

6. 文献

1) Li W, Ashok M, Li J, et al. : A major ingredient of green tea rescues mice from lethal sepsis partly by inhibiting HMGB1. PLoS ONE. 2007 Nov 7 ; 2(11) : e1153.

2) Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. : HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. Science. 1999 Jul 9 ; 285(5425) : 248-51.

3) Taniguchi N, Yoshida K, Ito T, et al. : Stage-specific secretion of HMGB1 in cartilage regulates endochondral ossification. Mol Cell Biol. 2007 Aug ; 27(16) : 5650-63.

4) Palumbo R, Sampaolesi M, De Marchis F, et al. : Extracellular HMGB1, a signal of tissue damage, induces mesoangioblast migration and proliferation. J Cell Biol. 2004 Feb 2 ; 164(3) : 441-9.

5) Lange SS, Mitchell DL, Vasquez KM, et al. : High mobility group protein B1 enhances DNA repair and chromatin modification after DNA damage.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Jul 29 ; 105(30) : 10320-5.

6) Bonaldi T, Talamo F, Scaffidi P, et al. : Monocytic cells hyperacetylate chromatin protein HMGB1 to redirect it towards secretion. EMBO J. 2003 Oct 15 ;

22(20) : 5551-60.

7) Li W, Sama AE, Wang H, et al. : Role of HMGB1 in cardiovascular diseases.

Curr Opin Pharmacol. 2006 Apr ; 6(2) : 130-5.

8) Adcock IM, Tsaprouni L, Bhavsar P, et al. : Epigenetic regulation of airway

inflammation. Curr Opin Immunol. 2007 Dec ; 19(6) : 694-700.

Morroniside Derivative Regulates E-Selectin Expression in Human Endothelial Cells

Naomi Tanigawa, Yoshinori Takeda, Fortunatus Sunghwa, Masayuki Ninomiya, Makoto Hagiwara, Mamoru Koketsu, and Kenji Matsushita

Abstract. E-selectin is particularly of interest in the case of inflammatory diseases owing to its expression in the activated endothelium. E-selectin mediates cell tethering and rolling interactions through the recognition of sialofucosylated lewis carbohydrates expressed on circulating leukocytes. This phenomenon serves as an important trigger in inflammatory response. We prepared three morroniside derivatives and harpagoside as a positive control and then examined the effects of these compounds on E-selectin expression in human endothelial cell cultures. We found that 7-*O*-cinnamoylmorroniside significantly suppressed the expression of E-selectin induced with TNF- α (IC_{50} = 49.3 μ M). Furthermore, it was more active than another cinnamic-acid-conjugated iridoid glycoside (harpagoside;

N. Tanigawa and K. Matsushita (✉)

Department of Oral Disease Research, National Institute,
National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu 474-8511, Japan
and

Department of Geriatric Oral Science, Tohoku University Graduate School of Dentistry,
4-1, Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980-8575, Japan
e-mail: ntani@ncgg.go.jp; kmatsu30@ncgg.go.jp

Y. Takeda

Department of Chemistry, Faculty of Engineering, Gifu University,
1-1 Yanagido, Gifu 501-1193, Japan

F. Sunghwa

Department of Chemistry, College of Natural and Applied Sciences,
University of Dar es salaam, Kinondoni, Tanzania

M. Ninomiya and M. Koketsu

Department of Materials Science and Technology, Faculty of Engineering,
Gifu University, 1-1 Yanagido, Gifu 501-1193, Japan

M. Hagiwara

Department of Oral Disease Research, National Institute, National Center
for Geriatrics and Gerontology, Obu 474-8511, Japan

K. Sasaki et al. (eds.), *Interface Oral Health Science 2011*,
DOI 10.1007/978-4-431-54070-0_42. © Springer 2012

161

IC₅₀=88.2 μM), 7-*O*-methylnorroniside, and norroniside itself. These results suggest that 7-*O*-cinnamoylnorroniside is a potent inhibitor of TNF-α-induced E-selectin expression and that it may be useful as an anti-inflammatory agent.

Key words. Cell-ELISA, E-selectin, Flavonoid

1 Introduction

Flavonoids, such as flavones, flavonols, flavanones, flavanonols, flavans, flavanols, leucoanthocyanidins, anthocyanidins, aurones, chalcones, and isoflavones, are polyphenolic compounds that occur ubiquitously in plants and have a variety of biological effects both in vitro and in vivo. They have been found to have anti-inflammatory activity in both proliferative and exudative phases of inflammation [1].

One of the initial events in inflammation is activation of endothelial cells, which then express cell surface adhesion molecules such as the endothelial leukocyte adhesion molecule (E-selectin) [2, 3]. Inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor α (TNF-α) activate endothelial cells to express adhesion molecules and promote synthesis and release of a variety of inflammatory cytokines and chemokines to thereby support recruitment of activated leukocytes to an inflammatory lesion [4].

In this study, we prepared several norroniside derivatives and examined their anti-inflammatory effect by examining E-selectin expression on human endothelial cells in vitro.

2 Materials and Methods

Human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) (4×10⁴ cells/well) were incubated with 10 ng/mL of TNF-α in the presence and in the absence of test specimens for 2 h. The expression level of E-selectin in HUVECs was measured by an ELISA.

3 Results and Discussion

7-*O*-Cinnamoylnorroniside exhibited excellent anti-inflammatory activity (IC₅₀=49.3 μM) by inhibiting the expression of E-selectin, and it was more active than another cinnamic-acid-conjugated iridoid glycoside (harpagoside; IC₅₀=88.2 μM), 7-*O*-methylnorroniside, and norroniside itself. As a result, 7-*O*-cinnamoylnorroniside was observed to be a potent inhibitor of TNF-α-induced E-selectin expression.

In this study, we showed that 7-*O*-cinnamoylmorroniside markedly attenuated E-selectin adhesion to TNF- α -activated endothelial cells and that it may inhibit monocyte adhesion on the activated endothelium, thus conferring protection against atherogenic lesion formation. Thus, the compound may hamper initial atherosclerotic events involving endothelial CAM induction.

References

1. Chirumbolo S (2010) The role of quercetin, flavonols and flavones in modulating inflammatory cell function. *Inflamm Allergy Drug Targets* 9:263–285
2. Dong ZM, Wagner DD (1998) Leukocyte-endothelium adhesion molecules in atherosclerosis. *J Lab Clin Med* 132:369–375
3. Iiyama K, Hajra L, Iiyama M, Li H, DiChiara M, Medoff BD, Cybulsky MI (1999) Patterns of vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 expression in rabbit and mouse atherosclerotic lesions and at sites predisposed to lesion formation. *Circ Res* 85:199–207
4. Ross R (1999) Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340:115–126

血清カロテノイドが2年後の骨粗鬆症/
骨量減少発症リスクに及ぼす影響

安藤 富士子 今井 具子 加藤 友紀
大塚 礼 松井 康素 竹村 真里枝
下方 浩史



日本未病システム学会



血清カロテノイドが2年後の骨粗鬆症 ／骨量減少発症リスクに及ぼす影響

安藤 富士子^{1,2)} 今井 具子^{2,3)} 加藤 友紀²⁾ 大塚 礼²⁾ 松井 康素⁴⁾
竹村 真里枝⁴⁾ 下方 浩史²⁾

1. 緒言

骨粗鬆症は超高齢社会を迎えた我が国の国民病の一つであり、有病者数は1200万人と言われる。また一旦発症すると骨密度の改善は難しいことから、栄養・運動による一次予防が重要と考えられる。骨粗鬆症の予防因子として栄養分野では従来からビタミンD¹⁾ やカルシウム^{2,3)} に関する研究が多いが、近年、野菜や果物摂取^{3,4)} にも骨吸収抑制作用があることが報告されている。野菜や果物には抗酸化物質であるカロテノイドやビタミンCが大量に含まれており、これらの栄養素と骨粗鬆症に関する報告^{5,6)} もあるが、結論は一定していない。

本研究では野菜や果物から摂取されるカロテノイドの安定した指標として血清カロテノイド濃度を用い、地域在住中高年者の骨密度や骨粗鬆症とカロテノイドとの関連について縦断的に検討するとともに、カロテノイドとビタミンC摂取の相互作用が骨密度・骨粗鬆症に与える影響を明らかにすることを目的とした。

2. 方法

対象は「国立長寿医療研究センター・老化に関する縦断疫学研究 (NILS-LSA)」⁷⁾ の第5次調査 (2006.7～2008.7) 参加者2,419人の中で血清カロテノイド測定が行われ、第6次調査 (2008.7～2010.7) にも参加した2,088

人 ((男性1,058人, 女性1,030人, 平均年齢60.1 ± 12.3歳, 継続参加率 (86.3%)) である。

なお, NILS-LSA は愛知県大府市および知多郡東浦町に在住の中高年者から年齢・性を層化した無作為抽出で選ばれた者で文書による同意 (インフォームド・コンセント) の得られた約2,400人を対象とした, 老化と老年病に関する長期縦断疫学研究である。NILS-LSAの研究は国立長寿医療研究センター倫理委員会の承認を受け, すべての対象者から文書による同意を得て行われている。

血清カロテノイドは第5次調査時の凍結保存血清を用い, ルテイン, リコピン, α -カロテン, β -カロテン, β -クリプトキサンチン, ゼアキサンチンを京都微生物研究所に委託し, 高速液クロマトグラフィーで測定した。ビタミンC摂取量は, 第5次調査時に3日間の食事秤量記録調査⁸⁾ を行い, ビタミンCの一日平均摂取量を求めた。骨密度は第5次調査・第6次調査において, DXA (Dual-energy X-ray Absorption, Hologic社製QDR-4500) を用い, 第2-4腰椎・右大腿骨頸部骨密度を測定し, 日本骨代謝学会の診断基準⁹⁾ に準拠して, YAM (若年成人平均) の70%未満である者をそれぞれ腰椎および大腿骨頸部で判定した「骨粗鬆症」, 80%未満である者を「骨量減少」(骨粗鬆症を含む) とした。

血清カロテノイドが2年後の骨粗鬆症, 骨量減少に及ぼす影響について, 第5次調査時点で腰椎, 大腿骨頸

1) 愛知淑徳大学健康医療科学部 2) 国立長寿医療研究センター予防開発部
4) 国立長寿医療研究センター病院整形外科

3) 同志社女子大学生生活科学部

部それぞれにおいて骨粗鬆症、骨量減少のなかった者を対象とし、2年後の第6次調査でYAMの70%未満(=新規骨粗鬆症者)、およびYAMの80%未満(=新規骨密度低下者+新規骨粗鬆症者)となるリスクについて、第5次調査時点の6種の血清カロテノイド値3分位で対象を3群に分け、最も濃度の低い第1分位に対する第2、第3分位のオッズ比を性別に年齢、BMI、季節および男性では喫煙、女性では閉経を調整した一般化推定方程式(Generalized Estimating Equation)で求めた。同様な解析方法を用いてビタミンCと各カロテノイドの交互作用についても検討した。統計解析にはSAS9.1.3を用い、 $p < 0.05$ を統計的有意とした。

3. 結果

第5次調査時に腰椎で骨量減少のなかった男性859人、女性643人中、2年後骨量減少を示した者は、それぞれ12人(1.4%)、40人(6.2%)であった。同様に腰椎での新規骨粗鬆症者は男性、女性それぞれ982人中11人(1.1%)、824人中24人(2.9%)であった。大腿骨頸部に関しては、新規骨量減少者は男女それぞれ657人中36人(5.5%)、534人中67人(12.5%)であり、骨粗鬆症者は919人中19人(2.1%)、788人中44人(5.6%)であった。

第5次調査時点の6種の血清カロテノイド値3分位で対象を3群に分け、最も濃度の低い第1分位に対する第2、第3分位骨粗鬆症/骨量減少発症のオッズ比を性別に年齢、BMI、季節および男性では喫煙、女性では閉経を調整した一般化推定方程式で求めたところ、男性では有意な結果は得られなかったが、女性では腰椎骨量減少に対して α -カロテンが有意で、第1分位に対する第2分位のOdds比は0.54(95%信頼区間0.24-0.124, $p=0.0752$)、第1分位に対する第3分位のOdds比は0.44(0.19-0.99, $p=0.068$)でOdds比の傾向性検定の結果も有意であった($p=0.0481$)。また女性の大腿骨頸部骨粗鬆症に対しては α -カロテン、 β -カロテンが有意であった。 α -カロテンでは第1分位に対する第2分位、第3分位のOdds比はそれぞれ0.49(0.2244-1.0749, $p=0.1497$)、0.31(0.13-0.73, $p=0.0068$)でOdds比の傾向性検定の結果も有意であった($p \text{ trend}=0.0053$)。同様に β -カロテンでは第1分位に対する第2分位、第3分位のOdds比は0.99(0.47-2.10, $p=0.9771$)、0.35(0.14-0.85, $p=0.0200$)で、Odds比の傾向性検定の結果も有意であった($p \text{ trend}=0.0172$) (図1)。

2年後の新規骨粗鬆症/骨量減少の発生に対するビタミンC摂取量3分位、各血清カロテノイド値3分位の交互作用を性別に、年齢、BMI、季節、および男性では喫煙、女性では閉経を調整した一般化推定方程式で検討

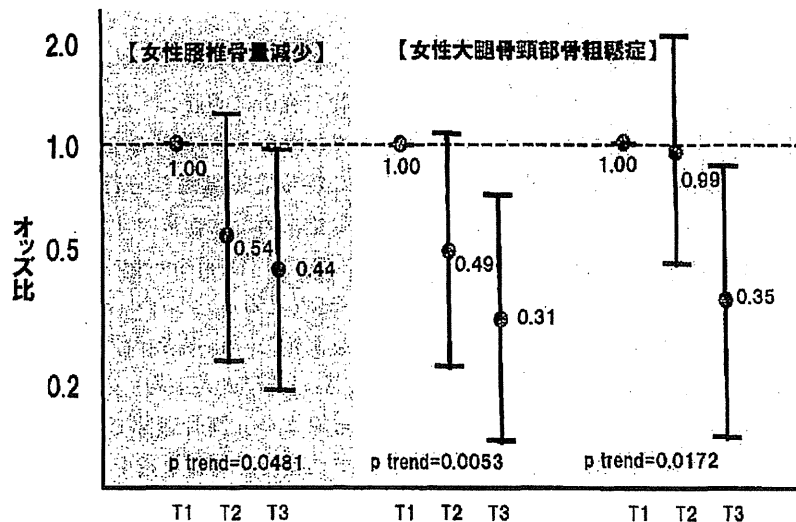
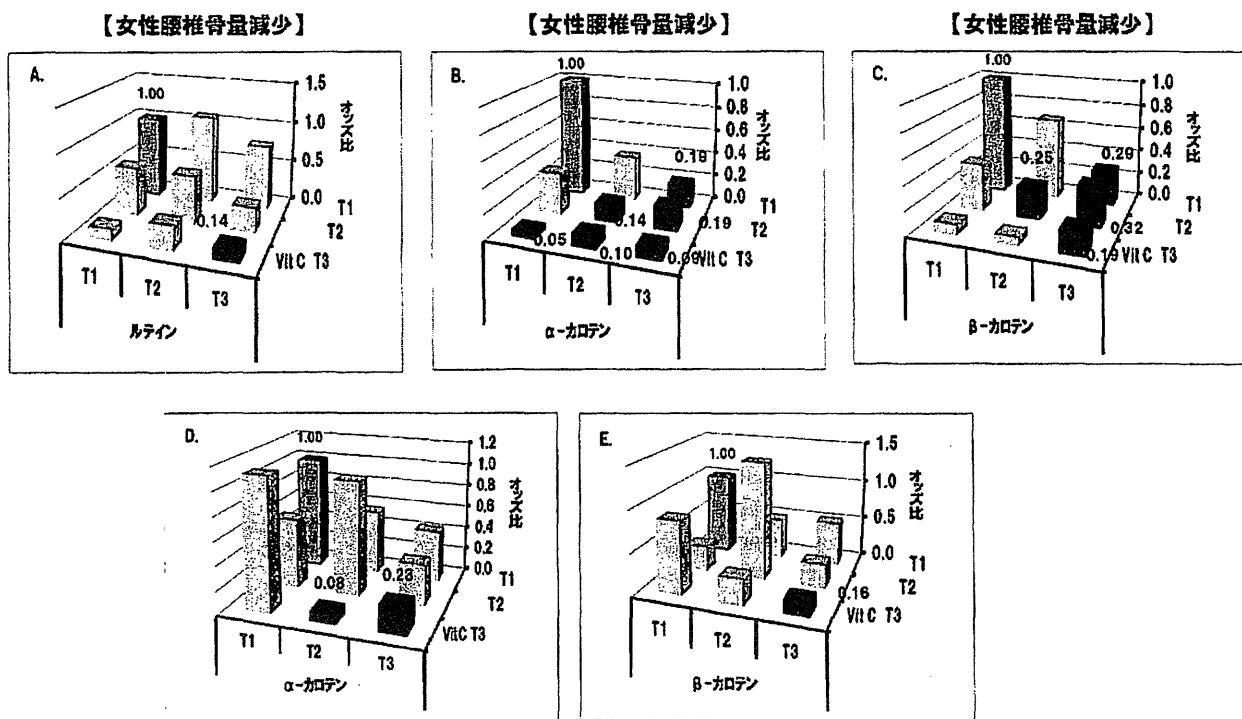


図1 血清カロテノイドの2年後の骨粗鬆症・骨量減少リスクへの影響
年齢、BMI、季節、閉経を調整した一般化線形モデルによる。T1、T2、T3は血清カロテノイド3分位による対象者の群分けを示す。



■図2 血清カロテノイドとビタミンC摂取量の2年後の骨粗鬆症・骨量減少リスクへの影響
 年齢, BMI, 季節, 閉経を調整した一般化線形モデルによる. T1, T2, T3は血清カロテノイド, ビタミンC摂取量3分位による対象者の群分けを示す. 図中灰色の棒クラブはレファレンス(基準値), 濃い灰色はレファレンスに比してオッズ比が有意に低かった群を示す.

したが, 統計的に交互作用が有意なモデルはなかった.

しかし, ビタミンC摂取量第1分位, 血清カロテノイド値第1分位を基準として各分位のOdds比を求めたところ, 女性の腰椎骨量減少に対して, ルテイン第3分位・ビタミンC第3分位のOdds比は0.140(95%信頼区間 0.026-0.753, $p=0.0221$)と有意に低かった. 同様に女性の腰椎骨量減少に対して α -カロテン, β -カロテンが, また女性の大腿骨骨粗鬆症に対しても α -カロテン, β -カロテンが, ビタミンC3分位との掛け合わせにおいて, 有意な相加効果を示した(図2).

4. 考察および結語

血清カロテノイドが2年後の骨密度に及ぼす影響について検討した結果, 女性では血清 α -カロテン, β -カロテン値が高い群では, 2年後の骨粗鬆症/骨量減少発生リスクが低いことが示された. またカロテノイドとともにビタミンCを摂取することがカロテノイドの抗骨粗

鬆症作用を増強することが示唆された. 心臓血管疾患¹⁰⁾や動脈硬化^{11,12,13)}と骨粗鬆症との間には有意な関連が報告されており, 加齢・喫煙・糖尿病などによる慢性的な過酸化状態が共通の背景要因と考えられている. 本研究においてカロテノイドやビタミンCは中高年者の骨密度低下に予防的に働く可能性があると考えられた.(この研究の一部は果樹試験研究推進協議会の委託研究費によって行われた.)

*文献

- 1) Bischoff-Ferrari, H.A., Willett, W.C., Wong, J.B. et al. : Fracture prevention with vitamin D supplementation : a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 293 (18) : 2257-2264, 2005.
- 2) Varenna, M., Binelli, L., Casari, S. et al. : Effects of dietary calcium intake on body weight and prevalence of osteoporosis in early postmenopausal women. Am. J. Clin. Nutr. 86 (3) : 639-644, 2007.
- 3) Macdonald, H.M., New, S.A., Golden, M.H. et al. : Nutritional associations with bone loss during the menopausal transition:

- evidence of a beneficial effect of calcium, alcohol, and fruit and vegetable nutrients and of a detrimental effect of fatty acids. *Am. J. Clin. Nutr.* 79 (1) : 155-165, 2005.
- 4) New, S.A., Robins, S.P., Campbell, M.K. et al. : Dietary influences on bone mass and bone metabolism: further evidence of a positive link between fruit and vegetable consumption and bone health? *Am. J. Clin. Nutr.* 71 (1) : 142-151, 2000.
 - 5) Maggio, D., Barabani, M., Pierandrei, M. et al. : Marked decrease in plasma antioxidants in aged osteoporotic women: results of a cross-sectional study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88 (4) : 1523-1527, 2003.
 - 6) Wolf, R.L., Cauley, J.A., Pettinger, M. et al. : Lack of a relation between vitamin and mineral antioxidants and bone mineral density : results from the Women's Health Initiative. *Am. J. Clin. Nutr.* 82 (3) : 581-588, 2005.
 - 7) Shimokata, H., Ando, F. and Niino, N. : A new comprehensive study on aging - the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA) . *J. Epidemiol.* 10 (Suppl 1) : S1-S9, 2000.
 - 8) Imai, T., Sakai, S., Mori, K. et al. : Nutritional Assessments of 3-Day Dietary Records in National Institute for Longevity Sciences - Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J. Epidemiol.* 10 (Suppl 1) : S70-S76, 2000.
 - 9) 折茂隆, 林奈史, 福永仁夫ほか: 原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年度改訂版). *日骨代謝誌* 18 : 76-82, 2001.
 - 10) Sennerby, U., Melhus, H., Gedeberg, R. et al. : Cardiovascular diseases and risk of hip fracture. *JAMA* 302 (15) : 1666-1673, 2009.
 - 11) D'Amelio, P., Isaia, G. and Isaia, G.C. : The osteoprotegerin/RANK/RANKL system: a bone key to vascular disease. *J. Endocrinol. Invest.* 32 (4 Suppl) : 6-9, 2009.
 - 12) Kanazawa, I., Yamaguchi, T., Yano, S. et al. : Baseline atherosclerosis parameter could assess the risk of bone loss during pioglitazone treatment in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 21 (12) : 2013-2018, 2010.
 - 13) Pennisi, P., Russo, E., Gaudio, A. et al. : The association between carotid or femoral atherosclerosis and low bone mass in postmenopausal women referred for osteoporosis screening. Does osteoprotegerin play a role? *Maturitas.* 67 (4) : 358-362, 2010.

地域在住高齢者の身体活動と
認知機能に関する縦断的研究

李 成喆

西田 裕紀子

金 興烈

幸 篤武

森 あさか

丹下 智香子

安藤 富士子

下方 浩史



日本未病システム学会


 発表研究
論文

地域在住高齢者の身体活動と 認知機能に関する縦断的研究

李 成喆¹⁾ 西田 裕紀子¹⁾ 金 興烈^{1,2)} 幸 篤武¹⁾ 森 あさか¹⁾
丹下 智香子¹⁾ 安藤 富士子^{1,3)} 下方 浩史¹⁾

1. 緒言

老年期の認知症は発症後の治療が非常に困難であり、予防に努めることが重要であると考えられる。認知症の発症および進行を遅らせる有効な予防法があれば、認知症高齢者の生活の質 (quality of life : QOL) の改善、自立した生活の継続、また経済的社会的負担の軽減などの効果をもたらすことが予想される。

身体活動や運動は、高齢者にとって、健康の維持に必要なものであり、身体機能の改善をもたらすだけでなく、認知機能や脳機能低下の予防の手段として、その適用が期待されており、運動や余暇活動に注目した研究が数多くされてきた¹⁻⁸⁾。しかし、日常身体活動には運動や余暇活動だけでなく家事・仕事身体活動も含まれているため、それらの要因を考慮した検討が必要とされる。日常の身体活動の内容は男女で異なり、加齢によるその内容の変化にも性差があると考えられる。

仕事身体活動と認知機能との関連についてこれまでの研究は、関連があるとする報告⁹⁾ やないとする報告¹⁰⁾ に分かれているが、いずれも家事のような家庭内の身体活動が含まれてないか、性差に注目した検討は行われていない。

そこで、本研究では地域在住の60歳以上の男女を対象とした縦断的検討により、認知機能と余暇および家事・仕事身体活動との関連について性差による検討を行った。

2. 方法

1) 対象

対象者は、「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA : National Institute for Longevity Sciences -Longitudinal Study of Aging)」¹¹⁾ の第2次調査 (2000～2002) および6年後の第5次調査 (2006～2008) に共に参加した60～81歳の男女のうち、第2次調査のMMSE得点が28点以上の668人 (男:339人、女:329人、平均67.9 ± 5.5歳) である。NILS-LSAは愛知県大府市 (人口約70,000人) および知多郡東浦町 (人口約40,000人) の地域住民を対象とした老化と老年病に関する縦断的コホート研究である。本研究の参加者は、年齢別・性別に層化無作為抽出されている。

本研究は国立長寿医療研究センターにおける倫理委員会の了承の下に参加者に対して事前に調査・検査内容とその意義についての説明を行い、調査への参加の文書による同意 (informed consent) の得られた者を対象として行われている。

2) 測定項目

(1) 身体活動

過去1年間の身体活動内容は質問紙¹²⁾ を用いて、専門スタッフの聞き取り形式によって調査した。対象者の1日の生活状況を把握する上で、1週間あたりの身体活

1) (独) 国立長寿医療研究センター予防開発部 2) 東海学園大学人間健康学部 3) 愛知淑徳大学健康医療科学部

動を2ヶ月ごとにまとめ、最終的には1年にわたる余暇、家事・仕事身体活動時間（家事の時間+仕事の時間）を強度別に把握した。まず、2.5 Mets以上の余暇身体活動時間と2.5 Mets以上の家事・仕事身体活動時間を算出し、この合計を2.5 Mets以上の総身体活動時間とした。さらに4.5 Mets以上の総身体活動時間についても同様にして求めた。

(2) 認知機能

認知機能評価はMMSE (Mini-Mental State Examination)¹³⁾を用いた。認知機能の低下の判断基準としてcut-off pointは27/28とした¹⁴⁾。MMSE検査は主に記憶力、計算力、言語力、見当識（現在の日時や、自分がどこにいるかなどの状況把握力）を測定するためのテストである。

(3) 統計解析

各変数の測定結果は平均±値標準偏差で示した。連続変数の群間比較にはt検定を、カテゴリ変数の群間比較には χ^2 検定を用いた。また、第5次調査時MMSE得点の27点以下への低下の有無を目的変数とし、説明

変数は第2次調査時の2.5 Mets以上の総身体活動時間、4.5 Mets以上の総身体活動時間、2.5 Mets以上の余暇身体活動時間、2.5 Mets以上の家事・仕事身体活動時間を2分位で上位群、下位群に分け、それぞれの影響について多重ロジスティック回帰分析を用いて性別に検討した。調整因子は、第2次調査時の年齢、糖尿病、狭心症・心筋梗塞、高脂血症、脳卒中既往、慢性関節リウマチの既往歴の有無、BMI、教育年数とした。統計処理はSAS ver 9.1.3を利用し、有意水準は $p < 0.05$ とした。

3. 結果

本研究の結果、第2次調査時の対象者の特性を男女別に表1に示した。2.5 Mets以上の余暇身体活動時間は男性の方が有意に高かった。一方、2.5 Mets以上の総身体活動時間や2.5 Mets以上の家事・仕事身体活動時間においては女性の方が高い値を示した。4.5 Mets以上の総身体活動時間には有意な性差は認められなかった（表1）。

図表1 対象者の特性

	男性 (n= 339)	女性 (n= 329)	p
	Mean ± SD	Mean ± SD	
年齢	67.5 ± 5.4	68.2 ± 5.6	0.099
BMI	22.9 ± 2.6	22.8 ± 2.9	0.419
MMSE	28.2 ± 1.6	28.3 ± 1.7	0.322
教育年数 (年)	11.7 ± 2.8	10.5 ± 2.2	<0.0001
身体活動時間 (分/日)			
2.5Mets 以上			
総身体活動時間 (分/日)	149.9 ± 110.7	222.7 ± 104.9	<0.0001
余暇身体活動時間 (分/日)	48.9 ± 49.1	30.2 ± 40.7	<0.0001
家事・仕事身体活動時間 (分/日)	101.0 ± 112.4	192.5 ± 104.1	<0.0001
4.5Mets 以上			
総身体活動時間 (分/日)	35.7 ± 55.2	28.6 ± 44.0	0.069
既往歴 (%)			
高血圧	114 (33.6)	118 (36.1)	0.506
狭心症・心筋梗塞	26 (7.7)	27 (8.3)	0.788
高脂血症	54 (16.0)	88 (26.9)	0.001
糖尿病	37 (10.9)	18 (5.5)	0.011
脳卒中	19 (5.6)	8 (2.5)	0.040
慢性関節リウマチ	29 (8.6)	60 (18.4)	0.000

性差の検定は、連続変数の場合はt検定を、カテゴリ変数の場合は χ^2 検定を用いた。2.5Mets以上の総身体活動時間 = 2.5Mets以上の余暇身体活動時間 + 2.5Mets以上の家事・仕事身体活動時間。

追跡期間中 MMSE 得点が 27 点以下に低下した人は、男性 82 (24.9%) 人、女性 76 (22.4%) 人であった。また、ロジスティック回帰分析の結果では、女性の場合、家事・仕事身体活動時間が上位群 (毎日 150 分以上) に比べ下位群 (毎日 150 分未満) の方が MMSE 得点の 27 点以下への低下リスクが約 2 倍であった (オッズ比: 1.878, 95% 信頼区間: 1.022-3.452, $p=0.0423$)。しかし、2.5Mets 以上の総身体活動時間や 2.5Mets 以上の余暇身体活動時間および 4.5Mets 以上の総身体活動時間は MMSE 得点の 27 点以下への低下と関連は認められなかった。また、男性の場合はこの項目においても有意な関連が認められなかった (表 2)。

4. 考察

本研究では、無作為抽出された地域在住中高年者を

対象として 2.5 Mets 以上の総身体活動時間を 4.5 Mets 以上の身体活動時間、2.5 Mets 以上の余暇や家事・仕事身体活動時間に分け、それぞれ認知機能との関連について検討を行った。その結果、2.5 Mets 以上の家事・仕事身体活動時間が毎日 150 分未満である女性は、認知機能の低下するリスクが約 2 倍となり、普段から家事を含めた仕事身体活動量を一定に保つことは認知機能低下の予防に繋がる可能性が示唆された。

近年、毎日の雑用や介護などで多くのエネルギーを消費している高齢者は、加齢による認知機能低下が生じにくいことが明らかになった¹⁵⁾。運動と思わずに行っていることでも、心拍数を上げ、血流を増加させる効果があるとしている。また、正式な運動プログラムが優れていることに変わりはないが、残りの時間の活動の重要性を見逃してはならないと指摘している。本研究におい

図表 2 MMSE の得点と身体活動との関連

項目	n (%)	オッズ比	95% 信頼区間	p	
男性					
2.5Mets 以上					
総身体活動時間	下位群	168 (49.6)	0.981	0.550 - 1.749	0.948
	上位群	171 (50.4)	1	Referent	
余暇身体活動時間	下位群	167 (50.6)	1.263	0.699 - 2.282	0.440
	上位群	163 (49.4)	1	Referent	
仕事身体活動時間	下位群	169 (50.6)	0.652	0.362 - 1.174	0.154
	上位群	165 (49.4)	1	Referent	
4.5Mets 以上					
総身体活動時間	下位群	166 (49.4)	1.024	0.578 - 1.816	0.935
	上位群	170 (50.6)	1	Referent	
女性					
2.5Mets 以上					
総身体活動時間	下位群	156 (48.5)	1.01	0.550 - 1.856	0.974
	上位群	166 (51.5)	1	Referent	
余暇身体活動時間	下位群	160 (50.0)	1.032	0.575 - 1.853	0.917
	上位群	160 (50.0)	1	Referent	
仕事身体活動時間	下位群	158 (49.2)	1.878	1.022 - 3.452	0.042
	上位群	163 (50.8)	1	Referent	
4.5Mets 以上					
総身体活動時間	下位群	161 (50.2)	1.476	0.819 - 2.659	0.195
	上位群	160 (49.8)	1	Referent	

解析方法: 各身体活動は上位群、下位群の 2 分位によってカテゴリー化した。年齢、既往歴、(高血圧、狭心症・心筋梗塞、高脂血症、糖尿病、脳卒中、慢性関節リウマチ)、教育年数を調整したロジスティック回帰分析を用いた。

て女性で、家事を含めた仕事身体活動時間と認知機能との関連が認められたことは、余暇活動の時間が短くても家事などで2.5 Mets以上の身体活動時間を維持することで多くのエネルギーを消費し、認知機能低下を予防できる可能性が示唆されたと考えられる。

一方、Rovioらの報告¹⁰⁾では、認知機能の低下は仕事身体活動との関連は認められず余暇身体活動との関連について認めている。その原因として、退職後の身体活動内容の変化や仕事の機械化による仕事身体活動の強度が低いことを指摘している。本研究において男性の場合、仕事身体活動と認知機能低下との関連が認められなかったのは先行研究と同じ原因が考えられる。

身体活動の内容は性差を含め加齢にともなってその内容が変化し、生活に現れるそれぞれの身体活動が示す割合も変わっていく。そのため、それらの要因を考慮し、認知機能のどの側面と関連しているかについてさらなる検討が望まれる。

5. 結論

地域在住の60歳以上の男女を対象とし縦断的研究により、認知機能と家事・仕事身体活動および余暇身体活動との関連について検討した。2.5 Mets以上の家事・仕事身体活動時間が毎日150分未満の女性高齢者は、150分以上である女性高齢者と比べて認知機能の低下するリスクが約2倍であった。

謝辞

本研究の発表に際し「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)」に参加いただいている愛知県大府市ならびに東浦町の住民の皆様、および調査スタッフに感謝いたします。

*参考文献

- 1) Kramer, A. and Kirk, L. : Capitalizing on cortical plasticity : influence of physical activity on cognition and brain function. *Trends Cogn Sci.* 11 (8) : 342-348, 2007.
- 2) Larson, E.B., Wang, L., Bowen, J.D. et al. : Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann. Intern. Med.* 144 (2) : 73-81, 2006.
- 3) Lytle, M.E., Vander, Bilt, J., Pandav, R.S. et al. : Exercise level and cognitive decline : the MoVIES project. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 18 (2) : 57-64, 2004.
- 4) Weuve, J., Kang, J.H., Manson, J.E. et al. : Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA* 292 : 1454-1461, 2004.
- 5) Laurin, D., Verreault, R., Lindsay, J. et al. : Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch. Neurol.* 58 (3) : 498-504, 2001.
- 6) Rovio, S., Kåreholt, I., Helkato, E. et al. : Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 4 : 705-711, 2005.
- 7) Colcombe, S., Kramer, A.F. : Fitness effects on the cognitive function of older adults : a meta-analytic study. *Psychol. Sci.* 14 (2) : 125-30, 2003.
- 8) Verghese, J., Lipton, R.B., Katz, M.J. et al. : Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N. Engl. J. Med.* 348 : 2508-2516, 2003.
- 9) Anttila, T., Helkala, E.L., Kivipelto, M. et al. : Midlife income, occupation, APOE status, and dementia : a population-based study. *Neurology* 59 : 887-893, 2002.
- 10) Rovio, S., Kåreholt, I., Viitanen, M. et al. : Work-related physical activity and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 22 (9) : 874-82, 2007.
- 11) Shimokata, H., Ando, F. and Niino, N. : A new comprehensive study on aging—the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA) . *J. Epidemiol* 10 (1 Suppl) : S1-9, 2000.
- 12) Iwai, N., Yoshiike, N., Saitoh, S. et al. : Leisure-time physical activity and related lifestyle characteristics among middle-aged Japanese. *J. Epidemiol.* 10 : 226-233, 2000.
- 13) Folstein, M.F., Folstein, S.E. and McHugh, P.R. : "Mini-mental state" : a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12 : 189-198, 1975.
- 14) Sid, E., Joy, D., Glenn, E. et al. : Detecting Dementia with the Mini-Mental State Examination in Highly Educated Individuals . *Arch. Neurol.* 65 (7) : 963-967, 2008.
- 15) Middleton, L.E., Manini, T.M., Simonsick, E.M. et al. : Activity Energy Expenditure and Incident Cognitive Impairment in Older Adults. *Arch. Intern. Med.* 171 (14) : 1251-1257, 2011.

成人後期における
日常生活活動能力と主観的幸福感の関連に
認知機能が及ぼす影響

丹下 智香子 西田 裕紀子 富田 真紀子
安藤 富士子 下方 浩史



日本未病システム学会



成人後期における日常生活活動能力と主観的幸福感の関連に認知機能が及ぼす影響

丹下 智香子¹⁾ 西田 裕紀子¹⁾ 富田 真紀子^{1,2)} 安藤 富士子^{1,3)} 下方 浩史¹⁾

1. 緒言

高齢化率が増加し続けている我が国においては、高齢者のサクセスフル・エイジングをサポートすることは社会の重要な課題であると考えられる。このサクセスフル・エイジングの心理的側面である「主観的幸福感」を扱った研究では、日常生活活動能力の低さが主観的幸福感の低さに関連することや、その傾向に年代差が存在する可能性などが指摘されている¹⁾。一般的に活動能力は加齢とともに低下するため、それにより生ずる主観的幸福感の低下を防ぐ緩衝要因（あるいは相乗的に主観的幸福感を低下させる可能性のある要因）の解明が必要であると考えられる。そこで本研究ではその要因として認知機能を取り上げて、成人後期における日常生活活動能力と主観的幸福感の関連に対して、認知機能が及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

2. 方法

1) 対象

「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA : National Institute for Longevity Sciences - Longitudinal Study of Aging)」²⁾ の第3次調査 (2002年5月～2004年6月)・第4次調査 (2004年6月～2006年7月)・第5次調査 (2006年7月～2008

年7月)・第6次調査 (2008年7月～2010年7月) のいずれかに参加した60歳以上の1851名 (男性920名、女性931名、平均2.7回参加) を分析対象とした。対象者の参加時点での年齢は60～89歳に分布し、平均年齢は70.7歳 (SD=6.8) であった。

なお、NILS-LSAは性および年代ごとに層化無作為抽出された地域住民を対象とした研究で、約2年ごとに追跡調査を行っている。すべての調査・検査内容は国立長寿医療研究センターの倫理委員会の承認を得ており、参加者に対しては事前に調査・検査内容とその継続の意義を説明し、文書による同意を得ている。

2) 調査内容

下記の (a), (b), (c) を含む自記式質問紙調査、および (d) を含む面接調査を第3次～第6次調査で施行した。

(a) LSI-K

主観的幸福感の肯定的側面の測定尺度として生活満足度尺度 K (Life Satisfaction Index K)³⁾ を施行した。この尺度は9項目から成り、得点可能範囲は0～9点であった。

(b) CES-D

主観的幸福感の否定的側面の測定尺度としてうつ病の疫学研究用の自己評価尺度 (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale の日本語版)^{4,5)}

1) (独) 国立長寿医療研究センター予防開発部

2) 名古屋大学大学院教育発達科学研究科

3) 愛知淑徳大学健康医療科学部

を施行した。この尺度は20項目から成り、得点可能範囲は0～60点であった。

(c) ADL

日常生活活動能力の測定尺度として、「手段的自立」、「知的能動性」、「社会的役割」の3側面から総合的な活動能力を査定する老研式活動能力指標⁶⁾を施行した。この尺度は13項目から成り、得点可能範囲は0～13点であった。

(d) MMSE

認知機能を査定するために、Mini Mental State Examination^{7,8)}を施行した。この尺度は「見当識」、「記銘」、「注意と計算」、「再生」、「言語」の5領域(11項目)から成り、得点可能範囲は0～30点であった。

3) 解析

男女別に、LSI-KおよびCES-Dを従属変数とした線型混合モデルによる解析を行った(一次自己回帰を設定、測定時期を調整)。説明変数としてMMSE、ADL、年代(参加時点の年齢により60歳代/70歳代/80歳代と

した)の主効果、およびこれらの1次・2次の交互作用項を投入した。なお、解析にはSAS 9.1.3を用いた。

3. 結果

解析の結果を表1に示す。本研究はADLと主観的幸福感の関連に対するMMSEの効果の検討が目的であるため、MMSEとADLの交互作用を含む項(MMSE×ADL、およびMMSE×ADL×年代の交互作用項)の効果に注目した。

まず、男性ではLSI-KにおけるMMSE×ADL×年代の交互作用が有意であった($p<0.05$)。そこで、年代別にMMSE30点/25点(平均±1SDに近い値を選定)それぞれでのADLに対するLSI-Kの傾きの推定およびその差の検定を行ったところ(図1-a)、60歳代でMMSE30点(傾き推定値=0.03, $t=0.44$, *n.s.*)と25点(傾き推定値=0.19, $t=3.12$, $p<0.01$)間で傾きの差の有意傾向が示された($t=-1.88$, $p<0.10$)。70歳代(MMSE30点の傾き推定値=0.32, $t=5.79$, $p<0.001$, MMSE25点の傾

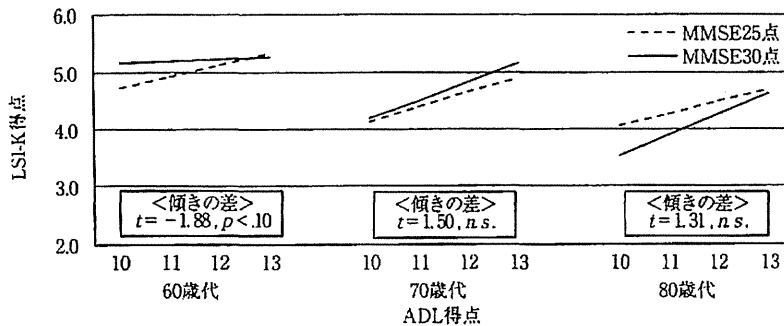


図 1-a 男性：ADL 得点と MMSE 得点から推計された LSI-K 得点 (年代別)

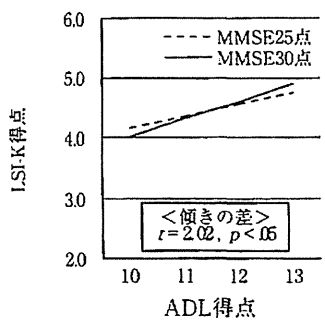


図 1-b 女性：ADL 得点と MMSE 得点から推計された LSI-K 得点

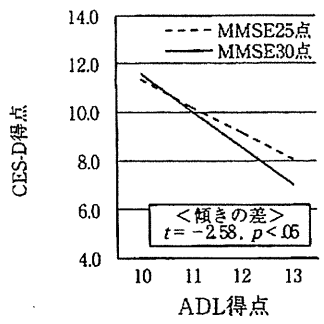


図 1-c 女性：ADL 得点と MMSE 得点から推計された CES-D 得点

図表 1 線型混合モデルによる解析結果

固定効果の検定: F 値									
変動因	LSI-K				CES-D				
	男性		女性		男性		女性		
MMSE	0.09		3.93 *		0.05		5.55 *		
ADL	0.24		1.13		0.25		1.36		
年代	2.66		1.16		1.60		2.41		
MMSE × ADL	0.11		4.08 *		0.40		6.66 *		
MMSE × 年代	3.56 *		1.04		2.09		3.21 *		
ADL × 年代	2.60		0.70		1.84		1.41		
MMSE × ADL × 年代	3.33 *		0.73		2.33		2.06		
固定効果の解の推定値 (SE)									
変動因	LSI-K				CES-D				
	男性		女性		男性		女性		
切片	12.66	(7.26)	4.74	(4.89)	43.03	(25.25)	30.83	(17.89)	
MMSE	-0.42	(0.28)	-0.10	(0.19)	-0.93	(0.97)	-0.48	(0.69)	
ADL	-0.57	(0.63)	-0.10	(0.45)	-2.52	(2.19)	-1.13	(1.64)	
年代	60 歳代	-20.13	(9.32) *	9.14	(7.80)	-30.54	(32.49)	-56.49	(28.02) *
	70 歳代	-8.08	(7.62)	-0.72	(5.53)	-45.55	(26.48)	-37.93	(20.29)
	80 歳代	0		0		0		0	
MMSE × ADL		0.03	(0.02)	0.01	(0.02)	0.06	(0.08)	0.01	(0.06)
	60 歳代	0.84	(0.35) *	-0.34	(0.29)	1.15	(1.22)	2.29	(1.05) *
	70 歳代	0.31	(0.29)	0.01	(0.21)	1.94	(1.02)	1.82	(0.78) *
MMSE × 年代	80 歳代	0		0		0		0	
	60 歳代	1.60	(0.80) *	-0.55	(0.67)	2.13	(2.78)	3.83	(2.43)
	70 歳代	0.52	(0.66)	0.10	(0.50)	3.99	(2.29)	2.60	(1.83)
ADL × 年代	80 歳代	0		0		0		0	
	60 歳代	-0.06	(0.03) *	0.02	(0.03)	-0.08	(0.10)	-0.16	(0.09)
	70 歳代	-0.02	(0.03)	-0.00	(0.02)	-0.17	(0.09)	-0.13	(0.07)
MMSE × ADL × 年代	80 歳代	0		0		0		0	

注: 測定時期で調整. * $p < .05$

き推定値 = 0.26, $t = 6.33$, $p < .001$) および 80 歳代 (MMSE30 点の傾き推定値 = 0.37, $t = 3.18$, $p < .01$, MMSE25 点の傾き推定値 = 0.21, $t = 2.85$, $p < .01$) ではそれぞれの傾きは有意であったものの, MMSE30 点 / 25 点間での傾きの差は有意ではなかった。

次に, 女性では LSI-K, および CES-D における MMSE × ADL の交互作用が有意であったため (いずれも $p < .05$), MMSE30 点 / 25 点それぞれでの ADL に対する LSI-K, CES-D の傾きの推定およびその差の検定を行った。LSI-K については, MMSE30 点 (傾き推定値 = 0.29, $t = 6.13$, $p < .001$) と 25 点 (傾き推定値 = 0.20,

$t = 5.33$, $p < .001$) 間で傾きの有意差が示された ($t = 2.02$, $p < .05$: 図 1-b)。CES-D については, MMSE30 点 (傾き推定値 = -1.51, $t = -8.87$, $p < .001$) と 25 点 (傾き推定値 = -1.09, $t = -8.28$, $p < .001$) 間で傾きの有意差が示された ($t = -2.58$, $p < .05$: 図 1-c)。

4. 考察

まず男性では, 日常生活活動能力と主観的幸福感の関連に対して認知機能が及ぼす影響には年代による差異があることが示唆された。60 歳代で高い認知機能を保

持する場合には活動能力の高低にかかわらず主観的幸福感が高いのに対し、認知機能がやや低い場合には年長の世代と同様に、活動能力の低下とともに主観的幸福感も低下する可能性が示された。すなわち、この年代においては高い認知機能が、活動能力の低下に伴い主観的幸福感の低下が生ずることに対する緩衝要因となる可能性が示唆されたといえよう。

他方、女性では基本的に活動能力が高ければ主観的幸福感も高いが、その関係は認知機能の影響を受けることが示された。すなわち、認知機能が高い場合の方が活動能力の低下に伴う主観的幸福感の低下が顕著であり、認知機能と活動能力が両方高ければ認知機能がやや低い場合よりも主観的幸福感が高いものの、活動能力がやや低下すると認知機能が低い場合と同程度まで主観的幸福感が低下することが示唆された。

これらのことから、一般的に加齢とともに生ずる日常生活活動能力の低下は主観的幸福感を低下させる方向で影響を与えるが、その際、認知機能の高低が年代や性別により異なる形で関与する可能性が示唆されたといえよう。

【付記】

本研究の一部は平成23年度科学研究費補助金(若手(B))「サクセスフル・エイジングの心理的側面への直接影響要因およびその緩衝要因の解明(課題番号21730540)」,平成23年度長寿医療研究開発費「老化及び老年病に関する長期縦断疫学研究(課題番号23-33)」により行われた。

*引用文献

- 1) 丹下智香子, 西田裕紀子, 富田真紀子ほか: 日常生活活動能力と主観的幸福感の関連の世代間差—成人中・後期におけるADLとLSI-K・CES-Dとの関連—, 日本心理学会第75回大会発表論文集: 1023, 2011.
- 2) Shimokata, H., Ando, F., and Niino, N.: A new comprehensive study on aging—the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA) . J. Epidemiol. 10 : S1-9, 2000.
- 3) 古谷野亘: 老年精神医学関連領域で用いられる測度 QOLなどを測定するための測度(2), 老年精神医学雑誌 7 : 431-441, 1996.
- 4) Radloff, L. S.: The CES-D Scale: A self-report depression scale for research in the general population. Appl. Psychol. Meas. 1 : 385-401, 1977.
- 5) 島悟, 鹿野達男, 北村俊則ほか: 新しい抑うつ性自己評価尺度について, 精神医学 27 : 717-723, 1985.
- 6) 古谷野亘, 柴田博, 中里克治ほか: 地域老人における活動能力の測定—老研式活動能力指標の開発—, 日本公衆衛生雑誌 34 : 109-114, 1987.
- 7) Folstein, M. F., Folstein, S. E., and McHugh, P. R.: "Mini-Mental State" : A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J. Psychiatr. Res. 12 : 189-198, 1975.
- 8) 森悦朗, 三谷洋子, 山鳥重: 神経疾患患者における日本語版 Mini-Mental State テストの有用性, 神経心理学 1 : 82-90, 1985.