総括研究報告書

１．研究開発課題名：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
２．研究開発代表者：田原康玄（京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター）
３．研究開発の成果

目　的　認知症の発症予防や病態解明には、軽度認知機能障害（MCI）を来す以前に高い感度・特異度でリスクを評価することが不可欠である。地域住民を対象としたオミックスコホート研究から、認知症・MCI の発症・進展に関連する新たな病因分子を同定する。

内　容　滋賀県長浜市民 10,082 人を対象としたオミックスコホート研究（ながはまコホート）において、経時的に収集した詳細な臨床情報と、末梢血中の代謝物やペプチド、ゲノム等の分析結果と併せたオミックス研究から、認知機能低下に関連する新規病因分子を同定し、認知症や MCI の原因究明と予防方法の開発につなげる。

方　法　ながはまコホートの第２期調査（平成 24〜27 年度）において 8,559 人分の臨床情報と生体試料とを収集した。このうち、60 歳以上の 4,545 人を対象に認知機能検査、頭部画像検査を施行した。認知機能は、長谷川式認知機能スケール（HDSR）と MCI screen を用いて評価した。末梢血中の低分子化合物はガスクロマトグラフ質量分析計（GC−MS）で測定した。まずは溶出ピークとの対応が明らかな化合物について認知機能と関連解析を行い、平行して全てのピークを網羅的に解析するための技術開発を進めた。ゲノム解析は、アレイを用いた網羅的一塩基多型（SNP）解析を進めた。

結　果　認知機能の低下と関連した属性因子は、加齢、男性、短い教育歴であった。これらの因子の調整後も、GC-MS で測定した化合物 A と化合物 B が、認知機能低下と有意に関連した。高血糖も認知機能低下と関連したが、この関連はこれら化合物の調整後は消失した。化合物 A と B の高値（第４四分位）は、教育年数で 0.5 年の短縮に相当した。頭部 MRI から評価した脳実質の萎縮には、化合物 C が強く関連した。脳実質の萎縮、および側脳室の拡大は、いずれも認知機能の低下と直線的な関連を示した。

考　察　地域住民を対象とした大規模オミックス解析から、認知機能の低下に関連する分子を複数同定した。これら分子が認知機能と関連するメカニズムの解明は今後の研究課題である。引き続き低分子化合物の網羅的測定やペプチド・脂質の分析を行い、海馬の萎縮や無症候性脳血管障害などの臨床情報のより詳細な分析を進めることで、さらなる病因分子の同定を目指す。