

厚生労働科学研究費補助金
(政策科学総合研究事業(臨床研究等ICT基盤構築・人工知能実装研究事業))

総括研究報告書

研究課題名：認知症に關与するマイクロバイーム・バイオマーカー解析(健常人の健康調査による認知症に關わるバイオマーカー、エピゲノム解析1)

研究代表者 山本 万里

国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構・食品研究部門
ヘルスケア創出研究統括監

研究要旨

本研究は、簡便かつ精度の良い認知症や軽度認知障害(MCI)のリスク評価のための血清バイオマーカー開発を目的としている。健常人(未病者を含む)474人の血清評価項目を用いた解析結果から、認知症の早期診断法や認知症予防に深く關わるバイオマーカーを発見することを目指した。認知症と深く關わっている血中アミロイド(Abeta)は年齢との相関を示し、特に血清尿素窒素、血清ミネラル、遺伝子型のApoE E4型との強い關係が認められ、Abetaとゲノムワイド關連解析(GWAS)の量的形質解析の結果から、關連が予想される候補SNPsが3箇所存在した(分担研究)。これは、健常人においても、今回見いだした血清評価項目を複合的に用いることで、認知症の早期早期発見・評価ツール開発への可能性を示した。

また、認知症、MCI、非認知症被験者の唾液検体(合計80検体)のマイクロバイームの16S rRNA遺伝子データの比較解析を行い、被験者群間で有意に異なっている1門、5属、23の細菌種を見いだした。MCIあるいは認知症唾液菌叢は非認知症との比較において変容していることが示唆された(分担研究)。また過去の研究と同様な結果が得られており、MCI/認知症患者の唾液菌叢の変容は再現性があり、新規な診断唾液バイオマーカーの開発に繋がると期待される。

分担研究者

西平順(学校法人電子開発学園北海道情報大学・医療情報学部・教授)

服部正平(早稲田大学・理工学術院・教授)

研究協力者

大島登志男(早稲田大学・理工学術院教授)

本田賢也(慶應義塾大学・医学部・教授)

服部信孝(学校法人順天堂 順天堂大学・医学部・教授)

赤澤智宏(学校法人順天堂 順天堂大学・医学部・教授)

中島欽一(国立大学法人九州大学・大学院医学研究院・教授)

菊水健史(麻布大学・獣医学部・教授)

A . 研究目的

日本では認知症の人口に対する割合が他国に比べて大きく、認知症の半分をアルツハイマー型が占める。アルツハイマー型認知症の発症は、アミロイド (Abeta) の蓄積が大きく関わっていることが知られており、今まで、バイオマーカーとしては、Abeta-42、単球遊走因子 (Monocyte Chemoattractant Protein-1; MCP-1)、ミクログリア機能調節因子 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2 ;sTREM2)、心臓由来脂肪酸結蛋白 (Heart-type Fatty Acid-Binding Protein; H-FABP)、シナプスタンパク質ニューログラニン (synaptic protein neurogranin)、ニューロフィラメント軽鎖 (neurofilament light chain; NFL)、キチナーゼ様タンパク質YKL-40などが報告されている。脳内に蓄積するAbetaに関して感度の高い検査としては、PIBトレーサを用いたPET画像検査や脳脊髄液 (髄液) での測定等があるが、高額、侵襲性が高いことが問題だった。しかし、近年、血清Abetaの測定法が確立し、PET画像との相関も高いことが報告されるようになった。

そこで、健常者 (未病者を含む) の認知症に関わるバイオマーカー、エピジェネティックデータ、腸内・口腔内マイクロバイオーム等を解析し、認知症発症と深く関わる新たなバイオマーカーの発見、さらには食品・食事との関係を明らかにする。これらの情報をデータベースへ集約すると共に、早期診断法、認知症予防のための機能性食品開発に生かし、認知症発症者数の減少に資する。

B . 研究方法

本研究では、内閣府の第2期戦略的イノベーションプログラムSIP2スマートバイオ産業・農業基盤技術「食を通じた健康システムの確立による健康寿命の延伸への貢献」の中で実施している「すこやか健康調査」に参加の被験者の中から、本研究への参加を希望された健康な被験者474人を対象とした。被験者の血清成分 (Abeta、ミネラル類) を取得した。Abetaでは、A₁₋₄₂及び前駆体であるAPP₆₆₉₋₇₁₁が良好な診断バイオマーカーであることが知られている。そこで、免疫沈降質量分析法で2種のペプチドを測定し、スケールリングして平均化したComposite Marker (CM) 値を算出した。CM値は値が大きければアルツハイマー型認知症のリスクが高く、PETで診断した認知症の陽性者が0.376以上で多くなることが知られている。血清のミネラル類は常法で測定した。遺伝子型は、日本人ゲノム解析ツール「TOMMOジャポニカアレイ®」を用いて解析した。

C . 研究結果

今回測定した健康な被験者の血中Abetaは、年齢の上昇とともに増加し、女性でその傾向が強く現れた。60代以上の被験者では、Abetaが高め (0以上) の被験者は、遺伝子のApoEにE4型を持つ被験者の割合が高く (図1)、今まで報告されている内容を示すものであった。

さらに、Abetaと正の相関を持つ因子を探索したところ、年齢以外で、血清尿素窒素 (BUN)、血清ミネラル、アンケートNo.493との強い相関が認められた (図2)。アンケートNo.493は過去1年に達成できた「やりたいこと」「やらなければならなかったこと」

を設問するもので、Abeta値の高い被験者ほど他の被験者に比べて、達成度が高く評価されていた。

D . 考察

Abetaと年齢の関係性を示した報告は今までなく、今回我々の結果は新たな発見でありAbetaが認知症研究の重要なマーカーであることが証明された。またAbetaと健康な被験者の血清成分のデータから関連のある候補成分が複数見出されたことは、軽度認知障害(MCI)/認知症の早期発見を可能にすると考えられる。さらに例数を増やすとともに、実際の介入試験において実証を行う事が急務である。

E . 結論

今回見いだされた血清成分を用いたMCI/認知症早期発見・評価ツール開発の進展が望まれるとともに、ヘルスケア分野の市場拡大による経済効果が期待できる。

F . 健康危機情報
特になし

G . 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H . 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
出願予定あり

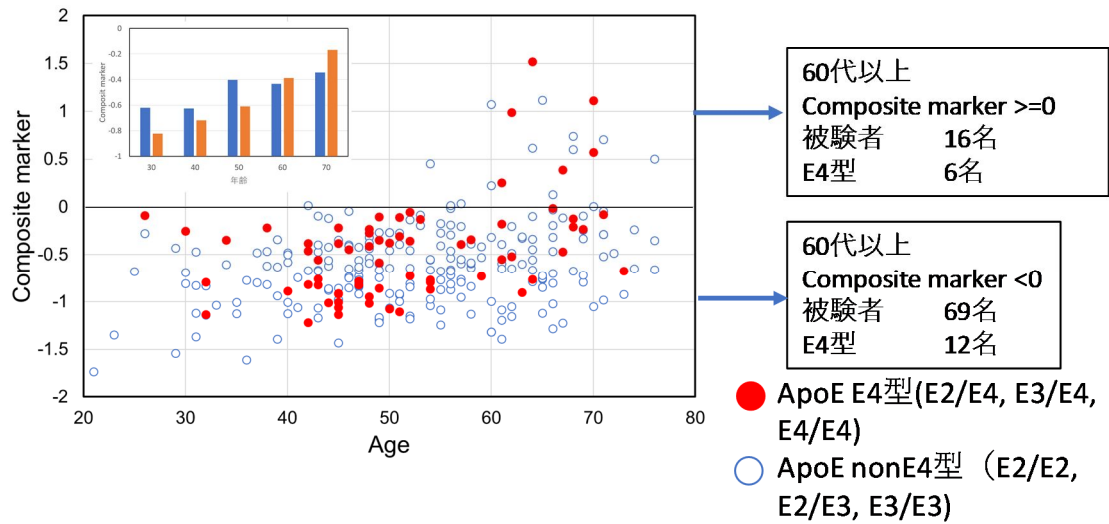


図1 アミロイド と年齢、遺伝子型との関係

