

C. 研究結果

(1) ミトコンドリアゲノム解析

久山町住民約3000人で、mtDNA配列を決定した。調査対象者中のアルツハイマー患者66人を検討対象にSNPの検索の結果np16227のAからGへの変異がアルツハイマー患者群で優位に頻度が高かった(図1)。今後他の集団で再現できれば機能解析へと進む予定。

ミトコンドリアDNA 久山町住民の解析

np16227

	Allele	Allele (%)	N of subjects	Alzheimer's disease		
				N of cases	Age and sex-adjusted odds ratio (95%CI)	p
Wild	A	96.7	1266	59	1.000 (reference)	
Mut	G	3.3	43	1.000 (reference)	0.000	0.000

図1 アルツハイマー群で優位に高い SNP

(2) ミトファジー関連遺伝子の網羅的スクリーニング

pHが中性領域では赤、酸性領域では緑の蛍光を発する蛍光蛋白質 KEIMA を線虫の筋肉に発現させた(図2上)。飢餓環境下でオートファジーにより酸性環境であるリソソームに取り込まれ、点状580 nmで発光しているのが観察された(図2下)。

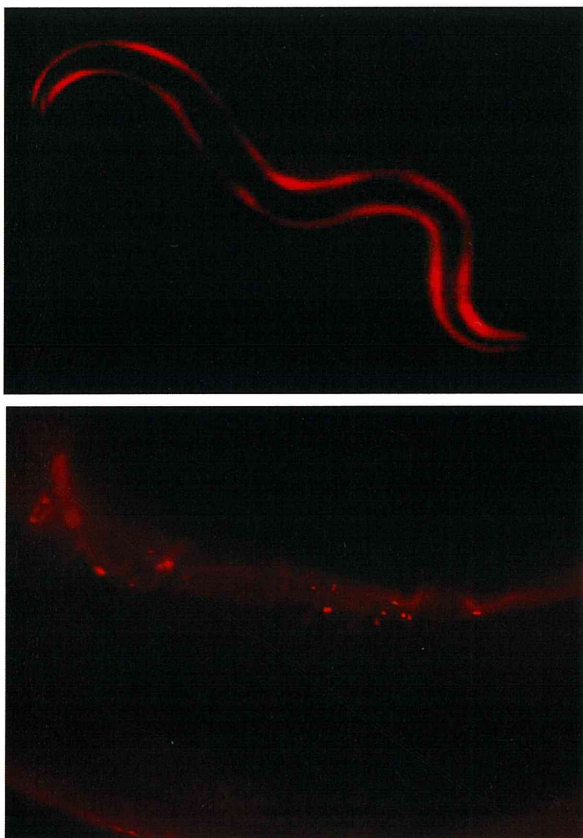


図2. 飢餓誘導性のオートファジー

オートファジーによるミトコンドリア分解には、ミトコンドリアだけを選択的に分解する“マイトファジー”と、ミトコンドリアと他のオルガネラを一緒に分解する“マクロオートファジー”の二つがある。B項(2)の①の蛍光タンパク質 Keima を使った方法で、どちらの分解系も特異的に検出する事が出来る。マクロオートファジーのスクリーニングは70%の遺伝子が済んでおり、ポジティブな遺伝子が約150個見つかっており、2次スクリーニングを行いさらに絞っていく。また、マイトファジーの検出系も出来上がっている。

D. 考察

今回見出されたmtDNA候補SNPの再現性が他のアルツハイマー病患者で再現されれば、ミトコンドリアの貢献を示す重要な意義があり、機能解析へと進むことで、ミトコンドリアの関与機構を分子レベルで示せるであろう。

ミトファジーのスクリーニング研究の進捗は計画の半分程度あり、遺伝子のスクリーニング中のために目に見える成果は少ない。スクリーニングを進めることにより、線虫、そしてヒトのミトコンドリア分解機構に関わる遺伝子が同定できる事が期待される。

オートファジーによるミトコンドリアの分解機構の研究は酵母などの単細胞生物での研究が先行しており、多細胞生物では殆ど行われていない。ヒトを含め、マウスやショウジョウバエなどの多細胞生物で見ついているオートファジー(マイトファジー)遺伝子は酵母の半分以下である。それは、検出の困難さによるものである。これまでオートファジーを検出するには、電子顕微鏡で観察するか、ウエスタンブロットの結果から推定するしかなかった。Keimaタンパク質を使った観察系は非常に簡便で再現性も高く、今後オートファジーの研究をするうえで有用なツールとなりうる。

E. 結論

ミトファジー遺伝子のスクリーニングに Keima が有用であることが確認された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Kurihara, Y., Kanki, T., Aoki, Y., Hirota, Y., Saigusa, T., Uchiumi, T., Kang, D. (2012) Mitophagy plays an essential role in reducing mitochondrial production of reactive oxygen species and mutation of mitochondrial DNA by maintaining

- mitochondrial quantity and quality in yeast. *J Biol Chem* 287, 3265-72.
3. Wollen Steen, K., Doseth, B., M, P.W., Akbari, M., Kang, D., Falkenberg, M., Slupphaug, G. (2012) mtSSB may sequester UNG1 at mitochondrial ssDNA and delay uracil processing until the dsDNA conformation is restored. *DNA Repair* 11, 82-91.
 4. Guo, J., Zheng, L., Liu, W., Wang, X., Wang, Z., Wang, Z., French, A.J., Kang, D., Chen, L., Thibodeau, S.N., Liu, W. (2011) Frequent Truncating Mutation of TFAM Induces Mitochondrial DNA Depletion and Apoptotic Resistance in Microsatellite-Unstable Colorectal Cancer. *Cancer Res* 71, 2978-87.
 5. Aoki, Y., Kanki, T., Hirota, Y., Kurihara, Y., Saigusa, T., Uchiumi, T., Kang, D. (2011) Phosphorylation of Serine 114 on Atg32 mediates mitophagy. *Mol Biol Cell* 22, 3206-17.
 6. Amamoto, R., Yagi, M., Song, Y., Oda, Y., Tsuneyoshi, M., Naito, S., Yokomizo, A., Kuroiwa, K., Tokunaga, S., Kato, S., Hiura, H., Samori, T., Kang, D., Uchiumi, T. (2011) Mitochondrial p32/C1QBP is highly expressed in prostate cancer and is associated with shorter prostate-specific antigen relapse time after radical prostatectomy. *Cancer Sci* 102, 639-47.
 7. Kang, D., (2011) A central role of TFAM in its maintenance. *Cellular and Genetic Practices for Translational Medicine*, ed. J.-Y. Kwak and H. J.-Y., Research Signpost: Kerala, India. 69-88.
 8. Uchiumi, T., Kang, D. The role of TFAM-associated proteins in mitochondrial RNA metabolism. *Biochim Biophys Acta*. In press

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究（認知症対策総合研究事業）
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

日本人におけるアルツハイマー病関連遺伝子の探索

研究分担者：久保 充明
(理化学研究所 ゲノム医科学研究センター・センター長)

研究要旨 九州大学精神科および関連施設において収集されたアルツハイマー病(AD)患者827例と理化学研究所ゲノム医科学研究センターが保有する対照群8,238例を用いて、ゲノムワイド関連解析を実施した。イルミナ OmniExpress チップを用いて73万 SNP を測定した結果、APOE 遺伝子領域に非常に強い関連が認められた。新たな AD の関連遺伝子を同定するため、APOE 遺伝子以外の領域の上位 SNP について独立したサンプル集団を用いて再現性の検討を行ったが、再現性はみられなかった。今後、今回用いた検体の APOE 遺伝子型のタイピングを行い、新たに APOE 遺伝子型での調整、および階層化による解析を行う予定である。

A. 研究目的

アルツハイマー病 (AD) は、環境要因と遺伝要因が発症に関与する多因子疾患である。これまでに APOE 遺伝子を含め、いくつかの関連遺伝子が同定されている。しかし、そのほとんどは欧米人のデータであり、遺伝的背景の異なる日本人において遺伝要因を探索することは極めて重要である。

そこで、我々は、日本人における AD の関連遺伝子を同定するため、ゲノムワイド関連解析を実施した。

B. 研究方法

九州大学病院精神科および 21 の関連施設において 827 例の AD 患者サンプルが収集された。この AD 群と理化学研究所ゲノム医科学研究センターが保有する対照群 8,238 例の DNA サンプルを用いて、AD 関連遺伝子の同定を目的としたゲノムワイド関連解析を実施した。SNP のタイピングには、73 万 SNP を搭載したイルミナ社の OmniExpress ビーズチップを用いた。

種々の品質管理フィルターをパスした AD 群 816 例および対照群 7,992 例を用いて関連解析を実施した (Figure 1)。なお、AD 群・対照群間の年齢および性別分布に大きな偏りが認められたため、関連解析はすべて性及び年齢を調整し評価した (Figure 2)。

(倫理面への配慮)

本研究で用いたサンプルは、すべて研究機関において文書による同意が取得されており、各倫理審査委員会において承認を受けている。

C. 研究結果

種々の品質管理フィルターをパスした約 60.3 万 SNP について、関連解析を実施した結果、APOE 遺伝子領域に $p = 9.0 \times 10^{-22}$ (オッズ比 4.0) の非常に強い関連を認めた (Figure 3)。APOE 遺伝子領域以外には、ゲノムワイドレベルの有意水準を満たす SNP は認められなかった。なお、解析集団における集団の階層化を検討したところ、すべてのサンプルはアジア人のクラスターに存在しており、QQ プロットにおけるラムダ値は 1.087 であることから、解析集団における集団階層化の影響は少ないと考えられた (Figure 4)。

次に、ゲノムワイド関連解析にて $p < 10^{-3}$ を示した 541 SNP を選択し、既報の AD 関連遺伝子領域を除外した後、SNP 間の連鎖不平衡を考慮して、再現性研究の候補 SNP 346 SNP を選択した (Table 1)。これらの SNP について、協力研究機関において収集された独立した AD 症例を用いて再現性を検討した。再現性研究にて 25 SNP が $p < 0.05$ を示したが、Bonferroni 補正後の有意水準である $P < 1.4 \times 10^{-4}$ を満たすものはみられず、ゲノムワイド関連解析との統合でもゲノムワイドレベルの有意水準を満たす SNP は認められなかった (Figure 1, Table 2)。

E. 結論

日本人においても APOE 遺伝子は強力な AD 関連遺伝子であることが確認されたが、APOE 遺伝子以外の AD 関連遺伝子を同定することはできなかった。

今後は、今回用いた検体の APOE の遺伝子型のタイピングを行って、性、年齢及び APOE の遺伝子型を調整した関連解析、また APOE の遺伝子型で層別した関連解析を行い、新たな日本人の AD

関連遺伝子の同定を目指す。

G. 研究発表

1. 論文発表 (主要論文のみ)

1. Ohara T, et al. Apolipoprotein genotype for prediction of Alzheimer's disease in older Japanese: the Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:1074-9.
2. Ozeki T, et al. Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet.* 2011;20:1034-41.
3. Okamoto K, et al. Common variation in GPC5 is associated with acquired nephrotic syndrome. *Nat Genet.* 2011;43:459-63.
4. Cha PC, et al. A genome-wide association study identifies three loci associated with susceptibility to uterine fibroids. *Nat Genet.* 2011;43:447-50.
5. Kumar V, et al. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for HCV-induced hepatocellular carcinoma. *Nat Genet.* 2011;43:455-8.
6. Iida A, Takahashi A, Kubo M, Saito S, Hosono N, Ohnishi Y, Kiyotani K, Mushiroda T, Nakajima M, Ozaki K, Tanaka T, Tsunoda T, Oshima S, Sano M, Kamei T, Tokuda T, Aoki M, Hasegawa K, Mizoguchi K, Morita M, Takahashi Y, Katsuno M, Atsuta N, Watanabe H, Tanaka F, Kaji R, Nakano I, Kamatani N, Tsuji S, Sobue G, Nakamura Y, Ikegawa S. A functional variant in ZNF512B is associated with susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis in Japanese. *Hum Mol Genet.* 2011;20:3684-92
7. Okada Y, et al. HLA-Cw*1202-B*5201-DRB1*1502 Haplotype Increases Risk for Ulcerative Colitis but Reduces Risk for Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2011;141:864-871.
8. Miki D, et al. Variation in the DEPDC5 locus is associated with progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus carriers. *Nat Genet.* 2011;43:797-800.
9. Mbarek H, et al. A genome-wide association study of chronic hepatitis B identified novel risk locus in a Japanese population. *Hum Mol Genet.* 2011;20:3884-92.
10. Yosifova A, et al. Genome-wide association study on bipolar disorder in the Bulgarian population. *Genes Brain Behav.* 2011;10:789-797.
11. Hirota T, et al. Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population. *Nat Genet.* 2011;43:893-6.
12. Arakawa S, et al. Genome-wide association study identifies two susceptibility loci for exudative age-related macular degeneration in the Japanese population. *Nat Genet.* 2011;43:1001-4.
13. Kim YJ, et al. Large-scale genome-wide association studies in East Asians identify new genetic loci influencing metabolic traits. *Nat Genet.* 2011;43:990-5.
14. Takahashi Y, et al. A genome-wide association study identifies common variants near LBX1 associated with adolescent idiopathic scoliosis. *Nat Genet.* 2011;43:1237-40.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

Figure 1. Genome-wide association study of Alzheimer's disease.

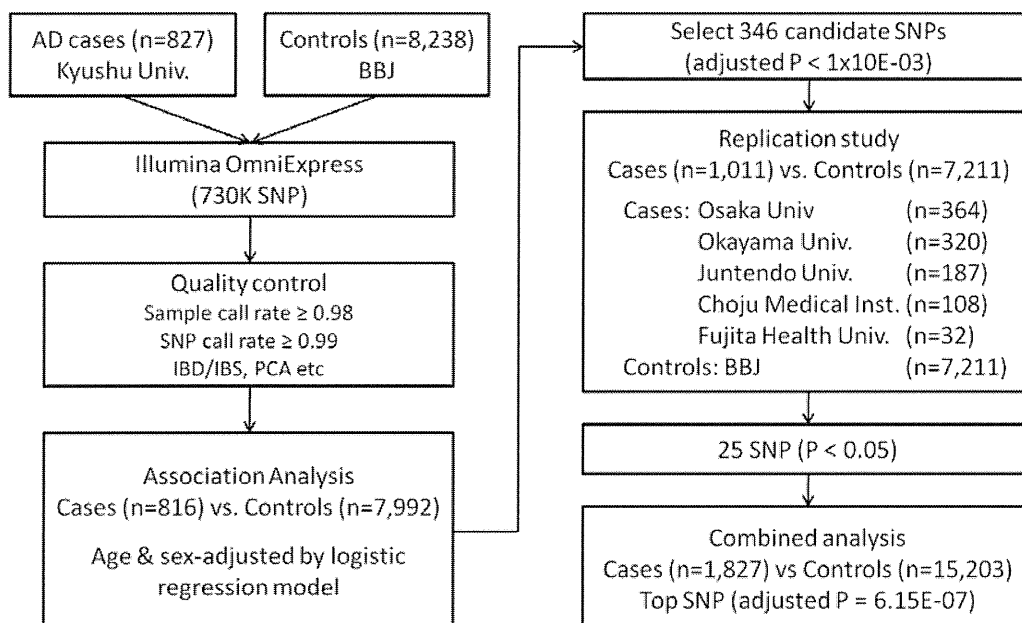


Figure 2. Age and sex distributions of samples used in GWAS.

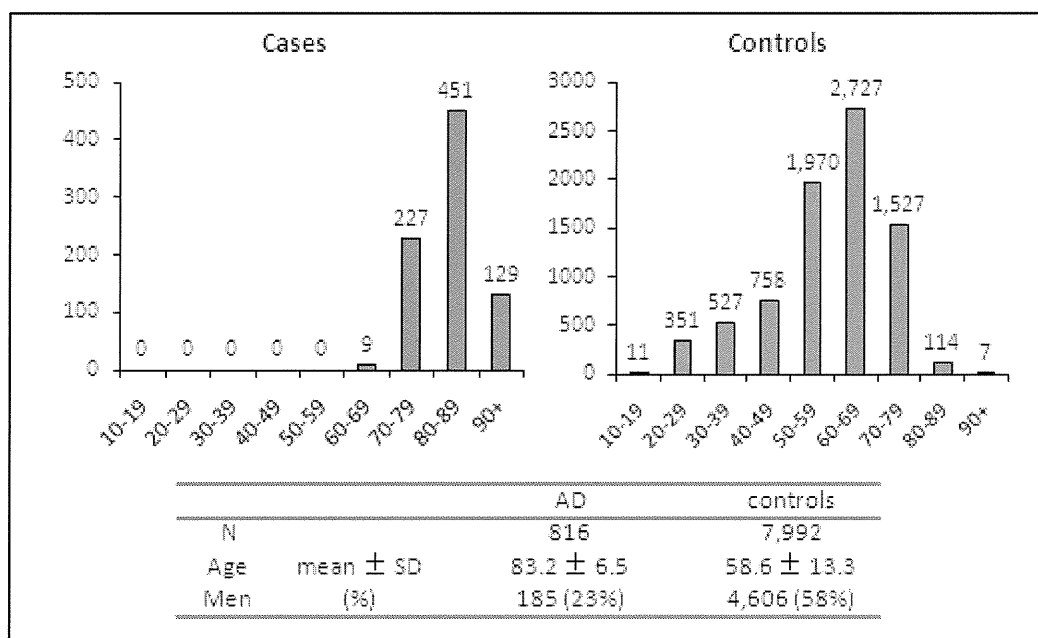


Figure 3. Manhattan plot for GWAS of Alzheimer's disease.

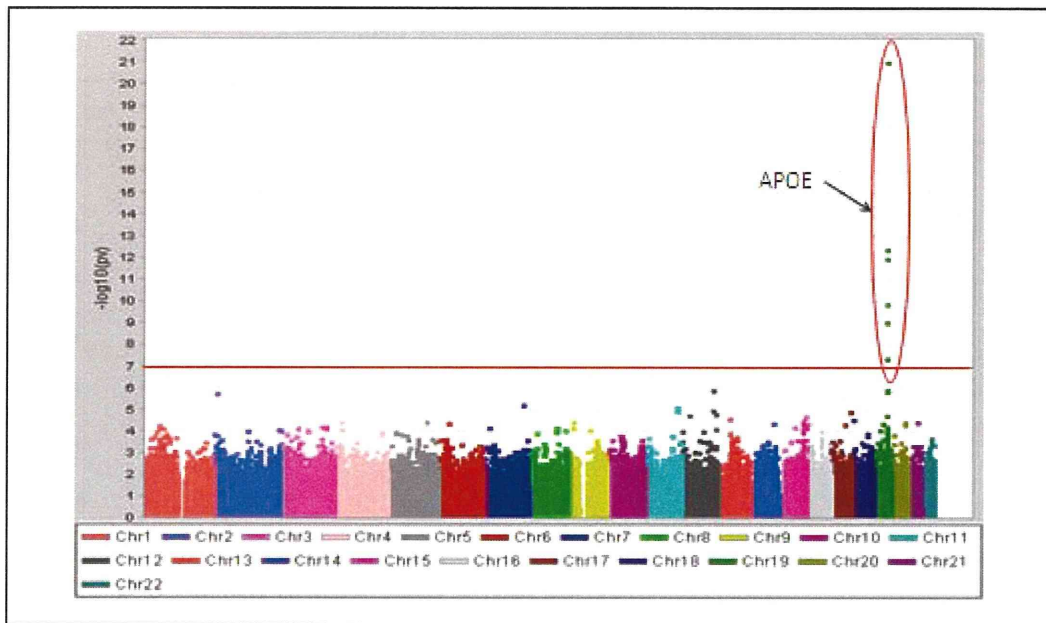


Figure 4. Analysis of population stratification among GWAS samples.

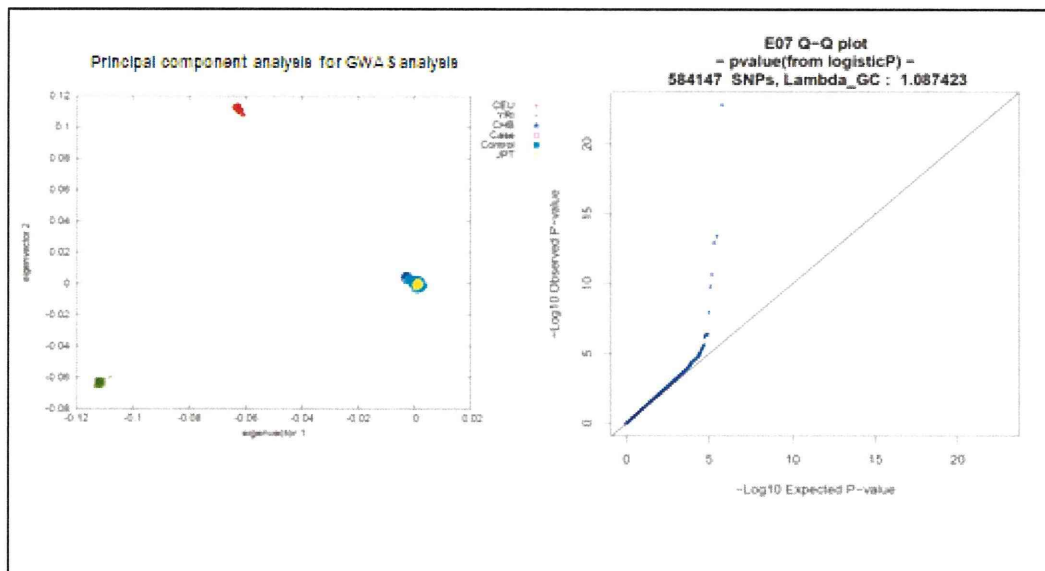


Table 1. Candidate SNPs for replication study

P_{GC}	SNPs	Reported loci	New loci	Tag SNPs
< 1x10E-21	1	1	0	0
< 1x10E-12	1	1	0	0
< 1x10E-11	1	1	0	0
< 1x10E-09	2	2	0	0
< 1x10E-07	1	1	0	0
< 1x10E-05	9	3	6	5
< 1x10E-04	59	5	54	42
< 1x10E-03	486	5	481	299
total	560	19	541	346

Tag SNPs: $r^2 \geq 0.8$

Table2. Combined analysis of GWAS and replication study (Top 20 SNPs)

同生堂風科學研究所 (認知症と脳科学の研究所)

rs No	Chr.	Position	GWAS set			Replication set			Combined	
			MAF		Adjusted	MAF		Adjusted	P	OR
			Case	Control	P	Case	Control	P		
rs1992269	18	1862317	0.074	0.076	9.60E-04	0.062	0.08	2.16E-04	6.15E-07	1.66 (1.36-2.04)
rs445925	19	50107479	0.093	0.071	6.48E-05	0.093	0.066	2.11E-02	1.49E-05	0.67 (0.55-0.81)
rs4140576	22	37550854	0.204	0.243	3.43E-04	0.228	0.251	6.49E-03	1.52E-05	1.31 (1.16-1.49)
rs2700893	7	36138210	0.097	0.073	5.47E-04	0.086	0.073	7.71E-03	1.66E-05	0.67 (0.55-0.81)
rs2309394	9	70860935	0.469	0.489	8.47E-04	0.459	0.494	5.80E-03	2.10E-05	1.25 (1.12-1.39)
rs3829062	9	70858017	0.469	0.489	8.48E-04	0.458	0.494	6.06E-03	2.21E-05	1.25 (1.12-1.39)
rs7164548	15	97483852	0.382	0.369	6.26E-05	0.39	0.37	2.82E-02	2.71E-05	1.25 (1.12-1.40)
rs206768	6	33069364	0.266	0.255	8.35E-04	0.281	0.233	7.95E-03	2.85E-05	1.28 (1.14-1.45)
rs2718005	7	36091147	0.095	0.072	6.72E-04	0.086	0.071	1.12E-02	3.11E-05	0.68 (0.56-0.82)
rs1882059	7	36091506	0.097	0.072	5.62E-04	0.086	0.072	1.45E-02	3.68E-05	0.68 (0.56-0.82)
rs2718000	7	36097663	0.095	0.073	7.78E-04	0.085	0.072	1.19E-02	3.73E-05	1.47 (1.22-1.77)
rs5757299	22	37552598	0.218	0.259	1.84E-04	0.245	0.268	1.80E-02	3.83E-05	0.78 (0.68-0.88)
rs1394890	18	1190631	0.022	0.017	8.10E-04	0.025	0.019	1.12E-02	3.96E-05	2.04 (1.45-2.87)
rs206775	6	33062611	0.252	0.242	9.75E-04	0.267	0.219	9.62E-03	4.03E-05	1.28 (1.13-1.45)
rs17641468	4	23843172	0.203	0.225	3.55E-05	0.198	0.225	4.86E-02	4.49E-05	1.30 (1.14-1.48)
rs17757570	8	135240906	0.071	0.085	5.71E-04	0.069	0.091	1.10E-02	4.55E-05	0.68 (0.56-0.82)
rs2239842	6	33369848	0.284	0.262	2.94E-04	0.276	0.245	2.21E-02	4.88E-05	1.28 (1.13-1.44)
rs9655368	7	36115610	0.093	0.073	8.06E-04	0.084	0.072	1.60E-02	5.46E-05	1.46 (1.21-1.76)
rs1478671	13	54224245	0.355	0.381	3.31E-04	0.36	0.391	2.45E-02	7.26E-05	1.24 (1.11-1.38)
rs213220	6	33310617	0.25	0.235	3.41E-04	0.246	0.217	3.34E-02	9.66E-05	1.27 (1.12-1.44)

厚生労働科学研究（認知症対策総合研究事業）
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

地域在宅高齢者の認知機能と栄養素等摂取との関連について：久山町研究

研究分担者：内田和宏
（中村学園大学短期大学部食物栄養学科・講師）

研究要旨 本年度は、当初の研究計画に基づき、介入試験の候補となる食事性因子の探索を行う目的で、認知症と食事性因子、特に食事パターンとの関連についての文献のレビューを実施した。さらに介入試験を実施するに当たり、食事パターンとしての介入手法を再考するために、食事パターンを用いた介入研究に関する文献のレビューについても実施した。その結果、認知症と食事パターンについて、検索された論文は 951 編で、その中から認知症以外のものや原著論文でない 934 編を除外した 17 編をレビューした。食事パタンの分類では、MedDiet が 6 編と最も多く、4 編は MedDiet が認知症に対し予防的に働くことが示されており、他の 2 編については有意ではないが認知症との関連が示されていた。食事パターンを用いた介入研究について、検索された論文は 201 編で、その中から介入研究以外のものや原著論文でない 162 編を除外した 39 編をレビューした。食事パターン別では、DASH 食が 9 編、MedDiet が 8 編で、その他単独または複数の栄養素・食品群について介入したものが 22 編であった。食事パターンを用いた介入研究を実施するに当たっては、MedDiet や DASH 食のような多数の栄養素・食品群について介入するよりも、食事性因子を絞り込んで対象者のストレスや負担を最小限にして実施することが必要であると思われた。

A. 研究目的

わが国では、高齢者人口の増加に伴い認知症患者が急速に増えている。近年、アルツハイマー病などの脳の疾患にも栄養・食事が関係していることが報告されるようになり、認知症発症における食事性因子の予防効果が注目されるようになってきたが、まだ十分な検討がなされていない。これまで、我々は福岡県久山町の住民健診での食習慣調査の成績を用い、一般住民における食事性因子と認知機能との関係について検討してきた。改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）と Mini-Mental State Examination（MMSE）による認知機能の評価と食事性因子について検討した。認知機能低下のリスクを多変量調整した結果、HDS-R、MMSE の両方において有意なリスクの低下がみられた食事性因子は、カリウム、マグネシウム、総食物繊維、不溶性食物繊維であった。さらに、食事パターンとの関連では副菜型の食事パターンが認知機能低下のリスクを減少させることが示された。

本年度は、当初の研究計画に基づき、介入試験の候補となる食事性因子の探索を行う目的で、認知症と食事性因子、特に食事パターンとの関連についての文献のレビューを実施した。さらに介入試験を実施するに当たり、食事パターンとしての介入手法を再考するために、食事パターンを用いた介入研究に関する文献のレビューについても実施した。

B. 研究方法

2001 年から 2012 年 2 月までの原著論文を PubMed（MEDLINE）を用いて収集した。

1. 文献の検索

1) 認知症と食事パターン

論文の検索式は、「(dementia OR Alzheimer) AND "dietary pattern"」とした。

2) 食事パターンを用いた介入研究

論文の検索式は、「"dietary pattern" AND (intervention OR trial)」とした。

2. 食事パタンの分類

食事パタンの分類については、Gu らの分類に基づいて 1) 地中海式食事パターン（MedDiet）、2) Dietary Approaches to Stop Hypertension（DASH）食、3) Healthy Diet Indicator（HDI）、4) Healthy Eating Index（HEI）、5) Recommended Food Score（RFS）、6) Dietary Behavior Score（DBS）、7) その他とした。

C. 研究結果

1) 認知症と食事パターン

検索された論文は 951 編であった。その中から認知症以外のものや原著論文でない 934 編を除外した 17 編をレビューした。その要約を Table 1 に示す。横断研究が 6 編、追跡研究が 10 編、介入研究が 1 編であった。食事パタンの分類では、MedDiet が 6 編と最も多かった。また、因子分析の様な探索的な解析を用いた研究が 4 編あった。

それらのうち、4編はMedDietが認知症に対し予防的に働くことが示されており、他の2編については有意ではないが認知症との関連が示されていた。

2) 食事パターンを用いた介入研究

検索された論文は201編であった。その中から介入研究以外のものや原著論文でない162編を除外した39編をレビューした。その要約をTable 2に示す。食事パターン別では、DASH食が9編、MedDietが8編で、その他の単独または複数の栄養素・食品群について介入したものが22編であった。また、介入期間の食事パターン順守状況についての記載のないものが3編あった。

D. 考察

疫学研究で用いられている食事パターンについて、それぞれに特徴的なパターンとして定義されている。しかしながら、認知症に関連した報告において、定義された食事パターンに共通する栄養素に「低脂肪」が、食品群に「野菜」「果物」の高摂取と「食塩」の低摂取が挙げられる。脂肪に関しては、特に飽和脂肪酸と認知症との関連が考えられる。また、野菜や果物、食塩については、カリウム、マグネシウム等による血圧上昇抑制作用や、食物繊維による血中コレステロール低下作用によって動脈硬化や脳梗塞を予防することで認知症予防につながると考えられている。

食事パターンによる介入研究では、MedDietやDASH食のような多数の栄養素・食品群についての介入を実施する場合、対象者の栄養教育や介入中の食事の摂取状況の把握に労力がかかる。また、栄養教育や摂取状況の把握に栄養士等の専門家が行っていない研究もみられた。

食事介入は対象者の日常の食習慣を変化させることである。一般的な栄養指導に用いられる行動変容ステージで考えた場合、一度に多数の食事内容を変化させると、対象者にストレスがかかるため行動変容に至らず指導内容が長続きしない。また厳格な食事管理を行っても食事作成に大きな負担を生じさせるため同様の事が考えられる。したがって食事介入研究を実施する場合は、これらの点について十分に考慮して介入計画をたてる必要があると思われる。

E. 結論

認知症と食事パターンに関する研究において、定義された食事パターンを用いた研究が多く、そのほとんどが認知症に対し予防的に働くことが示されていた。

食事パターンを用いた介入研究については、MedDietやDASH食のような多数の栄養素・食品群についての介入よりも、食事性因子を絞り込んで実施することが必要であると思われる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Miyazaki M, Doi Y, Ikeda F, Ninomiya T, Hata J, Uchida K, Shirota T, Matsumoto T, Iida M, Kiyohara Y: Dietary vitamin A intake and incidence of gastric cancer in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Gastric Cancer*, (DOI: 10.1007/s10120-011-0092-7).

2. 学会発表

1. 内田和宏、城田知子、八田美恵子、森脇千夏、西頭東加、佐々木敏、吉田大悟、二宮利治、清原裕：地域在宅高齢者の認知機能と栄養素等摂取との関連について一久山町における栄養疫学研究一、第63回日本栄養・食糧学会大会、平成23年5月13日～5月15日、お茶の水女子大学（東京都）。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

I. 研究協力者

城田知子（中村学園大学・名誉教授）

八田美恵子（中村学園大学短期大学部・食物栄養学科・助手）

小澤未央（九州大学大学院医学研究院 環境医学分野・大学院生）

厚生労働科学研究（認知症対策総合研究事業）
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

地域住民における運動習慣と認知症発症との関係：久山町研究

研究分担者 熊谷 秋三
(九州大学健康科学センター・教授)

研究要旨 福岡県久山町において、1988年から65歳以上の認知症のない731名を17年間前向きに追跡し、運動習慣の継続と全認知症、アルツハイマー病（AD）および脳血管性認知症（VD）発症との関係を検討した。追跡期間中に245例の認知症発症が認められ、その病型別内訳はAD133例、VD78例であった。追跡開始5年前（1983年）および追跡開始時の運動習慣の有無に基づいて対象者を「運動なし」「運動開始」「運動中止」「運動継続」の4群に分類し、運動なし群を基準としたときのその他の群における全認知症、ADおよびVD発症の相対危険を算出した。性、年齢、教育、高血圧、body mass index、糖尿病、血清総コレステロール値、労働時の作業強度、喫煙、飲酒習慣を調整した全認知症発症の相対危険は、運動開始群で0.80、運動中止群で0.77、運動継続群で0.66と運動継続群においてのみ有意に低かった。同様の傾向はAD発症でも認められた。一方、VD発症の相対危険は4群間で有意な差異を認めなかった。以上の成績より、運動を継続することは、認知症、特にAD発症に対する保護因子であることが示唆された。

A. 研究目的

現在のところ、認知症を予防する方法として確立したものはないが、可能性のある方法の一つとして運動が注目されている。これまでに、運動習慣と認知症発症との関連性についていくつかの前向き研究が行われている。

運動習慣の有無で分類した研究では、いずれも運動習慣あり群で有意にアルツハイマー病（AD）の発症リスクの低下が報告されている。歩行距離で分類した研究では、もっとも歩行距離が少ない群で、もっとも歩行量が多い群と比べて有意に発症リスクが高いことが報告されている。頻度で分類した研究では、週2回以上でリスクが低下している研究もあれば、頻度と関連を認めなかった研究もあり、結果は一致していない。頻度に加え、強度を考慮に入れた研究では、歩行以上の強度を行っている者でのみリスクの低下を認めている。

一方、運動量（頻度×強度×時間）で分類した研究では、消費エネルギーが多い群でリスクが低下している研究もあれば、関連を認めない研究もあり、結果が一致していない。

このように、これまでの研究では、さまざまな分類方法で運動習慣とAD発症との関連性を検討しているが、研究間で結果が異なり、一致した見解が得られていない。

これまで報告されている多くの前向きコホート研究では観察開始前の身体活動水準や運動量のみが考慮され、その後の観察期間中の変化については考慮されない場合が多かった。このことは

観察期間中における身体活動・運動量の真の影響を必ずしも反映しない可能性がある。したがって、観察前の身体活動・運動情報のみを用いた場合、低活動群の結果因子の発生は観察期間を通じて低活動群であった者のよりも低い値になり、身体活動の有効性を過小評価することに繋がる。そこで本研究では、定性的評価ではあるが、観察期間中の運動習慣の継続が認知症発症に及ぼす影響に関して5年間の多点観察に用いたデータの解析を行った。

B. 研究方法

1988年の久山町健診を受診した65歳以上の高齢者909名のうち、1988年の時点で既に認知症を発症していた者33名、追跡開始前に死亡した者2名、1988年時の運動習慣に回答のない者17名、および1983年の健診時に調査した運動習慣に回答のない者116名を除外した計731名を解析対象とした。この対象者を1988年12月から2005年11月までの17年間、前向きに追跡した。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。AD、脳血管性認知症（VD）の診断には、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)の診断基準を用いた. 17年間の追跡期間中に245名が認知症を発症した. 認知症発症例の病型別内訳はAD133例, VD78例であった.

(倫理面の配慮)

本研究は、「疫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. 本研究は, すべての対象者からインフォームドコンセントを取得したうえで実施した. 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

1983年および1988年の健診時に調査した運動習慣の有無に基づいて, 対象者を「運動なし」「運動開始」「運動中止」「運動継続」の4群に分類し, 運動なし群を基準にしたときの各群における全認知症, ADおよびVD発症の相対危険を求めた. その結果, 性, 年齢, 教育, 高血圧, body mass index, 糖尿病, 血清総コレステロール値, 労働時の作業強度, 喫煙, 飲酒習慣を調整した全認知症発症の相対危険は, 運動開始群で0.80(95%信頼区間0.42-1.52), 運動中止群で0.77(95%信頼区間0.55-1.09), 運動継続群で0.66(95%信頼区間0.46-0.96)と, 運動継続群においてのみ発症リスクが有意に低かった(図1). AD発症に対する多変量調整後の相対危険は, 運動開始群で0.38(95%信頼区間0.12-1.26), 運動中止群で0.78(0.50-1.23), 運動継続群で0.60(95%信頼区間0.36-0.99)と, AD発症においても運動継続群においてのみ有意な発症リスクの低下を認めた(図2). 一方, VD発症の相対危険は運動開始群で0.89(95%信頼区間0.28-2.80), 運動中止群で0.56(95%信頼区間0.48-1.17), 運動継続群で0.64(0.33-1.27)と, いずれの群でも低い傾向を示したものの, 統計学的には有意ではなかった(図2).

D. 考察

本研究では, 5年間の運動習慣調査の結果に基づき, 運動習慣の継続性, 中止, 開始の3群を設定し, 一貫して運動習慣なし群を基準にした場合の認知症発症に関する前向き調査を実施した. その結果, 運動習慣継続群の全認知症およびアルツハイマー病発症の相対危険度は, 運動習慣なし群に比較し有意に低いことが観察された. 我々は既に同一コホートを用い, 単年度の運動習慣の有無

で区分された認知症発症の前向き研究によって, 運動習慣有り群はAD発症を有意に抑制する(相対危険度:0.69)ことを報告している. しかしながら本研究で解析した5年間の運動習慣の継続性に基づく成績では, アルツハイマー病(相対危険度:0.60)に加え全認知症(相対危険度:0.66)の発症も有意に抑制されることが観察された. 以上の成績から, 単年度の運動習慣を用いた研究では, 相対危険度が幾分過小評価されていることが判明した. 今後の課題としては, 定量化された身体活動・運動量および体力(筋力として握力)の変化を暴露指標として, 認知症に関する前向き研究を実施すると共に, 運動介入による認知機能改善に最も適した運動プログラムに関する文献検索と動物実験による実証研究, さらに認知機能低下および認知症予防に最適な介入ターゲットのスクリーニングに関する調査研究を実施予定である.

E. 研究の限界

本研究は, 5年間の初年度と5年目の運動実施状況で4区分した. その中で, 継続的な運動実施群と非実施群に関しては暴露指標としての採用に問題は無いかもしれないが, 運動中止群および運動実施群に関しては, 暴露指標として信憑性が課題として残された.

F. 結論

継続した運動習慣は, 全認知症, 特にAD発症に対する保護因子であった.

【参考文献】

1. Daviglus, M. l., Plassman, B., Pirzada, A., Bell, C. C.: Risk factors and preventive interventions for Alzheimer disease: State of the Science. Arch Neurol., 68:1185-1190. 2011.
2. 熊谷秋三: 地域住民における運動習慣と認知症発症との関係: 久山町研究. 平成21年度厚生労働科学研究(認知症対策総合研究事業)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. 38-42, 2010.

G. 研究発表

1. 論文発表
1. Radak, Z., Bori, Z., Koltai, E., Fatouros, IG., Jamurtas, AZ., Douroudos, II., Terzis, G., Nikolaidis, MG., Chatzinikolaou, A., Sovatzidis, A., Kumagai, S., Naito, H., and Boldogh, I. Age-dependent changes in 8-oxoguanine-DNA glycosylase activity

- are modulated by adaptive responses to physical exercise in human skeletal muscle. *Free Radical Biology & Medicine*, 51:417-423, 2011.
2. 崎田正博, 石井禎基, 上阪雄介, 土手愛美, 中村泰章, 齊藤貴文, 熊谷秋三. 児童の性差と年齢における静的立位足圧中心動揺変数の発達的变化. *ヘルスプロモーション理学療法研究*, 1:39-50, 2011.
 3. 齊藤貴文, 崎田正博, 松尾恵理, 野藤悠, 森山善彦, 長野真弓, 古賀崇正, 熊谷秋三. 高齢者における膝痛の強度と罹患側の違いがメンタルヘルスに及ぼす影響. *ヘルスプロモーション理学療法研究*, 1:21-28, 2011.
 4. 林直亨, 熊谷秋三. 疫学的アプローチによる学生のメンタルヘルス支援に向けたシステム構築: 研究の概要 九州大学 P&P 研究 EQUISITE Study1. *健康科学*, 33, 69-73, 2011
 5. 野津亜季, 林直亨, 熊谷秋三. 疫学的アプローチによる学生のメンタルヘルス支援に向けたシステム構築: 研究デザインと研究方法 九州大学 P&P 研究 EQUISITE Study2. *健康科学*, 33, 75-77, 2011
 6. 野藤悠, 山下幸子, 林直亨, 熊谷秋三. 疫学的アプローチによる学生のメンタルヘルス支援に向けたシステム構築: 身体活動量, 食物摂取量 九州大学 P&P 研究 EQUISITE Study3. *健康科学*, 33, 79-81, 2011
 7. 高柳茂美, 福盛英明, 一宮厚, 熊谷秋三. 疫学的アプローチによる学生のメンタルヘルス支援に向けたシステム構築: うつ症状 九州大学 P&P 研究 EQUISITE Study4. *健康科学*, 33, 83-86, 2011
 8. 高柳茂美, 福盛英明, 一宮厚, 熊谷秋三. 疫学的アプローチによる学生のメンタルヘルス支援に向けたシステム構築: 首尾一貫感覚 九州大学 P&P 研究 EQUISITE Study5. *健康科学*, 33, 87-90, 2011
 9. 福盛英明, 一宮厚, 高柳茂美, 熊谷秋三. 疫学的アプローチによる学生のメンタルヘルス支援に向けたシステム構築: QOL 九州大学 P&P 研究 EQUISITE Study6. *健康科学*, 33, 91-95, 2011
 10. 熊谷秋三, 一宮厚. 疫学的アプローチによる学生のメンタルヘルス支援に向けたシステム構築: 課題と展望 九州大学 P&P 研究 EQUISITE Study7. *健康科学*, 33, 97-102, 2011
2. 熊谷秋三 (座長・企画・シンポジスト): ポピュレーションアプローチによる大学生のメンタルヘルス支援システムの構築. 第24回日本健康心理学会年次学術集会・企画シンポジウム, 東京, 2011年9月11-12日
 3. 熊谷秋三 (シンポジスト): 身体活動および体力と健康に関する運動疫学研究と今後の課題: 久山町研究. 第14回運動疫学研究学術集会・シンポジウム, 下関市, 2011年9月15日
 4. 熊谷秋三 (座長・企画): わが国における高齢者の介護予防に関する運動疫学研究の成果と今後の展望. 第66回日本体力医学会大会年次学術集会・ワークショップ, 下関市, 2011年9月16-18日
 5. Kumagai, S., Nofuji, Y., Suwa, M., Yamashita, S., Kishimoto, H., Matsuo, E., Nishichi, R., and Sasaki, H.: BDNF predicts the prevalence of dyslipidemia in Japanese male adults: A cross sectional study. The 4th International Congress on Prediabetes and Metabolic Syndrome, Madrid, Spain, 6-9, April, 2011.
 6. Kumagai, S., Nemeth, H., Kishimoto, H., Nofuji, Y., Ninomiya, T., and Kiyohara, Y.: Prospective study on relationship between handgrip strength and mortality in Japanese general population: Hisayama Study. The 56th Annual Meeting on American College of Sports Medicine. Denver, USA, 31. May.-4. June, 2011.
 7. Kumagai, S., Kishimoto, H., Nofuji, N., Matsuo, E., Yamashita, S., Oshima, Y., Nagano, M., Kiyohara, Y.: Free-living physical activity by tri-axial accelerometer in a Japanese population: A multi-cohort study. The 21th International Puijo Symposium. Kuopio, Finland, 29, June, 2011-2. July, 2011.
 8. 岩瀬正典, 藤井裕樹, 土井康文, 清原裕, 筒信隆, 布井清秀, 中村宇大, 五島大祐, 篠原規恭, 中野昌弘, 南昌江, 和田美也, 横溝由史, 菊池正統, 野見山理久, 中村晋, 田代憲司, 吉成元孝, 市川晃治郎, 康東天, 岸本裕代, 熊谷秋三, 内田和宏, 城田知子, 神庭重信, 尾前照雄: 地域住民を対照とした福岡県糖尿病患者データベース研究 (Fukuoka Diabetes Registry 1). 第54回日本糖尿病学会年次学術集会, 札幌市, 2011年5月19-21日
 9. 緒方梓奈子, 岸本裕代, 藤井裕樹, 菊池洋平, 大隈俊明, 筒信隆, 布井清秀, 中村
2. 学会発表
 1. 熊谷秋三 (特別講演): 糖尿病とメンタルヘルスの運動疫学. 第10回福岡糖尿病治療研究会, 福岡市, 2011年7月6日

- 宇大, 五島大祐, 篠原規恭, 中野昌弘, 南昌江, 和田美也, 横溝由史, 菊池正統, 野見山 理久, 中村 晋, 田代憲司, 吉成元孝, 市川晃治郎, 熊谷秋三, 平川洋一郎, 土井康文, 康東天, 清原 裕, 岩瀬正典: 2型糖尿病患者における身体活動量(メッツ)と臨床所見との関連: 福岡県糖尿病患者データベース研究(FDR6). 第54回日本糖尿病学会年次学術集会, 札幌市, 2011年5月19-21日
10. Yamatsu, K., Nozu, A., Matsuo, E., Yamamashita, S., Masaki, M., and Kumagai, S.: CPA smart lifestyle program for changing physical activity and eating behaviors in Japanese subjects with metabolic syndrome. The 16th Annual Congress of East Asian Society on Exercise and Sports Science. Daegu, Korea, 08. Aug. 2011.
 11. Won Tje, Ooue, K., Nofuji, Y., Adachi, M., Nagano, M. and Kumagai, S.: The relevance between children's physical fitness and parents' living habits. The 16th Annual Congress of East Asian Society on Exercise and Sports Science. Daegu, Korea, 08. Aug. 2011.
 12. 檜崎兼司, 野藤悠, 本田貴紀, 熊谷秋三: 地域在住高齢者の軽度認知障害の評価と実態: 篠栗町研究. 第14回運動疫学研究会年次学術集会, 下関市, 2011年9月15日
 13. 守谷めぐみ, 野藤 悠, 高柳茂美, 林 直亨, 熊谷秋三: 大学生における SOC とストレスの程度、運動習慣の関連 (EQUISITE Study). 第66回日本体力医学会年次学術集会, 下関市, 2011年9月16-18日
 14. 野藤 悠, 岸本裕歩, 小原知之, 二宮利治, 熊谷秋三, 清原 裕: 定期的な運動習慣が認知症発症に及ぼす影響: 久山町研究. 第66回日本体力医学会年次学術集会, 下関市, 2011年9月16-18日
 15. 西内久人, 松尾恵理, 野藤 悠, 森山善彦, 佐藤広徳, 長野真弓, 熊谷秋三: 地域在住女性高齢者の BMI とうつ状態との関連性: 太宰府研究. 第66回日本体力医学会年次学術集会, 下関市, 2011年9月16-18日
 16. 斎藤貴文, 松尾恵理, 野藤 悠, 長野真弓, 熊谷秋三: 3軸加速度計を用いて評価した身体活動量と慢性的運動器疼痛との関連性—地域在住高齢者を対象として—: 太宰府研究. 第66回日本体力医学会年次学術集会, 下関市, 2011年9月16-18日
 17. 佐藤広徳, 松尾恵理, 森山善彦, 長野真弓, 熊谷秋三: 独居高齢者の体力, 生活習慣, メンタルヘルスおよび身体活動量の特性に関する調査研究: 太宰府研究. 第66回日本体力医学会年次学術集会, 下関市, 2011年9月16-18日
 18. 森山善彦, 松尾恵理, 野藤 悠, 長野真弓, 熊谷秋三: 地域在住高齢者の身体活動量、体力と認知機能について: 太宰府研究. 第66回日本体力医学会年次学術集会, 下関市, 2011年9月16-18日
 19. 松尾恵理, 野藤 悠, 森山善彦, 長野真弓, 熊谷秋三: 地域在住高齢者のうつ状態と身体活動量: 太宰府研究. 第66回日本体力医学会年次学術集会, 下関市, 2011年9月16-18日
 20. 高柳茂美, 野藤 悠, 林 直亨, 守谷めぐみ, 熊谷秋三: 疫学的アプローチによる学生のメンタルヘルス支援に向けたシステム構築—研究の概要とうつ症状の実態—: EQUISITE Study. 第66回日本体力医学会年次学術集会, 下関市, 2011年9月16-18日
 21. 岸本裕歩, 野藤 悠, 松尾恵理, 山下幸子, 大島秀武, 清原 裕, 熊谷秋三: 3軸加速度計で計測した日本人の身体活動量と肥満に対する週23メッツ・時の影響. 第66回日本体力医学会年次学術集会, 下関市, 2011年9月16-18日
 22. 本田貴紀, 岸本裕歩, 山下幸子, 森山善彦, 熊谷秋三: 勤労者の身体活動が睡眠時間と肥満の関係に与える影響. 第66回日本体力医学会年次学術集会, 下関市, 2011年9月16-18日
 23. 山津幸司, 松尾恵理, 熊谷秋三: 職域における非対面生活習慣介入プログラムの効果. 第66回日本体力医学会年次学術集会, 下関市, 2011年9月16-18日
 24. 諏訪雅貴, 小田辺修一, 中野裕史, 佐々木悠, 熊谷秋三: アディポネクチン高発現 Tgマウスの骨格筋と輪回し行動の特性. 第66回日本体力医学会年次学術集会, 下関市, 2011年9月16-18日
 25. 大植康司, 大貫宏一郎, 熊谷秋三: 新規レスベラトロール2量体の骨格筋代謝に及ぼす影響. 第66回日本体力医学会年次学術集会, 下関市, 2011年9月16-18日
 26. 畑山知子, 松尾恵理, 長野真弓, 熊谷秋三: 地域在住高齢者の身体活動とQOLとの関連. 第66回日本体力医学会年次学術集会, 下関市, 2011年9月16-18日
 27. 緒方梓奈子, 藤井裕樹, 岸本裕代, 大隈俊明, 井出脇康博, 菊池洋平, 井出 均, 平川洋一郎, 土井康文, 熊谷秋三, 清原 裕, 北園孝成, 岩瀬正典: 2型糖尿病患者の身体活動の実態: Fukuoka Diabetes Registry6.

28. 第 49 回日本糖尿病学会九州地方会, 2011 年 10 月 14 - 15 日
29. 西地令子, 鷺尾昌一, 野藤 悠, 熊谷秋三: 女性における睡眠障害と血清脳由来神経系栄養因子との関連性. 第 70 回日本公衆衛生学会総会, 秋田市, 2011 年 10 月 19-21 日
30. 長野真弓, 佐々木悠, 熊谷秋三: 健常者ならびに糖尿病患者におけるメンタルヘルスと生活習慣との関連性—睡眠と運動行動に関する指標を中心に—. 第 27 回日本ストレス学会, 東京都, 2011 年 11 月 18-20 日
31. 大曲めぐみ, 高柳茂美, 熊谷秋三: 大学生の QOL に関与する学生生活の要因及び SOC との関連について - うつ状態の有無による違い. 第 27 回日本ストレス学会, 東京都, 2011 年 11 月 18-20 日
32. 本田貴紀, 山下幸子, 檜崎兼司, 松尾恵理, 野藤悠, 岸本裕歩, 熊谷秋三: 勤労者における 3 軸加速度計を用いて計測した身体不活動の実態評価の試み. 第 13 回日本健康支援学会年次学術集会, つくば市, 2012 年 2 月 19-20 日
33. 長野真弓, 野藤悠, 佐藤広徳, 松尾恵理, 森山善彦, 熊谷秋三. 認知機能に及ぼす下肢運動機能強化プログラムの効果について. 第 13 回日本健康支援学会年次学術集会, つくば市, 2012 年 2 月 19-20 日
34. 西内久人, 松尾恵理, 森山善彦, 長野真弓, 熊谷秋三: 地域在住女性高齢者の BMI と老年症候群指標との関連性: 太宰府研究. 第 13 回日本健康支援学会年次学術集会, つくば市, 2012 年 2 月 19-20 日.
35. 長野真弓, 足立稔, 大植康司, 立石あつ子, 塩見優子, 熊谷秋三: 地方都市郊外の公立小学校児童における体力とメンタルヘルスとの関連性. 日本発育発達学会第 10 回大会, 名古屋市, 2012 年 3 月 17-18 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Kang, D	A central role of TFAM in its maintenance.	J. -Y. Kwak and H. J. -Y.	Cellular and Genetic Practices for Translational Medicine	Research Signpost	Kerala, India	2011	69-88
城田知子、内田和宏、八田美恵子、清原裕	栄養士の視点からの牛乳・乳製品の評価。中高年齢者のカルシウム、牛乳・乳製品の摂取量－久山町の栄養調査から－	齋藤忠夫	日本酪農科学会創立60周年記念誌	日本酪農科学会	東京	2011	177-182

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Hata J, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y.	Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama Study.	Neurology	77	1126-1134	2011
Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, Yoshida D, Doi Y, Hata J, Kanba S, Iwaki T, Kiyohara Y.	Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study.	Hypertension	58	22-28	2011
Ohara T, Ninomiya T, Kubo M, Hirakawa Y, Doi Y, Hata J, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y.	Apolipoprotein genotype for prediction of Alzheimer's disease in older Japanese: the Hisayama Study.	J Am Geriatr Soc	59	1074-1079	2011
Matsuzaki T, Sasaki K, Hata J, Hirakawa Y, Fujimi K, Ninomiya T, Suzuki SO, Kanba S, Kiyohara Y, Iwaki T.	Association of Alzheimer's disease pathology with abnormal lipid metabolism: the Hisayama Study.	Neurology	77	1068-1075	2011
Kato TA, Monji A, Yasukawa K, Mizoguchi Y, Horikawa H, Seki Y, Hashioka S, Han YH, Kasai M, Sonoda N, Hirata E, Maeda Y, Inoguchi T, Utsumi H, Kanba S.	Aripiprazole inhibits superoxide generation from phorbol-myristate-acetate (PMA)-stimulated microglia in vitro: implication for antioxidative psychotropic actions via microglia.	Schizophr Res	129	172-182	2011
Nakao T, Sanematsu H, Yoshiura T, Togao O, Murayama K, Tomita M, Masuda Y, Kanba S.	fMRI of patients with social anxiety disorder during a social situation task.	Neurosci Res	69	67-72	2011

Ohnishi YN, Ohnishi YH, Hokama M, Nomaru H, Yamazaki K, Tominaga Y, Sakumi K, Nestler EJ, Nakabeppu Y.	FosB is essential for the enhancement of stress tolerance and antagonizes locomotor sensitization by DFosB.	Biol Psychiatry	70	487-495	2011
Iwama E, Tsuchimoto D, Iyama T, Sakumi K, Nakagawara A, Takayama K, Nakanishi Y, Nakabeppu Y.	Cancer-related PRUNE2 protein is associated with nucleotides and is highly expressed in mature nerve tissues.	J Mol Neurosci	44	103-114	2011
Fujita K, Nakabeppu Y, Noda M.	Therapeutic effects of hydrogen in animal models of Parkinson's disease.	Parkinsons Dis	2011	307875	2011
Guo J, Zheng L, Liu W, Wang X, Wang Z, Wang Z, French AJ, Kang D, Chen L, Thibodeau SN, Liu W.	Frequent truncating mutation of TFAM induces mitochondrial DNA depletion and apoptotic resistance in microsatellite-unstable colorectal cancer.	Cancer Res	71	2978-2987	2011
Aoki Y, Kanki T, Hirota Y, Kurihara Y, Saigusa T, Uchiumi T, Kang D.	Phosphorylation of Serine 114 on Atg32 mediates mitophagy.	Mol Biol Cell	22	3206-3217	2011
Amamoto R, Yagi M, Song Y, Oda Y, Tsuneyoshi M, Naito S, Yokomizo A, Kuroiwa K, Tokunaga S, Kato S, Hiura H, Samori T, Kang D, Uchiumi T.	Mitochondrial p32/C1QBP is highly expressed in prostate cancer and is associated with shorter prostate-specific antigen relapse time after radical prostatectomy.	Cancer Sci	102	639-647	2011
Okamoto K, Tokunaga K, Doi K, Fujita T, Suzuki H, Katoh T, Watanabe T, Nishida N, Mabuchi A, Takahashi A, Kubo M, Maeda S, Nakamura Y, Noiri E.	Common variation in GPC5 is associated with acquired nephrotic syndrome.	Nat Genet	43	459-463	2011
Kumar V, Kato N, Urabe Y, Takahashi A, Muroyama R, Hosono N, Otsuka M, Tateishi R, Omata M, Nakagawa H, Koike K, Kamatani N, Kubo M, Nakamura Y, Matsuda K.	Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for HCV-induced hepatocellular carcinoma.	Nat Genet	43	455-458	2011

Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Doi S, Fujita K, Miyatake A, Enomoto T, Miyagawa T, Adachi M, Tanaka H, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N, Taniguchi M, Lima JJ, Irvin CG, Peters SP, Himes BE, Litonjua AA, Tantisira KG, Weiss ST, Kamatani N, Nakamura Y, Tamari M.	Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population.	Nat Genet	43	893-896	2011
Arakawa S, Takahashi A, Ashikawa K, Hosono N, Aoi T, Yasuda M, Oshima Y, Yoshida S, Enaida H, Tsuchihashi T, Mori K, Honda S, Negi A, Arakawa A, Kadonosono K, Kiyohara Y, Kamatani N, Nakamura Y, Ishibashi T, Kubo M.	Genome-wide association study identifies two susceptibility loci for exudative age-related macular degeneration in the Japanese population.	Nat Genet	43	1001-4	2011
Suwa M, Nakano H, Radak Z, Kumagai S.	Short-term adenosine monophosphate-activated protein kinase activator 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1- β -D-ribofuranoside treatment increases the sirtuin 1 protein expression in skeletal muscle.	Metabolism	60	394-403	2011
Radak Z, Bori Z, Koltai E, Fatouros IG, Jamurtas AZ, Douroudos II, Terzis G, Nikolaidis MG, Chatzinikolaou A, Sovatzidis A, Kumagai S, Naito H, Boldogh I.	Age-dependent changes in 8-oxoguanine-DNA glycosylase activity are modulated by adaptive responses to physical exercise in human skeletal muscle.	Free Radic Biol Med	51	417-423	2011
野藤 悠, 山下幸子, 林直亨, 熊谷秋三	疫学的アプローチによる学生のメンタルヘルス支援に向けたシステム構築：身体活動量, 食物摂取量 九州大学 P&P 研究 EQUISITE Study3.	健康科学	33	79-81	2011

Glucose tolerance status and risk of dementia in the community

The Hisayama Study

T. Ohara, MD
Y. Doi, MD, PhD
T. Ninomiya, MD, PhD
Y. Hirakawa, MD
J. Hata, MD, PhD
T. Iwaki, MD, PhD
S. Kanba, MD, PhD
Y. Kiyohara, MD, PhD

Address correspondence and reprint requests to Dr. Yutaka Kiyohara, Department of Environmental Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan
kiyohara@envmed.med.kyushu-u.ac.jp

ABSTRACT

Objective: We investigated the association between glucose tolerance status defined by a 75-g oral glucose tolerance test (OGTT) and the development of dementia.

Methods: A total of 1,017 community-dwelling dementia-free subjects aged ≥ 60 years who underwent the OGTT were followed up for 15 years. Outcome measure was clinically diagnosed dementia.

Results: The age- and sex-adjusted incidence of all-cause dementia, Alzheimer disease (AD), and vascular dementia (VaD) were significantly higher in subjects with diabetes than in those with normal glucose tolerance. These associations remained robust even after adjustment for confounding factors for all-cause dementia and AD, but not for VaD (all-cause dementia: adjusted hazard ratio [HR] = 1.74, 95% confidence interval [CI] = 1.19 to 2.53, $p = 0.004$; AD: adjusted HR = 2.05, 95% CI = 1.18 to 3.57, $p = 0.01$; VaD: adjusted HR = 1.82, 95% CI = 0.89 to 3.71, $p = 0.09$). Moreover, the risks of developing all-cause dementia, AD, and VaD significantly increased with elevated 2-hour postload glucose (PG) levels even after adjustment for covariates, but no such associations were observed for fasting plasma glucose (FPG) levels: compared with those with 2-hour PG levels of < 6.7 mmol/L, the multivariable-adjusted HRs of all-cause dementia and AD significantly increased in subjects with 2-hour PG levels of 7.8 to 11.0 mmol/L or over, and the risk of VaD was significantly higher in subjects with levels of ≥ 11.1 mmol/L.

Conclusions: Our findings suggest that diabetes is a significant risk factor for all-cause dementia, AD, and probably VaD. Moreover, 2-hour PG levels, but not FPG levels, are closely associated with increased risk of all-cause dementia, AD, and VaD. *Neurology*® 2011;77:1126-1134

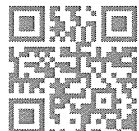
GLOSSARY

AD = Alzheimer disease; **CI** = confidence interval; **DSM-III-R** = *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd edition, revised; **FPG** = fasting plasma glucose; **HR** = hazard ratio; **IFG** = impaired fasting glycemia; **IGT** = impaired glucose tolerance; **NGT** = normal glucose tolerance; **OGTT** = oral glucose tolerance test; **PG** = postload glucose; **VaD** = vascular dementia.

Diabetes mellitus is one of the most common metabolic disorders, and its prevalence has risen globally in recent years. Some epidemiologic studies have reported that diabetes is independently implicated in the development of dementia.¹⁻³ However, these findings are inconsistent for its subtypes; one study found an association between diabetes and the risk of both Alzheimer disease (AD) and vascular dementia (VaD),¹ whereas other studies found an association with only AD^{2,3} or only VaD,⁴⁻⁷ and still others showed no association between diabetes and either condition.^{8,9} These conflicting results may have been related to differences in the study designs, including the defined criteria for diabetes and dementia subtypes, as well as in the regional characteristics and ethnicities of the settings and subjects. Thus, accurate definitions of diabetes and dementia subtypes are needed to ascertain the true associations between the two, and a 75-g oral glucose tolerance test (OGTT) and morphologic examination of the brain may meet this requirement. However, to date, very few cohort studies have had enough quality data to allow reliable diagnosis using these methods.

Supplemental data at
www.neurology.org

Supplemental Data



From the Departments of Environmental Medicine (T.O., Y.D., T.N., Y.H., J.H., Y.K.), Neuropsychiatry (T.O., S.K.), Medicine and Clinical Science (Y.D., T.N., Y.H., J.H.), and Neuropathology (T.I.), Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan.

Study funding: Supported in part by Grants-in-Aid for Scientific Research (nos. 20591063, 21590698, 22590892, and 22300116) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan, and a Health and Labour Sciences Research Grant of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (Comprehensive Research on Aging and Health: H20-Chouju-004).

Disclosure: Author disclosures are provided at the end of the article.

To resolve these issues, we performed a prospective cohort study of dementia in a Japanese community-dwelling population, all members of which underwent the OGTT. The most important feature of this study is that the subtypes of dementia were verified by detailed neurologic and morphologic examination, including neuroimaging and autopsy. Using data from this cohort study, we investigated the association between glucose tolerance levels defined by the OGTT and the development of dementia and its subtypes.

METHODS Study population. A population-based prospective study of cerebro-cardiovascular diseases was begun in 1961 in the town of Hisayama, a suburb of the Fukuoka metropolitan area of Kyushu Island in Japan. In addition, comprehensive surveys of cognitive impairment in the elderly of this town have been conducted since 1985. In 1988, a total of 1,228 residents aged ≥ 60 years (91.1% of the total population in this age group) participated in a screening examination for the present study. After exclusion of 33 subjects who had dementia, 90 who had already had breakfast, 5 who were on insulin therapy, and 81 who could not complete the OGTT, a total of 1,019 subjects without dementia underwent the OGTT. From a total of 1,019 subjects, 2 who died before starting follow-up were excluded, and the remaining 1,017 subjects (437 men and 580 women) were enrolled in this study.

Follow-up survey. The subjects were followed up prospectively for 15 years, from December 1988 to November 2003 (mean 10.9 years; SD 4.1 years). A complete description of the follow-up survey is provided in appendix e-1 on the *Neurology*[®] Web site at www.neurology.org.

Diagnosis of dementia. The diagnosis of dementia was made based on the guidelines of the *DSM-III-R*.¹⁰ Subjects diagnosed with AD met the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke–Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association criteria¹¹ and subjects diagnosed with VaD met the National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Association Internationale pour la Recherche et l’Enseignement en Neurosciences criteria.¹² Possible or probable dementia subtypes were diagnosed with clinical information including neuroimaging. Definite dementia subtypes were also determined on the basis of clinical and neuropathologic information. The diagnostic procedure for autopsy cases was reported previously.¹³ A neuropathologic diagnosis of AD was made following the National Institute on Aging–Reagan Institute criteria,¹⁴ where the frequency of neuritic plaques and neurofibrillary tangles was evaluated using the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease criteria¹⁵ and Braak stage.¹⁶ Definite VaD cases were confirmed with causative stroke or cerebrovascular change and no neuropathologic evidence of other forms of dementia. Every dementia case was adjudicated by expert psychiatrists.

During the follow-up, 232 subjects (79 men and 153 women) developed dementia. Of these, 201 (86.6%) were evaluated by brain imaging, and 118 (50.9%) underwent brain autopsy; in 110, both were performed. Thus, 209 subjects in all (90.1%) had some kind of morphologic examination. Among the 118 autopsy cases, the clinical diagnosis of 42 cases (35.6%)

was changed by the neuropathologic findings. Among all dementia cases, 18 AD cases and 11 VaD cases had other coexisting subtypes of dementia. These cases were counted as events in the analysis for other dementia. In all, 105 cases were categorized as AD, 65 as VaD, and 62 as other dementia.

Risk factor measurement. At the baseline examination, we performed the OGTT after an at least 12-hour overnight fast. Plasma glucose levels were determined by the glucose-oxidase method. Glucose tolerance status was defined by the 1998 WHO criteria¹⁷: normal glucose tolerance (NGT), fasting plasma glucose (FPG) < 6.1 and 2-hour postload glucose (PG) < 7.8 ; impaired fasting glycemia (IFG), FPG 6.1 to 6.9 and 2-hour PG < 7.8 ; impaired glucose tolerance (IGT), FPG < 7.0 and 2-hour PG 7.8 to 11.0; and diabetes, FPG ≥ 7.0 mmol/L or 2-hour PG ≥ 11.1 mmol/L. Each of the FPG and 2-hour PG level was also divided into 4 categories (FPG: < 5.6 , 5.6 to 6.0, 6.1 to 6.9, and ≥ 7.0 mmol/L; 2-hour PG: < 6.7 , 6.7 to 7.7, 7.8 to 11.0, and ≥ 11.1 mmol/L).

In order to assess the independent effects of glucose tolerance levels on dementia occurrence, the following baseline factors in addition to age and sex were used as confounding factors: 1) information on smoking habits, alcohol intake, and physical activity was obtained by means of a questionnaire administered to each subject; 2) a low education level was defined as ≤ 6 years of formal education; 3) history of stroke was determined on the basis of all clinical data available in the Hisayama Study; 4) hypertension was defined as blood pressure levels $\geq 140/90$ mm Hg or current treatment with antihypertensive agents; 5) EKG abnormalities were defined as left ventricular hypertrophy (Minnesota Code 3-1), ST depression (4-1, 2, or 3) or atrial fibrillation (8-3); 6) serum total cholesterol levels were measured enzymatically; and 7) body mass index (kg/m^2) and waist to hip ratio were used as indicators of obesity.

Statistical analysis. The SAS software package, version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC), was used to perform all statistical analyses. Age- and sex-adjusted mean values of possible risk factors were calculated by the analysis of covariance method. Frequencies of risk factors were adjusted for age and sex by the direct method. The differences in the mean values and frequencies of risk factors between NGT and other glucose tolerance levels were tested using Fisher least significant difference method and logistic regression analysis, respectively. The incidence of dementia was calculated by the person-years method and was adjusted for age and sex by the direct method using 5-year age groups of the overall study population; the differences among glucose tolerance levels and trends across FPG and 2-hour PG levels were tested using Cox proportional hazards model. The adjusted hazard ratios (HRs) and their 95% confidence intervals (CIs) were also calculated using the Cox proportional hazards model. Missing values of waist to hip ratio ($n = 27$) and education ($n = 12$) were replaced with the means in the multivariate analysis. The population attributable fraction of combined category of IGT and diabetes for dementia was calculated using the following equation with the observed multivariate-adjusted HR of the combined category and its frequency in event cases (Pe)¹⁸:

$$\text{PAF} = \text{Pe} (\text{HR} - 1) / \text{HR}$$

Two-sided $p < 0.05$ was considered statistically significant in all analyses.

Standard protocol approvals, registrations, and patient consents. This study was conducted with the approval of the Kyushu University Institutional Review Board for Clinical Re-

Table 1 Age- and sex-adjusted mean values or frequencies of potential risk factors for dementia according to the 1998 WHO criteria: The Hisayama Study, 1988^a

	Normal glucose tolerance (n = 559)	Impaired fasting glycemia (n = 73)	Impaired glucose tolerance (n = 235)	Diabetes (n = 150)	No. of missing values
Age, y, mean (SD)	68 (6)	70 (6) ^b	69 (6)	69 (6)	0
Men, %	40.8	52.1	43.8	45.3	0
Fasting plasma glucose, mmol/L, mean (SD)	5.3 (0.9)	6.4 (0.9) ^c	5.8 (0.9) ^c	7.7 (0.9) ^c	0
Two-hour postload glucose, mmol/L, mean (SD)	5.9 (2.2)	5.9 (2.2)	8.9 (2.2) ^c	14.9 (2.2) ^c	0
Systolic blood pressure, mm Hg, mean (SD)	133 (21)	141 (21) ^c	143 (21) ^c	145 (21) ^c	0
Diastolic blood pressure, mm Hg, mean (SD)	75 (10)	76 (10)	78 (10) ^c	77 (10) ^b	0
Hypertension, % ^d	43.8	66.7 ^c	63.2 ^c	62.2 ^c	0
Electrocardiogram abnormalities, %	20.6	31.7	18.8	21.6	0
Body mass index, kg/m ² , mean (SD)	21.8 (3.0)	22.2 (3.0)	23.2 (3.0) ^c	23.2 (3.0) ^c	0
Waist to hip ratio, cm/cm, mean (SD)	0.91 (0.07)	0.93 (0.07) ^b	0.93 (0.07) ^c	0.94 (0.07) ^c	27
Total cholesterol, mmol/L, mean (SD)	5.3 (1.1)	5.5 (1.1)	5.4 (1.1)	5.7 (1.1) ^c	0
History of stroke at entry, %	3.3	3.5	5.9	6.3	0
Education ≤6 y, %	10.3	12.5	13.9	11.3	12
Smoking, %	23.5	23.8	23.5	22.7	0
Alcohol intake, %	23.4	29.0	27.7	34.8 ^c	0
Physical activity, %	20.2	22.8	16.8	14.7	0

^a Mean age was sex adjusted. Percentage of men was age adjusted. Electrocardiogram abnormalities were defined as Minnesota Code 3-1, 4-1, 4-2, 4-3, or 8-3.

^b $p < 0.05$ vs normal glucose tolerance.

^c $p < 0.01$ vs normal glucose tolerance.

^d Hypertension: blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg or current use of antihypertensive agents.

search, and written informed consent was obtained from the participants.

RESULTS Table 1 shows the age- and sex-adjusted mean values or frequencies of risk factors for dementia by the WHO criteria at baseline. Compared with those with NGT, the mean values of systolic and diastolic blood pressures, body mass index, waist to hip ratio, and total cholesterol, and the frequencies of hypertension and alcohol intake, were higher in subjects with IFG, IGT; or diabetes.

The age- and sex-adjusted incidences and adjusted HRs of all-cause dementia and its subtypes according to glucose tolerance status defined by the WHO criteria are shown in table 2. Compared with those with NGT, the age- and sex-adjusted incidence and HR of all-cause dementia were significantly higher in subjects with IGT as well as those with diabetes. This association remained unchanged in subjects with diabetes even after adjustment for age, sex, hypertension, EKG abnormalities, body mass index, waist to hip ratio, total cholesterol, history of stroke at entry, education, smoking habits, alcohol intake, and physical activity. In regard to subtypes of dementia, the age- and sex-adjusted incidence and

adjusted HRs of AD were significantly higher in subjects with diabetes than in those with NGT. The age- and sex-adjusted incidence and HR of VaD were significantly increased in subjects with IGT or diabetes compared with those with NGT; however, these associations were not significant after multivariable adjustment. No significant associations were observed between glucose tolerance levels and the risk of other dementia. When IGT and diabetes were brought together in one category, this category also had the significantly higher risks of all-cause dementia, AD, and VaD in the age- and sex-adjusted analysis, and these associations remained significant for all-cause dementia and AD even after adjustment for other possible risk factors. The population attributable fraction of this combined category was 14.6% for all-cause dementia, 20.1% for AD, and 17.0% for VaD.

Table 3 presents the associations between FPG levels and adjusted risks of all-cause dementia and its subtypes. The age- and sex-adjusted incidences and HRs of all-cause dementia and any of the dementia subtypes did not differ among FPG levels. This tendency was unchanged even in the multivariate analysis. Conversely, as shown in table 4, the age- and