

201445001A

厚生労働科学研究委託費
認知症研究開発事業

オミックス解析による認知症の原因究明と
予防開発のための大規模コホート研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者
田原康玄

平成27（2015）年3月

厚生労働科学研究委託費
認知症研究開発事業

オミックス解析による認知症の原因究明と
予防開発のための大規模コホート研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者
田原康玄

平成27（2015）年3月

本報告書は、厚生労働省の認知症研究開発事業による委託業務として、田原康玄が実施した平成26年度「オミックス解析による認知症の原因究明と予防開発のための大規模コホート研究」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）	
オミックス解析による認知症の原因究明と予防開発のための大規模コホート研究	1
田原康玄 京都大学大学院医学研究科ゲノム医学センター 准教授	
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
1. ながはま0次コホートにおける健診データの収集とオミックス解析	10
田原康玄 京都大学大学院医学研究科ゲノム医学センター 准教授	
松田文彦 京都大学大学院医学研究科ゲノム医学センター 教授	
（資料）図表	17
（資料）ながはま0次コホート問診票	35
2. 脂質・糖代謝・腎機能マーカーと認知機能との関連解析	73
荒井秀典 国立長寿医療研究センター 副院長	
（資料）表	77
3. 炎症性サイトカイン・細胞接着因子と認知症との関連解析	79
木下彩栄 京都大学大学院医学研究科在宅医療看護学 教授	
4. 頭蓋内病変と認知機能との関連解明に向けた頭部MRI画像評価方法の開発	83
荒川芳輝 京都大学医学研究科脳神経外科学 助教	
III. 学会等発表実績	87
IV. 研究成果の刊行物・別刷	95

厚生労働科学研究委託費（認知症研究開発事業）

委託業務成果報告（総括）

オミックス解析による認知症の原因究明と予防開発のための大規模コホート研究

担当責任者 田原康玄 京都大学大学院医学研究科ゲノム医学センター 准教授

研究要旨 認知症/軽度認知機能障害に関連する分子マーカーの同定を目的に、地域住民約1万人を対象とする大規模オミックス解析を実施する。本年度は、約3,800人分の検査・臨床情報、生体試料を収集し、うち60歳以上高齢者約2,000人を対象に認知機能検査を、約1,300例を対象に頭部画像検査を施行した。これまでの検討から、脳萎縮や認知機能に関連するいくつかの候補分子を見いだした。次年度以降、生体試料の分析をさらに進め、蓄積したオミックス情報と脳萎縮や認知機能との関連を、一般的な臨床情報の影響を加味しながら明らかにする。併せて、検証用データの収集を行う。

A. 研究目的

我が国では、急激な人口の高齢化に伴って認知症の有病率も急速に高まりつつある。しかし、近年の認知症有病率の高まりは、単に高齢者人口が増えたことだけでは説明できない。例えば2型糖尿病が認知症リスクを押し上げるように、ライフスタイルの変化や慢性疾患の増加など、病態生理学的な要素も大きく影響している。認知症を根治・寛解する治療方法は開発されていないことから、予防のみが有効な疾病対策となる。特に軽度認知機能障害（MCI）の早期に精度良くリスクを判定できるようになれば、その後の認知症への移行を予防できる可能性は極めて高い。そのような目的で、アミロイドイメージングなど新しいリスク評価手法の開発が進められているが、現時点で実用化に至ったものはない。今後は高齢者人口がさらに増加することから、画像診断のような高価な機器や特別な設備を必要とせず、血液から簡便に認知症リスクを評価しうる指標の開発が、マスキング

の観点から極めて重要になる。

これまでの認知症の分子マーカーの研究は、血糖やインスリン抵抗性など、比較的簡便に測定が可能な因子を中心に行われてきた。しかし、それだけでは認知症のリスクを十分に説明できず、これまで検討されてこなかったよりミクロな因子へと解析の潮流がシフトしつつある。その一方で、生体試料の分析技術は飛躍的に進歩しており、加えて計算機の速度も著しく向上したことから、血液成分の微細な変化を網羅的に解析し、認知症との関連を検討するための技術的基盤が構築されつつある。

そこで本事業では、京都大学医学研究科が実施する滋賀県長浜市民1万人を対象としたコホート研究「ながはま0次コホート」において、ゲノム、水溶性低分子化合物、脂質、ペプチド、末梢血RNA発現等の網羅的オミックス解析を行うことで、認知機能の低下に関連する分子を同定し、認知症・MCIの原因究明と予防方法の開発につなげることを目的とした。

B. 研究方法

対象 ながはま0次コホートに登録した一般地域住民1万人を対象とする。平成19～23年の第1期事業で10,082名をリクルートし、平成24年度からの第2期事業では同じ1万人を対象にフォローアップ調査を行っている。認知症は第2期事業の主たる研究テーマである。60歳以上を対象に認知症・MCIのスクリーニングを行うとともに、頭部MRI/MRAも施行している。本研究では、フォローアップ調査を通じて収集した生理・生化学的データ等と、収集した試料のオミックス情報との関連解析から、認知症/MCIの低下に関連する分子の同定を進める。

方法 本事業の年次計画は、おおむね以下に示す通りである。

26年度 約4,000人を対象にフォローアップ調査（0次健診）を行い、研究に必要な検査情報、臨床情報（MCIのスクリーニング含む）、生体試料を収集する。収集した検査・臨床情報の断面解析から、対象者の特徴や臨床像について基礎的な知見を得る。平行して、血液中の水溶性低分子化合物の分析を進める。

27年度 前年度に収集した生体試料の分析を進める。低分子化合物に加えて、脂質成分の分析も開始する。それらの結果と臨床情報との関連解析から、認知機能に関連する因子の探索を進める。約4,000人を対象にフォローアップ調査を行い、検証用パネルとする。

28年度 血液成分の分析をさらに進める。26年度と27年度に収集した2つのパネルを用いた解析から、認知

症に関連する因子の探索を進める。第1期調査の情報や、要介護度認定の資料等を活用した縦断的な検討も進める。

分担 本事業の実施にあたり、分担研究者の役割分担は以下の通りである。

田原 研究統括、コホート調査、各種臨床情報・オミックス情報と認知症との関連解析

松田 ゲノム・低分子化合物等のオミックス解析、オミックス情報を包括的に分析するための手法開発。

荒井 臨床情報と認知症との関連解析。オミックス情報の分析から認知症の分子マーカーを探索するために必要な基礎的知見の集約。

木下 培養細胞等を用いた基礎的研究からの認知症マーカー候補分子の探索。コホートデータを用いた候補分子と認知症との関連解析

荒川 頭部画像の分析方法の確立。画像分析と分析結果のデータベース化。

（倫理面での配慮）

ながはま0次コホートでは、対象者の個人情報に厳密に保護しつつ、研究者の自由な発注に基づく研究を担保するために、国の関係指針を踏まえた独自の倫理基準“ながはまルール”を市の条例として制定し、遵守している。具体的には、個人情報は市の担当課のみが管理するようにルール化し、研究者は個人情報に一切触れることができないようにすることで、個人情報の厳密な保護を図っている。加えて、0次コホートで行う健診等の事業は、市が設置する事業審査会および京都大学医の倫理委員会で承認を得ており、総じて十分な倫理的配慮がなされているといえる。

C. 研究結果（詳細は業務項目報告書参照） [フォローアップ調査]

フォローアップ調査を年間 49 日実施し、総計で 3,763 名（81.3%）のデータを得た。60 歳以上の受診者 2,045 名のうち、1,962 名が認知機能検査（長谷川式認知機能スケール、MCIscreen）を受けた。MCIscreen で MCI と判定された例は 580 名（29.6%）であった。対象者の基本的特徴のうち、加齢、男性、短い教育歴が認知症と強く関連した。

[頭部 MRI/MRA]

頭部 MRI/MRA 検査は、1,336 名が受診あるいは予約した（平成 27 年 2 月末時点）。これまでに脳外科医による読影を終えた 326 名分のデータでは、脳萎縮、軽度脳萎縮と判断されたのは、それぞれ 22 名（6.7%）、56 名（17.2%）であり、脳萎縮、軽度脳萎縮群は有意に高齢であった。

[MCI の臨床像]

脳萎縮が認められる例では、MCI の頻度が有意に高値であった。古典的な血液マーカーとの関連解析では、糖代謝、脂質代謝、腎機能と MCI に有意な関連は認められなかった。

[血中代謝物量と脳萎縮との関連解析]

今年度のフォローアップ調査で収集した血液検体のうち、これまでに 1,114 例で水溶性低分子化合物の分析を終えた。このうち、いくつかの化合物が脳萎縮と有意に関連した。

[炎症性サイトカインとの関連]

アストロサイトから放出されるサイトカインのうち、IGFBP-3 がニューロン傷害性に働き、アルツハイマー病の病理学的特徴である神経原線維変化生成につながるタウ

タンパク質のリン酸化に影響を与えることを明らかにした。コホート研究で成果の検証を進める。

D. 考察

本年度のフォローアップ調査で、約 3,800 名分の臨床情報と生体試料とを収集することができた。このうち、約 2,000 例で認知症/MCI の検査を行っており、従来と同種のコホート研究に比して十分なサンプルサイズを確保できた。次年度以降、分子レベルで認知症の分子マーカーを解析する基盤が整った。

MCIscreen での評価の結果、60%以上高齢者の約 60%が MCI と判定された。糖代謝、脂質代謝、腎機能などを反映する一般的なマーカーは MCI とは関連せず、その一方で、質量分析計で測定した低分子化合物は、脳萎縮と比較的良く関連した。加えて基礎研究から認知症との関連が強く期待される候補分子も同定している。これらの成果は、オミックス解析技術を駆使した従来にない精緻な分析によって、あらたな分子マーカーが見つかる可能性を裏付ける。HDL コレステロールの亜分画や small dense LDL コレステロールなど、近年になって様々な病態との関連が示唆されているマーカーも含め、次年度以降、認知機能との関連を包括的に検討していく計画である。

本事業では、認知機能の評価と同時に頭部 MRI/MRA を施行していることが大きな強みである。認知機能低下には脳萎縮や無症候性脳血管障害など、脳の器質的障害が潜在する可能性は極めて高い。本事業では、これら潜在的リスク因子の交絡の影響を除外して認知機能と分子マーカーとの関連を検討できる点で、他の同種の研究にない強みを持つ。また、脳萎縮など器質的障害と関連する分子マーカーを探索することで、

認知機能の低下を先行して評価しうるマーカーの探索につながるかもしれない。

E. 結論

研究班員の緊密な連携の下、計画通りに事業を進めた。フォローアップ調査で約3,700名分のデータを収集するとともに、脳萎縮や認知機能低下に関連しうる候補分子を複数得た。来年度以降、収集した生体資料の分析と、それらを統合したオミックス解析から、脳萎縮/認知機能に関連する分子マーカーを探索するための基盤が整った。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tabara Y, Okada Y, Ohara M, Uetani E, Kido T, Ochi N, Nagai T, Igase M, Miki T, Matsuda F, Kohara K. Association of postural instability with asymptomatic cerebrovascular damage and cognitive decline: the Japan Shimanami Health Promoting Program study. *Stroke*. 2015;46:16-22.
2. Asai K, Yamori M, Yamazaki T, Yamaguchi A, Takahashi K, Sekine A, Kosugi S, Matsuda F, Nakayama T, Bessho K; Nagahama Study Group. Tooth loss and atherosclerosis: the nagahama study. *J Dent Res*. 2015;94:52S-8S.
3. Kumagai K, Tabara Y, Yamashiro K, Miyake M, Akagi-Kurashige Y, Oishi M, Yoshikawa M, Kimura Y, Tsujikawa A, Takahashi Y, Setoh K, Kawaguchi T, Terao C, Yamada R, Kosugi S,

Sekine A, Nakayama T, Matsuda F, Yoshimura N; Nagahama Study group. Central blood pressure relates more strongly to retinal arteriolar narrowing than brachial blood pressure: the Nagahama Study. *J Hypertens*. 2015;33:323-9.

4. Murase K, Tabara Y, Takahashi Y, Muro S, Yamada R, Setoh K, Kawaguchi T, Kadotani H, Kosugi S, Sekine A, Nakayama T, Mishima M, Chiba T, Chin K, Matsuda F. Gastroesophageal reflux disease symptoms and dietary behaviors are significant correlates of short sleep duration in the general population: the Nagahama Study. *Sleep*. 2014;37:1809-15.
5. Yoshikawa M, Yamashiro K, Miyake M, Oishi M, Akagi-Kurashige Y, Kumagai K, Nakata I, Nakanishi H, Oishi A, Gotoh N, Yamada R, Matsuda F, Yoshimura N; Nagahama Study Group. Comprehensive replication of the relationship between myopia-related genes and refractive errors in a large Japanese cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:7343-54.
6. Tabara Y, Takahashi Y, Kawaguchi T, Setoh K, Terao C, Yamada R, Kosugi S, Sekine A, Nakayama T, Matsuda F; Nagahama Study Group. Association of serum-free fatty acid level with reduced reflection pressure wave magnitude and central blood pressure: the Nagahama study. *Hypertension*. 2014;64:1212-8.
7. Terao C, Ohmura K, Yamada R,

- Kawaguchi T, Shimizu M, Tabara Y, Takahashi M, Setoh K, Nakayama T, Kosugi S, Sekine A, Matsuda F, Mimori T; Nagahama Study Group. Association between antinuclear antibodies and the HLA class II locus and heterogeneous characteristics of staining patterns: the Nagahama study. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:3395-403.
8. Hong KW, Lim JE, Kim JW, Tabara Y, Ueshima H, Miki T, Matsuda F, Cho YS, Kim Y, Oh B. Identification of three novel genetic variations associated with electrocardiographic traits (QRS duration and PR interval) in East Asians. *Hum Mol Genet.* 2014;23:6659-67.
 9. Narahara M, Higasa K, Nakamura S, Tabara Y, Kawaguchi T, Ishii M, Matsubara K, Matsuda F, Yamada R. Large-scale East-Asian eQTL mapping reveals novel candidate genes for LD mapping and the genomic landscape of transcriptional effects of sequence variants. *PLoS One.* 2014;9:e100924.
 10. Terao C, Ohmura K, Ikari K, Kawaguchi T, Takahashi M, Setoh K, Nakayama T, Kosugi S, Sekine A, Tabara Y, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H, Yamada R, Matsuda F, Mimori T; Nagahama Study Group. Effects of smoking and shared epitope on the production of anti-citrullinated peptide antibody in a Japanese adult population. *Arthritis Care Res.* 2014;66:1818-27.
 11. Terao C, Terada N, Matsuo K, Kawaguchi T, Yoshimura K, Hayashi N, Shimizu M, Soga N, Takahashi M; Nagahama Cohort Study Group, Kotoura Y, Yamada R, Ogawa O, Matsuda F. A genome-wide association study of serum levels of prostate-specific antigen in the Japanese population. *J Med Genet.* 2014;51:530-6.
 12. Taniguchi N, Matsuda S, Kawaguchi T, Tabara Y, Ikezoe T, Tsuboyama T, Ichihashi N, Nakayama T, Matsuda F, Ito H. The KSS 2011 reflects symptoms, physical activities, and radiographic grades in a Japanese population. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473:70-5.
 13. Nishiguchi S, Yamada M, Fukutani N, Adachi D, Tashiro Y, Hotta T, Morino S, Shirooka H, Nozaki Y, Hirata H, Yamaguchi M, Arai H, Tsuboyama T, Aoyama T. Differential Association of Frailty With Cognitive Decline and Sarcopenia in Community-Dwelling Older Adults. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;6:120-4.
 14. Woo J, Arai H, Ng TP, Sayer AA, Wonga M, Syddall H, Yamada M, Zeng P, Wu S, Zhang TM. Ethnic and geographic variations in muscle mass, muscle strength and physical performance measures. *Eur Geriatr Med.* 2014;5:155-164.
 15. Sewo Sampaio PY, Sampaio RA, Yamada M, Ogita M, Arai H. Comparison of frailty among Japanese, Brazilian

- Japanese descendants and Brazilian community-dwelling older women. *Geriatr Gerontol Int.* 2014, in press.
16. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, Chen LK, Fielding RA, Martin FC, Michel JP, Sieber C, Stout JR, Studenski SA, Vellas B, Woo J, Zamboni M, Cederholm T. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing.* 2014;43:748-59.
 17. Tien DN, Kishihata M, Yoshikawa A, Hashimoto A, Sabe H, Nishi E, Kamei K, Arai H, Kita T, Kimura T, Yokode M, Ashida N. AMAP1 as a negative-feedback regulator of nuclear factor- κ B under inflammatory conditions. *Sci Rep.* 2014;4:5094.
 18. Yuki D, Sugiura Y, Zaima N, Akatsu H, Takei S, Yao I, Maesako M, Kinoshita A, Yamamoto T, Kon R, Sugiyama K, Setou M. DHA-PC and PSD-95 decrease after loss of synaptophysin and before neuronal loss in patients with Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2014;4:7130.
 19. Jingami N, Asada-Utsugi M, Uemura K, Noto R, Takahashi M, Ozaki A, Kihara T, Kageyama T, Takahashi R, Shimohama S, Kinoshita A. Idiopathic normal pressure hydrocephalus has a different cerebrospinal fluid biomarker profile from Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2015;45:109-15.
 20. 前迫真人・木下彩栄、アルツハイマー病の発症・進展と耐糖能障害、医学のあゆみ、2014;249:523-527.
 21. 野田泰葉・占部美恵・木下彩栄、認知症の早期発見・支援プロジェクト～認知症患者を地域で見守るネットワークづくり～、健康科学、2014;9:59-61.
 22. 久保田正和・宇都宮宏子・谷森繁美・太田裕子・木下彩栄、京大病院地域ネットワーク医療部における退院支援実習の取り組み、健康科学、2014;9:55-58.
 23. 野田泰葉・米山智子・木下彩栄、軽度アルツハイマー型認知症患者の記憶障害に対するリバスチグミンの効果 — Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) を用いた検討 —、新薬と臨床、2015;64:152-158.
 24. 渡邊究・木下彩栄、アストロサイト内のカルシウム調節破綻を介したアルツハイマー病の病態生理の解明、脳内環境—維持機構と破綻がもたらす疾患研究 pp61-66、高橋良輔（編）、メディカルドゥ（東京）、2014年.
 25. Kanemoto M, Shirahata M, Nakauma A, Nakanishi K, Taniguchi K, Kukita Y, Arakawa Y, Miyamoto S, Kato K. Prognostic prediction of glioblastoma by quantitative assessment of the methylation status of the entire MGMT promoter region. *BMC Cancer.* 2014;14:641.
 26. Inano R, Oishi N, Kunieda T, Arakawa Y, Yamao Y, Shibata S, Kikuchi T, Fukuyama H, Miyamoto S. Voxel-based clustered imaging by multiparameter diffusion tensor

- images for glioma grading.
Neuroimage Clin. 2014;5:396-407.
27. Nakano T, Yoshikawa K, Kunieda T, Arakawa Y, Kikuchi T, Yamawaki S, Naitoh M, Kawai K, Suzuki S. Treatment for Infection of Artificial Dura Mater Using Free Fascia Lata. J Craniofac Surg. 2014;25:1252-5.
 28. Yamao Y, Matsumoto R, Kunieda T, Arakawa Y, Kobayashi K, Usami K, Shibata S, Kikuchi T, Sawamoto N, Mikuni N, Ikeda A, Fukuyama H, Miyamoto S. Intraoperative dorsal language network mapping by using single-pulse electrical stimulation. Hum Brain Mapp. 2014;35:4345-61.
 29. Sakamoto R, Okada T, Kanagaki M, Yamamoto A, Fushimi Y, Kakigi T, Arakawa Y, Takahashi J, Mikami Y, Togashi T. Estimation of proliferative potentiality of central neurocytoma: correlational analysis of minimum ADC and maximum SUV with MIB-1 labeling index. Acta Radiologica. 2015;56:114-120.
2. 学会発表
1. 田原康玄・高橋由光・川口喬久・瀬藤和也・寺尾知可史・山田 亮・小杉眞司・関根章博・中山健夫・松田文彦、血中遊離脂肪酸濃度は相対的な中心血圧低値と関連する：長浜研究、第 37 回日本高血圧学会総会・2014 年 10 月 17～19 日・横浜
 2. 荒井秀典、サルコペニアの診断・治療に関する最新知見（シンポジウム 5：生活習慣病とサルコペニア）、脳心血管抗加齢研究会、2014 年 12 月 7 日、大阪
 3. 小村富美子・荒井秀典、在宅医療における薬剤師業務に対する医師の重要度認識～京都府医師会所属医師の在宅医療・多職種連携に対する意識調査より～、第 24 回日本医療薬学会年会、2014 年 9 月 28 日、愛知
 4. 荒井秀典、高齢者の終末期医療を考える（シンポジウム）、第 40 回京都医学、2014 年 9 月 28 日、京都
 5. Arai H, Review of Dyslipidemia Guidelines from the Japan Atherosclerosis Society (Symposium: Asia-Pacific Guidelines for the Management of Dyslipidaemias and Hypertension), 9th Congress of the Asian-Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Diseases and 16th Diabetes and Cardiovascular Risk Factors-East Meets West Symposium, Sep 26, 2014, Hong Kong.
 6. Arai H, Living well with dementia in Japan: Cross-cultural care of dementia in Asia, 10th Congress of the EUGMS 2014 (International Congress of the European Union Geriatric Medicine Society), Sep 19, 2014, Rotterdam. The Netherlands.
 7. Ogita M, Okura M, Yamamoto M, Nakai T, Numata T, Arai H, Social participation is associated with physical frailty in Japanese older adults, 10th Congress of the EUGMS 2014 (International Congress of the European Union Geriatric Medicine Society), Sep 18, 2014, Rotterdam.

- The Netherlands.
8. Okura M, Ogita M, Yamamoto M, Nakai T, Numata T, Arai H, More social participation is associated with less dementia and depression in Japanese older adults irrespective of physical frailty, 10th Congress of the EUGMS 2014 (International Congress of the European Union Geriatric Medicine Society), Sep 18, 2014, Rotterdam. The Netherlands.
 9. Yamada M, Arai H, Mail-Based Intervention For Sarcopenia Prevention Increased Skeletal Muscle Mass, Vitamin D And Igf-1 In Community-Dwelling Japanese Older Adults -Ine Study-, 36th ESPEN Congress on Clinical Nutrition & Metabolism (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) , Sep 8, 2014, Geneva, Switzerland.
 10. 小村富美子・荒井秀典、京都府における医師の在宅医療・多職種連携に対する意識調査、第 56 回日本老年医学会学術集会、2014 年 6 月 13 日、福岡
 11. 荒井秀典、生活習慣と認知症 (『認知症を理解するために必要な老年医学の知識』認知症診療の実践セミナー)、第 56 回日本老年医学会学術集会、2014 年 6 月 13 日、福岡
 12. 荒井秀典、フレイルの簡便なスクリーニング法の開発 (シンポジウム 1 『フレイル研究の最前線～診断から介入への展望～』)、第 56 回日本老年医学会学術集会、2014 年 6 月 12 日、福岡
 13. 陣上直人・浅田めぐみ・植村健吾・能登理央・高橋牧郎・尾崎彰彦・木原武士・景山卓・高橋良輔・下濱俊・木下彩栄、特発性正常圧水頭症はアルツハイマー病と異なるバイオマーカープロファイルを持つ疾患である、第 16 回日本正常圧水頭症学会、2015 年 2 月 28 日、岡山
 14. 浅田めぐみ・久保田正和・野田泰葉・上田奈津実・諏訪あゆみ・宮本将和・田代善崇・山門穂高・山下博史・下濱俊・高橋良輔・植村健吾・木下専・木下彩栄、N カドヘリン切断阻害ノックインマウスはシナプス密度の増加および空間記憶能が亢進する、第 37 回日本神経科学大会、2014 年 9 月 11 日、横浜
 15. 宮本将和・葛谷聡・浅田めぐみ・野田泰葉・田代善崇・植村健吾・高橋良輔・木下彩栄、アルツハイマー病への酸化ストレスの影響に対する神経保護物質の抵抗性の in vitro での検証、第 55 回日本神経学会総会、2014 年 5 月 22 日、福岡
 16. 宮本将和・葛谷聡・浅田めぐみ・野田泰葉・田代善崇・植村健吾・高橋良輔・木下彩栄、Analysis of effect of neuroprotective agents on oxidative stress in association with Alzheimer's disease in vitro、第 37 回日本神経科学大会、2014 年 9 月 11 日、横浜
 17. 野田泰葉・植村健吾・陣上直人・葛谷聡・高橋良輔・木下彩栄、アルツハイマー病における糖代謝関連因子の解析、第 33 回日本認知症学会、2014 年 11 月 30 日、横浜
 18. 野田泰葉・坂田吉史・久保田正和・植村健吾・木原武士・木村徹・辻輝之・林理之・木下彩栄、認知症患者における IT を用いた服薬管理支援システム、第 25 回在宅医療学会、2014 年 5 月 25

- 日、東京
19. 木下彩栄、食事・運動とアルツハイマー病の病態（シンポジウム）、第 33 回日本認知症学会、2014 年 11 月 30 日、横浜
 20. Arakawa Y, Umeda K, Watanabe K, Mizowaki T, Hiraoka M, Hiramatsu H, Adachi S, Kunieda T, Takagi Y, Miyamoto S. Efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent or progressive malignant glioma, 16th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology (ISPNO), June 28-July 2, 2014, Singapore.
 21. Arakawa Y, Kang Y, Murata D, Fujimoto K, Miyamoto S. Endoscopic surgery for intraventricular and paraventricular tumors. 19th Annual Scientific Meeting of the Society for Neuro-Oncology, November 13-16, 2014, USA
 22. 荒川芳輝・青木友和・上羽哲也・北条雅人・岩崎孝一・丹治正大・國枝武治・高橋淳・高木康志・宮本享、膠芽腫に対する bevacizumab の治療効果の検討、第 32 回日本脳腫瘍学会、2014 年 12 月 1 日、浦安市
 23. 荒川芳輝・岡田知久・澤本伸克・山尾幸広・舟木健史・菊池隆幸・西村真樹・吉田和道・國枝武治・高木康志・宮本享、3-Tesla intraoperative MRI を用いたアップデートナビゲーションシステムと今後の展望、日本脳神経外科学会第 73 回学術総会、2014 年 10 月 10 日、東京
 24. 荒川芳輝・岡田知久・澤本伸克・山尾幸広・菊池隆幸・國枝武治・高木康志・宮本享、術中 3T-MRI によるアップデートナビゲーションシステムの使用経験（シンポジウム）、第 14 回日本術中画像情報学会、2014 年 7 月 12 日、東京
 25. 荒川芳輝・姜裕・福井伸行・村田大樹・藤本幸一・國枝武治・高木康志・宮本享、内視鏡下脳腫瘍摘出術におけるparafascicular approachの検討、第19回日本脳腫瘍の外科学会、2014年9月13日、東京
 26. 荒川芳輝・姜裕・福井伸行・村田大樹・藤本幸一・國枝武治・高木康志・宮本享、Endoscopic port surgery における合併症回避の工夫、第 19 回日本脳腫瘍の外科学会シンポジウム、2014 年 9 月 13 日、東京
 27. 荒川芳輝・森吉弘毅・三上芳喜・中嶋安彬・羽賀博典・宮本享、中間型松果体実質腫瘍 (PPTID) 11 例の病理組織学的検討、第 32 回日本脳腫瘍病理学会、2014 年 5 月 23 日、徳島
 28. 荒川芳輝・寺田行範・福井伸行・村田大樹・藤本浩一・中本裕士・岡田知久・國枝武治・高木康志・宮本享、松果体実質性腫瘍に対する分子イメージング、第 15 回日本分子脳神経外科学会、2014 年 9 月 28 日、山形
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
該当なし
 2. 実用新案登録
該当なし
 3. その他
該当なし

厚生労働科学研究委託費（認知症研究開発事業）

委託業務成果報告（業務項目）

ながはま0次コホートにおける健診データの収集とオミックス解析

担当責任者 田原康玄 京都大学大学院医学研究科ゲノム医学センター 准教授

担当責任者 松田文彦 京都大学大学院医学研究科ゲノム医学センター 教授

研究要旨 ながはま0次コホートにおいて、3,763名分の健診・臨床検査情報、生体試料を収集した。軽度認知期障害（MCI）は、60歳以上高齢者の30%に認められた。MCIに関連する基本的な因子は加齢、男性、短い教育歴であった。他の臨床情報との関連は、今後検討する計画である。MCIは、頭部MRIから評価した脳萎縮とも関連した。ガスクロマトグラフ質量分析計で測定した末梢血中のいくつかの水溶性低分子化合物が、脳萎縮と有意に関連した。今後、末梢血の分析、頭部MRIの評価をさらに進め、統計学的な検出力を高めた上で、両者の関連を検証する。次年度に収集する検体でも、候補化合物の再現性を検証する。加えて、末梢血中の脂質やペプチドの解析もすすめ、ゲノム情報と合わせたオミックス解析から、脳の器質的・機能的障害と関連する因子の同定を進める。

A. 研究目的

我が国における認知症の患者数は人口構造の高齢化に伴って急速に増加しており、65歳以上人口の約15%（439万人）とも推計されている（平成22年度厚生労働省研究班推定値）。認知症は、医療のみならず看護・介護においても社会的リソースを多く消費する反面、根本的な治療方法がない。そのため、予防のみが効果的な疾病対策手段であり、潜在的に蓄積するリスクを早期に発見することが極めて重要である。

しかし、現状では認知症が顕在化してから発見されることが殆どであり、軽度認知機能障害（MCI）の段階での発見すら確実性に乏しい。その要因は、実用化されている認知症・MCIの検査が対面式の質問紙法のためのため、検査の精度に欠けること、および検査者のスキルやマンパワーに依存することにある。末梢血で高感度かつ簡便にリ

スク評価ができれば、多数例を複数回検査することも容易になり、特定健診等のマスキングへの応用も可能となる。このことは、潜在的なハイリスク者に対するピンポイントでの予防対策など、従来の認知症対策を超えた新しい効果的な行政施策の立案・実現へとつながる。また、その成果は、これまでの不確実性の高いマクロな予防医療を先んじた、分子レベルでの先制予防の実現につながる。

そこで本研究では、滋賀県長浜市民1万人を対象としたオミックスコホート研究（ながはま0次コホート）から、認知機能の低下に関連する分子を同定し、認知症・MCIの原因究明と予防方法の開発につなげることを目的とした。

ながはま0次コホートとは、京都大学医学研究科の先端研究と市民の健康づくりとを目指した長期縦断疫学研究である。平成

19～23年の第1期事業では、0次健診を通じて10,082名をコホートにリクルートした。0次健診とは、市が行う特定健診に研究目的の検査をアドオンした詳細健診であり、0次コホートのベースラインデータとなる一方、通常の特健診より詳細な検査結果を市民に提供することで、研究と健康づくりの両立を図っている。平成24年度からの第2期事業では、第1期にリクルートした1万人を対象にフォローアップ調査を行っている。認知症は第2期事業の主たる研究テーマであり、60歳以上を対象に認知症・MCIのスクリーニングを行うとともに、頭部MRI/MRAも施行している。本研究では、0次健診を通じて収集した生理・生化学的データ等と、収集した試料のオミックス解析結果との関連解析から、認知症/MCIの低下に関連する分子の同定を進める。

B. 研究方法

平成26年度（研究計画1年目）の本事業では、0次健診でのデータ収集とその基礎的解析を中心に行う計画である。

対象 ながはま0次コホートの対象者のうち、本年度に第2期フォローアップ調査を受診予定の4,629名（平成26年7月時点）。第1期調査後の転出・死亡例は対象から除外した。

調査 0次健診を年間49日行い、種々のデータと生体試料（血液・尿）を収集する。0次健診の日程、および詳細な健診項目を以下にまとめる。

[平成26年度0次健診日程]

○長浜市保健センター高月分室

6月 6日・7日・9日・10日・11日

○長浜市役所浅井支所

6月 30日

7月 1日・2日・3日・19日・20日

21日・23日・24日

8月 7日・8日・9日・10日・11日

○長浜市立南郷里公民館

9月 14日・16日・17日・18日・19日

10月 7日・8日・9日・10日・11日

○長浜市立六荘公民館

10月 30日・31日

11月 1日・4日・18日・19日・20日

21日・22日

○長浜市保健センター

12月 13日・14日・15日

1月 24日・25日・26日

2月 11日・12日・13日・14日・15日

検査 以下に示す臨床検査、生理検査を0次健診時に行う。このうち、認知症/MCIのスクリーニングは、フォローアップ調査に参加した60歳以上の高齢者を対象に行う（希望者）。スクリーニングには、長谷川式認知機能スケール（HDSR）とMCIscreenを用いる。MCIscreenは米国で開発された高精度のMCIスクリーナーであり、日本人における交差妥当性が検証されている。

認知症/MCIのスクリーニングを受けた対象者のうち、希望者には頭部画像検査（MRI/MRA）を施行し、無症候性脳血管障害や脳萎縮等について精査する。頭部画像検査は、長浜市内の基幹病院（市立長浜病院、長浜赤十字病院、長浜市立湖北病院）に委託する。

[0次健診検査項目]

身体計測 身長・体重・体脂肪・筋肉量・ウェスト

血圧 上腕血圧・中心血圧・起立性血圧変化・家庭血圧・就寝時血圧

動脈硬化	脈波伝播速度・頸動脈肥厚・終末糖化産物
眼科	網膜病変・網膜血管径・光干渉断層撮影・眼圧・眼軸長・屈折率
歯科	歯数・歯周病（地域歯周疾患指数・アタッチメントロス）
骨密度	踵骨超音波伝播速度
呼吸機能	スパイロメトリー
睡眠	睡眠時無呼吸・活動時間
認知機能	長谷川式認知機能スケール・軽度認知機能障害
頭部 MRI	脳萎縮・白質病変等
血液検査	白血球数・赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・血小板数・好酸球・好中球・好塩基球・リンパ球・単球・アルブミン・グロブリン・随時血糖・HbA1c・インスリン・総コレステロール・HDL コレステロール・LDL コレステロール・中性脂肪・遊離脂肪酸・総タンパク・アルブミン・コリンエステラーゼ・AST・ALT・γ-GTP・直接ビリルビン・間接ビリルビン・アルカリホスファターゼ・カルシウム・無機リン・ナトリウム・カリウム・クロール・クレアチニン・尿酸・前立腺特異抗原（PSA）・脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）・高感度C反応性タンパク（CRP）
尿検査	蛋白・糖・潜血・ウロビリノゲン・ビリルビン・ケトン体・比重・ナトリウム・カリウム・クレアチニン・pH・微量アルブミン・尿定性
問診	約 470 項目

分析 健診で収集した血液検体中の水溶性低分子化合物量をガスクロマトグラフ-質量分析装置（GC-MS）で測定する。

（倫理面での配慮）

ながはま 0 次コホートでは、対象者の個人情報に厳密に保護しつつ、研究者の自由な発信に基づく研究を担保するために、国の関係指針を踏まえた独自の倫理基準“ながはまルール”を市の条例として制定し、遵守している。具体的には、個人情報は市の担当課のみが管理するようにルール化し、研究者は個人情報に一切触れることができないようにすることで、個人情報の厳密な保護を図っている。加えて、0 次コホートで行う健診等の事業は、市が設置する事業審査会および京都大学医の倫理委員会で承認を得ており、総じて十分な倫理的配慮がなされているといえる。

C. 研究結果（図表は別添参照）

[0 次健診の実施状況]

0 次健診の実施状況を表 1 に示す。本年度は 49 日間実施し、総計で 3,763 名 (81.3%) のデータを得た。未受診者については、来年度の 0 次健診に参加を呼びかける。来年度の本래の 0 次健診対象者数は約 3,900 名であり、これに平成 24～26 年度の未受診者約 1,000 名を加えた約 4,900 名が来年度の 0 次健診の総対象者数となる。

[平成 26 年度 0 次健診受診者の特徴]

受診者の性別割合は、男性が 31.0%であった（図 1）。年度末年齢で集計した平均年齢は 58.5±12.7 歳であり、年齢分布は 35～45 歳、60～75 歳にピークをもつ二峰性であった（図 2）。60 歳以上の受診者は 54.3%であった（図 3）。受診者の主な臨床的特徴

を表2にまとめた。

[認知機能検査結果（長谷川式）]

60歳以上の受診者2,045名のうち、1,962名が長谷川式認知機能スケール（HDSR）の検査を受けた。HDSRの得点は30～28点をピークとして漸減的に減少していた（図4）。HDSR得点が21点以下の場合を認知症、26～22点をMCIと定義すると、それぞれ32名（1.6%）、394名（20.1%）が該当した（図5）。HDSRの質問項目別の正答率を表3に示した。計算、数字の逆唱、遅延再生で正答率が低かった。

HDSR得点は年齢と強く相関し、加齢ともなって直線的に減少していた（図6）。そのため、MCIや認知症の割合も加齢のともなって有意に増加した（図7）。正常群、MCI群、認知症群の平均年齢は、それぞれ68±5歳、70±5歳、73±6歳であった（図8）。

[認知機能検査結果（MCIscreen）]

MCIscreenによるスクリーニングの結果、MCIと判定された例は580名（29.6%）であった（図9）。MCIの頻度は加齢によって直線的に増加しており（図10）、正常群、MCI群の平均年齢は、それぞれ68±5歳、71±5歳であった（図11）。

対象者の基本的特徴のうち、加齢以外では教育歴がMCIと強く関連しており、特に教育歴9年以下でMCIの頻度が顕著に高値であった（図12）。

多変量解析の結果から、MCIに関連する基本的因子は、加齢（オッズ比（OR）=1.09）、男性（OR=2.28）、短い教育歴（9年以下：OR=2.31）であった。

[頭部MRI/MRA]

頭部MRI/MRA検査は、1,336名が受診あるいは予約した（平成27年2月末時点）。

検査は5月末まで実施するため、本報告書に示す集計値は、予約者の受診状況によって、今後変化する可能性がある。

MRI/MRA検査の受診/予約者の年齢分布を図13に示した。0次健診受診者の年齢分布とおおよそ重なっており、各年齢層からまんべんなく抽出されていると推察される。性別割合（図14）も、0次健診対象者のそれ（図1）とほぼ同様であった。

頭部MRI/MRAから読み取れるいくつかの指標のなかから、まずは脳萎縮と認知機能との関連について、これまでに脳外科医による読影を終えた326名分のデータを用いて暫定的に検討した。その結果、脳萎縮、軽度脳萎縮と判断されたのは、それぞれ22名（6.7%）、56名（17.2%）であった（図15）。脳萎縮、軽度脳萎縮群は有意に高齢であった（図16）。

[脳萎縮とMCI]

脳萎縮が認められる例では、MMCIの頻度が高値であった（図17）。

MCIscreenとHDSR得点とは強く関連したが（図18）、HDSR得点で26点以下をMCIとすると、一部において2つのスクリーナーによる判定が一致しないケースが認められた（表5）。そこで脳萎縮を外的指標として検討した結果（図19）、MCIscreenによる判定結果の方が、脳萎縮とより良く関連していた。

[血中代謝物量と脳萎縮との関連解析]

今年度の0次健診で収集した血液検体のうち、これまでに1,114例でGC-MSによる分析を終えた。化合物を特定した上で相対定量を行った物質を表6にまとめた。このうち、いくつかの化合物が脳萎縮と有意に関連した。代表例として、糖A（図20）と脳萎縮との関連を図示した。

D. 考察

本年度の0次健診で、約3,800名分の臨床情報と生体試料とを収集することができた。このうち、約2,000例で認知症/MCIの検査を行っている。本研究では、当該集団を探索研究用に、来年度に収集する同規模の集団を検証研究用に位置づけているが、本年度分だけみても、従来の同種のコホート研究に比して十分なサンプルサイズを確保できたといえる。

認知症/MCIのスクリーニングには、HDSRとMCIscreenを用いた。MCIの判定結果は両者で一致しないケースが見受けられたが、脳萎縮を外的指標とした場合は、MCIscreenの方がより感度の良い指標といえる。しかしながら、対象者の1.6%がHDSRで認知症と判断されたことから、今後の研究ではHDSRで潜在的な認知症患者を除外した後に、MCIscreenでMCIの有無を評価する方法が妥当であると考えられた。

HDSRで評価した場合、MCIの頻度は20.1%であった。一方、MCIscreenで評価した場合は約30%がMCIと判定された。この割合は、厚生労働省研究班（平成22年度）の推定値である13.2%（65歳以上高齢者2874万にのうち380万人）より多い。海外の報告では、65歳以上高齢者におけるMCIの有病率は10~20%とあるが（JAMA, 2014; 312: 2551-61）、標準的な診断方法や基準が定められておらず、また対象集団の特性を平均化した推定値ではないことから、真のMCI有病率が明らかになっていない。今後の本研究において、例えば頭部画像や将来の認知症発症を外的指標とした検討から、より精度の高いMCI判定のための科学的根拠を蓄積していく必要がある。

ながはま0次コホートでは、健常者を対象としているにも関わらず、明らかな脳萎縮を認める例が7%程度存在した。これらの

対象ではMCIが高頻度に観察されたが、必ずしも全例がMCIと判定されず、認知機能正常例も4割程度存在した。逆に、脳にまったく萎縮が認められないにもかかわらず、MCIと判定される例も多かった。このように、脳の器質的障害と機能的障害が乖離したケースに焦点を当てた解析も、認知症発症のリスク因子を捉える上で、重要なアプローチになると考えている。

暫定的な検討ではあるものの、末梢血中のいくつかの水溶性低分子化合物が脳萎縮と関連した。プレリミナリーな解析では、この関係は年齢や性別など、MCIの基本的なリスク因子とは独立であった。GC-MSによる分析をさらに進め、統計学的な検出力を高めた上で、両者の関連を検証するとともに、次年度に収集する検体で再現性を検証する計画である。

E. 結論

0次健診で約3,700名分のデータを収集した。この集団において、MCIの有病率は60歳以上高齢者で30%であった。MCIには、加齢の他に教育歴が関連した。脳萎縮はMCIと強く関連した。脳萎縮に関連する候補低分子化合物を同定した。これらの結果の再現性を、次年度に収集する検体で検証する。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tabara Y, Okada Y, Ohara M, Uetani E, Kido T, Ochi N, Nagai T, Igase M, Miki T, Matsuda F, Kohara K.

- Association of postural instability with asymptomatic cerebrovascular damage and cognitive decline: the Japan Shimanami Health Promoting Program study. *Stroke*. 2015;46:16-22.
2. Asai K, Yamori M, Yamazaki T, Yamaguchi A, Takahashi K, Sekine A, Kosugi S, Matsuda F, Nakayama T, Bessho K; Nagahama Study Group. Tooth loss and atherosclerosis: the nagahama study. *J Dent Res*. 2015;94:52S-8S.
 3. Kumagai K, Tabara Y, Yamashiro K, Miyake M, Akagi-Kurashige Y, Oishi M, Yoshikawa M, Kimura Y, Tsujikawa A, Takahashi Y, Setoh K, Kawaguchi T, Terao C, Yamada R, Kosugi S, Sekine A, Nakayama T, Matsuda F, Yoshimura N; Nagahama Study group. Central blood pressure relates more strongly to retinal arteriolar narrowing than brachial blood pressure: the Nagahama Study. *J Hypertens*. 2015;33:323-9.
 4. Murase K, Tabara Y, Takahashi Y, Muro S, Yamada R, Setoh K, Kawaguchi T, Kadotani H, Kosugi S, Sekine A, Nakayama T, Mishima M, Chiba T, Chin K, Matsuda F. Gastroesophageal reflux disease symptoms and dietary behaviors are significant correlates of short sleep duration in the general population: the Nagahama Study. *Sleep*. 2014;37:1809-15.
 5. Yoshikawa M, Yamashiro K, Miyake M, Oishi M, Akagi-Kurashige Y, Kumagai K, Nakata I, Nakanishi H, Oishi A, Gotoh N, Yamada R, Matsuda F, Yoshimura N; Nagahama Study Group. Comprehensive replication of the relationship between myopia-related genes and refractive errors in a large Japanese cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:7343-54.
 6. Tabara Y, Takahashi Y, Kawaguchi T, Setoh K, Terao C, Yamada R, Kosugi S, Sekine A, Nakayama T, Matsuda F; Nagahama Study Group. Association of serum-free fatty acid level with reduced reflection pressure wave magnitude and central blood pressure: the Nagahama study. *Hypertension*. 2014;64:1212-8.
 7. Terao C, Ohmura K, Yamada R, Kawaguchi T, Shimizu M, Tabara Y, Takahashi M, Setoh K, Nakayama T, Kosugi S, Sekine A, Matsuda F, Mimori T; Nagahama Study Group. Association between antinuclear antibodies and the HLA class II locus and heterogeneous characteristics of staining patterns: the Nagahama study. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:3395-403.
 8. Hong KW, Lim JE, Kim JW, Tabara Y, Ueshima H, Miki T, Matsuda F, Cho YS, Kim Y, Oh B. Identification of three novel genetic variations associated with electrocardiographic traits (QRS duration and PR interval) in East Asians. *Hum Mol Genet*. 2014;23:6659-67.
 9. Narahara M, Higasa K, Nakamura S,

- Tabara Y, Kawaguchi T, Ishii M, Matsubara K, Matsuda F, Yamada R. Large-scale East-Asian eQTL mapping reveals novel candidate genes for LD mapping and the genomic landscape of transcriptional effects of sequence variants. *PLoS One*. 2014;9:e100924.
10. Terao C, Ohmura K, Ikari K, Kawaguchi T, Takahashi M, Setoh K, Nakayama T, Kosugi S, Sekine A, Tabara Y, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H, Yamada R, Matsuda F, Mimori T; Nagahama Study Group. Effects of smoking and shared epitope on the production of anti-citrullinated peptide antibody in a Japanese adult population. *Arthritis Care Res*. 2014;66:1818-27.
11. Terao C, Terada N, Matsuo K, Kawaguchi T, Yoshimura K, Hayashi N, Shimizu M, Soga N, Takahashi M; Nagahama Cohort Study Group, Kotoura Y, Yamada R, Ogawa O, Matsuda F. A genome-wide association study of serum levels of prostate-specific antigen in the Japanese population. *J Med Genet*. 2014;51:530-6.
12. Taniguchi N, Matsuda S, Kawaguchi T, Tabara Y, Ikezoe T, Tsuboyama T, Ichihashi N, Nakayama T, Matsuda F, Ito H. The KSS 2011 reflects symptoms, physical activities, and radiographic grades in a Japanese population. *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473:70-5.
2. 学会発表
1. 田原康玄・高橋由光・川口喬久・瀬藤和也・寺尾知可史・山田 亮・小杉眞司・関根章博・中山健夫・松田文彦、血中遊離脂肪酸濃度は相対的な中心血圧低値と関連する：長浜研究、第 37 回日本高血圧学会総会・2014 年 10 月 17～19 日・横浜
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし