

大規模前向きコホートデータを基盤とした認知症のゲノム・脳画像研究

代表機関/代表者：国立大学法人 九州大学 二宮 利治
研究期間：2021年度～2025年度

研究開発目的

大規模認知症コホート研究の成績にゲノム情報および脳画像データを統合することにより、認知症の危険因子および保護因子の探索を実施する。

取り組み

- 令和3～5年度に研究参加者を対象に包括的な認知症の発症調査を実施する。これにより、認知症発症の追跡データセットを構築し、縦断的解析を実施した。
- ベースライン調査および追跡調査による臨床データとゲノム情報および脳画像データ、認知症バイオマーカーデータを融合したゲノム・脳画像研究を推進し、認知症を含む老年期疾患および脳萎縮・白質病変等の脳形態変化の遺伝的要因および環境要因および相互作用について検討した。
- 認知症発症に関与する遺伝子バリエーションの日本人における妥当性を検証した。

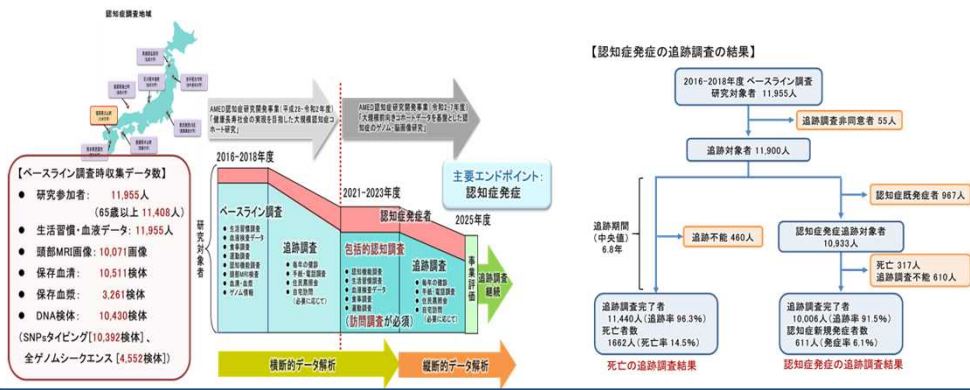
成果

- 令和3～5年度に実施した認知症の発症調査の結果を基に、前向き縦断研究のデータセットを構築した。追跡期間中央値は6.8年で、認知症発症率は6.1%、死亡率は14.5%、追跡率は91.5%であった。本縦断調査の成績を用いて、認知症発症または死亡の危険因子を明らかにした。
- 血漿認知症バイオマーカー、糖代謝異常、緑茶摂取と脳画像指標の関連、白質病変に関するGWASなどの成果を学術誌に報告した。
- 血漿中のAβ42/40、pTau181、NfL、GFAPに加え、sTREM2およびmid-ptauの測定を行い、10年間の追跡調査の成績を用いて認知症発症リスクとの関係および脳容積変化との関連を検討した。
- 認知症発症者と非発症者の計124人においてプロテオーム解析を行った。
- 認知症リスクに関して、APOEε4(+/-)では修飾可能な危険因子の集積の影響が大きく、APOEε4(+/+)では遺伝的要因の寄与が強いことを明らかにした。
- 欧米の研究で報告されているTREM2、SORL1、ABCA7などの認知症関連レアバリエーションについて、日本人地域住民における全エクソーム解析を通じて保有率および発症リスクとの関連を検討した。
- 国内外のGWAS結果に基づいて各種Polygenic Risk Score (PRS) を構築し、複数のPRSを統合したMulti-trait PRSと認知症発症との関連を評価した。
- 海外研究機関との連携を継続し、NeuroCHARGEグループによる脳血管性認知症に関する国際GWASにも参画した。

今後の展開

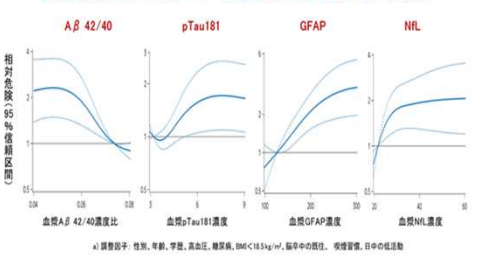
- 追跡調査の成績を用いて、臨床情報、脳画像情報、遺伝子情報、血液バイオマーカー値を含む認知症発症のリスクスコアの作成を行う。
- 対象者の健康診査、郵送・電話調査などによる追跡調査を引き続き継続する。
- 前年度Mに引き続き、臨床統合データと脳画像データを用いた横断的解析および脳画像解析の実施する。
- 前年度のプロテオーム解析を継続すると共に、同様の手法によりメタボローム解析を実施する。
- 前年度のゲノム解析および国内外の共同研究を継続する。

臨床情報・脳画像・オミクス・追跡調査のデータを用いた横断・縦断解析の実施

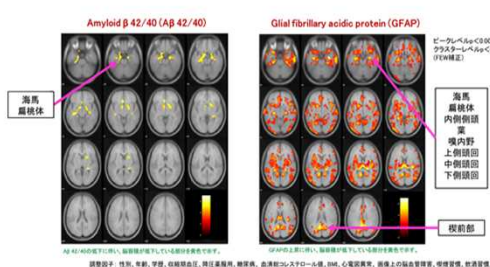


認知症バイオマーカーと認知機能・脳画像変化および認知症発症の関係の検討

各認知症バイオマーカーと認知症発症の関係

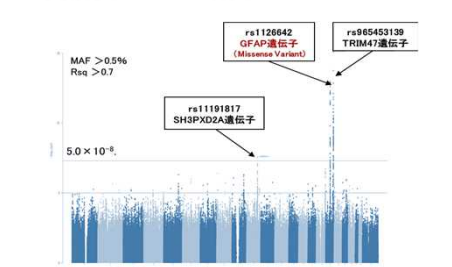


血漿バイオマーカーと脳容積変化率: 縦断VBM解析



脳画像・臨床データを活用したゲノム解析の推進

白質病変のGWAS研究



環境要因と遺伝的要因が認知症に及ぼす相互作用の検討

