

201418006A

厚生労働科学研究費補助金
認知症対策総合研究事業

大規模ゲノム疫学共同研究による認知症の
危険因子および防御因子の解明

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 清原 裕
平成27(2015)年 3月

厚生労働科学研究費補助金
認知症対策総合研究事業

大規模ゲノム疫学共同研究による認知症の
危険因子および防御因子の解明

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 清原 裕
平成27（2015）年 3月

目 次

はじめに-----	1
I. 総括研究報告	
大規模ゲノム疫学共同研究による認知症の危険因子および防御因子の解明-----	2
清原 裕 (九州大学大学院医学研究院環境医学分野・教授)	
II. 分担研究報告	
1. 高齢者における脂質レベルが認知症発症に及ぼす影響：久山町研究-----	9
清原 裕 (九州大学大学院医学研究院環境医学分野・教授)	
久保 充明 (理化学研究所統合生命医科学研究センター・副センター長)	
小原 知之 (九州大学大学院医学研究院精神病態医学・助教)	
2. 久山町剖検例における認知症の病理学的検討-----	20
岩城 徹 (九州大学大学院医学研究院神経病理学分野・教授)	
3. 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-----	30
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)	
4. 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-----	33
内田 和宏 (中村学園大学短期大学部食物栄養学科・講師)	
5. 認知機能低下の生活習慣要因に関する研究：フレイルティおよび 身体活動・座位行動の観点から-----	36
熊谷 秋三 (九州大学基幹教育院・大学院人間環境学府 キャンパスライフ・健康支援センター・教授)	
6. 大規模疾患コホート研究における認知症の疫学調査-----	40
北園 孝成 (九州大学大学院医学研究院病態機能内科学・教授)	
7. 地域高齢住民を対象とした認知症データベースの形成-----	44
朝田 隆 (筑波大学大学院医学医療系臨床医学域精神医学・教授)	
中島 健二 (鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座脳神経内科学分野・教授)	
山田 正仁 (金沢大学大学院医学系研究科脳老化神経病態学・教授)	
目黒 謙一 (東北大学大学院医学系研究科高齢者高次脳医学寄附講座・教授)	
清原 裕 (九州大学大学院医学研究院環境医学分野・教授)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	50
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	53

はじめに

わが国は4人に1人が高齢者という超高齢社会をむかえ、急増する認知症高齢者が大きな医療・社会問題となっている。認知症の原因は様々であるが、アルツハイマー病（AD）をはじめとしてその多くの病型は成因がいまだ不明な点が多く、その危険因子もほとんど解明されていないのが実状である。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。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。本研究の目的は以下に列挙する4軸で構成される。①久山町における老年期認知症の疫学調査において、ADをはじめとする認知症の時代的变化を明らかにし、その危険因子および防御因子を包括的な健診項目の中より解明する。②ゲノム解析およびマイクロアレイ解析によって認知症、特にADの遺伝的危険因子を特定する。③血管性認知症（VaD）のリスクが高い脳卒中患者とADのリスクが高い糖尿病患者を対象にした大規模疾患コホートと久山町の一般住民の追跡データを合わせた解析により、短期間に認知症の危険因子・防御因子を明らかにする。④認知症の疫学研究を行っている全国5つの研究を組織化して認知症のデータバンクを形成し、日本人における認知症の危険因子および防御因子を特定する。

本年度の研究成果により、老年期の血中脂質レベルと認知症発症の間に明らかな関連は認められなかったが、APOE-ε4 遺伝子型陽性者では、中性脂肪レベルの上昇とともにADの発症リスクが有意に上昇することが明らかとなった。病理学的検討では、連続剖検例におけるADの頻度は時代とともに有意に高くなったうえ、ADの主たる病理変化である老人斑と神経原線維変化の最重症の頻度はいずれも増加傾向を示した。また、ミトコンドリア機能を維持することによって認知機能障害だけでなくAD病理も抑制されることが判明した。さらに、断面調査の成績からビタミンEやコーヒーの摂取量が多い群では、認知機能低下の頻度が有意に低く、身体脆弱（フレイルティ）は認知機能低下と有意に関連することが示唆された。大規模疾患コホートについては、現在の追跡システムでは認知症の追跡調査を実施することが困難であったため、レセプト情報に基づいた新たな追跡システムを構築中である。認知症データバンクについては、各研究間でばらつきのあるデータを整理・統合する作業が進行中であり、基盤となるデータベースの完成を目指している。

今後、久山町における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だけでなく、大規模疾患コホートにおける追跡調査や認知症データバンクの作成を推し進め、日本人における認知症の危険因子および防御因子を解明していく所存である。そして、その成果が認知症の予防手段の確立を通して国民の保健・医療・福祉の向上をもたらし、特に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（認知症対策総合研究事業）
大規模ゲノム疫学共同研究による認知症の危険因子および防御因子の解明
総括研究報告書

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 福岡県久山町において、2002年の久山町健診を受診した65-84歳の住民のうち、認知症がなく空腹時採血を行い、かつ遺伝子研究の同意を得た1,089名を10年間前向きに追跡し、老年期の血中脂質レベルと認知症発症の関係を検討した。多変量解析の結果、いずれの脂質レベルもアルツハイマー病(AD)および血管性認知症(VaD)発症との間に明らかな関連は認められなかった。さらに、ADの強力な遺伝的危険因子であるAPOE-ε4遺伝子型の有無別に各脂質レベルとAD発症の関係を検討すると、APOE-ε4遺伝子陰性群では中性脂肪レベルとAD発症の関連は明らかではなかったが、APOE-ε4陽性群では中性脂肪レベルの上昇にともないADの発症リスクが有意に上昇した。しかし、他の血清脂質にはこのような関連は認められなかった。

また、久山町において1986年から2014年までの連続剖検1,248例中の認知症375例について、認知症病型の時代的変化を検討した。その結果、男性では時代とともにVaDの頻度が低下する一方でADの頻度が増加した。女性では全期間に渡りADの頻度が最も多かった。さらにADの主たる病理所見である老人斑と神経原線維変化の病理学的重症度の時代的変化を明らかにするために、非認知症を含む1998-2003年までの連続剖検206例と2009-2014年までの連続剖検202例を比較した。その結果、老人斑はCERADでfrequentと判定された頻度が35%から47%に、神経原線維変化はBraak stage 5,6の頻度が25%から44%に増加していた。

遺伝的危険因子の検討では、久山町連続剖検脳海馬からRNAを抽出し、最新のマイクロアレイを用いた遺伝子発現レベルとスプライシングについての統合解析と、次世代シーケンサーを用いてRNAシーケンシングを行い、全ヒトトランスクリプトームの網羅的解析が進行中である。さらに3xTg-ADマウスを用いた実験では、3xTG-ADマウスにミトコンドリア転写因子のhTFAMを導入すると、ミトコンドリア機能が改善し、アミロイドβの凝集を抑制する作用などを有するトランスサイレチンの発現が特に高まることが明らかとなった。この点を3xTG-ADマウスやヒトiPS細胞由来神経細胞で検証したところ、hTFAMの導入によって海馬におけるアミロイドβ沈着量の顕著な低下だけでなく、活性酸素産生やミトコンドリアDNA障害の低下などが確認された。

断面調査の成績を用いて、脂溶性ビタミン、多価不飽和脂肪酸、およびコーヒーの摂取と認知機能低下との関係を検討した。その結果、ビタミンE摂取量と認知機能低下の間に有意な負の関連が認められた。また、コーヒー摂取頻度の増加に伴い認知機能低下者の頻度は有意に低下した。生活習慣、身体脆弱(フレイルティ)、および身体活動・座位時間に関する検討では、65-74歳の群では運動習慣を有する者は認知機能低下の頻度が有意に低かったが、身体脆弱(フレイルティ)は認知機能低下と有意に関連した。一方、75歳以上の群では、手段的日常生活動作の障害を有する者は認知機能低下の頻度が有意に高かった。また、身体活動量および座位時間と認知機能低下の関連はいずれも明らかでなかった。

大規模疾患コホート研究である脳卒中患者からなるコホート(Fukuoka Stroke Registry: FSR)ならびに糖尿病患者からなるコホート(Fukuoka Diabetes Registry: FDR)については、現在の追跡システムでは認知症の発症情報を精度高く収集することが困難であった。そこで、レセプト情報に基づいて認知症の発症情報を収集する新たな追跡システムを構築中である。また、FSRの成績から、認知症患者において脳梗塞発症前からコリンエステラーゼ阻害剤を服用していた群では、脳梗塞発症時の神経学的重症度が有意に低くなることが判明した。

わが国における認知症データバンクを作成するために全国5カ所で進行中の認知症疫学研究を組織化した。研究間でばらつきのあるデータを整理して基盤となるデータベースを作成するために、九州大学以外の4大学から匿名化されたデータを各100例ずつ収集し、それらを整理して統一する作業が完了した。今後は九州大学のデータと統合して認知症データバンクの完成を目指す予定である。

研究分担者：

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)
北園 孝成	(九州大学大学院医学研究院病態機能内科学・教授)
小原 知之	(九州大学大学院医学研究院精神病態医学・助教)
熊谷 秋三	(九州大学基幹教育院・大学院人間環境学府・キャンパスライフ・健康支援センター・教授)
久保 充明	(理化学研究所統合生命医科学研究センター・副センター長)
内田 和宏	(中村学園大学短期大学部食物栄養科・講師)
朝田 隆	(筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学・教授)
中島 健二	(鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座脳神経内科学分野・教授)
山田 正仁	(金沢大学大学院医学系研究科脳老化神経病態学・教授)
目黒 謙一	(東北大学大学院医学系研究科高齢者高次脳医学寄附講座・教授)

A. 研究目的

認知症の原因は様々であるが、アルツハイマー病 (AD) をはじめとしてその多くの病型は成因がまだ十分に解明されておらず、根本的な治療法も確立されていないのが実状である。このような状況下において有効な認知症の予防対策を策定するためには、疫学研究によって地域住民における認知症の実態を把握し、その危険因子・防御因子を明らかにすることが重要である。本年度は、久山町における認知症の疫学調査において、老年期の血中脂質レベルと認知症発症の関係、および病理学的診断に基づく認知症病型と AD の主たる病理所見の時代的变化を検討した。遺伝的危険因子の検討では、最新のマイクロアレイを用いた遺伝

子発現レベルとスプライシングについての統合解析とミトコンドリア機能障害が認知機能に与える影響を解析した。そして、断面調査の成績を用いて食事性因子または体力指標と認知機能との関係を検討した。さらに、血管性認知症 (VaD) のリスクが高い脳卒中患者と AD のリスクが高い糖尿病患者を対象にした大規模疾患コホートにおける認知症発症の追跡調査を行ったほか、全国 5 つの地域で進行中の認知症疫学研究を統合し、わが国における認知症データベースを形成するためのデータ整備を行った。

B. 研究方法

2002 年に久山町の住民健診を受診した 65-84 歳の住民 1,200 名のうち、認知症の既発症者の 63 名、食後採血の 12 名、遺伝子研究に同意しなかった 32 名、APOE- ϵ 4 遺伝子型の解析ができなかった 4 名を除いた 1,089 名を本研究の対象者とし、2012 年までの 10 年間前向きに追跡した。追跡開始時の血清を用いて酵素法により総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪レベルを測定し、LDL コレステロール値の算出には Friedewald の計算式を用いた。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 と VaD 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) の診断基準と 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。APOE- ϵ 4 遺伝子型の解析には multiplex PCR-based Invader assay を用い、本遺伝子解析における全 call 率は 99.6% だった。久山町研究の追跡システムにより認知症発症例を把握した。また、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。10年間の追跡期間中に295名が認知症を発症した。そのうち272例(92%)の脳を剖検あるいはCT/MRIで形態学的に調べた(清原, 久保, 小原)。

また, 久山町において1986年から2013年までの連続剖検1,248例のうち, 認知症連続剖検375例について, 病理診断に基づく各認知症別の頻度の時代的变化を検討した。病理診断にはHE染色とKlüver-Barrera染色に加えて, Bielschowsky変法およびリン酸化タウ蛋白免疫染色(AT8抗体)とA β タンパク免疫染色を行った。ADの主たる病理学的変化である老人斑と神経原線維変化の評価はそれぞれCERAD, Braak and Braakの分類に基づいた。レビー小体型認知症は2005年改訂の臨床・病理診断基準を用いた。脳血管障害についての病理学的評価については, 臨床症状の有無にかかわらず, 肉眼的および顕微鏡的な観察により, すべてのタイプの脳梗塞および脳出血を評価した。また, 老人斑と神経原線維変化の病理学的重症度の時代的变化を評価するために, 非認知症を含む1998-2003年までの連続剖検206例と2009-2014年までの連続剖検202例を比較した。さらに, 異常タウ蛋白陽性病変を定量的に評価するためにMATLABで色空間変換, K-meansクラスタリングを組み合わせた画像解析アルゴリズムを作成し, 1998年から2003年の連続剖検211例における海馬CA1の異常タウ蛋白陽性病変の定量的データ(面積)と加齢との関係を検討した(岩城)。

遺伝的危険因子の検討では, 久山町住民の剖検脳のうち, 海馬の新鮮凍結検体18例からRIN6.9以上のHigh qualityのRNAを抽出し, GeneChip®Human Transcriptome Array (HTA2.0)を用いて計67,539個の遺伝子を対象に遺伝子発現レベルと選択的スプライシングの統合解析が進行中である。また, 次世代シーケンサーを用いてRNAシーケンシングを行い, 全ヒトトランスクリプトームの網羅的解析を開始した。さらに, ADモデル動物(変異型マウス*Ps1*遺伝子, ヒトの変異型APPおよびTAUトランスジーンを持つ3xTg-ADマウス)とヒトミトコンドリア転写因子

TFAMトランスジーン(hTFAM)を導入した3xTg-ADマウスの認知機能障害および脳の病理学的変化, 遺伝子発現プロファイルを解析し, ADモデルiPS細胞由来神経細胞を用いてTFAMのミトコンドリア機能維持効果を検証した(中別府)。

食事性因子については, 脂溶性ビタミン(ビタミンA, D, E, K), 多価不飽和脂肪酸[ドコサヘキサエン酸(DHA), エイコサペンタエン酸(EPA), α リノレン酸), およびコーヒーの摂取頻度と認知機能との関係を検討するために2005年の久山町高齢者調査に参加した65歳以上の住民のうち, 2002年の久山町健診で栄養調査を受けた1,123名の成績を用いた。食事調査は自記式食事歴法調査票を用い, 各因子の摂取量は残差法でエネルギー調整した。また, 認知機能の評価には, 改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)とMini-Mental State Examination (MMSE)を用い, HDS-Rは20点以下を, MMSEは23点以下を認知機能低下と定義した(内田)。

運動に関しては, 生活習慣, 身体脆弱(フレイルティ), および身体活動・座位時間と認知機能低下との関係を検討した。対象は2011年に福岡県篠栗町の篠栗元気もん調査に参加し, 認知症, うつ症状, およびパーキンソン病などがなく, データ欠損のない65歳以上の住民1,510名とした。フレイルティは体重減少, 握力低下, 活力低下, 身体活動度の低下, 歩行速度の低下のうち, 3項目以上が下位20%に該当する場合と定義した。身体活動量・座位時間は, 3軸加速度センサー内蔵の加速度計(HJA-350IT, オムロンヘルスケア社)を用いて測定した。また, 認知機能は日本語版Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J)で評価した(熊谷)。

VaDのハイリスク群である脳卒中患者10,092人からなる福岡脳卒中データベース研究(Fukuoka Stroke Registry: FSR)と, ADのハイリスク群である糖尿病患者5,131人からなる福岡県糖尿病データベース研究(Fukuoka Diabetes Registry: FDR)それぞれの大規模疾患コホート研究において, 認知症の発症情報を特定するためのデータ整

備を行った。認知症の追跡調査に関しては、FSRはMMSEと高い相関のあるIQCODEを用いて家族・介護者からの情報収集を、FDRは登録から5年が経過した対象者にMMSEやHDS-Rで認知機能を再評価することとした。さらに、FSRでは脳梗塞発症時に認知症を既に発症していた579例を対象に、コリンエステラーゼ阻害薬服用の有無と脳梗塞発症時における神経学的重症度の関係を検討した(北園)。

さらに、わが国における認知症データベースを作成するために全国5カ所で進行中の認知症疫学研究を組織化した。各組織の既存データを経時的に整理して全国規模のデータベースを作成するために、各研究の基礎的データを調査した。さらに、九州大学以外の4つの研究から匿名化されたデータを各100例ずつ収集し、それらを整理して統一する作業を行った(朝田, 山田, 中島, 目黒, 清原)。

(倫理面への配慮)

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、筑波大学、鳥取大学、金沢大学、および東北大学医学部倫理委員会および理化学研究所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って研究を遂行した。

C. 研究結果

追跡開始時の各脂質レベルで対象者を4群(4分位)に分けて、認知症発症との関係を多変量解析で他の危険因子を調整して検討した。その結果、いずれの脂質レベルも認知症発症と明らかな関連は認められなかった。さらに、AD発症の強力な遺伝的危険因子であるAPOE- ϵ 4遺伝子型の有無別に各脂質レベルとAD発症の関係を検討した。その結果、APOE- ϵ 4陰性群では、いずれの脂質レベルもAD発症との間に明らかな関連は認められなかったが、APOE- ϵ 4陽性群では中性脂肪レベル

が高くなるにしたがいADの発症リスクが有意に上昇した。そこで、APOE- ϵ 4遺伝子型の有無と中性脂肪レベルの4分位で8群に分類してAD発症との関係を検討した。その結果、APOE- ϵ 4陰性で中性脂肪が第1分位の群を基準にすると、APOE- ϵ 4陰性群における中性脂肪とAD発症の関連はいずれも明らかでなかったが、APOE- ϵ 4陽性群では中性脂肪レベルの上昇に伴いADの発症リスクが有意に高くなり、第2分位以降のハザード比は2.0-2.5でいずれも有意に高かった(清原, 久保, 小原)。

また、久山町の認知症連続剖検例における病理学的診断による認知症病型の時代的变化を検討すると、時代とともにVaDの頻度は低下したが、ADの頻度は有意に増加していた。男女別にみると、男性は調査当初VaDが最も多かったが、時代とともにADの頻度が増加し、2000年代からAD優位に変化した。一方、女性では、ADの頻度が時代を通じて最も高いうえ、その頻度は時代とともに増加した。また、ADの主たる病理所見である老人斑と神経原線維変化の病理学的重症度の時代的变化を検討した結果、老人斑はCERADでfrequentと判定された頻度が35%から47%に、神経原線維変化はBraak stage 5,6の頻度が25%から44%に増加していた。さらに、Matlabを用いた定量的データ解析プログラムで異常タウ蛋白質の蓄積を定量化し、加齢との関係を検討した。その結果、海馬CA1領域における異常タウ陽性病変の総面積は認知症の有無にかかわらず高齢になるほど増加する傾向を示した(岩城)。

遺伝的危険因子の検討では、久山町連続剖検脳海馬からRNAを抽出し、最新のマイクロアレイを用いて遺伝子発現レベルとスプライシングについての統合解析が進行中である。また、次世代シーケンサーを用いてRNAシーケンシングを行い、全ヒトトランスクリプトームの網羅的解析を開始した。現在まで10サンプルの配列解析が終了したが、従来のマイクロアレイ解析で見つかった遺伝子群に加えて新たな遺伝子群の発現を認めている。さらに、3xTG-ADにhTFAMを導入すると、

ミトコンドリア機能が改善し、アミロイド β の凝集を抑制する作用などを有するトランスサイレチンの発現が特に高まることが判明した。この点を 3xTG-AD マウスで検証したところ、hTFAM の導入により海馬におけるアミロイド β の沈着が顕著に低下していた。ヒト iPS 細胞由来神経細胞を用いた検証では、hTFAM の導入により活性酸素産生やミトコンドリア DNA 障害の低下などが認められた (中別府)。

食事性因子の検討では、ビタミン A, D, および K と多価不飽和脂肪酸の摂取と認知機能低下の関連は明らかでなかったが、ビタミン E の摂取量と認知機能低下の間に有意な負の関連が認められた。また、コーヒーの摂取頻度と認知機能低下との関連を検討した結果、コーヒー摂取頻度の増加に伴い認知機能低下者の頻度は有意に低下した。コーヒーをほとんど飲まない群を基準とすると、コーヒーを1日2杯以上摂取する群における MMSE 低下のオッズ比は 0.23 と有意に低かった (内田)。

体力指標に関する検討では、フレイルティは対象者の 9.7% に認められ、その頻度は加齢とともに男女とも増加した。65-74 歳の群では、運動習慣を有する者は認知機能低下の頻度が有意に低かったが、フレイルティと認知機能低下の間に有意な関連が認められた。一方、75 歳以上の群では、手段的日常生活動作の障害を有する者は認知機能低下の頻度が有意に高かった。また、身体活動量および座位行動と認知機能低下との関係を検討したが、いずれも認知機能低下と明らかな関連は認められなかった (熊谷)。

FSR の追跡調査では、IQCODE による評価は同一対象者でも家族間で評価内容が異なることが多く、正確な評価が困難であった。FDR も同様に追跡調査が困難であることが判明した。そこで、レセプト情報に基づいて認知症の発症情報を収集する新たな追跡システムを構築中である。また、FSR の成績から、脳梗塞発症前からコリンエステラーゼ阻害剤を服用していた認知症患者群は、同剤を服用していなかった認知症患者群と比べて脳梗塞発症時の神経学的重症度が有意に低かつ

た (北園)。

認知症の疫学調査を行っている全国 5 つの研究における調査内容を調べた結果、認知症、軽度認知障害、うつ症状、および日常生活動作障害の診断基準や生活習慣 (喫煙, 飲酒, 運動) については、研究間で共通している点が多かった。一方、高血圧、糖尿病などの生活習慣病関連因子、調査期間、および調査回数は研究間でばらついていた。また、同一の研究でも、調査時によって調査内容が微妙に異なることが判明した。そこで九州大学以外の 4 つの研究から匿名化されたデータを各 100 例ずつ収集し、それらを整理・統一する作業を実施した。今後、九州大学のデータと結合させ、基盤となるデータベースを完成させる予定である (朝田, 中島, 山田, 目黒, 清原)。

D. 考察

今回の久山町の成績では、APOE- ϵ 4 陽性群において中性脂肪レベルの上昇に伴い AD の発症リスクは有意に上昇した。体循環において、APOE- ϵ 4 遺伝子型はカイロミクロン (約 90% が中性脂肪) や VLDL (約 50% が中性脂肪) の加水分解によって生じるカイロミクロンレムナントや VLDL レムナントがそれぞれの受容体に取り込まれることを阻害するほか、カイロミクロンや VLDL の加水分解を抑制するという説がある。本研究結果から、カイロミクロンや VLDL が大脳に直接的な影響を及ぼすと推測されたが、これらは血液脳関門を通過できないといわれている。また、カイロミクロンレムナントは血管障害をもたらすことが知られているが、レムナント受容体は肝臓にしか存在しない。さらに、レムナント自体が炎症性サイトカインの活性や血小板凝集などを介して動脈硬化を促進させるという説がある。それには血管内皮にも存在する LDL 受容体が関与していると考えられるが、APOE- ϵ 4 遺伝子型は LDL 受容体への取り込みを阻害する方向に作用するため、この機序にも疑問がある。つまり、本研究の成績は、APOE- ϵ 4 遺伝子型が AD 発症に及ぼす影響は血中の脂質レベルを介するものではなく、別の未知の機序を

介するものであることを示唆している。その未知の機序に中性脂肪の代謝が直接的あるいは間接的に関わっている可能性があるため、今後さらなる検討が必要である。

久山町認知症連続剖検例における病理学的診断による認知症病型の時代的变化をみると、時代とともに男女とも AD の頻度が顕著に増加した。また、老人斑の出現頻度も時代とともに重症化しており、生活習慣の欧米化に伴う代謝性疾患の増加が近年の AD 増加に寄与していると考えられる。また、タウ蛋白陽性病変を定量的に評価した結果、海馬 CA1 における異常タウ蛋白陽性病変の面積は認知症の有無にかかわらず年齢依存性に増加していた。本研究結果は昨年に各国の神経病理医が中心となって集まって提唱された primary age-related tauopathy という神経病理学的診断基準の概念 (Acta Neuropathol 128: 755-766, 2014) に矛盾しない。今後は異常タウ蛋白陽性病変の時代的变化を明らかにするとともに、異常タウ蛋白陽性病変と生活・環境因子の関係を検討する予定である。

遺伝的危険因子の検討では、Human Transcriptome Array (HTA2.0)を用いたマイクロアレイ解析から、AD 脳におけるスプライシングの異常と顕著な発現変化を示す遺伝子のさらなる同定が可能となった。また、AD 脳由来の RNA のシーケンシングレベルでの解析により、全ゲノムから転写される mRNA を未知の遺伝子まで解析できることが判明した。本解析をさらに進めることで AD の新たな遺伝的危険因子を特定できる可能性がある。動物実験では、hTFAM の解析から AD 脳で見られるミトコンドリア機能障害は、多様なメカニズムで認知機能低下に寄与していることが明らかとなった。本研究結果は hTFAM やトランスサイレチンの発現を誘導する化合物を精製することで AD 病理の進行と認知機能低下を抑制できる可能性を示したものといえる。

食事性因子の検討では、ビタミン E やコーヒーの摂取が認知機能低下の防御因子となることが示唆された。ビタミン E は抗酸化作用を有してお

り、酸化ストレスを減弱させることで認知機能低下を防ぐと考えられている。しかし、ビタミン E の摂取と認知機能について検討した疫学研究や介入研究では一定した見解は得られていないため、今後さらなる検討が必要である。一方、コーヒーに含まれるカフェインは β および γ セクレターゼの産生を抑制することでアミロイド β の凝集を減少させて認知機能を維持させるという説がある。また、コーヒーの摂取は認知症の危険因子である糖尿病や脳卒中の発症リスクを低下させることが知られており、これらの作用を介して認知機能低下を予防する可能性がある。

認知症のない生活が自立している高齢者において、生活関連因子およびフレイルティと認知機能との関連が年齢層によって異なっていた。このことは、認知症のない高齢者において、対象者の年齢によって認知機能低下の危険因子が異なる可能性を示すものである。また、身体活動量および座位時間と認知機能との関連が明らかでなかったのは、横断研究という研究デザインの影響かも知れない。今後は追跡調査の成績を用いて生活関連因子、フレイルティ、および身体活動量・座位行動が認知機能に与える影響を検討し、両者の因果関係を明らかにする予定である。

FSR および FDR については、現在の追跡システムでは認知症の発症情報を精度高く収集することが困難であった。そこで、レセプト情報に基づいて認知症の発症情報を収集できる新たな追跡システムを構築することとした。また、抗認知症薬であるコリンエステラーゼ阻害薬は認知症者の認知機能低下を抑制するだけでなく、認知症者が脳梗塞を発症した後の脳神経障害を軽減させる作用を有することが示唆された。コリンエステラーゼ阻害薬は脳梗塞急性期の神経障害を助長する虚血性脱分極やグルタミン酸毒性を抑制するほか、脳血流の増加や脳血管反応性を改善させる作用を有するという説があり、これらの機序を介して脳神経に保護的な作用をもたらしているのかも知れない。

認知症データバンクの形成では、研究間にお

る調査項目や調査方法の不均一性という問題が明らかとなった。同一の研究であっても調査内容が時代によって微妙に異なっていたため、各研究における調査内容を経時的に明示し、共通項目を抽出する必要がある。また、同じカテゴリーの項目でも用いられた評価尺度にばらつきがある場合や研究機関によっては未調査の項目がある場合に、これらの項目をどのように扱うか一定のルールを作成しなければならない。さらに、調査内容の名称や単位の統一の問題に関しては、米国の先行例を参照する必要があるかも知れない。来年度は認知症のデータバンクを完成させ、日本人における認知症の危険因子および防御因子を特定したい。

E. 結論

久山町における疫学調査では、APOE- ϵ 4 陽性群では、中性脂肪レベルの上昇とともに AD の発症リスクが有意に上昇した。

認知症連続剖検例における病理学的診断による認知症病型の時代的变化を検討すると、男女ともに AD の頻度が有意に増加していた。また、老人斑の出現頻度と神経原線維変化の進行度は時代とともに重症化していた。

遺伝的危険因子の検討では、ミトコンドリア機能を改善させる hTFAM やトランスサイレチンの発現を誘導することで AD 病理の進行と認知機能低下を抑制できることが明らかとなった。

断面調査の成績から、ビタミン E およびコーヒーの摂取は、認知機能低下の防御因子であることが示唆された。また、認知症のない高齢者では、年齢層により認知機能低下の危険因子が異なる可能性がある。

大規模疾患コホート研究における認知症発症の追跡調査は難しく、レセプト情報に基づいた追跡システムを構築することとした。また、コリンエステラーゼ阻害薬は認知機能低下だけでなく、脳梗塞発症後の神経障害を軽減させる作用も有ることが示唆された。

全国 5 カ所で進行中の認知症の疫学研究を組織

化した。研究間でばらつきのあるデータを整理して基盤となるデータベースの作成作業が進行中である。

F. 健康危険情報

- APOE- ϵ 4 陽性群では、中性脂肪レベルの上昇とともに AD の発症リスクが有意に上昇する（清原，久保，小原）。
- 病理診断による認知症病型別頻度の時代的变化をみると、AD の頻度が顕著に増加しているだけでなく、AD の主たる病理変化も重症化していた（岩城）。
- AD 脳において、hTFAM やトランスサイレチンの発現を誘導すると、認知機能障害や AD 病理の進行を抑制できる（中別府）。
- ビタミン E およびコーヒーの摂取は認知機能低下の防御因子である可能性がある（内田）。
- 65-74 歳の群では、フレイルティは認知機能低下と関連する（熊谷）。
- 認知症患者において、コリンエステラーゼ阻害薬の服用は脳梗塞発症後の神経障害を軽減させる（北園）。

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（認知症対策総合研究事業）
大規模ゲノム疫学共同研究による認知症の危険因子および防御因子の解明
分担研究報告

高齢者における脂質レベルが認知症発症に及ぼす影響：久山町研究

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)

研究分担者 久保 充明

(独立行政法人理化学研究所 統合生命医科学研究センター・副センター長)

研究分担者 小原 知之

(九州大学大学院医学研究院精神病態医学・助教)

研究要旨 2002年に福岡県久山町の住民健診を受診した65-84歳の住民のうち、認知症がなく空腹時採血を行い、かつ遺伝子研究の同意を得た1,089名を10年間前向きに追跡し、血中脂質レベルと認知症発症の関係を検討した。各脂質レベルは4分位で4群に分類した。追跡期間中に295名が認知症を発症し、そのうち272例(92%)の脳をCT/MRIあるいは剖検で形態学的に評価した。多変量解析の結果、血清総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪の各脂質レベルとアルツハイマー病(AD)および血管性認知症(VaD)発症との間に明らかな関連は認めなかった。さらに、ADの強力な遺伝的危険因子であるAPOE-ε4遺伝子型の有無別に各脂質レベルとAD発症の関係を検討すると、APOE-ε4遺伝子陰性群では中性脂肪レベルとADの発症リスクとの間には有意な関係は認められなかったが、APOE-ε4陽性群では中性脂肪レベルの上昇とともにADの発症リスクが有意に高くなった(第4分位のハザード比2.6, $p < 0.05$)。しかし、他の血清脂質にはこのような関連は認められなかった。

以上の成績より、APOE-ε4陽性群では、中性脂肪レベルの上昇とともにADの発症リスクが有意に上昇することが示唆される。

A. 研究目的

超高齢社会を迎えたわが国では、急増する認知症が大きな医療・社会問題となっている。認知症の病型の中で最も頻度の高いアルツハイマー病(AD)の成因はいまだ不明な点が多く、根本的な治療法も確立されていないのが現状である。したがって、ADを含めた認知症の予防対策を構築するには、疫学的に認知症の危険因子を明らかにする必要がある。これまでに脂質レベルと認知症発症の関係を検討した前向き追跡研究の成績が散見されるが、一定の見解は得られていない。そこで本研究では、福岡県久山町の高齢住民の追跡調査において、血中脂質レベルと認知症発症の関係を検討した。

B. 研究方法

2002年に久山町の住民健診を受診した65-84歳の住民1,200名のうち、認知症の既発症者の63名、食後採血の12名、遺伝子研究に同意しなかった32名、APOE-ε4遺伝子型の解析ができなかった4名を除いた1,089名を本研究の対象者とし、2012年までの10年間前向きに追跡した。追跡開始時の血清を用いて酵素法により総コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪レベルを測定し、LDLコレステロール値の算出にはFriedewaldの計算式を用いた。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と血管性認知症(VaD)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) の診断基準と 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。

APOE- ϵ 4 遺伝子型の解析には multiplex PCR-based Invader assay を用い、本遺伝子解析における全 call 率は 99.6% だった。

久山町研究の追跡システムにより認知症発症例を把握した。また、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。10年間の追跡期間中に 295 名が認知症を発症した。そのうち 272 例 (92%) の脳を剖検あるいは CT/MRI で形態学的に調べた (264 例に画像診断を、68 例に剖検を行った)。認知症発症例の病型別内訳は AD200 例、VaD71 例だった。追跡からの脱落例はいなかった。

(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および理化学研究所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って研究を遂行した。

C. 研究結果

APOE- ϵ 4 の有無別に追跡開始時の認知症危険因子レベルを比較すると、APOE- ϵ 4 陽性群は APOE- ϵ 4 陰性群に比べ LDL コレステロールの平均値と高脂血症薬服用、心電図異常、飲酒の頻度が有意に高かった (表 1)。

追跡開始時の各脂質レベルで対象者を 4 群 (4 分位) に分けて、認知症発症との関係を検討した。多変量解析で年齢、性、高血圧、糖尿病、心電図異常、肥満、脳卒中既往歴、喫煙、飲酒、運動習慣を調整した結果、総コレステロールレベルと AD および VaD 発症の間に明らかな関連は認められなかった (図 1)。LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪レベルについても同様の検討を行ったが、いずれの脂質レベルも認知症発症との関連は明らかでなかった (図 2-4)。

さらに、AD 発症の強力な遺伝的危険因子である APOE- ϵ 4 遺伝子型の有無別に各脂質レベルと AD 発症の関係を検討した。その結果、APOE- ϵ 4 陰性群では、いずれの脂質レベルも AD 発症との間に明らかな関連は認められなかったが、APOE- ϵ 4 陽性群では中性脂肪レベルが高くなるにしたがい AD の発症リスクが有意に上昇した (図 5-8)。第 1 分位を基準とすると、第 4 分位における AD 発症のハザード比は 2.6 で有意に高かった ($p < 0.05$, 図 8)。そこで、APOE- ϵ 4 遺伝子型の有無と中性脂肪レベルの 4 分位で 8 群に分類して AD 発症との関係を検討した (図 9)。その結果、APOE- ϵ 4 陰性で中性脂肪が第 1 分位の群を基準にすると、APOE- ϵ 4 陰性群における中性脂肪と AD 発症の関連はいずれも明らかでなかったが、APOE- ϵ 4 陽性群では中性脂肪レベルの上昇に伴い AD の発症リスクは高くなり、第 2 分位以降のハザード比は 2.0-2.5 でいずれも有意に高かった (すべて $p < 0.05$, 図 9)。

D. 考察

今回の久山町研究での成績では、老年期の様々な血中脂質レベルはいずれも認知症発症との間に明らかな関連は認められなかった。これまでに老年期の血清総コレステロールレベルと認知症の関係を検討した欧米の追跡研究が散見されるが、ほとんどの研究で両者の間に明らかな関連は見いだされなかった。その他、HDL コレステロールや中性脂肪との関連を検討した報告も極め

て少ないうえ、結論も得られていない。

本研究では、APOE- ϵ 4 遺伝子型の有無別に各血中脂質レベルと AD 発症の関係を検討した結果、APOE- ϵ 4 陽性群において中性脂肪レベルの上昇に伴い AD の発症リスクが有意に上昇したが、他の脂質レベルにはそのような関連は認めなかった。

体循環において、APOE- ϵ 4 遺伝子型はカイロミクロン(約90%が中性脂肪)やVLDL(約50%が中性脂肪)の加水分解によって生じるカイロミクロンレムナントやVLDLレムナントがそれぞれの受容体に取り込まれることを阻害するほか、カイロミクロンやVLDLの加水分解を抑制するという説があり、血中の中性脂肪やLDLコレステロールレベルに影響を与えることが知られている。本研究結果から、カイロミクロンレムナントやVLDLレムナントが脳に直接的な影響を及ぼすと推測されたが、これらは血液脳関門を通過できないといわれている。また、カイロミクロンレムナントは血管障害をもたらすことが知られているが、レムナント受容体は肝臓にしか存在しないため、レムナント受容体を介した機序も否定的である。さらに、レムナント自体が炎症性サイトカインの活性を促すだけでなく、血小板凝集などを介してマクロファージを泡沫化させて動脈硬化を促進させるという説がある。それには血管内皮にも存在するLDL受容体が関与していると考えられるが、APOE- ϵ 4 遺伝子型はLDL受容体への取り込みを阻害する方向に作用するため、この機序にも疑問がある。

本研究の成績は、APOE- ϵ 4 遺伝子型がAD発症に及ぼす影響は血中の脂質レベルを介するものではなく、別の未知の機序を介するものであることを示唆している。その未知の機序に中性脂肪の代謝が直接的あるいは間接的に関わっている可能性がある。APOE- ϵ 4 陽性群において血液中性脂肪レベルがAD発症に及ぼす機序は未だに不明な点が多く、今後さらなる検討が必要である。

E. 結論

APOE- ϵ 4 陽性群では、中性脂肪レベルの上昇とともにADの発症リスクが有意に上昇した。

G. 研究発表

- 論文発表
1. Ozawa M, Ohara T, Ninomiya T, Hata J, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Uchida K, Shirota T, Kitazono T, Kiyohara Y: Milk and dairy consumption and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc* 62: 1224-1230, 2014
2. Hokama M, Oka S, Leon J, Ninomiya T, Honda H, Sasaki K, Iwaki T, Ohara T, Sasaki T, Laferla FM, Kiyohara Y, Nakabeppu Y: Altered expression of diabetes-related genes in Alzheimer's disease brains: the Hisayama Study. *Cereb Cortex* 24: 2476-2488, 2014
3. The Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration (BMI Mediated Effects) (Kiyohara Y): Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet* 383: 970-983, 2014
4. Imamura T, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Nagata M, Ikeda F, Mukai N, Hirakawa Y, Yoshida D, Fukuhara M, Kitazono T, Kiyohara Y: Non-high-density lipoprotein cholesterol and the development of coronary heart disease and stroke subtypes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Atherosclerosis* 233: 343-348, 2014
5. Kishimoto H, Hata J, Ninomiya T, Nemeth H, Hirakawa Y, Yoshida D, Kumagai S, Kitazono T, Kiyohara Y: Midlife and late-life handgrip strength and risk of cause-specific death in a general Japanese population: the

- Hisayama Study. *J Epidemiol Community Health* 68: 663–668, 2014
6. Mukai N, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Yoshida D, Hata J, Fukuhara M, Nakamura U, Kitazono T, Kiyohara Y: Trends in the prevalence of type 2 diabetes and prediabetes in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study. *J Diabetes Invest* 5: 162–169, 2014
 7. Gotoh S, Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Mukai N, Fukuhara M, Ikeda F, Shikata K, Kamouchi M, Kitazono T, Kiyohara Y: Trends in the incidence and survival of intracerebral hemorrhage by its location in a Japanese community. *Circ J* 24: 403–409, 2014
 8. Izumaru K, Ninomiya T, Nagata M, Usui T, Yoshida D, Yonemoto K, Fukuhara M, Tsuruya K, Kitazono T, Kiyohara Y. Serum 1,25-dihydroxyvitamin D and the development of kidney dysfunction in a Japanese community. *Circ J* 72: 732–737, 2014
 9. Shigemizu D, Abe T, Morizono T, Johnson TA, Boroevich KA, Hirakawa Y, Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Nakamura Y, Maeda S, Tsunoda T. The Construction of risk prediction models Using GWAS data and its application to a type 2 diabetes prospective cohort. *PLoS One* 9: e92549, 2014
 10. Nakajima M, Takahashi A, Tsuji T, Karasugi T, Baba H, Uchida K, Kawabata S, Okawa A, Shindo S, Takeuchi K, Taniguchi Y, Maeda S, Kashii M, Seichi A, Nakajima H, Kawaguchi Y, Fujibayashi S, Takahata M, Tanaka T, Watanabe K, Kida K, Kanchiku T, Ito Z, Mori K, Kaito T, Kobayashi S, Yamada K, Takahashi M, Chiba K, Matsumoto M, Furukawa K, Kubo M, Toyama Y; Genetic Study Group of Investigation Committee on Ossification of the Spinal Ligaments, Ikegawa S. A genome-wide association study identifies susceptibility loci for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *Nat Genet* 46: 1012–1016, 2014
 11. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Yoshida S, Graham RR, Manoharan A, Ortmann W, Bhangale T, Denny JC, Carroll RJ, Eyler AE, Greenberg JD, Kremer JM, Pappas DA, Jiang L, Yin J, Ye L, Su DF, Yang J, Xie G, Keystone E, Westra HJ, Esko T, Metspalu A, Zhou X, Gupta N, Mirel D, Stahl EA, Diogo D, Cui J, Liao K, Guo MH, Myouzen K, Kawaguchi T, Coenen MJ, van Riel PL, van de Laar MA, Guchelaar HJ, Huizinga TW, Dieudé P, Mariette X, Louis Bridges Jr S, Zhernakova A, Toes RE, Tak PP, Miceli-Richard C, Bang SY, Lee HS, Martin J, Gonzalez-Gay MA, Rodriguez-Rodriguez L, Rantapää-Dahlqvist S, Arlestig L, Choi HK, Kamatani Y, Galan P, Lathrop M; the RACI consortium; the GARNET consortium, Eyre S, Bowes J, Barton A, de Vries N, Moreland LW, Criswell LA, Karlson EW, Taniguchi A, Yamada R, Kubo M, Liu JS, Bae SC, Worthington J, Padyukov L, Klareskog L, Gregersen PK, Raychaudhuri S, Stranger BE, De Jager PL, Franke L, Visscher PM, Brown MA, Yamanaka H, Mimori T, Takahashi A, Xu H, Behrens TW, Siminovitch KA, Momohara S, Matsuda F, Yamamoto K, Plenge RM. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* 506: 376–381, 2014
 12. Hara M, Nakamura K, Nanri H, Nishida Y,

- Hishida A, Kawai S, Hamajima N, Kita Y, Suzuki S, Mantjoro EM, Ohnaka K, Uemura H, Matsui D, Oze I, Mikami H, Kubo M, Tanaka H. Associations Between hGG1 Ser326Cys Polymorphism and Increased Body Mass Index and Fasting Glucose Level in the Japanese General Population. *J Epidemiol* 24: 379-384, 2014
13. Low SK, Takahashi A, Mushiroda T, Kubo M. Genome-wide association study: a useful tool to identify common genetic variants associated with drug toxicity and efficacy in cancer pharmacogenomics. *Clin Cancer Res* 20: 2541-52, 2014
14. Monji A, Motomura K, Mizoguchi Y, Ohara T, Baba S, Yoshiura T, Kanba S: A case of late-onset bipolar disorder with severely abnormal behavior and neuroimaging observations very similar to those of frontotemporal dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 26: E35, 2014
2. 学会発表
1. 清原 裕: <ランチョンセミナー>変貌する心血管病の危険因子: 久山町研究. 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡市, 2014. 4
2. 清原 裕: <ランチョンセミナー>日本人の糖尿病合併症~久山町研究から考える~. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会, 大阪市, 2014. 5
3. 小原知之: <ランチョンセミナー>認知症の実態とその治療-BPSD に対する抗認知症薬の位置づけ-. 第 34 回日本脳神経外科コンgres総会, 大阪市, 2014. 5
4. 久保充明: <公開シンポジウム>オーダーメイド医療の実現プログラム(第3期)の進捗と今後の展望. 個別化医療・創薬への貢献を目指すコホート研究の新展開, 東京都, 2014. 6
5. 秦 淳, 清原 裕: <シンポジウム老年病のコホート研究>心血管病と認知症の疫学: 久山町研究. 第 56 回日本老年医学会, 福岡市, 2014. 6
6. 小原知之, 清原 裕: <シンポジウム 血管性認知症: 身体医学の視点から>血管性認知症の疫学: 久山町研究. 第 29 回日本老年精神医学会, 東京都, 2014. 6
7. 小原知之, 秦 淳, 吉田大悟, 福原正代, 永田雅治, 岸本裕歩, 北園孝成, 神庭重信, 清原 裕: 地域住民における中年期および老年期の喫煙と認知症発症との関連: 久山町研究. 第 56 回日本老年医学会学術集会・総会, 福岡市, 2014. 6
8. 清原 裕: <記念講演>生活習慣病と認知症: 久山町研究. 第 55 回日本人間ドック学会学術大会, 福岡市, 2014. 9
9. 久保充明: <ランチョンセミナー>がんのゲノム医療実現にむけたオーダーメイド医療実現化プロジェクトの取組. 第 73 回日本癌学会学術総会, 横浜市, 2014. 9
10. Tomoyuki Ohara, Toshiharu Ninomiya, Yutaka Kiyohara: <シンポジウム 老年病のコホート研究> Dietary patterns and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. 14th International College of Geriatric Psychoneuropharmacology, つくば市, 2014. 10
11. 久保充明: <学会賞 受賞講演>ゲノム研究からゲノム医療へ, そしてゲノム予防へ, 日本人類遺伝学会第 59 回大会, 東京都, 2014. 11
12. 小原知之: <シンポジウム 一般住民データから認知症のリスク因子の同定・介入>久山町研究のデータから: 食事パターンの影響. 日本精神予防学会, 東京都, 2014. 11
13. Toshiharu Ninomiya, Yutaka Kiyohara: Secular trends in dementia and its risk factors in a Japanese Community: the Hisayama Study. Global Dementia Legacy Event Japan, Tokyo, 2014. 11
14. 清原 裕: <特別講演>変貌する日本人の生活習慣病の現状と課題: 久山町研究. 第 61 回日本臨床検査医学会学術集会, 福岡市, 2014. 11

15. 小原知之：〈ランチョンセミナー〉認知症の症状に応じた抗認知症薬の使い方. 第 67 回九州精神神経学会, 福岡市, 2014. 12

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

表1. APOE-ε4の有無別にみた認知症危険因子の平均値・頻度
久山町男女1,089名、65-84歳、2002年、性・年齢調整

	APOE-ε4		P
	Non-carrier (n=868)	Carrier (n=221)	
年齢、歳	72 (5)	72 (5)	0.52
男性、%	43.0	48.5	0.13
収縮期血圧、mmHg	138.3 (17.5)	138.0 (19.9)	0.83
拡張期血圧、mmHg	79.2 (9.5)	79.2 (10.8)	0.96
降圧薬服用、%	38.7	36.1	0.49
高血圧、%	45.6	43.9	0.64
糖尿病、%	27.8	31.2	0.31
総コレステロール、mg/dL	201.5 (28.9)	205.0 (32.9)	0.16
LDLコレステロール、mg/dL	117.4 (26.5)	122.0 (30.1)	0.04
HDLコレステロール、mg/dL	61.6 (13.4)	60.3 (15.2)	0.25
中性脂肪、mg/dL	115.3 (59.2)	114.0 (67.5)	0.79
高脂血症薬服用	15.6	23.1	0.02
高コレステロール血症、%	26.2	31.0	0.07
心電図異常、%	21.3	27.9	0.03
肥満、%	27.1	24.4	0.43
脳卒中既往歴、%	5.7	4.0	0.32
喫煙、%	8.5	10.3	0.34
飲酒、%	27.6	38.9	<0.01
運動、%	14.5	13.5	0.70

平均値(標準偏差)または%。平均年齢は性調整を、男性の割合は年齢調整した。
HDL: High-density lipoprotein LDL: Low-density lipoprotein 肥満: Body mass index ≥ 25 kg/m²

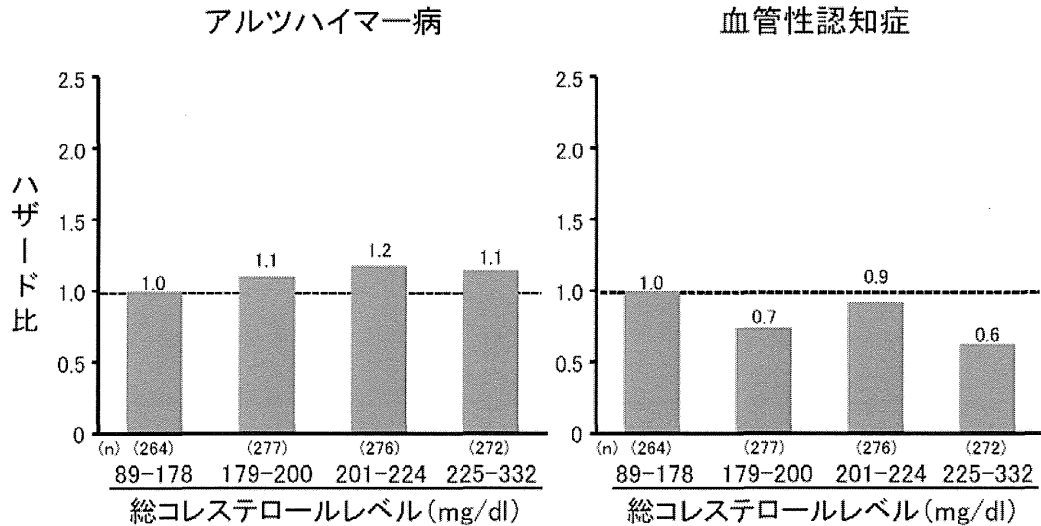


図1. 総コレステロールレベル別にみた認知症発症のハザード比

久山町男女1,089名、65-84歳、2002-2012年、多変量調整

調整因子: 年齢、性、高血圧、糖尿病、心電図異常、脳卒中既往歴、肥満、喫煙、飲酒、運動習慣

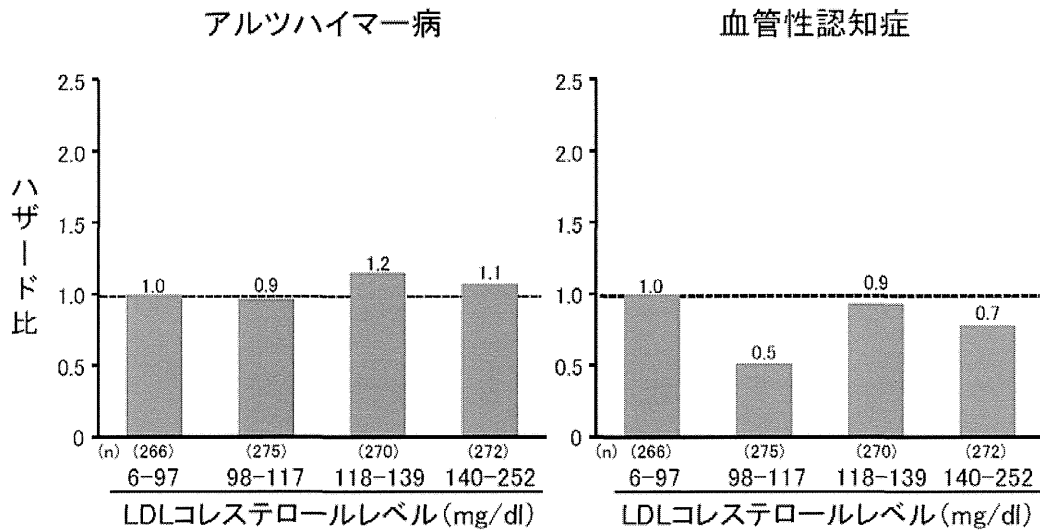


図2. LDLコレステロールレベル別にみた認知症発症のハザード比

久山町男女1,083名、65-84歳、2002-2012年、多変量調整

調整因子: 年齢、性、高血圧、糖尿病、心電図異常、脳卒中既往歴、肥満、喫煙、飲酒、運動習慣

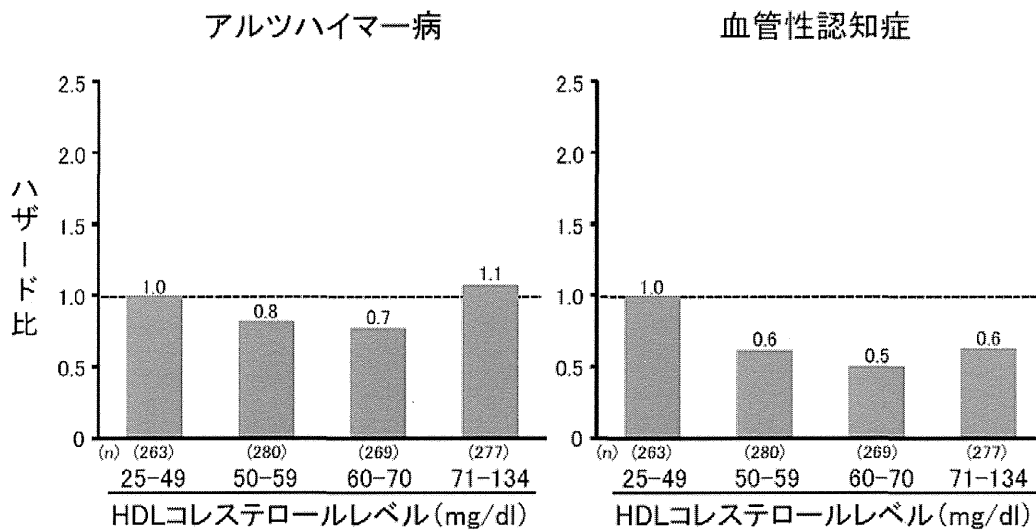


図3. HDLコレステロールレベル別にみた認知症発症のハザード比

久山町男女1,089名、65-84歳、2002-2012年、多変量調整

調整因子: 年齢、性、高血圧、糖尿病、心電図異常、脳卒中既往歴、肥満、喫煙、飲酒、運動習慣

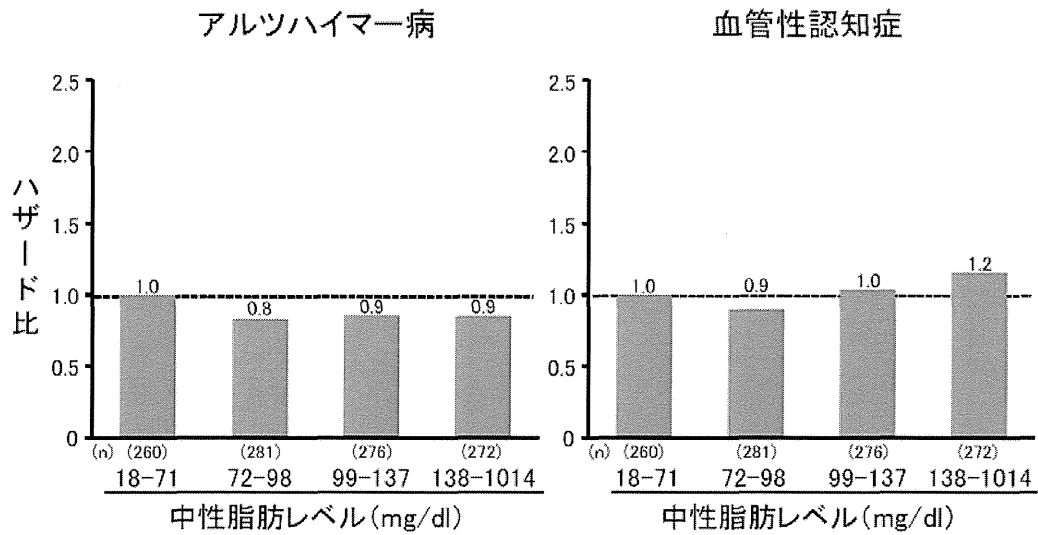


図4. 中性脂肪レベル別にみた認知症発症のハザード比

久山町男女1,089名、65-84歳、2002-2012年、多変量調整

調整因子: 年齢、性、高血圧、糖尿病、心電図異常、脳卒中既往歴、肥満、喫煙、飲酒、運動習慣

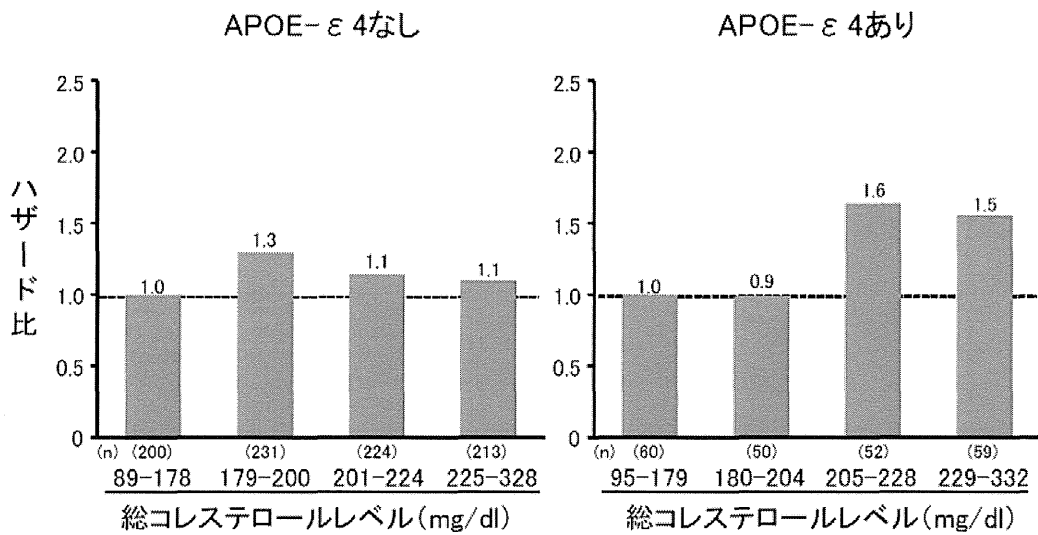


図5. APOE-ε4の有無別にみた総コレステロールとAD発症の関係

久山町男女1,089名、65-84歳、2002-2012年、多変量調整

調整因子: 年齢、性、高血圧、糖尿病、心電図異常、脳卒中既往歴、肥満、喫煙、飲酒、運動習慣