

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))

## 分担研究報告書

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 2 )

研究分担者 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

### 研究要旨

健常人(未病者を含む)の血清評価項目と遺伝子情報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發見することを目指した。今回測定した血中アミロイド (Abeta) は年齢との相関を示し、またこの Abeta 値とゲノムワイド關連解析(GWAS)により得られた被験者の遺伝子情報に關連性を示す候補遺伝子座が見出された。これは、健常人においても今回發見した遺伝情報(SNPs)と血清評価項目を複合的に用いることで、新たに認知症予防の指導や認知症の早期診断ツールへの可能性を示した。

### A. 研究目的

健常人(未病者を含む)の認知症に關わるバイオマーカー、エピジェネティックデータを取得し、認知症発症と深く關わる新たなバイオマーカーの發見、さらには食品・食事との關係を明らかにする。また、この情報をデータベースへ集約し、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ことを目的とする。

### B. 研究方法

本年度は、「SIPすこやか健康調査」に参加の被験者中、本事業への参加を希望された健康な被験者474人の血清評価項目、サイトカイン量と認知症マーカーである血中アミロイド (Abeta) 値を取得した。さらに各被験者の遺伝子データであるゲノムワイド關連解析(GWAS)および、エピジェネティックデータ(エピゲノム)解析を行った。GWASは日本人集団に特有の疾患關連遺伝子を搭載したSNPアレ

イであるジェノタイプングアレイ、エピゲノムは約850,000個のヒトCpGサイトを搭載しているIlluminaEPICアレイを用いた。

### C. 研究結果

図1に示したとおり、今回測定した健康な被験者の血中Abetaは、年齢との関連が強く、特に60歳代以上では、被験者間の差が大きいことが示された。さらにAbetaとGWASの量的形質解析の結果から、関連が予想される候補SNPsが3箇所存在した(図2[A])。その中のSNP(X)について遺伝子型別の値を調べたところ、遺伝子型によりAbeta値に差があることが示された(図2[B])。

次に被験者139人について、エピゲノム解析を行った。測定したアラキドン酸(AA)との比較により統計的にメチル化に差があるサイトが複数検出された(図3[A])。特に遺伝子Yのメチル化とAA量の変化に関連が確認された(図3[B])。

60代以上でComposite marker値が高値の方で見られる特徴について探索を行った。40,50,60代以上の各世代のComposite marker値の平均値(表1)より低い被験者群と平均値以上の被験者群間で比較解析を行った。比較的容易に測定可能な身体計測、バイタル、血液検査結果について解析した。その結果、60代以上でComposite marker値の高い被験者群では、血中ミネラル濃度が有意に高値を示した。その一方で、血中ミネラル濃度は食事によるミネラル摂取量との相関は見られなかった。

EPAやDHAなどn3系脂肪酸は認知機能の予防に効果が期待されている。血中濃度は加齢とともに上昇しており、それは食事からの摂取量とくに魚介類の摂取量と高い相関が見られた(図4)。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言を遵守して実施した。本学生命倫理委員会にて倫理的及び科学的妥当性について審査、承認を得た。試験参加は被験者候補本人の自由意思による同意を文書にて取得。同意撤回した場合でも不利な扱いを受けることはないことを十分説明し行った。

### 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GWASから関連のある候補SNPsが複数個見出されたことは、Abetaと遺伝子背景情報を用いることで、認知症予防の指導・改善を可能にすると考えられる。さらに認知症発症者のデータを追加し、関係性の裏付けを行う事が急務である。

またエピゲノム解析においては、アラキドン酸と関連の強いメチル化サイトを複数発見した。中には味覚に関わる遺伝子のメチル化サイトも含まれており、これは、健康な被験者における日常生活や食生活の変化と遺伝子のメチル化というゲノム変化が密接に関わっていることを示唆するデータである。

Abetaの蓄積は認知機能研究の重要なマーカーであるが、Abetaの蓄積と関連したバイオマーカーの探索は、アルツハイマー型認知症の早期発見予防において有用である。本解析ではComposite marker値と血中ミネラル濃度に有意な関係が見られた。その一方で血中ミネラル濃度は食事による影響は見られなかったことから、細胞内へのミネラルの取り込みもしくは排出が血中Abetaへ影響を及ぼしていることが示唆された。

EPAやDHAなどが認知症予防に効果があると期待されている。本結果ではEP

AやDHAの血中濃度は加齢とともに増加し、食事による影響が見られた。このことは食事による介入が可能であることを示唆した。

今後は、実施している健常者を対象にした健康調査において取得された食事調査・生活アンケートのデータを合わせて解析する事で、個々人の遺伝子変化と食生活習慣(摂取食品・食事)との関係を明らかにする事も可能となり、ひいては個々の遺伝的背景とエピゲノムを複合的に使用する事で、新たな認知症予防や生活習慣の個別化指導などへの展開を行うことが可能であると示唆された。

#### E . 結論

これらの遺伝子型を考慮した個別化健康指導や栄養指導などの実現を示唆するとともに、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と考えられる。

#### 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

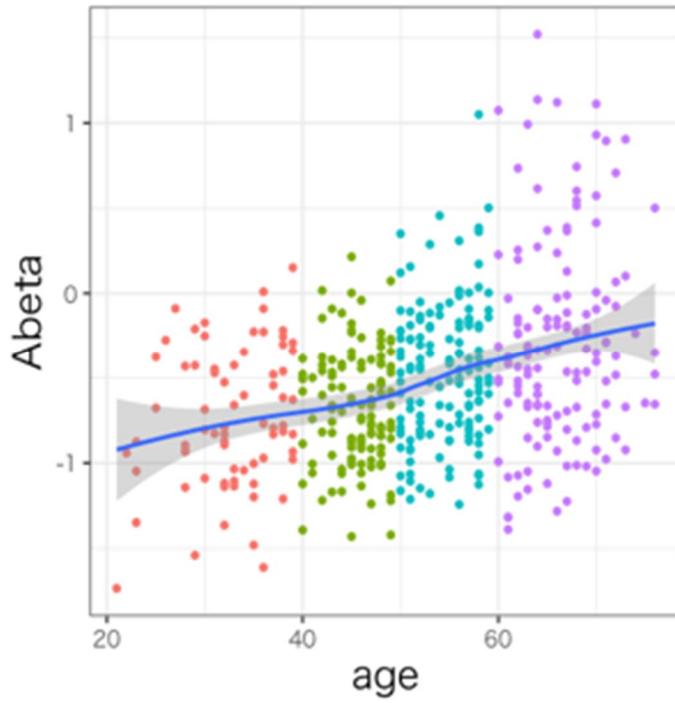


図1 年齢とアミロイド との関係

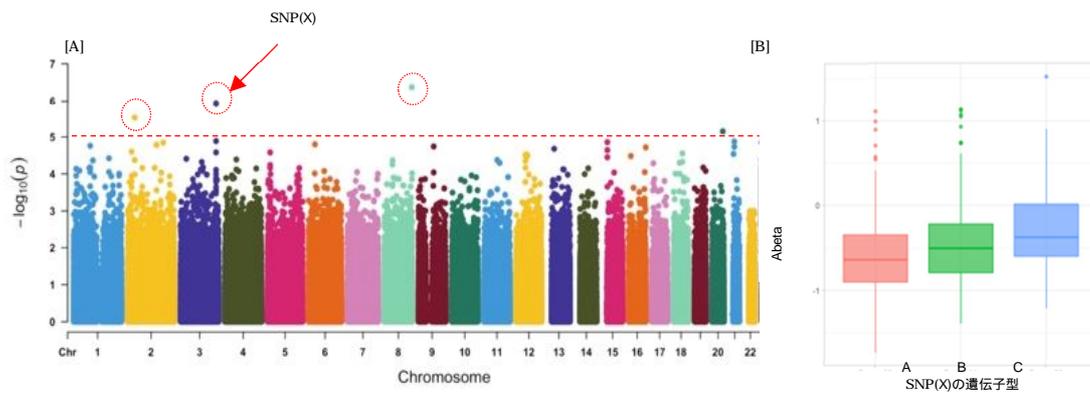


図2 GWAS アミロイド と関係のある遺伝子座

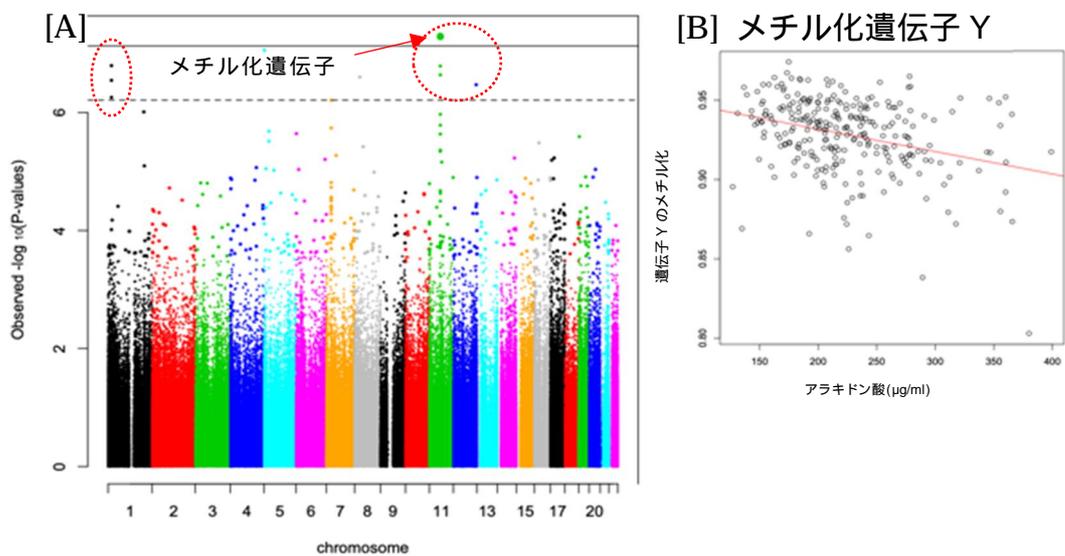


図 3 エピゲノム アラキドン酸と関連のあるメチル化遺伝子

表 1 アミロイド (Composite marker 値)と年代、性別毎の平均値の関係

年代	性別	被験者数	Composite marker	Std
40代	M	33	-0.542	0.324
	F	87	-0.718	0.324
50代	M	27	-0.316	0.351
	F	114	-0.504	0.414
60代	M	44	-0.340	0.490
	F	62	-0.357	0.647
70代	M	16	-0.195	0.538
	F	19	-0.184	0.676

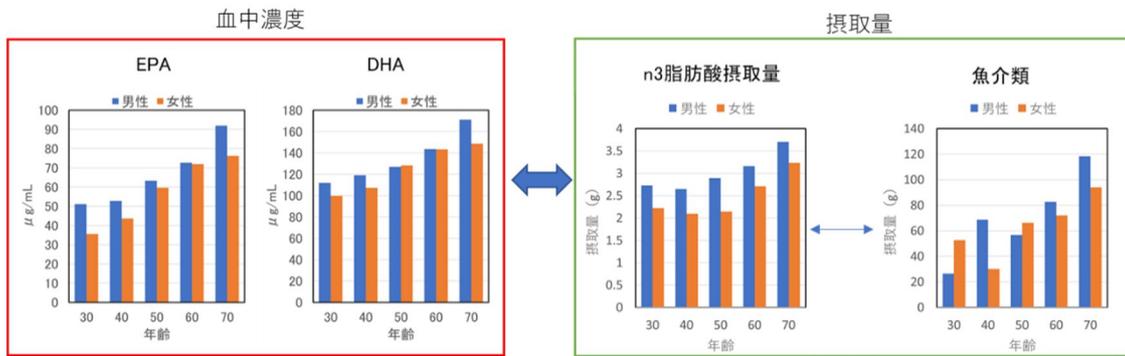


図4 血中 EPA、DHA 濃度と食事からの摂取量との関係