

2025年4月24日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

超高齢期における認知機能低下とアルツハイマー病で異なる認知特性を発見 —大規模な百寿者の全ゲノム関連解析でわかった分子メカニズムの違い—

慶應義塾大学医学部内科学教室（神経）の西本祥仁専任講師、同百寿総合研究センターの新井康通教授、同大学再生医療リサーチセンターの岡野栄之教授、新潟大学脳研究所の池内健教授らの研究チームは、百寿者を対象とした共同研究によって、加齢にともなう認知機能低下とアルツハイマー病との臨床学的な相違点を明らかにしました。さらにアルツハイマー病でアミロイド蓄積に関連するアポE遺伝子が主要なリスクとして知られていた事に対して、加齢にともなう認知機能低下ではシナプス（神経細胞同士のつながり）の維持に関わる遺伝子が関連していることを発見しました。

日本は世界に先がけて超高齢社会を迎えています。中でも認知症の患者をどのようにサポートしていくか、治療と介護の観点から社会で取り組むべき大きな課題となっています。長寿大国日本には9万人を超える100歳以上の方（百寿者）がおられ、健康長寿のヒントを我々に教えてくれています。慶應義塾大学医学部百寿総合研究センターでは30年以上にわたって百寿者研究を継続しており、世界でも注目されています。

百寿者の方にももの忘れはありますが、重度のアルツハイマー病になる割合が少ないこと、アルツハイマー病の危険因子であるアポE遺伝子4型を持つ割合も少ないことが、同センターの研究によっても明らかにされていきました。本研究はこれまでに訪問調査にご参加いただいた1,017名の百寿者の中で、認知機能の詳細な評価と全ゲノムの遺伝子解析に協力して下さった638名を対象として、認知機能の特性を詳しく調査し、391名のアルツハイマー病患者と認知機能の特性を比較しました。その結果、アルツハイマー病の患者が苦手とするMMSE（ミニメンタルステート検査）での「3段階指示の実行機能」が、百寿者では保たれていることを発見しました。さらに、ゲノムワイド関連解析により、この百寿者の認知機能の特性には、シナプスの維持にとって重要なPTPRT（protein tyrosine phosphatase receptor T）遺伝子が関わっていることを明らかにしました。

今回の研究成果は、MMSEを日常的に用いる認知症の臨床現場で、アルツハイマー病と加齢にともなう認知機能低下を見分ける新たな手法として活用され、超高齢社会の健康長寿に寄与することが期待されます。また加齢にともなう認知機能低下の病態の解明につながることも期待されます。本研究成果は2025年4月15日（米国東部時間）に米国国立老化研究所（NIA）の公式誌である *Alzheimer's & Dementia* 誌に掲載されました。

1. 研究の背景と概要

全世界で認知症の患者数は 2050 年までに 1 億 5 千万人を超えると推測されています。なかでもアルツハイマー病は認知症の代表的疾患として知られており、近年は新たな治療法の出現とともに認知症診療の姿も大きく変わりつつあります。アルツハイマー病ではアミロイドベータ (β) が重なり合って脳の神経細胞のまわりに溜まることで細胞死を引き起こしており、遺伝学的にアポ E 遺伝子の型がアルツハイマー病になる確率に強く影響することも知られています。

また一方で、この数十年で世界の平均寿命は延び続けており、22 世紀には 100 歳以上の方（百寿者）が世界で 2,500 万人以上になると予測されています。加齢（エイジング）は認知機能低下の最も重要な危険因子であり、百寿者も例外ではありません。世界中の 4,427 人の約 100 歳の方を対象とした調査では、男性の 58%、女性の 65%が認知機能に何らかの障害を有していましたが、重度の認知機能障害に分類される方は百寿者では 4 分の 1 にとどまります。これまでの報告から百寿者の脳内ではアミロイド β が蓄積しにくい、つまりアルツハイマー病になりにくい体質の方が 100 歳に到達しやすいことが示されてきました。

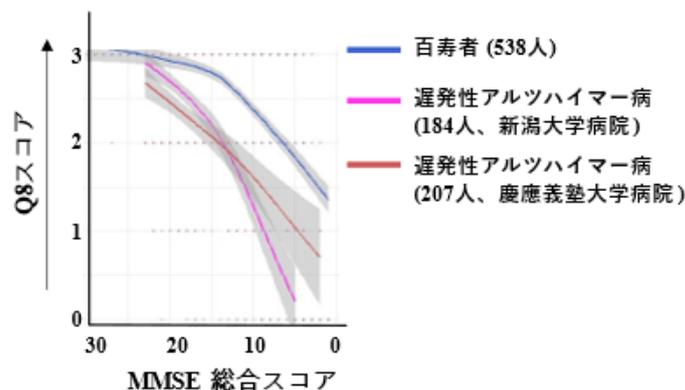
そのため百寿者の認知機能の研究は、アルツハイマー病をはじめとした認知症への抵抗性（レジリエンス）のメカニズム解明の鍵を握る研究として世界で注目されてきましたが、そこには大きな壁がありました。もともと百寿者の母数が少ないこと（健康長寿の日本人でも総人口 1,600 人に 1 人の割合）、病院や研究施設に集まって認知機能テストや頭部 MRI などの画像検査を受けて頂くことが体力的に難しいこと、などの問題があったのです。

2. 研究の成果と今後の展望

今回、本研究では、1,017 名の百寿者の方に訪問調査を繰り返す中でご協力頂き、そのうち研究条件を満たした 638 名の百寿者の認知機能を検討しました。この中には、105~109 歳の方が 366 名、110 歳以上のスーパーセンテナリアンと称される方も 24 名含まれます。これは過去の世界中の研究に類をみない超高齢者を対象とした大規模研究でした。また、百寿者とアルツハイマー病患者との間で認知機能を臨床学的に比較し、遺伝学的に解析した初めての研究でもありました。

認知機能を詳細に解析した結果、加齢にともなう認知機能低下は、臨床症状においても、遺伝学的見地においてもアルツハイマー病とは異なっていることが明らかになりました。とくにアルツハイマー病で苦手とされる項目の 1 つ「口頭での 3 段階指示の遂行 (Q8)」の能力が百寿者では維持されやすいことが、臨床的な特徴として示されました (図 1)。Q8 はもの忘れ外来で汎用されている MMSE (ミニメンタルステート検査) というテストの中で簡易に判断できるポイントです。これらの知見は、今後の認知症外来の現場で、アルツハイマー病と加齢にともなう認知機能低下を見分ける手段の 1 つとして活用されることが期待されます。

さらに今回の研究では全ゲノム解析技術を用いることで、百寿者における Q8 の能力維持が、どのような遺伝情報に関わっているのかを解析しました。その結果、百寿者の Q8 の能力維持には、神経間の情報伝達を行う「シナプス」といわれる部分を調整する分子の遺伝情報が関わっていることが明らかとなり、アルツハイマー病とは独立した分子メカニズムが加齢にともなう認知機能低下に関わっている可能性が示されました。今回の発見が、加齢にともなう認知機能低下をくい止めたり、予防したりするための治療に将来的につながることも期待されます。



アルツハイマー病患者でQ8スコアが低下していくのに対し、百寿者ではQ8スコアが後期まで保たれる（灰色：95%信頼区間）。
 Q8: 右手にこの紙を持ってください、それを半分に折りたたんでください、それを床に置いてくださいという一連の指示に従えるかをみる検査。
 MMSE(ミニメンタルステート検査)の中の1項目。

<図1>百寿者における口頭での3段階指示の遂行(Q8)の能力の維持

3. 特記事項

本研究は、厚生労働省 長寿科学総合研究事業、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 医療研究開発革新基盤創成事業「産医連携拠点による新たな認知症の創薬標的創出」、臨床ゲノム情報統合データベース整備事業「認知症臨床ゲノム情報データベース構築に関する開発研究」、認知症研究開発事業、長寿・障害総合研究事業「網羅的ゲノム解析とインフォマティクス統合解析による認知症の新規病態解析」、認知症研究開発事業「認知症疾患コホートを活用したゲノム統合解析による認知症層別化と脳内病態メカニズムの解明」、医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業「Biological signatures of cardiovascular, musculoskeletal and cognitive ageing in the very old (心血管系、骨格筋系、および認知機能の老化に関わる分子バイオマーカーの国際共同開発)」、JSPS 科研費 JP15KT0009, JP18H03055, JP20K20409, JP20K07792, JP21K07281, JP23H03337、国立研究開発法人 科学技術振興機構 (JST) リサーチコンプレックス事業 (JP15667051)、地方独立行政法人 神奈川県立産業技術総合研究所 (KISTEC)、慶應グローバルリサーチインスティテュート (KGRI) の支援によって行われました。

4. 論文

英文タイトル : Distinct patterns of cognitive traits in extreme old age and Alzheimer's disease

タイトル和訳 : 超高齢者とアルツハイマー病における認知特性の相違について

著者名 : 西本祥仁、佐々木貴史、阿部由紀子、原 範和、宮下哲典、小西海香、江口洋子、伊東大介、広瀬信義、三村 将、J-ADNI 研究グループ、池内 健、岡野栄之、新井康通

掲載誌 : *Alzheimer's & Dementia* (オンライン版)

DOI : 10.1002/alz.70155

【用語解説】

- (注 1) アルツハイマー病: 最も代表的な認知症疾患です。アルツハイマー病の患者の脳では、アミロイドβという物質が蓄積することが知られており、2023年12月からレカネマブ、2024年11月からドナネマブというアミロイドβの蓄積を軽減するための治療薬が使われ始めました。
- (注 2) 百寿者 (センテナリアン) : 100歳以上の方を百寿者と呼びます。とくに105歳以上の方はセミスーパースentenaリアン (百寿者の12人に1人)、110歳以上の方はスーパーセンテナリアン (百寿者の550人に1人) と呼ばれます。単に長生きされているというだけでなく、多くのスーパーセンテナリアンは100歳時点でも自立した生活を営まれていた方がほとんどです。2024年12月時点での国勢調査報告では、100歳以上の方は我が国で約9万人 (うち女性は7万9千人) おられます。
- (注 3) MMSE (ミニメンタルステート検査) : もの忘れ外来でも最もよく用いられている認知機能レベルを測る検査の一つです。11項目30点満点で構成され、記憶力だけでなく、見当識や言語性認知、視覚・聴覚・読字による理解と実行能力、復唱、流暢性や計算能力、など複合的な認知項目の障害の概要を短時間に判断したいときに使います。
- (注 4) 全ゲノム解析: 遺伝子が存在する場所以外にも、その遺伝子を調節している周りの遺伝情報も含めて、1人1人のほぼすべての遺伝情報を解析する方法です。次世代シーケンサーが出現したあとも技術の進歩がめざましく、症状や病気の原因にかかわるゲノム上の異常を見つけたり、将来病気になる遺伝学的リスクを深く速く計算したりできるようになりました。
- (注 5) ゲノムワイド関連解析: 全ゲノムで得られた情報をもとに、特定の症状や体質の違いに関連する遺伝情報がどこにあるのか、統計学的に見つけ出す解析方法です。
- (注 6) シナプス: 神経がとなりの神経あるいは別の細胞に情報を伝えるための線維の末端に存在します。化学物質や電気の伝達によって次の細胞に信号を伝えており、シナプスが強まったり弱まったりすることが (可塑性をもつことが) 記憶や学習において重要であることが知られています。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 内科学教室 (神経)

慶應義塾大学病院 メモリークリニック

専任講師 西本 祥仁 (にしもと よしのり)

TEL : 03-5363-3788 FAX : 03-3353-1272

慶應義塾大学医学部 百寿総合研究センター

慶應義塾大学看護医療学部

教授 新井 康通 (あらい やすみち)

TEL : 03-3-5269-2468 FAX : 03-6709-9140

<https://www.keio-centenarian.com/>

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：飯塚・岸

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<https://www.med.keio.ac.jp>