 低下、心房細動)、脳卒中既往、body mass index (BMI)、血清総コレステロール、喫煙、飲酒、身体活動度を調整した AD 発症の相対危険は、耐糖能異常群 2.6 ($p < 0.01$) と有意に上昇した。VD 発症の相対危険も 2.6 ($p < 0.01$) と有意に高かった。さらに剖検確定例のみを対象とし、耐糖能異常と AD および VD 発症の相対危険を前述した他の危険因子で調整した多変量解析で求めた (図 2)。AD 発症の相対危険は耐糖能異常群で 3.1 ($p < 0.01$) と有意に上昇したが、VD では有意でなかった。

2. 耐糖能異常と高血圧の合併が認知症発症に与える影響

次に対象者を耐糖能異常と高血圧 (血圧 $\geq 140/90\text{mmHg}$ または降圧薬服薬) の有無で 4 群に分けて、両者のない群を基準にして他の群における AD および VD 発症の相対危険を求めた。性、年齢、HDS、学歴、脳卒中既往、心電図異常、BMI、血清総コレステロール、喫煙、飲酒、で調整した AD 発症の相対危険は、耐糖能異常単独群で 4.5 ($p < 0.01$) と有意に高かったが、高血圧単独群では 0.9 と低く、両者の合併群では 1.4 と耐糖能異常単独群より小さかった (図 3)。一方、VD 発症の相対危険は、耐糖能異常単独群 4.3 ($p < 0.01$)、高血圧単独群 3.8 ($p < 0.05$) といずれも有意に高く、両者の合併群ではさらに 7.3 ($p < 0.01$) と上昇した。

D. 考察

今回の久山町の成績では、耐糖能異常は AD および VD 発症の共通の危険因子であると考え

られる。VD は動脈硬化の危険因子である高血圧、耐糖能異常が密接に関連し、脳動脈硬化を基盤に発症することがうかがえる。しかし AD 発症に対しては動脈硬化の最大の危険因子である高血圧が明らかな影響を及ぼさず、耐糖能異常のみが有意な危険因子となることから、AD は脳動脈硬化をもとに発症するのではなく、別の機序が作用していることが示唆される。

耐糖能異常/糖尿病はさまざまな機序により認知症の発症にかかわると考えられている。糖尿病は脳動脈硬化を促進して脳卒中を発生させるとともに、微小血管障害を引き起こして潜在的脳虚血を惹起し、VD の原因となる。一方、高血糖は細胞内の酸化ストレスを増大させ、この酸化ストレスが核酸やミトコンドリアに障害をもたらすことで脳の機能的および構造的異常を徐々にひき起こして脳の老化を促進し、それが AD 様変化につながるものと考えもある。さらに高血糖状態が長期間持続することで終末糖化産物（advanced glycation end products: AGEs）が形成され、AGEs が AD の中核物質であるアミロイド β 蛋白（amyloid β -protein: $A\beta$ ）の沈着や、タウ形成に関与するとも考えられている。その他の機序として、インスリン代謝異常が AD 発症に関与するという考えがある。インスリンは $A\beta$ の分泌を促すとともに、細胞外で $A\beta$ 分解作用を有するインスリン分解酵素（insulin-degrading enzyme: IDE）と競合して $A\beta$ の分解を阻害する。その結果、 $A\beta$ が過剰となり老人斑の形成や神経原線維変化をもたらすという説である。この IDE は肝、腎、筋肉とともに脳に高率に発現するが、糖尿病ではその活性が低下しているとの報告や、インスリン分泌は耐糖能異常の段階で最も亢進しているとの前向き追跡研究の報告がある。つまり、耐糖能異常/糖尿病の脳は $A\beta$ が

沈着しやすい環境下にある可能性がある。

E. 結論

耐糖能異常は AD および VD 発症の共通した危険因子であった。近年わが国では肥満の増加や食生活を含む生活習慣の欧米化により、耐糖能異常/糖尿病が急増している。したがって認知症の予防には、耐糖能異常/糖尿病の予防・管理が重要な課題になったといえよう。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Sasaki K, Iida M, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y: Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly: the Hisayama Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80: 366-370, 2009
2. Imamura T, Doi Y, Arima H, Yonemoto K, Hata J, Kubo M, Tanizaki Y, Ibayashi S, Iida M, Kiyohara Y: LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Stroke* 40: 382-388, 2009
3. Song J, Sumiyoshi S, Nakashima Y, Doi Y, Iida M, Kiyohara Y, Shueichi K: Overexpression of heme oxygenase-1 in coronary atherosclerosis of Japanese autopsies with diabetes mellitus: Hisayama Study. *Atherosclerosis* 202:573-581, 2009
4. Matsushita T, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Ashikawa K, Liang B, Hata J, Doi Y, Kitazono T, Ibayashi S, Iida M, Kiyohara

- Y, Nakamura Y: Lack of association between variations of PDE4D and ischemic stroke in the Japanese population. *Stroke* 40: 1245-1251, 2009
5. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Arima H, Kubo M, Tanizaki Y, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y: Proposed criteria for metabolic syndrome in Japanese based on prospective evidence: the Hisayama Study. *Stroke* 40: 1187-1194, 2009
 7. Nakashima Y, Kiyohara Y, Doi Y, Kubo M, Iida M, Sueishi K: Risk factors for coronary atherosclerosis in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Pathol Res Pract* 205: 700-708, 2009
 8. Mukai N, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y: Impact of metabolic syndrome compared with impaired fasting glucose on the development of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Diabetes Care* 32: 2288-2293, 2009
 9. Arima H, Tanizaki Y, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y: Impact of blood pressure levels on different types of stroke: the Hisayama Study. *J Hypertens* 27(12):2437-2443, 2009
 10. Asano K, Matsushita T, Umeno J, Hosono N, Takahashi A, Kawaguchi T, Matsumoto T, Matsui T, Kakuta Y, Kinouchi Y, Shimosegawa T, Hosokawa M, Arimura Y, Shinomura Y, Kiyohara Y, Tsunoda T, Kamatani N, Iida M, Nakamura Y, Kubo M: A genome-wide association study identifies three new susceptible loci for ulcerative colitis in the Japanese population. *Nature Genet* 41(12):1325-1329, 2009
 11. Arima H, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Tanizaki Y, Fukuhara M, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y: Development and validation of a cardiovascular risk prediction model for Japanese: the Hisayama Study. *Hypertens Res* 32: 1119-1122, 2009
 12. Osawa H, Doi Y, Makino H, Ninomiya T, Yonemoto K, Kawamura R, Hata J, Tanizaki Y, Iida M, Kiyohara Y: Diabetes and hypertension markedly increased the risk of ischemic stroke associated with high serum resistin concentration in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Cardiovasc Diabetol* 18;8:60, 2009
 13. Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, Fujii H, Doi Y, Hirakata H, Tsuruya K, Iida M, Kiyohara Y, Sueishi K: Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: the Hisayama Study. *Am J Kidney Dis* 51(1): 21-30, 2010
2. 学会発表
 1. 清原 裕: <特別講演>変貌する日本人の生活習慣病の現状と課題: 久山町研究. 第 63 回日本栄養・食糧学会大会、長崎県、2009. 5
 2. 関田敦子、谷崎弓裕、今村 剛、米本孝二、土井康文、秦 淳、福原正代、神庭重信、清原 裕: 一般住民における老年期認知症の有病率の時代的变化: 久山町研究. 第 51 回日本老年医学会学術集会、横浜市、2009. 6
 3. 清原 裕: 我が国における生活習慣病およ

- び脳卒中発症の動向<シンポジウム>脳卒中予防と生活習慣病. 第 18 回日本脳ドック学会総会、東京都、2009. 6
4. Ninomiya T, Kiyohara Y: Chronic kidney disease and blood pressure on the risk of cardiovascular disease<Symposium 1>Chronic kidney disease (CKD) as a risk factor for development of cardiovascular diseases. 第 41 回日本動脈硬化学会総会・学術集会、下関市、2009. 7
5. Doi Y, Kiyohara Y: From the Hisayama Study<Symposium 7>Change in atherosclerotic diseases in Japan and its perspective. 第 41 回日本動脈硬化学会総会・学術集会、下関市、2009. 7
6. Kiyohara Y, Imamura T: NonHDL cholesterol and the risk of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study<Symposium 11>Non HDL cholesterol as a risk factor of coronary heart disease. 第 41 回日本動脈硬化学会総会・学術集会、下関市、2009. 7
7. 清原 裕: <特別講演>変貌する生活習慣病の現状と課題: 久山町研究. 第 50 回日本人間ドック学会学術大会、東京都、2009. 9
8. 清原 裕: 高血圧と脳卒中の疫学<日本脳卒中学会合同シンポジウム>脳卒中と高血圧. 第 32 回日本高血圧学会総会、大津市、2009. 10
9. 土井康文、清原 裕: メタボリックシンドロームと心血管病および糖尿病発症との関係: 久山町研究<シンポジウム>わが国における肥満・メタボリックシンドロームの実態と疫学的検討. 第 30 回日本肥満学会、浜松市、2009. 10
10. 二宮利治、清原 裕: 一般住民における慢性腎臓病が虚血性心疾患発生に与える影響<ワークショップ>. 第 39 回日本腎臓学会西部学術大会、和歌山、2009. 10
11. 清原 裕: メタボリックシンドロームと臓器障害に関する疫学<シンポジウム>メタボリックシンドロームと臓器障害. 第 24 回糖尿病合併症学会、岡山市、2009. 10
12. 土井康文、清原 裕: メタボリックシンドロームと生活習慣病: 久山町研究<シンポジウム>循環器病予防のエビデンスを公衆衛生の現場でどう活用するか. 第 68 回日本公衆衛生学会総会、奈良市、2009. 10
13. 清原 裕: <教育講演>大血管障害(脳梗塞と虚血性心疾患). 第 47 回日本糖尿病学会九州地方会、北九州市、2009. 10
14. 土井康文、清原 裕: 地域住民における肥満が心血管病発症に及ぼす影響: 久山町研究<シンポジウム>肥満と未病. 第 16 回日本未病システム学会学術総会、大阪府、2009. 10
15. 清原 裕: 高血圧と認知症の疫学研究より<シンポジウム>生活習慣病対策から認知症予防を考えるー高血圧治療と認知症ー. 第 28 回日本認知症学会学術集会、仙台市、2009. 11
16. 清原 裕: <特別講演>日本人の栄養と疾病の現状と課題: 久山町研究. 日本健康・栄養システム学会第 8 回九州地方会宮崎大会、宮崎市、2009. 11
17. 清原 裕: <ジョイント講演>わが国のメタボリックシンドロームの実態と課題. 第 6 回日本循環器看護学会学術集会、福岡市、2009. 11

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

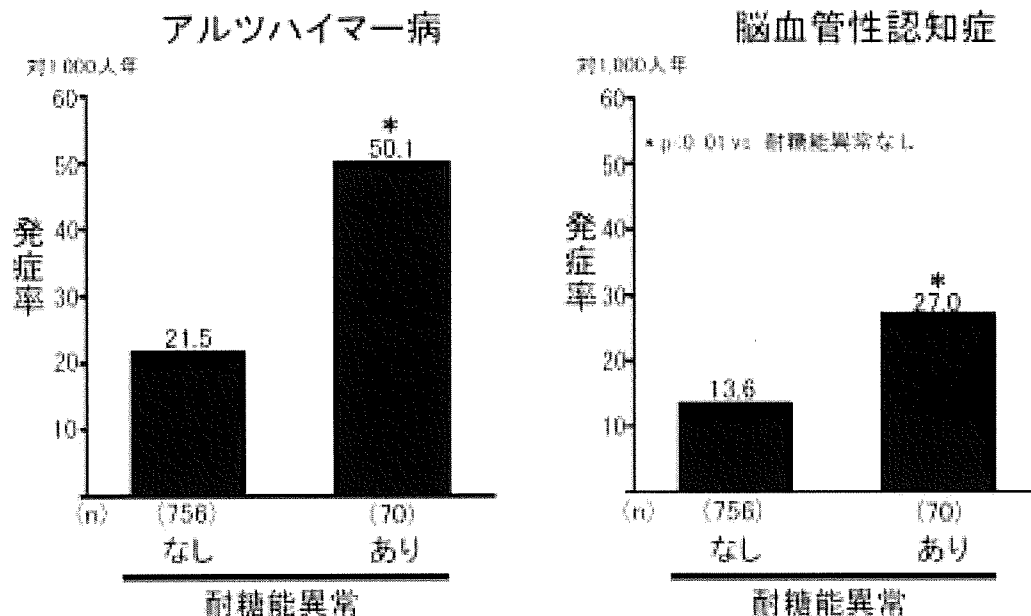


図1: 耐糖能異常と認知症発症率の関連

久山町男女 828名、65歳以上、1985～2005年、性・年齢調整
 耐糖能異常: 空腹時血糖 $\geq 115\text{mg/dl}$ or 食後2時間以後の血糖 $\geq 140\text{mg/dl}$ or
 随時血糖 $\geq 200\text{mg/dl}$ or 糖尿病の病歴

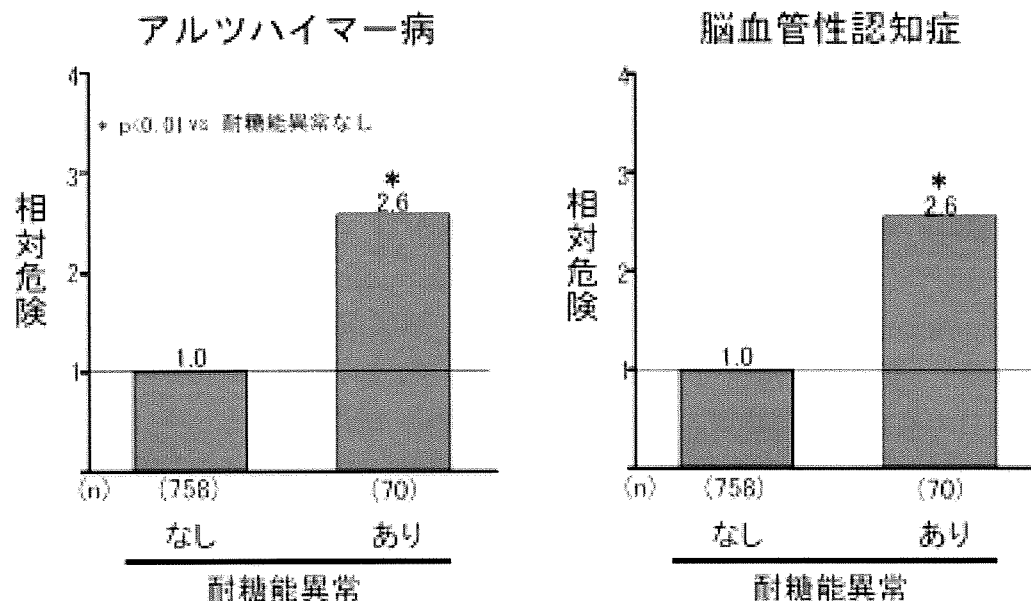


図2. 耐糖能異常の有無別にみた認知症の病型別相対危険

久山町男女828名、65歳以上、1985～2005年、多変量調整
 調整因子: 性、年齢、学歴、長谷川式簡易知能スケール、収縮期血圧、脳卒中既往、心電図異常(左室肥大 or 虚血性変化 or 心房細動)、BMI、血清総コレステロール、喫煙、飲酒、学歴、身体活動度
 耐糖能異常: 空腹時血糖 $\geq 115\text{mg/dl}$ or 食後2時間以後の血糖 $\geq 140\text{mg/dl}$ or 随時血糖 $\geq 200\text{mg/dl}$ or 糖尿病の病歴

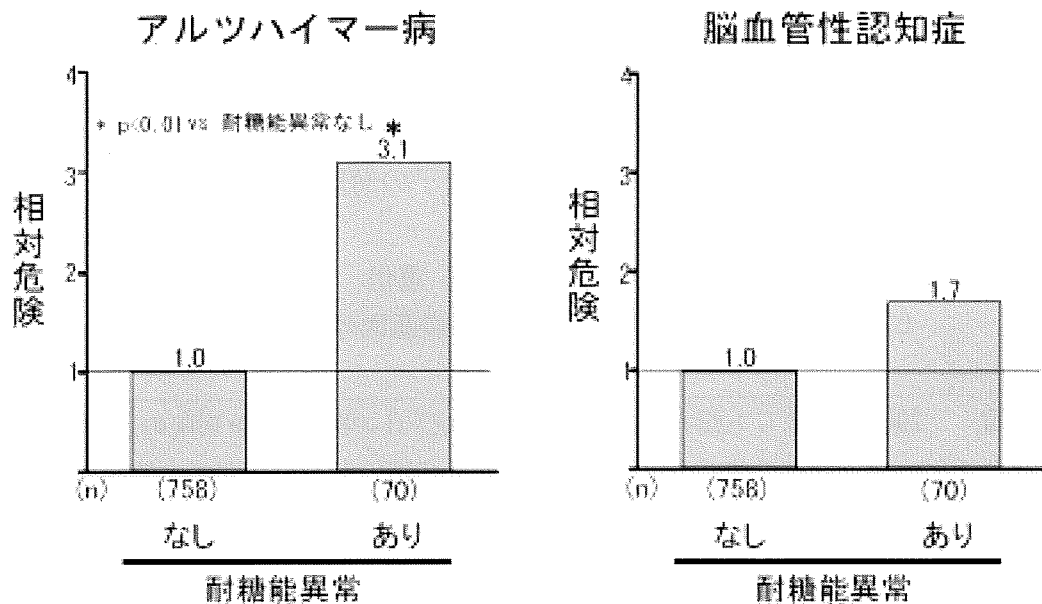


図3. 耐糖能異常の有無別にみた認知症の病型別相対危険

久山町男女828名、65歳以上、剖検例、1985-2005年、多変量調整

調整因子：性、年齢、学歴、長谷川式簡易知能スケール、収縮期血圧、脳卒中既往、心電図異常(左室肥大 or 虚血性変化 or 心房細動)、BMI、血清総コレステロール、喫煙、飲酒、学歴、身体活動度

耐糖能異常：空腹時血糖 $\geq 115\text{mg/dl}$ or 食後2時間以後の血糖 $\geq 140\text{mg/dl}$ or 随時血糖 $\geq 200\text{mg/dl}$ or 糖尿病の病歴

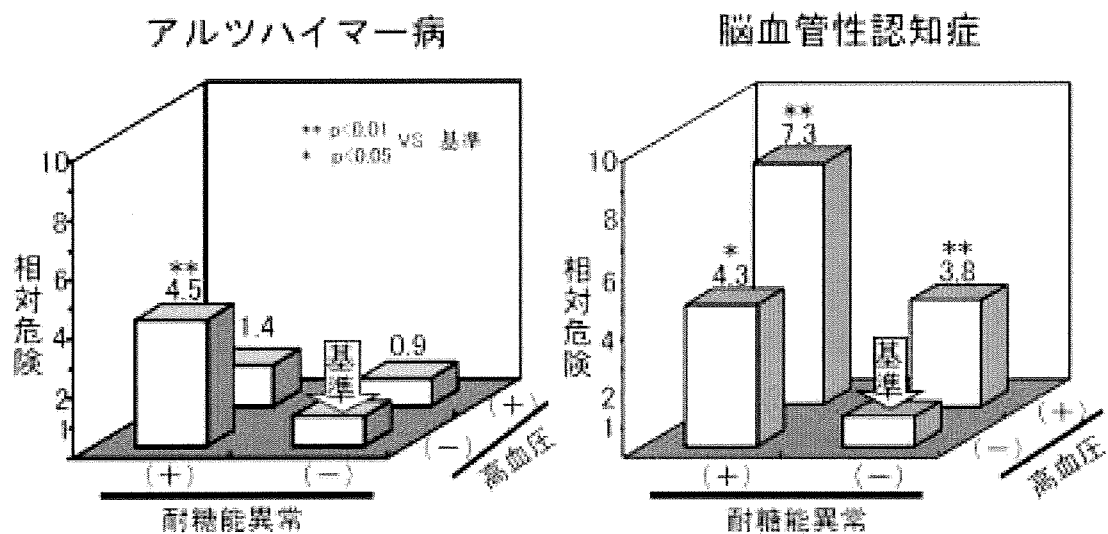


図4. 危険因子の有無別にみた認知症の病型別相対危険

久山町男女828名、65歳以上、1985-2005年、多変量調整

調整因子：性、年齢、学歴、長谷川式簡易知能スケール、脳卒中既往、心電図異常(左室肥大 or 虚血性変化 or 心房細動)、BMI、血清総コレステロール、喫煙、飲酒、身体活動度

高血圧：SBP $\geq 140\text{mmHg}$ or DBP $\geq 90\text{mmHg}$ or 降圧薬内服

耐糖能異常：空腹時血糖 $\geq 115\text{mg/dl}$ or 食後2時間以後の血糖 $\geq 140\text{mg/dl}$ or 随時血糖 $\geq 200\text{mg/dl}$ or 糖尿病の病歴

厚生労働科学研究（認知症対策総合研究事業）
アルツハイマー病の危険因子の解明と予防に関する大規模ゲノム疫学研究
分担研究報告

アルツハイマー病の遺伝的危険因子の解明：久山町研究

分担研究者 神庭 重信
(九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野・教授)

研究要旨 2008年度より九州大学病院精神科および31の関連施設・病院の連携を構築し、アルツハイマー病（AD）のゲノムワイド解析のための血液サンプル収集を開始した。本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」に基づき研究計画書を作成し、九州大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた。AD群については、対象者のみならず、代諾者からもインフォームドコンセントを取得したうえで血液サンプルを収集した。対照群は福岡県久山町の認知症のない65歳以上の一般住民を対象とし、本研究に同意した者とした。現在までにAD群650例、対照群4,654例の血液サンプルを収集した。今後もAD群の血液サンプル収集を継続し、2010年以内に遺伝子解析を開始する予定である。

A. 研究目的

全世界で認知症の患者数は毎年460万人ずつ増え続けており、2040年には8,110万人に及ぶと予想されている。効果的な認知症の予防には、認知症の遺伝的危険因子の解明が必要である。しかし現在にところ、主な認知症病型であるアルツハイマー病（AD）の危険因子として確立されたものはアポリポ蛋白Eε4遺伝子多型（ApoEε4）のみである。そこで本研究では、AD患者群と性・年齢を対応させた福岡県久山町の健常高齢者からなる対照群を対象としたゲノムワイド関連解析において、約50万ヶ所の一塩基多型（SNPs）を比較してADの関連遺伝子を探し、ADの遺伝的危険因子を解明することを目的に、血液サンプルの収集を行った。

B. 研究方法

2008年度に、九州大学病院精神科および31の関連施設・病院との連携を構築し、ADの血液サンプル収集を開始した。AD群は65歳以上の認知症患者のうち、病歴・画像検査・神経心理検査をもとに再評価を行ったうえでADと診断された患者を対象とした。久山町の認知症のない65歳以上の一般住民のうち、本研究に同意した者を対照群とした。AD群については、対象者のみならず代諾者にも、研究協力の任意性と撤回の自由、研究目的、研究方法、個人情報保護など全13項目で構成された文書（資料1）を用いて遺伝子研究について説明した。そして、資料2の文書を用いてインフォームドコンセントを取得したうえで血液サンプルを収集した。

(倫理面の配慮)

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づき研究計画書を作成し、九州大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた。本研究は、すべての対象者からインフォームドコンセントを取得したうえで実施した。研究者は、対象者の個人情報への漏洩を防ぐうえで細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

C. 研究結果

現在までにゲノム解析用に 650 例の AD 患者の血液サンプルを収集した。対照群として久山町の一般住民の血液サンプルも 4,654 例採取した。現在も AD 群の血液サンプル収集作業が継続中であり、2010 年中に遺伝子解析を開始する予定である。

D. 考察

わが国では、高齢人口の急速な増加とともに認知症患者が増え続けている。認知症は治療が困難なうえに、介護に多大な労力と経済的負担を要することから、医療問題のみならず深刻な社会問題である。本研究によって、AD の関連遺伝子が解明されると考えられる。その成果は、AD をはじめとする認知症の病態解明と治療法の飛躍的進歩とともに、認知症の予防手段の確立を通して保健・医療・福祉の向上をもたらし、とくに高齢者医療費の削減につながると期待される。

E. 結論

ゲノム解析用に AD 群 650 例、対照群 4,654 例の血液サンプルを収集した。2010 年中に遺伝子解析を開始する予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Sasaki K, Iida M, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y: Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly: the Hisayama Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80: 366-370, 2009
2. Hashioka S, McGeer PL, Monji A, Kanba S: Anti-inflammatory effects of antidepressants: possibilities for preventives against Alzheimer's disease. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 9 (1) :12-9, 2009
3. Mizoguchi Y, Monji A, Kato T, Seki Y, Gotoh L, Horikawa H, Suzuki SO, Iwaki T, Yonaha M, Hashioka S, Kanba S: Brain-derived neurotrophic factor induces sustained elevation of intracellular Ca²⁺ in rodent microglia. *J Immunol* 183 (12) :7778-86, 2009
4. Monji A, Takita M, Samejima T, Takaishi T, Hashimoto K, Matsunaga H, Oda M, Sumida Y, Mizoguchi Y, Kato T, Horikawa H, Kanba S: Effect of yokukansan on the behavioral and psychological symptoms of dementia in elderly patients with Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33 (2) :308-11, 2009

2. 学会発表 なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

(資料 1)

1. 遺伝子解析研究についての説明

九州大学大学院医学研究院 精神病態医学では、独立行政法人理科学研究所・ゲノム医科学研究センターと共同で、病気に関係する遺伝子や薬の効き目に関係する遺伝子を見つけ、遺伝子技術を取り入れた病気の検診のための技術開発を行っています。本文書は、この研究へのご協力をお願いしたく、病気と遺伝子の関係、研究内容などについて説明したものです。この文書をよく理解した上で、あなたが研究協力に同意していただける場合には、「遺伝子解析研究への同意文書」に署名することにより、同意の表明をお願いします。もちろん、同意いただけないからといって、それを理由にあなたが不利益を被ることはありません。

以下に、遺伝子解析に関する説明と研究協力への同意に関わるいくつかの重要な点を説明します。

<遺伝子とは>

「遺伝」という言葉は、「親の体質が子に伝わること」を言います。ここで述べる「体質」の中には、顔かたち、体つきのほか、性格や病気に罹りやすいことなども含まれます。ある人の体の状態は、遺伝とともに、生まれ育った環境によって決まっていますが、遺伝は基本的な部分で人の体や性格の形成に重要な役割を果たしています。「遺伝」という言葉に「子」という字が付き「遺伝子」となりますと、「遺伝を決定する小単位」という科学的な言葉になります。人間の場合、約3万個の遺伝子が働いていますが、その本体は「DNA」という物質です。「DNA」はA、T、G、Cという四つの印（塩基）の連続した鎖です。印は、一つの細胞の中で約30億個あり、その印がいくつかがつながって遺伝を司っています。このつながりが遺伝子です。一つの細胞の中には約3万個の遺伝子が散らばって存在しています。この遺伝情報を総称して「ゲノム」という言葉で表現することもあります。人間の体は、約60兆個の細胞から成り立っていますが、細胞のひとつひとつにすべての遺伝子が含まれています。

遺伝子には二つの重要な働きがあります。一つは、遺伝子が精密な「人体の設計図」であるという点です。受精した一つの細胞は、分裂を繰り返して増え、一個一個の細胞が、「これは目の細胞」、「これは腸の細胞」と決まりながら、最終的には約60兆個まで増えて人体を形作りますが、その設計図はすべて遺伝子に含まれています。第二の重要な役割は「種の保存」です。両親から子供が生まれるのもやはり遺伝子の働きです。人類の祖先ができてから現在まで「人間」という種が保存されてきたのは、遺伝子の働きによっています。

<遺伝子と病気>

こうした非常に大事な役割を持つ遺伝子ですが、わずかな違いがさまざまな病気の原因となることがあります。完成された人体を形作る細胞で遺伝子の違いが起こると、違いのある細胞を中心にその人に限られる病気が発生することがあります。これを体細胞変異といい、癌がその代表的な病気です。一方、ある遺伝子に生まれつき違いがある場合には、その違いが子、孫へと伝わってしまいます。この場合、遺伝する病気が出てくる可能性が生じます。

このように説明すると、遺伝子の変化が必ず病気を引き起こすと思われるかもしれませんが、実際は遺伝子の変化が病気を引き起こすことはむしろ極めてまれなことと考えられています。たとえば、一人一人の顔や指紋が違っているのと同じように人によって生まれつき遺伝子に違いが見られ、その大部分は病気との直接の関わりがないことがわかってきました。また、人体を形作る60兆個の細胞では頻りに遺伝子の変化が起こっていますが、そのほとんどは病気との関わりがありません。遺伝子の変化のうちごく一部の変化のみが病気を引き起こし、遺伝する病気として気がつかれるのだと思われます。

<遺伝子解析研究への協力について>

平均寿命の増加とともに認知症の患者数は増え続けています。厚生労働省の報告では、20年後(2028年)には認知症の患者数は現在(2008年)の約2倍になると推定され、医療のみならず介護の分野でも問題となっています。なかでもアルツハイマー病は、認知症の中でも最も多い疾患で原因や治療法も確立されておられません。この研究で、アルツハイマー病に関連する遺伝子の作りや働き具合を調べ病気との関係を調べさせていただきたいと考えております。これまで、アルツハイマー病との関連が強く疑われる遺伝子はApolipoproteinEε(イプシロン)4遺伝子多型(ApoEε4)が見つっていますが、その働きや環境との関係はいまだよくわかっておりません。ApoEε4以外にも遺伝子の塩基の並びを調べ、病気を引き起こしやすい遺伝子を見つけ、ApoEε4遺伝子多型や環境との関係を調べさせていただきたいのです。もし、病気にかかりやすい塩基の並びをもつ遺伝子が見つければ、診療への応用や新しい治療法の開発につながっていくかも知れません。ただし、この病気に関連する遺伝子は一つとは限らないので、遺伝する病気にかかっているかもしれないし、そうでないかもしれないといったどっちつかずの状況になる可能性もあります。しかし、私共は今後もより診断技術を向上させ、原因となる遺伝子を新たに探し出す努力を続けていきたいと考えております。

この研究に、あなたの診療記録とともに血液を利用させてください。

2. 本研究についての説明

<同意の表明の前提>

(1) 研究協力の任意性と撤回の自由

この研究への協力の同意はあなたの自由意思で決めてください。強制はいたしません。また、同意しなくても、あなたの不利益になるようなことはありません。

一旦同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができ、その場合は採取した血液や遺伝子を調べた結果などは廃棄され、それ以降は診療記録なども研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていたときには、完全に廃棄することができない場合があります。

<研究計画>

研究題目：アルツハイマー病に関するゲノム疫学的研究

研究機関名および研究責任者氏名：

この研究が行われる研究機関と責任者、担当者ならびに共同研究者は下に示す通りです。

研究責任者：清原 裕 教授・九州大学大学院医学研究院・環境医学

研究担当者：神庭 重信 教授・九州大学大学院医学研究院・精神病態医学

共同研究者：久保 充明 グループディレクター・独立行政法人理化学研究所・横浜研究所ゲノム
医科学研究センター基盤技術開発グループ

岩城 徹 教授・九州大学大学院医学研究院・脳神経病理研究施設

中別府 雄作 教授・九州大学生体防御医学研究所・脳機能制御学

城田 知子 客員教授・中村学園大学短期大学部・食物栄養科

熊谷 秋三 教授・九州大学健康科学センター

ただし、この他に共同研究を行う研究機関や研究責任者が追加される可能性があります。

(2) 研究目的：

この研究は、アルツハイマー病の発病に体質が関係あるかどうかを、血液から取り出した遺伝子を調べることによって、アルツハイマー病の原因に迫り、その治療や予防法へとつなげることを目標にしています。