

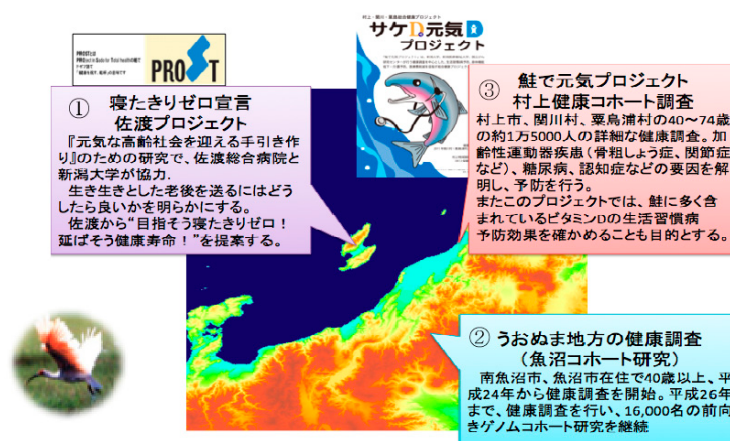
【目的】わが国の国民的な問題である自立障害、いわゆる“寝たきり”の原因疾患は、脳卒中 21%、認知症 15%、衰弱 13%、関節疾患 11%、骨折転倒 10%の順に多い（平成 22 年厚生労働省）。これらの骨・血管・神経等の病態は、糖尿病・循環器疾患・腎臓病などが基盤となることから、共通の多因子による発症・進展機序が作用しているが、未解明な点が多く効果的な介入が不可能である。そこで、臨床情報、生体試料の臓器横断的なオミックス解析を行い、加齢性変化の共通の分子基盤を同定する。加齢病態のリスク層別化、予防方法と治療戦略の創出を目指す。

【方法】著者らが今まで 10 年以上にわたり個別に構築してきたゲノム、および他の生体試料、ならびに臨床データからなる研究リソース（図 1）を活用し、加齢性変化を規定する共通の、あるいは地域・環境特異的な機能的異常を探索し同定する。観察期間における、認知症、大腿骨近位部骨折等の骨粗鬆症による脆弱性骨折、腎機能低下（血清クレアチニン上昇）、などの発症を明確に定義し、臨床表現型として明らかにし、糖尿病の有無および環境因子（食塩摂取量、運動習慣など）との関連を解析した。併行して著者らが保存してきた腎生検データベースと生体試料を使用して、IgA 腎症など主要な腎臓病の疾患発症のメカニズムを解析した。

【結果】佐渡島におけるすべての腎不全（血液透析）患者の認知機能を MMSE（mini-mental state examination）を用いて定量的に評価した。年齢、既知のリスク因子で補正した結果、血液透析患者は、病院に通院または入院している他の患者（非透析患者）に企画して約 2.5 倍認知症の発症リスクが高いことが判明した。また、透析導入時点で大腿骨近位部骨折のリスクは健常人の約 5 倍と著しく高いことが示された。大腿骨近位部骨折は生命予後に影響するばかりか、患者および家族の QOL を著しく損なうものであり、腎臓病患者の転倒予防、認知機能維持、ならびに骨代謝の恒常性維持が重要であることが明らかになった。腎臓病の新たな発症を抑制するうえで、生活習慣の修正が重要であることを前向き研究で定量的に証明した。

一方、主要な腎臓病の一つである IgA 腎症では、扁桃における細菌叢を解析しその結果を報告した。16s rRNA 解析による属レベルの分類では、小児扁桃肥大と明確に異なる細菌叢が存在することが明らかになったが、成人の習慣性扁桃炎との相異は検出されなかった。したがって、環境因子に対するホストの免疫学的応答の異常が発症を規定すると考えられる。そこでさらに腎生検標本のプロテオミクス解析、摘出扁桃や末梢血の遺伝子解析を行い、APRIL 遺伝子の関与が明らかとなった。

新潟大学におけるコホート（ゲノム、生体試料収集済み）



高齢化率35%（日本の都市部の30年後）で、地域特性の高い3つの地域でのコホート研究
村上「鮭で元気プロジェクト」、佐渡「寝たきりゼロプロジェクト」、魚沼コホート、包括的・多目的臨床疫学を進めている。