

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：大規模ゲノム疫学共同研究による認知症の危険因子および防御因子の解明
2. 研究開発代表者：清原 裕（国立大学法人九州大学・大学院医学研究院・教授）
3. 研究開発の成果

福岡県久山町において、1985年、1992年、1998年、2005年、2012年に65歳以上の全高齢住民を対象に実施した認知症の有病率調査（各受診率90%以上）の成績を比較した結果、認知症、とくにアルツハイマー病（AD）の有病率は時代とともに有意に上昇した。認知症有病率が急増する要因を検討した結果、認知症、とくにADの発症率が時代とともに有意に上昇していることに加えて、認知症患者の生命予後が有意に改善したことが関連していた。また、認知症のない高齢住民を17年間追跡した成績を用いて、中年期および老年期の喫煙が認知症発症に与える影響を検討した。その結果、老年期のみならず中年期の喫煙は認知症発症と密接に関連しており、とくに中年期から老年期にかけての持続喫煙はADおよび血管性認知症（VaD）発症の有意な危険因子であった。さらに、老年期の血中脂質レベルと認知症発症の関係を検討すると、いずれの脂質レベルも認知症発症との間に明らかな関連は認めなかった。一方、APOE-ε4遺伝子型陽性者では、老年期の中性脂肪レベルの上昇にともない認知症、とくにADの発症リスクが有意に上昇した。

1986年から2014年までの久山町住民の連続剖検例において、臨床病理診断による認知症病型の時代的变化を検討した。その結果、VaDの頻度の時代的变化は明らかでなかったが、ADの頻度は時代とともに有意に上昇した。また、ADの主たる病理変化である老人斑、神経原線維変化の最重症例の頻度は時代とともに有意に高くなった。

食事性因子の検討では、抗酸化作用を有するビタミンEや葉酸の摂取量、およびコーヒー摂取頻度の増加と認知機能低下の間に有意な負の関連が認められた。運動に関する検討では、VaDの発症リスクは総身体活動量の増加にともない有意に低下した。また、断面調査の成績から、握力や5m歩行速度などの体力指標は認知機能のライフスタイルマーカーとして有用であることが示唆された。

遺伝的危険因子の検討では、APOE-ε4遺伝子型はAD発症の強力な危険因子であった。一方、PICALM遺伝子と認知症発症の関連は明らかでなかった。また、APOE-ε4遺伝子型とMRI上の脳の形態学的変化との関係を検討すると、APOE-ε4陽性群は海馬が萎縮する傾向にあり、脳葉局限型微小脳出血を有するリスクが有意に高かった。さらに、久山町連続剖検脳海馬からRNAを抽出し、マイクロアレイによる遺伝子発現レベルとスプライシングパターンの解析、および次世代シーケンサーによる網羅的な全ヒトトランスクリプトーム解析を実施し、それらの統合解析を行った。その結果、ADの病態進展において、ミクログリアの活性化、ミトコンドリア機能不全、酸化ストレスの亢進、炎症応答、そしてインスリン・シグナリング不全からシナプス・神経機能不全に至るといったネットワークが存在することが明らかになった。

糖尿病患者のコホート研究（FDR）において、認知症のない4,873名を平均5.1年追跡した結果、認知症の発症リスクはHbA1cが1%上昇するごとに1.6倍有意に上昇した。脳卒中患者のコホート研究（FSR）では、認知症のない3,531名を追跡集団として確定し、認知症の追跡調査を開始した。また、認知症患者において脳梗塞発症前からコリンエステラーゼ阻害剤を服用していた群では、脳梗塞発症時の神経学的重症度が有意に低くなること、脳梗塞発症前の血糖管理が悪いほど脳梗塞発症時の神経学的重症度および機能予後が悪化することが明らかとなった。

わが国における認知症データバンクを作成するために全国5カ所で進行中の認知症疫学研究を組織化し、研究間でばらつきのあるデータを整理して統合する作業を行った。その結果、のべ10,093名、計62の変数からなる認知症データバンクが完成し、データバンクの運用に関する規則を定めた。