

14 初期フレイルのバイオマーカー探索	三浦 ゆり
---------------------	-------

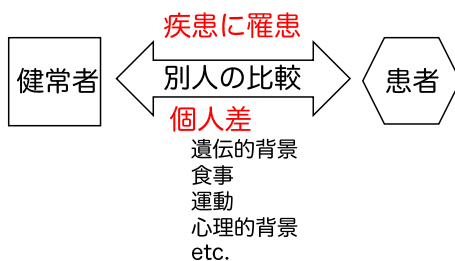
【目的】 フレイルは、サルコペニアとともに高齢者の QOL を低下させる大きな原因となっている。運動機能の低下を初期のうちに発見し速やかに介入を行うことは、高齢者が健康な生活をおくるための大きな目標であり、このため高い精度で判定できる診断マーカーの策定が求められている。ところがこれまで、プロテオミクスによる疾患バイオマーカー探索研究は、別人である「患者」と「健常者」を比較していたため個人差によるばらつきが大きく、疾患に起因する変化を見つけることが難しかった。そこで本研究では長期縦断コホートとプロテオミクス（タンパク質の網羅的解析）及びグライコミクス（糖鎖の網羅的解析）を組み合わせ、個人ごとに「健常時」と「運動機能低下時」の比較を行い、フレイルを初期の段階で発見する診断指標を開発することを目的とする。

【方法】 解析対象者は、長期縦断コホート SONIC（Septuagenarians、Octogenarians、Nonagenarians Investigation with Centenarians）の参加者から抽出した。SONIC は、3 年ごと、20 年間の予定で行われる大規模長期縦断研究である。今回は、初回調査時（1 wave）の年齢が 70 歳（1,000 名）を対象とし、運動機能調査のデータをもとに、3 年後（2 wave）及び 6 年後（3 wave）の追跡調査において、継続的に一定以上、握力が低下したグループを「低下群」、握力が維持された群を「安定群」として抽出した。解析対象者の 1 wave と 3 wave の血漿について、蛍光標識二次元ディファレンスゲル電気泳動法（2D-DIGE）を用いてプロテオーム解析を行った。得られた二次元電気泳動画像を解析し、同一対象者ごとに 1 wave と 3 wave の画像を比較し、スポットの発現量（相対蛍光強度）が 1 wave に比べて 1.5 倍以上変化し、かつ分散分析により有意な変化 ($p < 0.05$) を示したスポットを、発現の変動したスポットとして抽出し、タンパク質の同定を行った。

【結果】 SONIC 調査に 3 回連続して参加した 70 代、488 人の中から、握力低下群として 23 人（男性 9 人、女性 14 人）、安定群として 23 人（男性 9 人、女性 14 人）を抽出した。2D-DIGE を行った結果、低下群において握力低下前（1 wave）に比べて低下後（3 wave）に発現が増加したスポットが 11、低下したスポットが 24 あった。これらをバイオマーカー候補スポットとした。これらのスポットのタンパク質を同定したところ、プロテアーゼインヒビターなどが増加し、ヘモグロビン結合タンパク質などが減少することが明らかになった。しかし、同じタンパク質と同定されるスポットのうち、特定のスポットだけがバイオマーカー候補となっている場合もあり、翻訳後修飾、即ち糖鎖修飾を含めて解析する必要性が示唆された。

バイオマーカー探索研究において長期縦断コホートを用いる利点

(a) これまでのバイオマーカー探索



(b) 長期縦断コホート

