

令和 4 年 5 月 24 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03893

研究課題名(和文)メタボローム解析を用いた認知機能低下予測ツールの開発

研究課題名(英文)Development of a tool to predict cognitive decline using metabolomics analysis

研究代表者

寶澤 篤(Hozawa, Atsushi)

東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・教授

研究者番号：00432302

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：認知機能変化に關与する多数のメタボロームがあることを觀察した。相互に高相関のメタボロームを除外することで6つのメタボロームに集約し、その中央値以上・未満を用いてメタボロームスコアを作成した。その結果、メタボロームスコアが高い者で認知機能の低下が小さかった。特にスコア0点のものは顕著なMMSE低下が觀察されている。

既存の危険因子(性・年齢・ベースラインのMMSEなど)を用いたモデルに対し、メタボロームスコアを投入したモデルではc値が大幅に上昇しており(0.714から0.772)、メタボローム情報を活用することで認知機能低下者を鋭敏に予測できる可能性が示された。妥当性の検証を進めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血液中の代謝物質を用いることで認知機能低下を予測できる可能性が示された。現段階では1つのコホートデータだけのモデル構築であり、再現性の確認が必要である。またそれぞれのメタボロームがマーカーなのか原因物質かは不明であり、その検証が必要ではあるが介入の対象となる可能性もあり、今後の検討が必要になる。モデルの構築が進めば認知機能低下ハイリスク者の同定が可能となり、認知機能低下予防事業にも貢献すると考えている。

研究成果の概要(英文)：We observed that several metabolomics were associated with change in cognitive function. After excluding metabolomics which highly correlated with other metabolomics, we selected 6 metabolome markers to establish metabolome score. Using the score, higher metabolome score showed lower decline of cognitive function. Especially, participants with metabolome score 0 showed marked decline in cognitive function. The prediction model with metabome score showed larger area under the ROC curve(0.772) compared with the model without. Prediction model with metabolome score may have better potential to predict cognitive dysfunction. Validation study using ToMMo is now analyzing.

研究分野：疫学

キーワード：認知機能 疫学 メタボローム

1. 研究開始当初の背景

わが国では、がん対策・循環器疾患対策など公衆衛生施策の成功により、世界にも類を見ないほどの平均寿命の延伸を達成し、いわゆる「死なない社会」の創出に成功した。また、平均寿命の延伸と並行して健康寿命の延伸も認められるが、平均寿命と健康寿命の格差はいまだに短縮していないのが現状である(2019年男性で約8.7年、女性で約12.1年)。健康寿命延伸の阻害要因として認知症は非常に重要であり、認知症患者及び介護者(家族を含む)の社会的負担は大きくなることが予想されることから、認知症の予防対策は極めて重要な社会的課題であると言える。

認知症の予防対策を考える上で、将来の認知機能低下を予測するツールの開発は必須である。現在わが国では認知機能低下の予測因子に関する研究が盛んに行われているが、実用可能な予測ツールの開発までは至っていないのが現状である。そこで、我々は近年普及しつつある測定技術の1つである血中代謝物質(メタボローム)に着目した。東北大学東北メディカル・メガバンク機構では東北メディカル・メガバンク計画のコホート調査の対象者に網羅的なメタボローム測定を行い、我が国におけるメタボロームプロファイルの分布や遺伝要因との関連を公開している(JMorp, <https://jmorp.megabank.tohoku.ac.jp/201808/>)。これまで認知症との関連が示唆される検査項目として、アミロイド やタウ蛋白などが知られているが、これらはすべて髄液検査を要するため、侵襲性が高いことが問題とされている。今回メタボロームプロファイルによる認知機能低下予測ツールが開発されれば、侵襲性が低い血液検査のみで将来の認知機能低下を予測できることから汎用性が極めて高いと考えられる。

2. 研究の目的

認知機能低下に関連するメタボロームを同定し、認知機能低下予測ツールの開発につなげる。

3. 研究の方法

(1) 対象者の選定

認知機能を長期追跡している国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(National Institute for Longevity Sciences - Longitudinal Study of Aging: NILS-LSA)

NILS - LSA 研究第5次調査(2006-2008年)の参加者2419名のうち65歳以上は993名であった。さらにそのうち第8次調査(2013-2016年)に参加したこと、第5次及び第8次のMMSEスコアがあり、保存血清があり、第5次調査の時点でMMSE27点以上、自己申告の認知機能なしの条件を満たしたうえで、さらに必要な交絡要因を備える430名についてメタボローム測定を実施した。

(2) メタボローム測定

メタボローム測定はBiocratesを用いて実施、624項目の代謝物質についての定量を行った。

(3) アウトカム

第5次のMMSEと第8次のMMSEの差を従属変数として分析を行った。

(4) メタボロームスコアの算出

NILSの第5期のデータ(MMSE)+血清メタボロームと第8期のMMSEを用いてMMSE変化を予測するメタボロームを推定した。まずは単相関により、MMSE変化と相関のあるメタボロームを624個のメタボロームより探索(62項目)した。またこの中より400例以上の測定ができたメタボロームに限定し、さらに性・年齢・喫煙・教育歴・ApoE遺伝子・ベースラインのMMSE値を調整した上でも有意なMMSE変化のあるものを抽出した。(33項目)

この中で相互の相関係数が0.5を超える場合は代表となる代謝物質を残し、他は削除(6項目)残った6項目について測定の中央値以上(1点)・未満(0点)でスコア化した。

(5) 統計解析

メタボロームスコアとMMSE変化(連続量)の関連については一般化線形モデル、第8期のMMSEが26点未満をアウトカムとした多重ロジスティック回帰モデルを用いて分析を行った。調整項目としては性・年齢・喫煙・ApoE・教育歴・MMSE5を用いた。ロジスティック回帰ではメタボロームスコアを投入する前のc値と投入後のc値の比較も実施した。

4. 研究成果

(1) メタボロームスコアとMMSE変化(連続量)の関連

メタボロームスコア0点から6点にかけてのMMSE変化はそれぞれ、-2.85,-1.08,-0.95,-1.14,-0.90,-0.27,-0.22とメタボロームスコアが高い者ほどMMSEの低下量が小さかった(傾向性のP値<0.0001)

(2) 第8期のMMSE26点未満をアウトカムとしたロジスティック回帰分析

メタボロームスコア0点の者を対照群(オッズ比1)とした場合のメタボロームスコア1-6点についてのオッズ比を算出したその結果1点-6点でオッズ比はそれぞれ0.31,0.26,0.26,0.15,0.06,0.10となった。

メタボロームスコアをモデルに入れる前のc値(ROCのArea under the curveの大きさ)が0.714に対し、メタボロームスコアを投入することでc値が0.772であった。

以上より認知機能変化に關与する多数のメタボロームがあることを觀察した。機械的に高相関のメタボロームを除外することで6つのメタボロームに集約したうえでそれぞれ中央値以上・未満でスコアをつけることでメタボロームスコアを作成した。その結果、メタボロームスコアが高い者で認知機能の低下が小さいことが明らかとなった。特にスコア0点のものは顕著なMMSE低下が觀察されている。この結果はロジスティック回帰を用いても同様の傾向であった。

現在、高相関の代謝物質同士の選択には比較的機械的な選定を行ったがより適切なメタボローム選定方法についてより検討が必要である。

一方で、既存の危険因子(性・年齢・ベースラインのMMSEなど)を用いたモデルに対し、メタボロームスコアを投入したモデルではc値が大幅に上昇しており(0.714⇒0.772)、メタボローム情報を活用することで認知機能低下者を鋭敏に予測できる可能性が示された。

今後、これらの結果の妥当性・再現性を検証していく必要がある。

東北メディカル・メガバンク機構の血液データについても biocrates を用いたメタボローム情報を450名分測定している。この測定の数年後のMMSE情報も取得しており、今後検討を深めていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	瀧 靖之 (Taki Yasuyuki) (10375115)	東北大学・スマート・エイジング学際重点研究センター・教授 (11301)	
研究分担者	荒井 秀典 (Arai Hidenori) (60232021)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・理事長 (83903)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関