

2024 年 7 月 12 日

国立大学法人東北大学

血液中の代謝物組成と認知機能低下との関連**～アミノ酸の保有は認知機能高値、
ケトン体は認知機能低値と関連～****【発表のポイント】**

- 東北メディカル・メガバンク計画^(注 1)のコホート参加者、約 3,000 人における血液中の代謝物^(注 2)パターンと認知機能との関連を検討しました。
- その結果、ロイシン、イソロイシンなどの必須アミノ酸^(注 2)を含むパターンや、グルタミン、セリンなどの非必須アミノ酸^(注 2)を含むパターンを相対的に多く有しているグループでは、認知機能が低下している者の割合が低く、アセトンなどのケトン体^(注 3)を含むパターンを相対的に多く有しているグループは認知機能が低下している者の割合が高くなっていました。
- 代謝物と認知機能の関連(相関関係)が示されたことから、将来的には血液検査による認知機能低下の早期発見や予防に有用となると期待されます。

【概要】

欧米等で行われた先行研究から、代謝物の組成と認知機能との関連が示唆されており、血液中の代謝物は認知機能低下の予測因子となりうることが報告されています。しかし、アジアにおいて数千人規模を対象とした研究はありませんでした。

東北大学東北メディカル・メガバンク機構(ToMMo)では、数万人の血漿中のメタボローム解析^(注 4)を実施しています。ToMMo の小柴生造教授、寶澤篤教授、東北大学・学際科学フロンティア研究所木内桜助教らを中心とする研究グループは、この解析結果のうち 60 歳以上の高齢者を対象に、代謝物の主成分解析^(注 5)の結果と認知機能との関連を調べました。その結果、ロイシン、イソロイシンなどの必須アミノ酸を含むパターン、もしくはグルタミン、セリンなどの非必須アミノ酸を含むパターンを相対的に多く有しているグループでは、認知機能が低下している者の割合が低く、一方アセトンなどのケトン体を含むパターンを相対的に多く有しているグループでは認知機能が低下している者の割合が高いことが明らかとなりました。

本研究の結果は、横断研究^(注 6)のため相関関係のみで因果関係は不明ですが、バランスのとれた食事によって必須アミノ酸レベルを維持することの重要性や、代謝物のモニタリングが認知機能低下予防に有用である可能性を示しています。

本研究成果は 2024 年 7 月 6 日に、日本疫学会誌 Journal of Epidemiology にてオンライン公開されました。

【詳細な説明】

研究の背景

認知症は要介護状態となる主な原因の一つであり、その対策は喫緊の課題です。欧米等で行われた先行研究では、血漿中の代謝物と認知機能低下との関連が示唆されており、代謝物は認知機能低下の予測因子となりうることを示されています。しかしながら肥満率や食生活が異なるため、代謝物の組成は欧米人とアジア人とでは異なる可能性があり、アジア人を対象とした研究が望まれていましたが、研究例はこれまでほとんどありませんでした。

今回の取り組み

本研究は、ToMMo が 2013 年から 2016 年にかけて実施した地域住民を対象としたコホート調査のうち、宮城県在住の 60 歳以上のデータを用いた横断研究です。

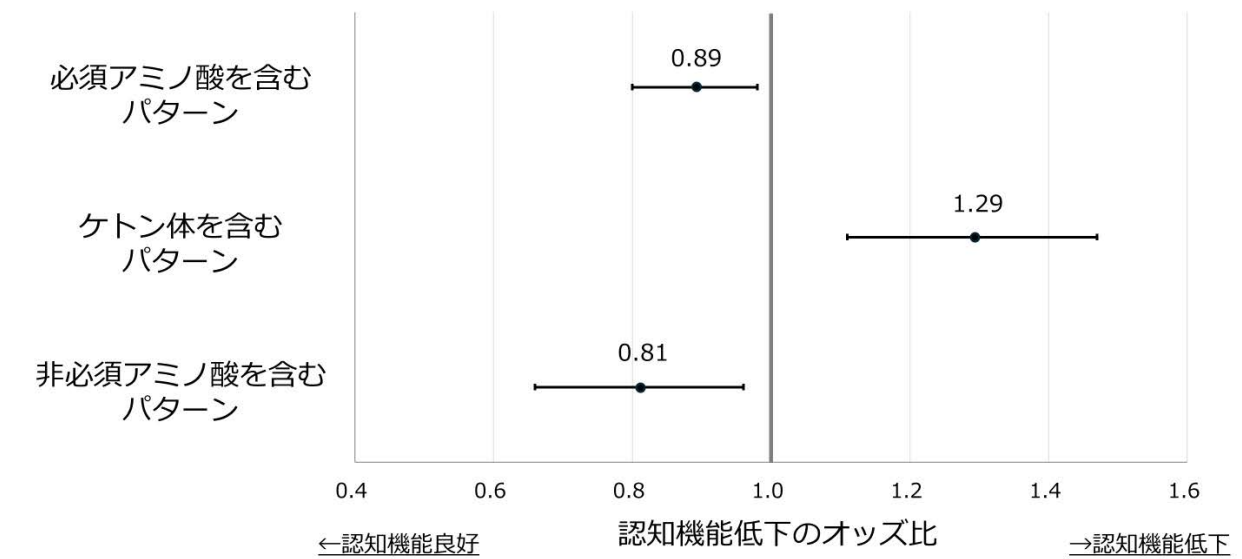
43 種類の代謝物を説明変数^(注 7)として、代謝物に対しデータの特徴をまとめる解析手法を用い、パターンを特定しました。従属変数^(注 8)は、ミニメンタルステート検査^(注 9)で評価した認知機能低下(23 点以下)の有無としました。統計解析を用い、関連する要因の影響を除外し、代謝物のパターンごとの、パターンの得点 1 点あたりの認知機能低下のオッズ比(OR)と 95%信頼区間(CI)を算出しました。

合計 2,940 人の参加者(男性:49.0%、平均年齢:67.6 歳)のうち、1.9%に認知機能低下がみられました。多変量解析^(注 10)の結果、必須アミノ酸を含むパターン(図 2 PC1)は、得点が高いほど認知機能低下者の割合が低く(OR = 0.89; 95%CI = 0.80-0.98)。ケトン体を含むパターン(図 2 PC2)は、得点が高いほど認知機能低下者の割合が高いことがわかりました(OR = 1.29; 95% CI = 1.11-1.51)。一方、非必須アミノ酸を含むパターン(図 2 PC3)は、得点が高いほど認知機能が低下者の割合が低いことがわかりました(OR = 0.81; 95%CI = 0.66-0.99)。

この結果は欧米の先行研究の結果を裏付けるものでした。

【詳細な研究方法の補足】

- ・代謝物の測定方法:核磁気共鳴分光法(NMR)
- ・パターンを特定した解析手法:主成分分析
- ・除外した影響:性別、年齢、教育歴、Body Mass Index、糖尿病、高血圧、身体活動(歩行時間)



データ: 東北メディカルメガバンク機構
 地域住民コホート調査
 対象: 60歳以上の高齢者(n=2,940)

図 1. 血漿中の代謝物パターンと認知機能低下との関連

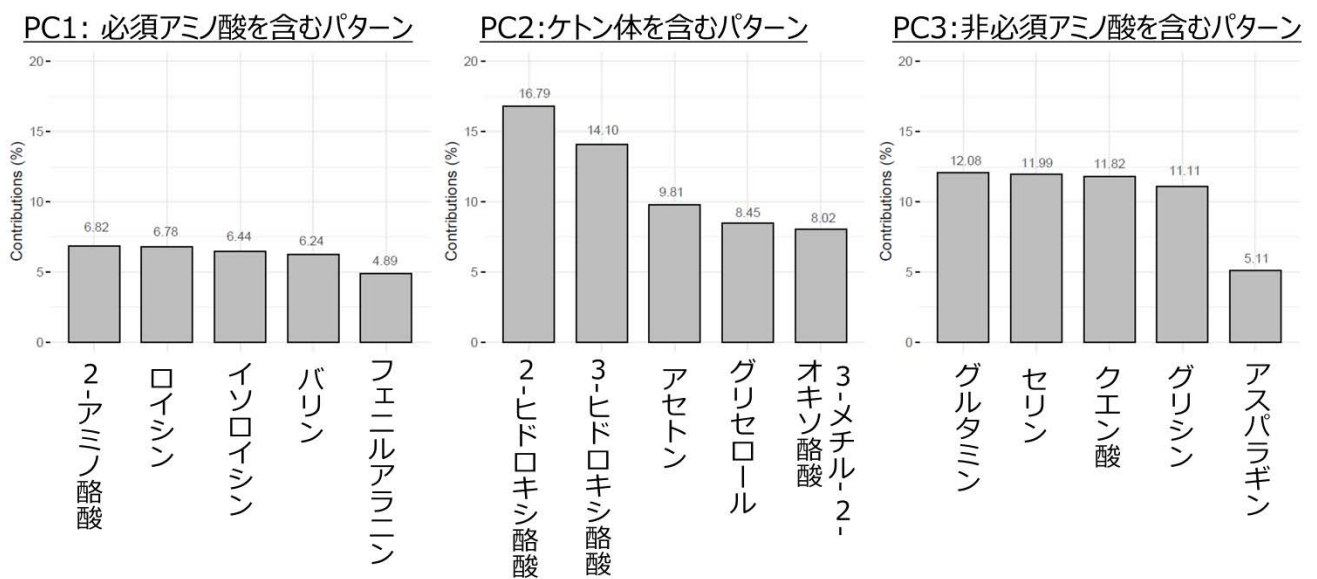


図 2. 主成分分析によるパターン特定の結果

表：主成分分析から特定したパターンの詳細

	平均値	標準偏差	最小値	第 1 四分位	中央値	第 3 四分位	最大値
必須アミノ酸を含むパターン (PC1)	0.00	3.35	-10.86	-2.30	-0.28	2.03	14.91
ケトン体を含むパターン (PC2)	0.00	2.11	-10.23	-1.21	0.20	1.51	5.08
非必須アミノ酸を含むパターン (PC3)	0.00	1.62	-5.63	-1.12	0.00	1.10	6.58

主成分分析は中心化（平均値を 0 に設定）、標準化（データのスケールを統一）して実施した。

今後の展開

本研究から血漿中の代謝物と認知機能の関連が示されました。本研究は横断研究のため、代謝物の特徴が認知機能の低下の原因なのか結果なのかは不明ですが、原因であるとすればバランスのとれた食事などから、必須アミノ酸を維持することが認知機能の維持に効果的である可能性が考えられます。

また今後長期の追跡調査により、ある時点の代謝物のデータがその後の認知機能変化を予測できる可能性について検討を行っていく予定です。将来的には代謝物を指標とした介入研究の実施も必要と考えられます。血液サンプルを用いた認知機能低下の予測は、侵襲性の低い認知機能評価ツールの開発に発展する可能性があります。

【謝辞】

本研究は文部科学省科学研究費補助金（JP19H03893, JP19H03861, JP22K20984）、の助成を受けて行われました。また、東北メディカル・メガバンク機構による健康調査は、文部科学省復興庁補助金、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）（JP21tm0124005、JP21tm0424601）などの助成を受けて実施されました。

【用語説明】

- 注1. 東北メディカル・メガバンク計画：日本最大規模の一般住民ゲノム・コホート調査を実施しており、次世代医療の実現に貢献するため、個人のゲノム情報に紐づく多様なデータから複合バイオバンクを構築し、長期追跡している。
- 注2. 必須アミノ酸・非必須アミノ酸：エネルギー産生栄養素の一つであるたんぱく質を構成する有機化合物。必須アミノ酸は生体内では合成できないため、たんぱく質として、食事から摂る必要がある。
- 注3. ケトン体：脂肪の合成や分解の過程で産生される、中間代謝産物のこと。
- 注4. メタボローム解析：生体内に含まれる代謝物（メタボライト）を網羅的に解析する方法。

- 注5. 主成分解析: データの特徴をまとめる解析手法の一つ。多くの変数(ここでは代謝物)をより少ない合成変数に要約できる。
- 注6. 横断研究: ある特定の集団に対して、ある一時点におけるデータを収集し、分析や検討をする研究デザイン。疾病とその要因の時間的な前後関係が不明なため、因果関係の推測が困難であり、相関関係を示すにとどまる。
- 注7. 説明変数: 現象(ここでは、認知機能低下)を説明すると考えられる変数。
- 注8. 従属変数: ある要因(ここでは、代謝物)によって影響された結果としてあらわれる変数のこと。目的変数ともいう。
- 注9. ミニメンタルステート検査: 認知機能を点数化し、客観的に認知機能レベルを把握する検査。
- 注10. 多変量解析: 要因と結果の両方の変数と関連がある可能性のあるものの影響を、回帰分析の中で取り除く手法。

【論文情報】

タイトル: A principal component analysis of metabolome and cognitive decline among Japanese older adults: cross-sectional analysis using Tohoku Medical Megabank Cohort Study

著者: 木内桜、寶澤 篤、中谷久美、小柴 生造、小坂健、竹内 研時、Upul Cooray、
麦倉 俊司、元池 育子、中谷 直樹、瀧 靖之

責任著者:

東北大学学際科学フロンティア研究所/

東北大学大学院歯学研究科国際歯科保健学分野

木内 桜

掲載誌: Journal of Epidemiology

DOI: 10.2188/jea.JE20240099

URL: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jea/advpub/0/advpub_JE20240099/article

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学学際科学フロンティア研究所

歯学研究科国際歯科保健学分野

助教 木内 桜 (きうち さくら)

Email : sakura.kiuchi.e2@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学東北メディカル・メガバンク機構

広報戦略室長 長神 風二 (ながみ ふうじ)

電話番号 : 022-717-7908

Email : tommo-pr@grp.tohoku.ac.jp