

200821066A

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

アルツハイマー病の危険因子の解明と予防に関する  
大規模ゲノム疫学研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 清原 裕

平成21(2009)年3月

# 目 次

はじめに	1
<b>I. 総括研究報告</b>	
アルツハイマー病の危険因子の解明と予防に関する大規模ゲノム疫学研究	2
清原 裕 (九州大学大学院医学研究院環境医学分野 教授)	
<b>II. 分担研究報告</b>	
1. 地域住民における認知症有病率の時代的变化：久山町研究	8
清原 裕 (九州大学大学院医学研究院環境医学分野 教授)	
2. 地域住民における認知症の発症率と生存率，アルツハイマー病の 遺伝的危険因子の解明：久山町研究	14
神庭 重信 (九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野 教授)	
3. アルツハイマー病の危険因子と病理学的変化の定量的評価	20
岩城 徹 (九州大学大学院医学研究院神経病理分野 教授)	
4. アルツハイマー病の遺伝的危険因子の解明に関する研究	24
中別府 雄作 (九州大学生体防御医学研究所脳機能制御学分野 教授)	
5. APOE遺伝子多型の判定法に関する研究	26
久保 充明 (理化学研究所ゲノム医科学研究センター基盤技術開発 グループ グループディレクター)	
6. アルツハイマー病と他の認知症の栄養疫学調査・食事に関する研究	28
城田 知子 (中村学園大学 客員教授)	
7. 血清の脳由来神経栄養因子の血清BDNFのバイオマーカーとしての役割 とライフスタイル関連要因の検討：特に身体活動・運動との観点から	30
熊谷 秋三 (九州大学健康科学センター 教授)	
<b>III. 研究成果の刊行に関する一覧表</b>	37
<b>IV. 研究成果の刊行物・別刷</b>	40

## はじめに

わが国では、高齢化社会を迎えて、高齢人口の伸びに比例して認知症患者が急速に増加している。厚生労働省の推計では、その数は西暦2010年に約200万人となり、2025年頃には約310万人に達するとされる。このように増え続ける老年期認知症の予防、治療、介護を含めた総合的な対策を講じるには、基礎的研究によって認知症の成因を解明するとともに、疫学研究によって一般住民中の認知症の実態を把握し、その危険因子を明らかにすることが必要不可欠である。しかし、現在にところ、主な認知症病型であるアルツハイマー病（AD）の危険因子として確立されたものは年齢とアポリポ蛋白Eε4遺伝子多型（ApoEε4）のみである。また、脳血管性認知症（VD）の危険因子の検討もほとんど行われていない。一方、福岡県久山町では、1985年から65歳以上の高齢住民を対象に、世界で最も精度の高い認知症の疫学調査が進行中である。また、この町では2002年より生活習慣病のゲノム疫学研究が開始され、その基盤が整備されている。本研究の目的は、久山町における老年期認知症の疫学調査において、ADをはじめ認知症の有病率・発症率の時代的变化を明らかにし、危険因子・防御因子を包括的な健診成績の中より明らかにすることにある。そしてゲノムワイド研究およびマイクロアレイ解析によって、ADの遺伝的危険因子を特定することを目指している。さらに、以上の成果を踏まえ、食事・運動の面からの介入試験を行い、その予防手段の確立を図ることも大きな目標である。

本年度の研究成果により、地域住民におけるADおよびVDの有病率が高齢人口の伸びを越えて上昇傾向にあることや、認知症の正確な病型頻度および予後が明らかになった。そして、認知症のゲノム研究の基盤が整いつつある。今後、研究をさらに推し進め、高齢者全体における日常生活動作（ADL）および生活の質（QOL）に及ぼす認知症の影響を明らかにするとともに、運動、食事性因子、高血圧・糖尿病などの症候因子を含む包括的な健診を基盤とした追跡調査とわが国のトップレベルのゲノム解析によって、認知症の危険因子・防御因子を解明していく所存である。その成果によって認知症の予防手段が確立され、引いては国民の保健・医療・福祉の向上や高齢者医療費の削減につながることを期待したい。

研究代表者 清原 裕

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）  
アルツハイマー病の危険因子の解明と予防に関する大規模ゲノム疫学研究  
総括研究報告

研究代表者 清原 裕  
(九州大学大学院医学研究院環境医学分野・教授)

**研究要旨** 福岡県久山町で行われた4回の認知症の有病率調査をもとに、認知症の病型別有病率の時代的变化を検討した。対象は、1985年、1992年、1998年、2005年の高齢者調査を受けた65歳以上の久山住民で、各受診者数はそれぞれ887名（受診率95%）、1189名（97%）、1437名（99%）、1566名（92%）であった。全認知症の年齢調整後の有病率は、男女とも1985年から1992年にかけて一旦は低下したが、1992年から2005年にかけて再び急速に増加した。病型別にみると、アルツハイマー病（AD）の年齢調整後の有病率は1985年より時代とともに有意に増加した。一方、脳血管性認知症（VD）およびその他の認知症の有病率は男女とも一旦は減少したが2005年には再び増加する傾向にあった。

1988年の認知症調査受診者のうち認知症のない828名を17年間追跡し、追跡期間中に発症した認知症275例について、臨床・神経病理学的検討を行なって病型を再評価し、病型別認知症の発症率と生命予後を明らかにした。その結果、病型別認知症の発症率はADが最も高く、次いでVD、混合型認知症、レビー小体型認知症、その他の認知症の順であった。

65-89歳の認知症例の生存率は、性・年齢を対応させた非認知症対照例に比べ有意に低かった。一方、認知症の病型別にみた生存率に有意差はなかった。

1985年の認知症調査と1988年の久山町の循環器健診を受けた165名の連続剖検について、耐糖能異常とADの病理学的変化との関連について検討すると、耐糖能異常が老人斑の形成に関与している可能性が示された。

APOE遺伝子多型は、これまでに報告されたアルツハイマー病の遺伝要因のうち、唯一多くの研究で再現性を持って認められる強力な遺伝的危険因子である。APOE2/E3/E4を判定するAPOE遺伝子上の2つのSNPについて、インベーター法を応用したSNP判定法を開発した。本法は、剖検サンプルなどの高度に分解されたDNA試料においてもSNPの判定が可能であり、久山町研究における蓄積されたサンプルにも応用可能である。

マイクロアレイ解析により、認知症に関連する遺伝子群を同定する目的で、久山町の剖検脳からマイクロアレイ解析に適したRNAサンプルを調製する方法と保存法を確立した。

認知機能のバイオマーカーとしての脳由来神経栄養因子（BDNF）と身体活動との関連性を、女性16名で一過性の運動（疲労困憊運動と低・中運動強度での30分間運動）負荷試験の前後で測定した。疲労困憊および中等度の負荷では、非運動者、競技者ともに運動直後に有意に増加したが、運動終了後は減少した。低強度の負荷では変化はなかった。

2002年、2007年の健診において実施した自記式食事歴調査法（DHQ）による栄養・食事調査の成績からAD発症に関わる食事性因子を検討した。

## 研究分担者

神庭 重信	(九州大学大学院医学研究院 精神病態医学分野・教授)
岩城 徹	(九州大学大学院医学研究院 神経病理学分野・教授)
中別府雄作	(九州大学生体防御医学研究 所脳機能制御学分野・教 授)
久保 充明	(理化学研究所ゲノム医科学 研究センター基盤技術開発 グループ・グループディレ クター)
城田 知子	(中村学園大学・客員教授)
熊谷 秋三	(九州大学健康科学センター ・教授)

### A. 研究目的

わが国では、高齢者人口が急速に増加し、高齢者の精神疾患として最も頻度の高い認知症が大きな医療・社会問題となっている。認知症の予防対策を講じるには、地域住民中の認知症の実態を把握し、その危険因子を明らかにする必要がある。福岡県久山町で、1985年から65歳以上の高齢住民を対象に認知症の疫学調査が現在も進行している。本研究では、老年期認知症の疫学調査において、アルツハイマー病をはじめ認知症の有病率・発症率の時代的变化を明らかにし、危険因子・防御因子を包括的な健診成績の中より明らかにする。そしてゲノムワイド研究およびマイクロアレイ解析によってアルツハイマー病の遺伝的危険因子を特定する。さらに、以上の結果を踏まえ、食事・運動の面からの介入試験を行い、その予防手段の確立を図る。

### B. 研究方法

久山町では、1985年、1992年、1998年、2005年に65歳以上の住民を対象に認知症調査を行っている。各調査の受診者数はそれぞれ887名(受診率95%)、1189名(97%)、1437名(99%)、1566名(92%)で精神心理検査を行い(長谷川式簡易知能スケール(HDS)、改訂版HDS、Mini-mental state examinationのいずれか)、認知症が疑われた症例に対し医師が神経・理学的検査と、家族・医療機関からの詳細な病歴の聴取を基にその病型の診断を行ない、アルツハイマー病(AD)、脳血管性認知症(VD)、その他の認知症(OT)に分類し認知症の病型別の有病率の時代的变化を検討した。(清原)

1988年の認知症調査受診者887名より認知症59名を除いた828名を17年間追跡し(追跡率100%)、追跡期間中に発症した認知症275例に対し臨床ならびに神経病理学的検討を行なった。認知症275例中、164例(59.6%)の脳を病理学的に調べ、251名(91.2%)に神経画像検査を行った。認知症はAD、VD、レビー小体型認知症(DLB)、混合型認知症、その他の認知症に分類した。この精度の高い認知症の病型診断を用いて認知症の発症率と生命予後を検討した(神庭、岩城)。

1998年10月1日～2003年3月31日の期間に死亡した久山町住民290名のうち、九州大学で解剖した連続剖検は211例であった。そのうち、1988年の健診を受診した165名の剖検脳データベースよりパラフィン切片を用いて、平野銀染色及びタウ抗体免疫染色を行い、ADによる病理学的変化である老人斑と神経原線維変化の頻度を分類し、

1988年の健診データの耐糖能異常との関係を検討した。(岩城)

患者対照研究を用いたゲノムワイド研究には、AD患者群および対照群(正常群)の血液サンプルが必要である。2008年度より九州大学病院精神科および31の関連施設・病院の連携を構築し、ADのゲノム解析のための血液サンプル収集を開始した。患者群に対する対照群は久山町の認知症のない65歳以上の一般住民の血液サンプル使用する予定である。(神庭)

久山町では過去50年間にわたる連続剖検例(剖検率約80%)のパラフィン包埋組織ブロックがあり、ブロックよりDNAの抽出は可能である。この剖検検体のブロックより認知症の危険因子となりうる遺伝子多形が測定できれば、認知症に与える遺伝子影響を1985年からの追跡集団でより精度が高く検討できる。しかし、剖検組織においては、ホルマリンや長期保管等の影響によりDNAが高度に分解し断片化し通常のSNP判定法ではAPOE遺伝子多型の測定は困難が伴う。今回、複数のプライマーを用いてサイズの短いPCR産物を作り、その後PCR産物を希釈シインベーター法を実施しAPOE多型の判定の可能性を検討した。(久保)

2008年よりマイクロアレイ解析により、認知症の発症・進展に関連する遺伝子群を同定する目的で、久山町の剖検脳からマイクロアレイ解析に適した検体の保存を行っている。(岩城、中別府) 久山町剖検例をより採取するマイクロアレイに必要なRNAサンプルは、剖検までの死後時間や死亡時の状態が均一でないため、RNAの品質がマイクロアレイ解析に影響を及ぼす可能性がある。そこで死後時間と検体保存までの室

温の影響をマウスの組織を用いて検討した。(中別府)

運動と栄養の面からADの介入試験の準備を行うにあたって、これまでの研究成果や久山町における疫学調査を踏まえて、介入試験のプログラムを検討する必要がある。うつ病や認知機能に関与するマーカーである脳由来神経栄養因子BDNF(brain-derived neurotrophic factor)を、健康な20歳代の女性16名(非運動者8名、競技者8名)を対象に運動前後で測定した。測定は、多段階の運動負荷試験を疲労困憊まで行う負荷をオールアウトとしその最大酸素摂取量(VO<sub>2</sub>max)を求めた。また、オールアウトの負荷で求めた最大酸素摂取量の60%の負荷を中等度、40%の負荷を低強度とした。各負荷での血中BDNFの変化をみた。(熊谷) 久山町における2002年、2007年(一部、2008年)に実施した住民健診時に自記式食事歴法質問票(DHQ)を用いて食習慣の調査を実施した。記入内容の確認と記入の援助を管理栄養士や調査の訓練を受けた学生が全員を面接のうえフードモデル等を用いて行った。栄養素等摂取量の計算は、五訂日本食品標準成分表を用いた。(城田)(倫理面への配慮)

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」「臨床研究に関する倫理指針」「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づき研究計画書を作成し、九州大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた。研究者は、対象者の個人情報の漏洩を防ぐうえで細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

### C. 研究結果

久山町における疫学研究では、全認知症の年齢調整後の有病率は、男女とも1985年から1992年にかけて一旦は低下したが、1992年から2005年にかけて再び急速に増加した。病型別有病率をみると、ADの有病率は1985年より時代とともに有意に増加した。一方VDおよびOTでは男女とも一旦は減少したが再び増加する傾向にあった。この有病率の変遷の傾向は、ADでは75歳以上、VDでは80歳以上の高齢者側に認められた。(清原)

全認知症、AD、VD、DLB、混合型認知症、その他の認知症の発症率(対1,000人年)は、それぞれ32.3(n=275)、14.6(124)、9.5(81)、1.4(12)、3.8(33)、3.1(16)であった。AD、混合型認知症、その他の認知症の発症率は加齢とともに上昇し、特に85歳以上でその傾向が強かった。65-89歳の認知症例の生存率は、性・年齢を対応させた非認知症対照例に比べ有意に低かった。認知症の病型別で見ると、10年生存率に有意な差は認めなかった。さらに2008年度より九州大学病院精神科および31の関連施設・病院の連携を構築し、ADのゲノム解析のための血液サンプル収集を開始した。(神庭、岩城)

久山連続剖検例165例のうち、IGTは71例(43%) (うちDMは28例(17%))であった。IGT(impaired glucose tolerance)の有無と老人斑の程度、食前インスリンと老人斑の程度、食後血糖と老人斑の程度、HOMA-R指数と老人斑の程度に、有意ではないが軽度の相関を認めた。食後2時間のインスリン値と老人斑の程度に有意な相関(RR 1.55, p=0.029)が認められた。その他の生活習慣関連因子では、コレステロール、LDL-Cと老人斑の程度に、有意ではないが軽

度の相関を認めた。(岩城)

ゲノム研究では、APOE遺伝子のE2/E3/E4は2SNP(rs429358, rs7412)により周辺配列を考慮し、可能な限りサイズの小さいPCR産物が得られるプライマーを設計した。このプライマーセットを用いてPCRを実施したところ、目的のサイズのPCR産物が得られた。このPCR産物を用いてインベーター反応を実施したところ、2SNPともに明瞭なクラスターを示しており、容易にSNPの判定が可能であった。(久保)

マウスを用いた実験により、RNA抽出法および、その保存方法を確立し、RNAの定量と品質検定を行った。また、死後24時間まで4度に保存された脳組織から調製したRNAの品質は新鮮脳からのものと同等であったが、48時間後には28S/18S比が2以下となりRNAの分解が認められた。また、十研に用いるマイクロアレイGene1.0 ST アレイで十分なアノテーションが得られた。

(中別府)

血清BDNFと身体活動との関連性を、女性において検討を行ったところ、オールアウトおよび中等度の負荷では、非運動者、競技者ともに運動直後に有意に増加したが、運動終了後は減少した。しかし、低強度の負荷ではいずれの群でも血清BDNF水準は変化しなかった。(熊谷)

栄養と運動の介入研究を行うにあたり、認知機能低下に関わる感度の良い調査項目の精選を行ったところ、ADの予防に重要と考えられる食事性因子として、野菜・果物、魚介類のn-3系多価不飽和脂肪酸の報告が多く、脂質・糖の摂取過剰がADの発症と関連があるとする報告も散見された。これらの因子は久山町の栄養調査でも検討可能で

あった。(城田)

#### D. 考察

65歳以上の住民を対象に久山町で1985年、1992年、1998年、2005年に行われた認知症の疫学調査で、認知症の有病率は1985年から1988年にかけて一旦は減少していたが、2005年には再び増加傾向にあることが明らかにされた。その原因としてADの有病率が時代とともに増加しVDの有病率も2005年には増加傾向に転じていることがあげられた。

(清原) 久山町の認知症を剖検所見も加え精度高くその病型を検討すると、AD、VD、DLB、混合型認知症、その他の認知症の順で発症率は高く、混合型も含めADまたはVDの関与する認知症は227例(82.5%)であった。以上より、近年における認知症の増加には、ADとVDが強く関与していると考えられる。一旦発症した認知症患者の生存率は、認知症のタイプと関係なく正常者と比べ有意に低く、認知症の予防は急務の課題といえる。(神庭、岩城)

認知症の増加傾向の原因として耐糖能異常の台頭が考えられている。15年にわたる久山町の追跡調査でも、耐糖能異常はADとVD共通の危険因子であり、耐糖能異常の有病率も1988年から2002年にかけて、男性で40%から60%へ、女性で30%から40%へ増加している。耐糖能異常とADの関係を、久山町の連続剖検例で検討すると、AD発症者の脳に多くみられる老人斑空間的広がりとうとIGTとの間には正の相関が見られた。(岩城) これらのことは、認知症の予防には耐糖能異常の是正が重要であることを示している。

環境因子からみた認知症の危険因子の

なかで、耐糖能異常が問題点として浮かび上がってきた。しかし、AD発症には遺伝的側面も深く関与している。とりわけ、APOE遺伝子多形は、ADの危険因子として確立されている。久山町研究では1965年より剖検を行い2009年までに延べ約2000例の剖検を行ってきた。検体はホルマリン固定後パラフィン包埋ブロックとして保存されている。今回、高度に分解し断片化されたDNAよりAPOE遺伝子多形がインベーター法で測定可能であることが判明した。(久保) これにより、ホルマリン固定後の検体剖検例においてもAPOE遺伝子多形の測定が可能となり、剖検例の認知症をさらに詳しく検討できるようになった。今後、ADのゲノムワイド研究とともに遺伝子研究の重要な柱となる。

2008年よりマイクロアレイ解析に必要な脳の検体の収集を行っている。剖検までの遺体の保存状況(温度や解剖までの時間など)は症例により異なるため、中には、マイクロアレイ解析に適さない検体も含まれる可能性がある。今回の動物実験で4℃24時間以内の検体であれば解析可能であることが示された。(中別府) 今後は、剖検検体において検討を続ける予定である。

ADとVDの発症に影響に影響を与える耐糖能異常を是正するには、栄養指導と運動療法が大きな柱となる。栄養とAD発症の関連因子をみると、その多くは耐糖能異常とも関連している。(城田) 今後、久山町における栄養と運動のデータをさらに解析して、認知症の予防に重要な因子を検討し、その結果を介入試験へと応用する必要性がある。



#### E. 結論

久山町における疫学調査では、1998年から2005年にかけて認知症は増加している。特に75歳以上の高齢者においてADの増加は著しくみられた。その原因を疫学的、病理学的に検討すると、耐糖能異常が増加の原因と考えられた。今後、耐糖能異常をはじめとするADの危険因子を遺伝的側面からの検討も加え、介入試験による予防の可能性を検討する必要がある。

#### F. 健康危険情報

認知症とりわけADの頻度は増加傾向にある。(清原)

認知症の発症率は比較的高く、認知症を発症すると死亡のリスクが高まる。(神庭、岩城)

認知症の危険因子である耐糖能異常の予防が重要である。(清原)

#### H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）  
アルツハイマー病の危険因子の解明と予防に関する大規模ゲノム疫学研究  
分担研究報告

地域住民における認知症有病率の時代的变化：久山町研究

分担研究者 清原 裕  
(九州大学大学院医学研究院 環境医学分野・教授)

**研究要旨** 福岡県久山町で行われた4回の認知症の有病率調査をもとに、認知症の病型別有病率とその時代的变化を明らかにした。対象は、1985年、1992年、1998年、2005年の高齢者調査を受けた65歳以上の久山住民で、各受診者数はそれぞれ887名（受診率95%）、1189名（97%）、1437名（99%）、1566名（92%）であった。長谷川式簡易知能スケール(HDS)、改訂版HDS、Mini-mental state examinationのいずれかでスクリーニングを行い、認知症が疑われた症例に対し神経・理学的検査と、家族・医療機関からの詳細な病歴の聴取後に、認知症とその病型の診断を行った。認知症の診断基準は、1985年はDSMIIIを、他の調査年度はDSMIII-Rを用いた。また、病型診断には柄沢らの臨床診断基準を用い、アルツハイマー病(AD)、脳血管性認知症(VD)、その他の認知症(OT)に分類した。分類の際Hachinskiの虚血スコアも参考にした。全認知症の年齢調整後の有病率は、男女とも1985年から1992年にかけて一旦は低下したが、1992年から2005年にかけて再び急速に増加した。病型別有病率をみると、ADの有病率は1985年より時代とともに有意に増加した。一方VDおよびOTでは男女とも一旦は減少したが再び増加する傾向にあった。この有病率の変遷傾向は、ADでは75歳以上、VDでは80歳以上の高齢者側に認められた。

**A. 研究目的**

認知症患者を正確に把握し、その有病率の時代的变化を検討することは、老年期認知症の予防戦略を立てる上で有用である。そこで、福岡県久山町で行われた認知症の有病率調査の成績より、一般住民における老年期認知症の有病率の時代的变化を検討した。

**B. 研究方法**

対象は、1985年、1992年、1998年、2005年に行われた認知症の有病率調査を受けた65歳以上の久山町住民で、受診者数はそれ

ぞれ887名（受診率95%）、1189名（97%）、1437名（99%）、1566名（92%）であった。長谷川式簡易知能スケール(HDS)、改訂HDS、mini-mental state examinationのいずれかで認知機能低下者のスクリーニングを行い、認知症が疑われた者については神経・理学的検査と家族・主治医からの詳細な病歴聴取により、認知症の有無とその病型を判定した。認知症の診断基準には、1985年はDSMIIIを、1992年、1998年、2005年はDSMIII-Rを用いた。さらに柄沢らの臨床診断基準とHachinskiの虚血スコアを参考にして、認知症をアルツハイマー病(AD)、脳血管性

認知症 (VD), その他の認知症に分類した。

### C. 研究結果

図1に, 1985年, 1992年, 1998年, 2005年の全認知症有病率を年齢調整して示す。有病率は, 男女ともに1985年から1992年かけ一旦は低下したが, その後2005年にかけて増加し女性では有意差を認めた。病型別にみると, 性・年齢調整したADの有病率は, 1985年1.4%, 1992年1.5%, 1998年2.9%, 2005年4.5%で, 横ばい状態であった有病率は1988年から有意な上昇傾向を示すようになった(図2)。一方, VDの有病率は, それぞれ2.4%, 1.7%, 1.5%, 2.4%で, 1985年から1992年かけ減少傾向にあったが, その後は再び増加に転じた。その他の認知症の有病率は, それぞれx.x%, x.x%, x.x%, x.x%と, VDと同じパターンを呈していた。図3に, 年齢階級別にみたADとVDの有病率の時代的推移を性調整して示す。ADの有病率は75歳以上の年齢において時代とともに有意に増加した。VDの有病率は80歳以上の年齢で1985年から1992年にかけて一旦は減少したが, その後再び有意に増加した。

### D. 考察

久山町では, 男女の認知症の有病率は, 1985年から1992年にかけて一旦減少したが, その後増加傾向にある。この変化は, 認知症の原因の多くを占めるADとVDの有病率の変化に起因している。すなわち, 1985年から1998年にかけて減少したVDの有病率が, この間の男女における認知症の有病率の減少に寄与していた。しかし, VDの有病率は2005年に増加傾向に転じた。一方, ADの有病率は時代とともに増加し1998年より急増し

ている。すなわち, 2005年における認知症の有病率の増加は, AD有病率の急速な増加とVD有病率の下げ止まりに起因しているといえる。このADとVDの有病率にみられる経年変化は主にADでは75歳以上, VDでは80歳以上にみられた。

認知症の有病率が増加した原因の一つに耐糖能異常者の増加が考えられる。認知症のない久山町の男女828名を1985年から15年追跡し, 耐糖能異常とAD, VDとの関連について検討したところ, ADとVD発症に対する耐糖能異常の相対危険はそれぞれ1.5で, 有意に高かった。また, 久山町では1961年以降男女ともに, 耐糖能異常, 糖尿病の頻度が増加していた。この傾向は, とくに60歳以上の高齢者で顕著であった。つまり, ADとVDの有病率の増加は, 耐糖能異常の頻度の増加による可能性が強く疑われる。耐糖能異常は脳卒中の危険因子でありVDの危険因子である。久山町においても近年脳卒中の発症率は下げ止まり傾向にあり, その原因として糖尿病, 高脂血症をはじめとする代謝性疾患の台頭が示唆されている。欧米の疫学調査では, オランダRottterdam Study, ハワイHonolulu-Asia Aging Study (HAAS), 米国Northern Manhattan Studyは耐糖能異常をADの危険因子として報告している。

### E. 結論

近年, ADおよびVDの有病率が増加傾向にあり, その原因として耐糖能異常の増加が示唆される。

(倫理面への配慮)

本研究は, 「疫学研究に関する倫理指針」に基づき研究計画書を作成し, 九州大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた。

研究者は、対象者の個人情報への漏洩を防ぐうえで細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Fujimi K, Sasaki K, Noda K, Wakisaka Y, Tanizaki Y, Matsui Y, Sekita A, Iida M, Kiyohara Y, Kanba S, Iwaki T. Clinicopathological outline of dementia with Lewy bodies applying the revised criteria: The Hisayama study. *Brain Pathol* 18(3): 317-325, 2008
2. Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Sasaki K, Iida M, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y. Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly: the Hisayama Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; Oct 31. [Epub ahead of print]
3. Arima H, Kubo M, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Tanizaki Y, Hata J, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y. High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease in a general population of Japanese: the Hisayama study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:1385-1391, 2008
4. Maebuchi D, Arima H, Ninomiya T, Yonemoto K, Kubo M, Doi Y, Tanizaki Y, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y. Arterial stiffness and QT interval prolongation in a general population: the Hisayama Study. *Hypertens Res* 31: 1339-1345, 2008

5. Doi Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Iwase M, Arima H, Hata J, Tanizaki Y, Iida M, Kiyohara Y. Fasting plasma glucose cutoff for diagnosis of diabetes in a Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 3425-3429, 2008

6. Kubo M, Hata J, Doi Y, Tanizaki Y, Iida M, Kiyohara Y. Secular trends in the incidence of and risk factors for ischemic stroke and its subtypes in Japanese population. *Circulation* 118: 2672-2678, 2008

### 2. 学会発表

1. 清原 裕. 特別講演:生活習慣病の疾病構造の時代的变化と現状:久山町研究. 第11回日本病態栄養学会年次学術集会, 京都, 2008. 1
2. 清原 裕. 特別講演:急増する糖尿病とその合併症:久山町研究. 第77回日本糖尿病学会中部地方会, 富山市, 2008. 4
3. 谷崎弓裕, 松井幸子, 関田敦子, 清原裕, ほか. 年代別高血圧が老年期認知症発症に及ぼす影響:久山町研究. 第50回日本老年医学会学術集会・総会, 千葉市, 2008. 6
4. 清原 裕, 土井康文, 今村 剛. The new evidence from the Hisayama Study, <シンポジウム>疫学部会からのメッセージ:エビデンスを埋める. 第40回日本動脈硬化学会総会・学術集会, つくば市, 2008. 7
5. 清原 裕. 久山町研究, <シンポジウム>日本の高血圧診療のエビデンス:血圧管理の重要性. 第31回日本高血圧学会総会,

札幌市, 2008. 10

6. 清原 裕. 特別講演: 生活習慣病の疾病構造の時代的变化と現状: 久山町研究. 第67回日本公衆衛生学会総会, 福岡市, 2008. 11
8. 清原 裕. 特別講演: 急増する代謝性疾患の現状と課題: 久山町研究. 第45回関東甲信地区医学検査学会, 甲府市, 2008. 11
9. 清原 裕. 久山町研究から見た診断基準の妥当性. <シンポジウム>特定健診・特定保健指導の実践と将来展望. 第6回日本予防医学会学術総会, 東京都, 2008. 11
10. 清原 裕. 特別講演: 生活習慣病の疾病構造の時代的变化と現状: 久山町研究. 第11回日本病態栄養学会年次学術集会, 京都, 2008. 11

#### H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

#### I. 研究協力者

谷崎弓宏裕 (九州大学大学院医学研究院  
環境医学分野・研究員)

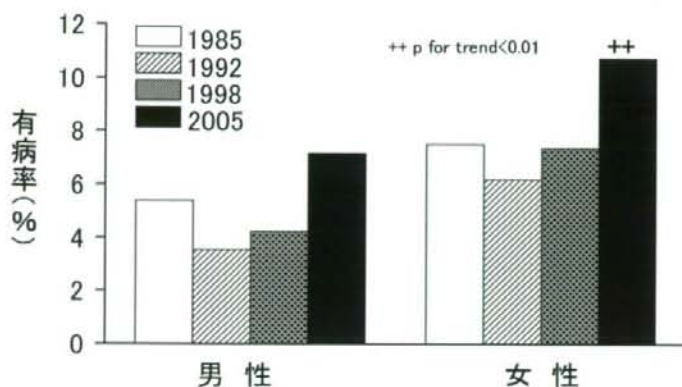


図1. 全認知症の有病率の経年変化  
久山町男女、65歳以上、年齢調整

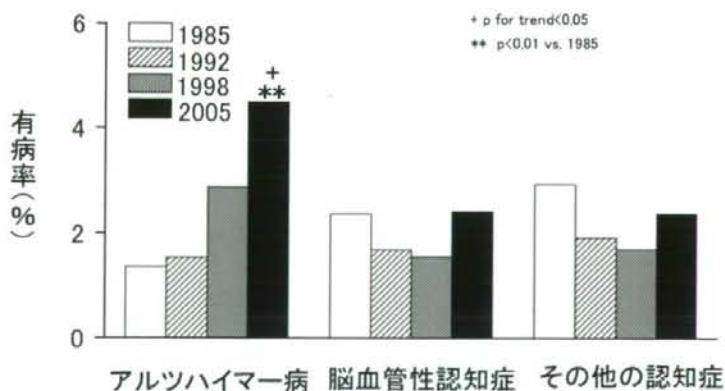


図2. 認知症の病型別有病率の経年変化  
久山町、65歳以上、性・年齢調整

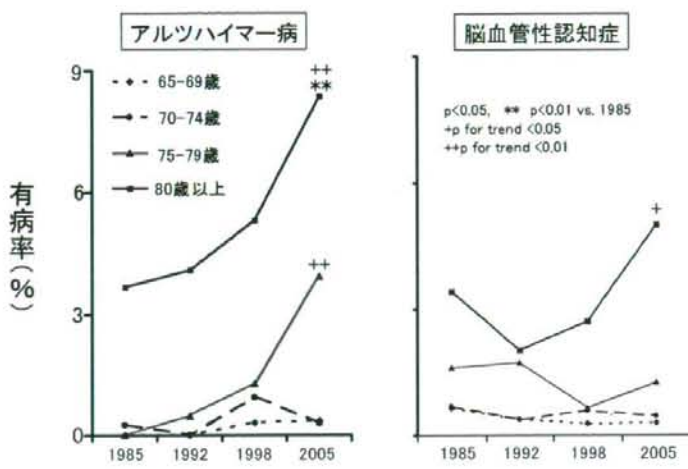


図3. 年齢階級別にみた認知症の病型別有病率の経年変化  
久山町男女、65歳以上、性調整

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）  
アルツハイマー病の危険因子の解明と予防に関する大規模ゲノム疫学研究  
分担研究報告

地域住民における認知症の発症率と生存率、アルツハイマー病の遺伝的  
危険因子の解明：久山町研究

研究分担者 神庭 重信  
(九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野・教授)

**研究要旨** 福岡県久山町において、1985年から65歳以上の認知症のない828名を17年間前向きに追跡した。認知症は原因別に、アルツハイマー型認知症（AD）、脳血管性認知症（VD）、レビー小体型認知症（DLB）、混合型認知症、その他の認知症に分類した。追跡期間中に275例の認知症発症が認められた。そのうち、251例（91.2%）に形態学的評価を行った（164例を剖検で、87例を画像診断で評価した）。全認知症、AD、VD、DLB、混合型認知症、その他の認知症の発症率（対1,000人年）は、それぞれ32.3（n=275）、14.6（124）、9.5（81）、1.4（12）、3.8（33）、3.1（16）であった。AD、混合型認知症、その他の認知症の発症率は加齢とともに上昇し、特に85歳以上でその傾向が強かった。しかし、この傾向はVDとDLBでは見られなかった。65-89歳の認知症例の生存率は、性・年齢を対応させた非認知症対照例に比べ有意に低かった（10年生存率、認知症例13.6% vs 非認知症対照例29.3%；ハザード比1.67, 95%信頼区間 1.31-2.13）。認知症の病型別で見ると、10年生存率に有意な差は認めなかった。以上の成績より、わが国の高齢の地域住民は高齢者、ADとVDの発症リスクがとくに高く、一度認知症を発症すると死亡のリスクも高いことが示唆された。さらに2008年度より九州大学病院精神科および31の関連施設・病院の連携を構築し、ADのゲノム解析のための血液サンプル収集を開始した。対照群として久山町の認知症のない65歳以上の一般住民の血液サンプルを収集した。

#### A. 研究目的

全世界で高齢者の人口が急速に増加していることから、その認知症患者数は20年ごとに2倍になり、2040年には8,110万人に及ぶと予想されている。効果的な認知症の予防には、地域一般住民における発症率や死亡率の情報に基づいた戦略が必要である。一般住民における全認知症及び原因別認知症の発症率や生存率の研究は世界中で報告

されている。しかし、最近の認知症の発症率や予後、その危険因子の知見は主に欧米人を対象にした研究に基づいており、その情報を日本人の高齢者にどの程度当てはめられるのかは不明である。そこで本報告では、わが国の一地域で行われた17年間の追跡研究の成績より、認知症の発症率と予後について検討した。



## B. 研究方法

福岡県久山町では、1985年に65歳以上の住民887名(参加率94.6%)に対して認知機能に関するスクリーニング調査を行った。認知症と診断された59名を除いた828名をこの研究の対象とし、この対象者を、1985年11月から2002年10月まで前向きに追跡した。追跡調査の一環として、1992年、1998年、2005年に認知機能のスクリーニング調査を行った。対象者が死亡した場合は九州大学病理学教室で剖検を行い、詳細な神経病理学的評価を行った。なお、認知症の臨床診断は、米国精神医学会による精神疾患の診断と統計のためのマニュアル改訂第3版(DSM-III-R)に基づいて行った。アルツハイマー型認知症(AD)、脳血管性認知症(VD)、レビー小体型認知症(DLB)の診断は、それぞれNational Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)の診断基準、Branch of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke with support from the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN)の診断基準、DLB国際ワークショップの第3回報告の改訂版コンセンサスガイドラインを用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」「臨床学研究に関する倫理指針」「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づき研究計画書を作成し、九州大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた。研究者は、対象者の個人情報への漏洩を防ぐ

うえで細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

## C. 研究結果

### 1. 久山町における認知症の発症率

17年間の追跡期間中に275名が認知症を発症した。そのうち175例が死亡し、その中の134例(76.6%)の脳を剖検で調べた。さらに、追跡終了後の2002年9月から2005年10月までの間に死亡した認知症30例の脳についても神経病理学的に調査した。その結果、275名の認知症例のうち、164例(59.6%)を神経病理学的に評価し、248名(90.2%)の認知症例に神経画像検査を施行した。よって、251名(91.2%)の認知症例に画像または剖検による形態学的評価を施行した。剖検認知症例については臨床所見と神経病理学的所見の両方を、非剖検認知症例については画像所見を含む臨床所見のみを用いて認知症病型の最終診断を行った。表1に、認知症発症275例の病型別頻度を示した。認知症が2つ以上の病型によると考えられる場合は「混合型認知症」とした。この病型には33例が該当した。その他の認知症は16例であった(図1)。全認知症の発症率は1,000人年あたり32.2であった。病型別にみると、ADが最も多い病型であった(発症率14.6/1,000人年)。次いでVD(9.5)、DLB(1.4)の順であった。AD、混合型認知症、その他の認知症の発症率は年齢階級の上昇とともに高くなり、特に85歳以上でその傾向が強かった(図2)。しかし、VDとDLBではその傾向は見られなかった。

### 2. 久山町における認知症の予後

図3に、新たに発症した認知症例と非認

知症対照例について10年間の生存曲線を比較した。認知症例の生存率は対照例に比べ有意に低かった(10年生存率, 認知症例13.6% vs対照例29.2%; ハザード比1.67, 95%信頼区間 1.31-2.13;  $p < 0.0001$ )。生存時間の中央値は認知症例3.5年, 非認知症対照例5.8年であった。図4に, 性・年齢調整した病型別認知症の生存曲線を示した。10年生存率は, AD18.9%, VD13.2%, DLB2.2%, 混合型認知症10.4%, その他の認知症14.4%で, DLBの生存率は他の病型の認知症に比べ低い傾向にあったが, 症例数が少ないために有意差は認めなかった。

### 3. ADの遺伝的危険因子の解明

さらに2008年度より, 九州大学病院精神科および31の関連施設・病院との連携を構築し, ADの血液サンプル収集を開始した。AD群は65歳以上の認知症患者のうち, 病歴・画像検査・神経心理検査をもとに再評価を行ったうえでADと診断された患者を対象とした。対照群として久山町の認知症のない65歳以上の一般住民から本研究に同意した方を対象とした。血液サンプルの収集作業を現在も継続中であり, 2009年度に遺伝子解析を開始する予定である。

### D. 考察

今回の久山町の成績では, わが国の一般住民中の65歳以上の高齢者における認知症発症率は32.3/1,000人年であった。臨床評価および神経病理学的検査に基づいて認知症の病型を診断した結果, この集団の主な認知症の病型別発症率は, AD, VD, DLBの順であった。また, 認知症発症例の生存時間の中央値が非認知症発症例に比べて短か

った。

本研究の認知症発症率(32.3/1,000人年)が, 他の多くの追跡研究の成績(13.5-25.5)に比べ比較的高かった理由として, 頻回のスクリーニング調査と高い追跡率があげられる。また本研究では, DLBがAD, VDに次いで3番目に多い病型で, その発症率は1.4/1,000人年であった。一般住民におけるDLBの有病率の報告はいくつかあるが, 正確なDLBの発症率についてはほとんど知られていない。認知症の生存率は, 非認知症例と比較して全ての病型の認知症において死亡率が高く, 全認知症例の生存期間の中央値は3.5年であり, 他の一般住民を対象としたコホート研究で得られた成績(5.2-7.6年)に比べて短かった。多くの過去のコホート研究では, 追跡開始時の調査で認知症であった対象者の生存期間の中央値を算出しているため, 重症の認知症で予後不良な症例が対象者に含まれていない可能性があり生存時間が過剰に見積もられている可能性がある(length bias)。“length bias”を調整した他の研究では我々の成績と類似した結果であった。

### E. 結論

比較的多くの日本の高齢者が認知症を発症すると考えられる。一度認知症を発症すると, 死亡のリスクは非認知症例に比べ1.7倍高い。高齢者が急速に増加しているわが国では, 各病型の認知症の危険因子を特定し, 予防戦略を確立することが急務である。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H, Yone moto K, Doi Y, Ninomiya T, Sasaki K, Iida M, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y. Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly: the Hisayama Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; Oct 31. [Epub ahead of print]
2. Fujimi K, Sasaki K, Noda K, Wakisaka Y, Tanizaki Y, Matsui Y, Sekita A, Iida M, Kiyohara Y, Kanba S, Iwaki T : Clinicopathological Outline of Dementia with Lewy Bodies Applying the Revised Criteria: The Hisayama Study. *Brain Pathology*, 18: 317-325, 2008
3. Kato T, Mizoguchi Y, Monji A, Horikawa H, Suzuki SO, Seki Y, Iwaki T, Hashioka S, Kanba S. Inhibitory effects of aripiprazole on interferon-gamma-induced microglial activation via intracellular Ca(2+) regulation in vitro. *J. Neurochem*. 2008; 106(2); 815-825
4. Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H, Yone moto K, Doi Y, Ninomiya T, Sasaki K, Iida M, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y. Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly: the Hisayama Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; Oct 31. [Epub ahead of print]
5. Kanba S:Recent knowledge of Depression, symposium Biology of Depression from WPA textbook of depression XIV World Congress of WPA, Prague 2008.9
6. Kanba S: Depression in Current Japan, Plenary Lecture, 10<sup>th</sup> Pan Pacific College of Psychiatrist, 2008.11, Tokyo
7. Kanba S:Bipolar Depression and Suicide in Japan, Symposium, 1<sup>st</sup> International Review of Bipolar Disorders in Asia, 2008.11, Hong Kong

#### H. 知的所有権の取得状況

1. Kanba S:Treatment of Bipolar Depression. Symposium, 3<sup>rd</sup> Biennial Conference International Society for Bipolar Disorders, 2008. 1, Delhi, India
2. Kanba S:CINP technical review on antidepressant". CINP Munich, symposium, 2008.7
3. Kanba S:Stress and psychopharmacology". CINP Munich, symposium chairman, 2008.7
4. Kanba S:Biology of Depression, Sympo

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

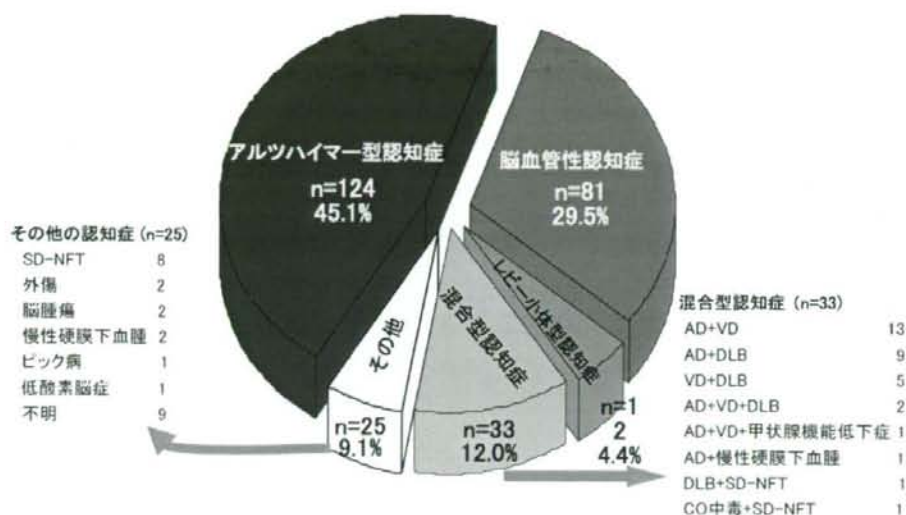


図1. 認知症発症例の病型別内訳診断  
 認知症発症275例、65歳以上、1985-2002年  
 AD:アルツハイマー型認知症、VD:脳血管性認知症、  
 DLB:レビー小体型認知症、SD-NFT:神経原線維性変化型認知症

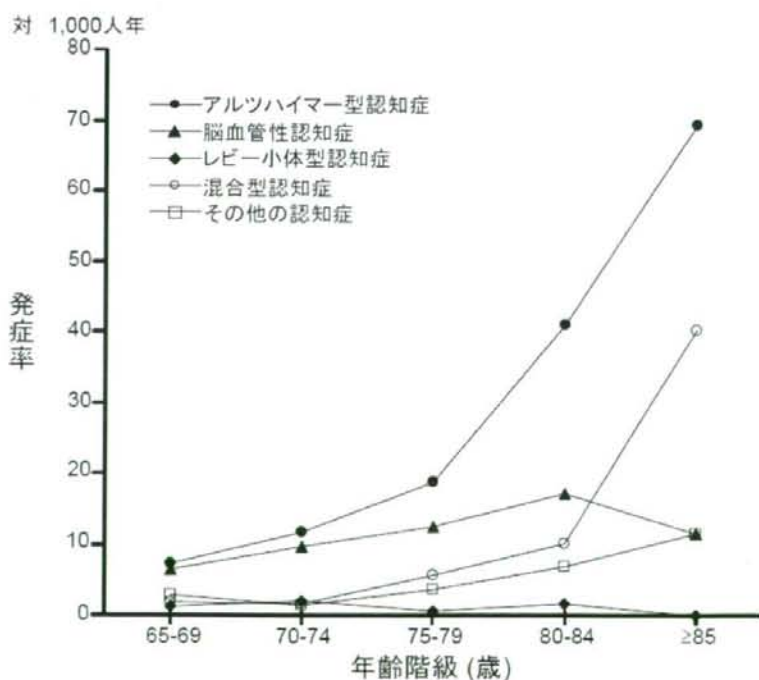


図2 病型別にみた年齢階級別の認知症発症率