

平成 27 年度オーダーメイド医療の実現プログラム 成果報告書（公開）

| | |
|----------------------|--|
| 研究開発代表者 (所属機関・氏名) | 慶應義塾大学医学部 臨床遺伝学センター 教授 小崎 健次郎 |
| 研究開発課題名 | 認知症患者ゲノムと超正常者としての超百寿者ゲノムの網羅的比較による認知症発症要因の解明（認知症患者ゲノム解析の超正常者としての百寿者ゲノム解析） |

1. 研究開発の目的

人口の高齢化により増加の一途をたどる認知症患者への対策は国際社会の共通課題である。認知症の多くは環境要因と遺伝要因が複合発症する多因子疾患と考えられ、発症要因解明には認知症患者の遺伝的要因と環境要因を集積し、遺伝学的・統計学的解析が有効と期待される。

近年、次世代シーケンス法により大量の個人差にかかわる情報が得られる全ゲノム配列が可能となり、極めて詳細な遺伝学的アプローチが可能となったが、それにともない良質な対照群、すなわち認知症を発症しにくい対照群が必須となる。認知症の有病率は加齢とともに増加し、85 歳以上で 25%、95 歳以上では 80%を超えるとの報告もある。一方、百歳以上の高齢者（以下、百寿者）は 90 歳半ばまで身体的・認知的にも自立しており、認知症の低リスク群と考えられる。

本研究では、認知機能が保持されている百寿者コホート約 300 名の全ゲノムシーケンスを決定し、認知症を発症した患者 200 名と全ゲノム配列ベースの関連解析（全ゲノムシーケンス関連解析）により比較し、系統的に入手された詳細な臨床情報を活用することで、認知症発症要因の解明を目指す。

2. 研究開発の概要

① 百寿者 300 例を対照群とした認知症の全ゲノムシーケンス関連解析

慶應義塾大学では、超百寿者の再同意、新規リクルートを行い、認知機能の保たれた百寿者 300 例の全ゲノムシーケンスを行う。慶應義塾大学と理化学研究所は共同で、百寿者と認知症患者のシーケンスデータを用いた全ゲノムシーケンス関連解析を開始し、認知症患者のゲノムの特徴を明らかにする。

② 超百寿者の表現型のキュレーション

超百寿者を含む超高齢者の認知機能の評価法については国際的なガイドラインが確立されていない。一般的に認知機能の評価に用いられる MMSE も超高齢者では視力、聴力の低下のため実施できない項目が含まれており、超高齢者のカットオフ値についてのコンセンサスは得られていない。一方、超高齢者では認知機能の低下が日常生活機能（ADL）の低下と強く相関することが知られている。そこで、観察評価に基づく clinical dementia rating (CDR) 分類、MMSE、ADL、感覚器機能等の複合データを用いた認知機能評価を行い①で解析した全ゲノム解析情報と関連解析を行う。

3. 研究開発の成果（平成 27 年度）

1) 全ゲノムシーケンス関連解析

予定していた 300 人に加え 32 人の全ゲノム解読を行い、最終的に 332 人の全ゲノム配列を得た。集団構造解析により、質の高い SNV が得られていると評価できた。公開日本人データとの比較の結果、既知認知症のリスク因子である APOE ε4 リスクアレルのオッズ比は 0.26 であり、今回解析に用いた 332 人百寿者集団は認知症のリスクが低い集団であり、認知症患者との相関解析のアンチリスク集団であることを明らかにした。認知症患者との相関解析には、認知症患者全ゲノム配列との Joint call が不可欠だが、500 人の全ゲノム解析には膨大な計算力と時間が必要であるため、百寿者の全ゲノム配列データを理化学研究所と共有し、理化学研究所のサーバーにて Joint call 及び相関解析を進めた。

2) 百寿者における認知症及び他の表現型のキュレーション

認知症スコア(CDR, ADL, MMSE)と APOE が関係していると考えられる血中の脂質量を中心とした表現型データベースを構築した。表現型の一つが量的形質座位解析により非常に高い相関が観察されたことか

ら、質の高いデータベースが構築されたと考えられた。

3) 百寿者のリクルート

再同意を含めて百寿者 15 名のリクルート・同意書を取得した

4) プログラムの総合的推進

300 人を予定していた全ゲノム解読は 332 人を期間内に終了し、質の高い全ゲノム配列を得ることができた。また、表現型のキュレーションデータベースが構築され、量的形質座位解析により高品質であることが確認できたことから、当初の研究目的を果たすことができた。

我々は百寿者データを更に付加価値の高い集団にするために、今後も百寿者のリクルートを続け、本課題で解読した 332 人を含む現在保有する 800 人から最終的に 1000 人まで百寿者（特に 110 歳を超えた超百寿者）のリクルートを続け、残りの百寿者サンプルも意義のあるゲノム解読を続けることにより、疾患及び健康長寿研究に貢献することを目指したい。