

201418008A

厚生労働科学研究費補助金

認知症対策総合研究事業

大規模疫学調査による、
認知症の発症促進因子および抑制因子の
検索に関する研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 下方浩史

平成 27(2015)年3月

内 容

I. 総括研究報告

大規模疫学調査による、認知症の発症促進因子および抑制因子の検索に関する研究

研究代表者 名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科教授 下方浩史

II. 分担研究報告

1. 地域住民大規模コホートによる認知症の発症促進因子および抑制因子の検索
— 認知症追跡調査の実施

研究分担者 名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科教授 下方浩史

2. 地域在住中高年者における知能・認知機能障害発症の危険因子に関する縦断的検討

研究分担者 愛知淑徳大学健康医療科学部教授 安藤富士子

3. 60歳以上男女での食品群および鎖長別脂肪酸摂取量と認知機能得点低下に関する検討

研究分担者 国立長寿医療研究センターNILS-LSA 活用研究室長 大塚 礼

5. 検証コホート研究: 都市近郊地域在住高齢者における認知症発症要因に関する研究

研究分担者 国立長寿医療研究センター自立支援システム開発室長
島田裕之

6. 農山村地域在住の高齢者を対象とした認知機能の縦断的変化の検討

研究分担者 東京都健康長寿医療センター東京都老人総合研究所研究部長
吉田英世

7. 地域在住高齢者の認知症による要支援・要介護認定に関与する初年度要因の解析

研究分担者 金沢医科大学高齢医学教授 森本茂人

8. 地域在宅中高齢者の認知機能・神経学的所見の長期縦断研究－離島と過疎地域の比較検討－

研究分担者 京都府立医科大学北部医療センター院長 中川正法

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷

I . 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）

総括研究報告書

大規模疫学調査による、
認知症の発症促進因子および抑制因子の検索に関する研究

研究代表者 下方 浩史

名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科教授

研究要旨 本研究は一般住民対象集団における医学、運動、栄養、社会的背景を含む 15 年間の学際的な基幹コホートと全国の検証コホートによる網羅的な解析により、認知症及び認知機能障害の発症促進因子、抑制因子について解明・検証を行うことを目的としている。基幹コホートでは第 1 次から第 7 次までの調査データの整備を前年度に引き続き行った。平成 25 年 10 月より開始した認知症をエンドポイントとした追跡研究を継続して実施し、平成 27 年 1 月末現在で 1,203 人の調査を終了した。認知症の医学的要因の解析では、前期高齢者と後期高齢者とでは危険因子が異なり、後期高齢者では血清アルブミン・マグネシウム低値、空腹時インスリン・シアル酸高値、脳白質病変が認知症発症の発症要因であることが明らかになった。APOE 遺伝子多型と知能の加齢変化との間にも関係があることや動物性食品由来のプロリンが中年期の知識獲得に有用であること、高齢女性では血清亜鉛が高いことが認知機能障害の予防となること、高齢者の知能の低さがその後の死亡にも影響を与えること等も明らかになった。また、各地域でのコホート研究・予防的介入研究、地域行政データを用いた解析で認知症介護予防に直結した因子の解析を実施した。

下方浩史：名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科教授

安藤富士子：愛知淑徳大学健康医療科学部教授

大塚 礼：国立長寿医療研究センター NILS・LSA 活用研究室長

島田裕之：国立長寿医療研究センター生活機能賦活研究部長

吉田英世：東京都健康長寿医療センター 東京都老人総合研究所研究部長

森本茂人：金沢医科大学高齢医学教授

中川正法：京都府立医科大学北部医療センター院長

A. 研究目的

無作為抽出された地域住民を対象とした大規模な疫学調査の15年間の蓄積データと今後の追跡調査データを用い、認知症及び認知機能障害の発症促進因子・抑制因子を横断的および縦断的に明らかにしていく基幹コホート研究、その結果と全国のコホートとの比較検証を行う検証コホート研究、及び予防的介入研究の対象者総計2万人を超える3つの研究を実施し、中高年期における認知症予防、認知機能の維持のための新たなストラテジーの開発を目指す。

B. 研究方法

①基幹コホート研究

対象は国立長寿医療研究センター周辺（愛知県大府市および知多郡東浦町）の地域住民からの無作為抽出者（観察開始時年齢40～79歳）である。調査内容資料の郵送後、参加希望者に調査内容に関する説明会を開催し、文書による同意（インフォームドコンセント）の得られた者を対象としている。専用の調査センターにて1日7名、1年間で1,100～1,200人について以下の老化関連要因の検査調査を行い、2年ごとに追跡観察を行ってきた。追跡中のドロップアウトは、同じ人数の新たな補充を行い、定常状態として約2,400人のコホートとした。15年間で追跡された地域住民は総計3,983人であり、延べ16,338件の調査を実施した。

対象の地域は都会と農村の両方の要素を持ち、また日本のほぼ中央にあって、気候も文化も日本の平均であり、この地

の無作為抽出住民のデータは日本全体の平均的データと考えられる。

平成25年度からは認知症及び認知機能に関する調査を中心とした追跡調査を実施している。対象者はNILS-LSAのアクティブな参加者2,584人である。

本年度は基幹コホートの縦断データの特質を生かし、医学・分子遺伝学・栄養学など多方面から、中高年者の知能の加齢変化や認知機能障害発症に影響を与える要因について明らかにするとともに、高齢者の知能の低さがその後の死亡に与える影響についても検討した。

認知機能障害の指標としてはMMSE日本語版（0-30点）を用い、本分担研究全般で、23点以下を認知症、24点以上を認知症なし、と操作的に定義した。知能の評価にはウェクスラー成人知能検査改訂版簡易実施法(WAIS-R-SF、4下位項目：知識、類似、絵画完成、符号)を用いた。

②検証コホート研究・予防的介入研究

都市近郊地域在住高齢者における認知症発症要因に関する研究の対象者は平成23年度に愛知県大府市において高齢者機能健診を受診した65歳以上の高齢者4,393名（平均年齢71.8±5.4歳、男性2,135名、女性2,258名）である。認知機能の程度により対象者を6群に分割して新規要介護認定をアウトカムとして、認知機能と要介護認定との関係を検討した。

農山村地域在住の高齢者を対象にした認知機能の縦断的変化（10年間）の検討では、認知機能低下に対する抑制・促進因子を日常生活習慣の中から探索した。

初回調査は、1996年の秋田県上小阿仁村在住の65歳以上高齢者で、高齢者健康調査を受けた852名を対象に、その後、2001年、2011年に認知機能検査を中心とした追跡調査を実施した。このうち、1996年、2001年および2011年の各調査が完了した者は、236名であった。解析は、MMSEの総得点を24点以上（認知機能正常）/23点以下（認知機能低下）に区分し、2001年から2011年の変化で、2001年時点で認知機能正常者195名のうち、認知機能維持（正常（2001年）→正常（2011年））の143名と、認知機能悪化（正常（同）→低下（同））の52名の2群に区分し、ロジスティックモデルにより、目的変数を（悪化、vs 維持）とし、説明変数に1996年の各測定・調査項目を取り入れ、年齢、性別、学歴で調整したオッズ比を算出した。

地域行政認知症データ追跡調査では、平成20年度の匿名化健康診査データを有する地域在住高齢者1,078名を対象とした。このうち糖尿病治療例は184例であり、後者の群では平成24年度末まで5年間に42名が初回要支援・要介護認定を受けていた。主治医意見書の第一病名より骨関節疾患、認知症、脳卒中、その他疾患の4群に分類し、初年度健康診断データのうち要支援・要介護認定に繋がる交絡因子を特定した。

離島及び過疎地での調査では、奄美大島K町、丹後半島北部のI町とM市F地区の60歳以上65歳未満の地域住民を対象に以下の検査を行った。①問診、②認知機能評価、③神経内科専門医による神経診察、④必要に応じて頭部単純CT

検査または頭部MRI、⑤認知症の講義、および⑥簡易式臨床的認知症重症度評価（簡易式CDR）。健診参加者はK町では総計192名であり、初回参加時年齢65歳以上を除く83名（男40名、女43名）について解析した。I町の参加者は43名（男22名、女21名）、M市F地区28名（男15名、女13名）であった。複数回受診者に関しては直近のデータを用いて解析した。

（倫理面への配慮）

本研究は「疫学研究における倫理指針」及び「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して行なわれている。地域住民無作為抽出コホート（NILS-LSA）に関しては国立長寿医療研究センターにおける倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施している。調査に参加する際には説明会を開催し、調査の目的や検査内容、個人情報保護などについて半日をかけて十分に説明を行い、調査の対象者全員から検体の保存を含むインフォームドコンセントを得ている。また同一の人に繰り返し検査を行っており、その都度インフォームドコンセントにて本人への確認を行っている。分析においては、参加者のデータをすべて集団的に解析し、個々のデータの提示は行わず、個人のプライバシーの保護に努めている。また、研究分担者の各コホートについても、それぞれに機関の倫理委員会での承認を受け、「疫学研究における倫理指針」を遵守して実施し、集団的に集計解析を行い、個人情報の厳守に努めている。

C. 研究結果

①基幹コホート研究

1. NILS-LSA データ整備

国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断研究 (NILS-LSA) は H24 年度、第 7 次調査で学際的調査は終了した。第 1 次から第 7 次までの調査データの整備を前年度に引き続き行った。調査内容及び性年齢別の平均値など、その内容を修正・整備しホームページに掲載した (<http://www.ncgg.go.jp/department/ep/nilslsa.html>)。NILS-LSA では今までも老化・老年病と遺伝子との関連研究 (association study) を行ってきたが、本年度には第 1 次調査から第 3 次調査参加者 2,948 人についてゲノムワイド (244,770 のエクソーム多型) のタイピングを終了した。

2. 認知機能追跡調査

H25 年度には認知症及び認知機能に関する調査を中心とした NILS-LSA の追跡調査の準備を半年間かけて進め、H25 年 10 月より週 3 日ないし 4 日、1 日 6 名で、年間 1,000 名の検査を開始した。本年度は前年度に引き続き検査を行った。H27 年度には追跡調査対象者の検査を終了する予定である。検査項目は頭部 MRI、既往歴、生活習慣、認知機能検査、握力、歩行速度などである。H27 年 1 月末現在で 1,203 人の調査を終了した。

3. 認知症の発症促進因子および抑制因子の検索

認知症発症を予測しうる医学的要因の網羅的解析では、前期高齢者と後期高齢者とでは危険因子が異なり、後期高齢

者では血清アルブミン・マグネシウム低値、空腹時インスリン・シアル酸高値、脳白質病変が認知症発症の危険因子であることが明らかになった。特に無症候性の白質病変は 12 年後までの認知症発症のオッズ比が 2.88 と高値であった。

そのほか、認知症との関係が報告されている APOE 遺伝子多型と知能の加齢変化との間にも関係があることや動物性食品由来のプロリンが中年期の知識獲得に有用であること、高齢女性では血清亜鉛が高いことが認知機能障害の予防となること、高齢者の知能の低さがその後の死亡にも影響を与えること等が明らかになった。

②検証コホート研究・予防的介入研究

都市近郊に在住する高齢者を対象とした検討では、平均追跡期間は 29.4 か月であり、その間に 213 名 (4.8%) が要介護認定を受けた。MCI の multiple domain において要介護認定のリスクが大きく、MCI の multiple domain に全般的認知機能低下 (mini-mental state examination が 23 以下) を複合して有している対象者で、より高いリスクが観察された。これらの対象者は、近い将来において認知機能低下を起こす可能性が高く、地域での予防的な介入の必要性が示唆された。

農山村地域在住の高齢者を対象にした認知機能の縦断的変化 (10 年間) の検討では、認知機能悪化を抑制する因子は、牛乳の摂取頻度が多いこと、趣味をよくすることであり、一方、認知機能悪化を促進する因子としては、喫煙をすること、睡眠時間が長いこと、総コレステロール

が低いことがあげられた。

地域行政認知症データ追跡調査では、5年間の初回要支援・要介護認定率は初年度 HbA1c 値 6.5~<7.0%で底値となり、この群と比し HbA1c 値<6.0%群で高値であった。また糖尿病治療下で認知症が主治医意見書の第一病名であった5年間の要支援・要介護認定は、HbA1c 値>6.0%群に比べて HbA1c 値<6.0%群で有意に高率であったが、他の第一病名群では有意差を認めなかった。以上より、認知症による要支援・要介護認定例のうち相当数が、糖尿病治療例のうち HbA1c<6.0%に至る過治療に起因する可能性があることが示唆された。

離島及び過疎地での調査では MMSE のみによる認知機能の判定で MMSE が 23 点以下は 2 名 (男 1:女 1)であった。暫定的認知機能判断基準では、低下 3 名 (全例男性)、軽度低下 12 名 (男 5:女 7)、正常 32 名 (男 13:女 19)、保留 36 名 (男 19:女 17)となった。83 名の頭部 CT 所見には明かな脳萎縮を認めなかった。I 町および F 地区健診受診者のそれぞれ 4 割および 6 割が簡易式 CDR で 0.5 以下と判定された。

D. 考察

中年から高年期にかけての知的能力の維持は高齢者の社会参画を促し、日本の高齢社会を豊かなものにするためには不可欠な要素である。進行してしまった認知症では治療を通して知的機能を復活させることはほぼ不可能である。老化に伴う認知機能障害、認知症に対しては何よりも予防が重要であり、そのためにはハ

イリスクの集団の早期発見方法の確立と、有効な介入方法の探索が不可欠である。日本人には血管性の認知症が諸外国に比べて多いといわれ、その予防には要因となる生活習慣をいつまでにどのくらい改善しなくてはならないか明らかにする必要がある。またアルツハイマー病はその成因がいまだ十分には解明されていないが、発症に食生活や身体活動等が影響しているとの報告もある。最近では、アルツハイマー病は生活習慣病のひとつとして捉えられる場合もあり、生活習慣改善による予防の可能性が考えられる。

基幹研究である「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)」では調査開始当初より、多数の心理学者や臨床心理士による知能、情動、パーソナリティ、自律・依存、ストレス、ライフイベントなど多彩な心理調査を行っている。きわめて多数の心理学的背景因子が詳細に検討されていると同時に、頭部 MRI や頸動脈内中膜肥厚、腹部 CT、DXA による全身スキャン、視聴覚機能などを含む数多くの医学検査、薬物服用歴や既往歴の調査、計量記録や写真撮影を併用した詳細な栄養調査、一週間のモーションカウンタ装着による運動量評価、生活習慣調査などを行っており、医学、栄養、心理、運動、身体組成のどの分野においても、その内容および規模ともに世界に誇ることのできるデータが 15 年間にわたって蓄積されている。さらに本研究期間中には頭部 MRI による脳の変化や認知機能の変化の判定を行う追跡調査も予定している。一般住民に関して認知症及び認知機能障害とその要

因に関連したこれほど大量の縦断的データ蓄積は世界的にもほとんどないと思われる。

さらに、他のコホートでの発症促進因子、抑制因子との比較、予防介入等による検証を行うことが可能であり、精度の高い研究の実施が可能である。日本人の認知症・認知機能障害予防に関して総合的かつ先進的な成果が期待できる。

E. 結論

基幹コホートでは平成 25 年度に終了した第 7 次調査およびそれまでの 6 回の調査データの整備を前年度に引き続き行った。また、平成 25 年 10 月より開始した認知症をエンドポイントとした追跡研究を継続して実施し、平成 27 年 1 月末現在で 1,203 人の調査を終了した。これらのデータを用いて、知能・認知機能障害発症の発症促進因子および抑制因子を縦断的に検討した。

認知症発症を予測しうる医学的要因の網羅的解析では、前期高齢者と後期高齢者とは危険因子が異なり、後期高齢者では血清アルブミン・マグネシウム低値、空腹時インスリン・シアル酸高値、脳白質病変が認知症発症の発症促進因子であることが明らかになった。認知症との関係が報告されている APOE 遺伝子多型と知能の加齢変化の間にも関係があることや動物性食品由来のプロリンが中年期の知識獲得に有用であること、高齢女性では血清亜鉛が高いことが認知機能障害の予防となること、高齢者の知能の低さがその後の死亡にも影響を与えること等も明らかになった。また、各地域での

コホート研究・予防的介入研究、地域行政データを用いた解析で認知症介護予防に直結した因子の解析を実施した。

F. 研究発表

各分担研究報告書に記載した。

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅱ. 分担研究報告書

分担研究報告書

地域住民大規模コホートによる認知症の発症促進因子および抑制因子の検索
認知症追跡調査の実施

研究分担者 下方 浩史

名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科教授

研究要旨 無作為抽出された地域住民約 2,400 名を対象とし、平成 9 年から 15 年間にわたって継続して実施してきた「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）」を第 7 次調査で終了し、第 1 次から第 7 次調査までのデータ整備を行うとともに、認知症をおもなエンドポイントとした追跡調査を新たに開始した。平成 27 年 1 月末現在で 1,203 人の調査を終了した。

A. 研究目的

「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）」は、国立長寿医療研究センターで平成 9 年から 2 年ごとに追跡されている無作為抽出地域住民約 2,400 名を対象とした、大規模コホートによる老化、老年病の疫学研究である。開始 15 年後の平成 24 年 7 月に調査は終了した。本研究では、第 1 次から第 7 次までの NILS・LSA のデータ整備と、その後の追跡調査の実施で、認知症予防のための検討を目指す。

B. 研究方法

対象は国立長寿医療研究センター周辺（大府市および知多郡東浦町）の地域住民からの無作為抽出者（観察開始時年齢 40-79 歳）である。対象者は 40,50,60,70 歳代男女同数とし一日 7 名、1 年間で約

1,200 人について多数の老化関連要因の検査調査を、年間を通して行い、2 年ごとに繰り返し観察を行ってきた。追跡中のドロップアウトは、同じ人数の新たな補充を行い、定常状態として約 2,400 人のダイナミックコホートとした。追跡調査は平成 25 年 10 月に開始した。追跡調査の対象者は NILS・LSA のアクティブな参加者 2,584 人である。認知症及び認知機能に関する調査を中心とした追跡調査の検査項目は頭部 MRI、既往歴、生活習慣、認知機能検査、握力、歩行速度などとした。

（倫理面への配慮）

本研究は「疫学研究における倫理指針」を遵守し、国立長寿医療研究センターにおける倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施している。調査に参加す

る際には説明会を開催し、調査の目的や検査内容、個人情報保護などについて半日をかけて十分に説明を行い、調査の対象者全員から検体の保存を含むインフォームドコンセントを得ている。また同一の人に繰り返し検査を行っており、その都度インフォームドコンセントにて本人への確認を行っている。分析においては、参加者のデータをすべて集团的に解析し、個々のデータの提示は行わず、個人のプライバシーの保護に努めている。

C. 研究結果

国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断研究（NILS-LSA）は平成24年度に第7次調査で学際的調査を終了した。平成26年度には終了した第1次から第7次調査のデータ整備を行った。調査内容及び性年齢別の平均値など、その内容を修正・整備しホームページに掲載した（<http://www.ncgg.go.jp/department/ep/nilslsa.html>）。また、平成25年度に認知症及び認知機能に関する調査を中心としたNILS-LSAの追跡調査の準備を半年間かけて進め、平成25年10月より週3日ないし4日、1日6名で、年間1,000名の検査を開始した。平成27年度には追跡調査対象者の検査を終了する予定である。検査項目は頭部MRI、既往歴、生活習慣、認知機能検査、握力、歩行速度などである。平成27年1月末現在で1,203人の調査を終了した。

NILS-LSAでは今までにも老化・老年病と遺伝子との関連研究(association study)を行ってきたが、平成25、26年度には第1次調査から第3次調査参加者2,

948人についてゲノムワイド(244,770のエクソーム多型)のタイピングを終了した。

D. 考察

NILS-LSAは医学のみならず、運動生理学、栄養学、心理学研究を最新の機器を用いて、世界的にも最高水準の検査を広汎に実施することを目指したものであり、調査項目は非常に多岐にわたっており、医学、運動機能、心理、栄養の各分野で、最先端の機器を使用し、精度の高い検査を実施してきた。NILS-LSAは平成24年度に調査は終了したが、平成25年度から新たにNILS-LSA参加者を対象とした追跡調査を開始することができ、蓄積されたデータを有効に活用するためにデータの整備を行うとともに、そのデータを用いた更なる研究の基盤整備を行うことが出来た。

E. 結論

平成9年から15年間にわたって継続して実施してきたNILS-LSAを終了し、そのデータ整備を行うとともに、認知症をエンドポイントとした追跡調査を新たに開始した。平成27年1月末現在で1,203人の調査を終了した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 西田裕紀子、丹下智香子、富田真紀子、安藤富士子、下方浩史：高齢者における知能と抑うつとの相互関係：交差遅延効果

モデルによる検討. 発達心理学研究
25(1); 76-86, 2014.

2) Otsuka R, Tange C, Nishita Y, Kato Y, Imai T, Ando F, Shimokata H: Serum docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid and risk of cognitive decline over 10 years among elderly Japanese. *Eur J Clin Nutr* 68: 503-509, 2014.

3) 大塚礼、加藤友紀、西田裕紀子、丹下智香子、今井具子、安藤富士子、下方浩史：地域在住高齢者における短鎖および中鎖脂肪酸摂取が8年間の認知機能得点低下に及ぼす影響. 日本栄養・食糧学会誌 (印刷中)

4) 安藤富士子、西田裕紀子、下方浩史：喫煙が知能・認知機能に及ぼす影響と酸化食品の可能性. *Geriatric Medicine* 52(7); 793-796, 2014.

5) 杉浦彩子、内田育恵、中島務、下方浩史：難聴と認知症. *Geriatric Medicine* 52(7); 781-784, 2014.

6) 下方浩史、安藤富士子、大塚礼：国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断研究 (NILS-LSA). 医学のあゆみ (印刷中).

7) 原田敦、松井康素、下方浩史：認知症高齢者と骨粗鬆症との関連は. 認知症高齢者の転倒予防とリスクマネジメント (第2版). 武藤芳照、鈴木みずえ (編

集). 日本医事新報社、東京 pp62-65, 2014.

8) 下方浩史：老年症候群. 介護支援専門員基本テキスト (7訂) 一般財団法人長寿社会開発センター編. 中央法規、東京 (印刷中)

9) 下方浩史：バイタルサインと検査. 介護支援専門員基本テキスト (7訂) 一般財団法人長寿社会開発センター編. 中央法規、東京 (印刷中)

2. 学会発表

1) 安藤富士子、西田裕紀子、丹下智香子、大塚礼、下方浩史：地域在住高年齢者における認知症発症予測のための健診項目の検討. 第56回日本老年医学会学術集会、福岡、2014年6月12日.

2) 大塚礼、加藤友紀、西田裕紀子、丹下智香子、安藤富士子、下方浩史：地域在住高齢男女における食品摂取と10年後の認知機能との関連. 第56回日本老年医学会学術集会、福岡、2014年6月12日.

3) 内田育恵、杉浦彩子、西田裕紀子、丹下智香子、中島務、大塚礼、安藤富士子、下方浩史：12年間の縦断データ解析による高齢期難聴の知的機能への影響. 第56回日本老年医学会学術集会、福岡、2014年6月14日.

4) 下方浩史：特別講演. 超高齢者医療の重要性. 第59回日本透析医学会、神戸、

2014年6月15日.

5) Shimokata H: Nutrition and Healthy Aging. Aging Dialog between Switzerland and Japan. Tokyo, June 30, 2014.

6) Ando F, Nishita Y, Tange C, Otsuka R, Shimokata H: Asymptomatic Cerebral White Matter Lesions Predict Future Cognitive Decline in Japanese Elderly. The 20th International Epidemiology Association World Congress of Epidemiology, Anchorage, Aug 19, 2014.

7) 西田裕紀子、丹下智香子、富田真紀子、大塚礼、安藤富士子、下方浩史：APOE 遺伝子型が知能の加齢変化に及ぼす影響。日本心理学会第78回大会、京都市、2014年9月10日。

8) 大塚礼、今井具子、安藤富士子、下方浩史：地域在住高齢者における牛乳摂取と13年間の脳萎縮進行の有無に関する検討。第73回日本公衆衛生学会総会、宇都宮、2014年11月7日。

9) 下方浩史：高齢社会と健康長寿～老いてこそ挑め。特別講演。第67回広島医学会総会。広島、2014年11月9日。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

地域在住中高年者における知能・認知機能障害発症の危険因子に関する縦断的検討

分担研究者 安藤 富士子

愛知淑徳大学健康医療科学部 教授

研究協力者 西田裕紀子、加藤友紀、中本真理子

独立行政法人国立長寿医療研究センターNILS-LSA 活用研究室 研究員

研究要旨 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）参加者を対象として、知能・認知機能障害発症の危険因子に関して縦断的に検討した。

認知症発症を予測しうる医学的要因の網羅的解析では、前期高齢者と後期高齢者とは危険因子が異なり、後期高齢者では血清アルブミン・マグネシウム低値、空腹時インスリン・シアル酸高値、脳白質病変が認知症発症の危険因子であることが明らかになった。特に無症候性の白質病変は12年後までの認知症発症のオッズ比が2.88と高値であった。

そのほか、認知症との関係が報告されているAPOE遺伝子多型と知能の加齢変化との間にも関係があることや動物性食品由来のプロリンが中年期の知識獲得に有用であること、高齢女性では血清亜鉛が高いことが認知機能障害の予防となること、高齢者の知能の低さがその後の死亡にも影響を与えること等が明らかになった。

A. 研究目的

超高齢社会を迎えてもなお寿命が伸び続ける我が国では、生活習慣病としての糖尿病、高血圧症、脂質異常症の予防について一定の政策が示された現在、認知症の予防・早期発見が政府のみならず国民の広く求めるところとなってきた。また成熟社会の到来と共に、金銭的・物

理的な充足よりも精神的・心理的な幸福を求める人も増えつつあり、精神的に高い発達を遂げたまま、叡智とともに老いていきたいというのは遍く高齢者の希求するところである。

このような社会情勢のなか、本研究班は認知症および認知機能障害の発症因子

・抑制因子を明らかにしていく基幹コホート研究、その結果との比較検討を行う検証コホート研究及び予防的介入研究という3つの研究を通して、中高年期における認知症予防、認知機能の維持のための新たなストラテジーの開発することを目的としている。

そこで本研究班の基幹コホート研究の一環として昨年度は、MMSE (Mini-Mental State Examination) ¹⁾ 日本語版 ^{2,3)} 得点の性・年代別分布や下位項目と認知機能障害や加齢との関係、さらには MMSE 得点の加齢変化の様相など、記述的統計解析データを示すと共に、医学的要因・身体的要因と認知機能障害との関連について横断解析により網羅的に検討し、認知症・認知機能障害関連候補要因を抽出した。

本年度は基幹コホートの縦断データの特徴を生かし、医学・分子遺伝学・栄養学など多方面から、中高年者の知能の加齢変化や認知機能障害発症に影響を与える要因について明らかにすると共に、高齢者の知能の低さがその後の死亡に与える影響について検討した。

B. 研究方法

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)」⁴⁾ の第1次 (1997-2000年) - 第7次 (2010-2012年) 調査結果、合計 3,983人、のべ 16,338件のデータを用いた。実際に使用したデータの対象者

数、使用データ件数は個々の解析によって異なる。

2. 認知機能および知能の指標

認知機能障害の指標としては MMSE 日本語版 (0-30点) を用い、本分担研究全般で、23点以下を認知症、24点以上を認知症なし、と操作的に定義した⁵⁾。

知能の評価にはウェクスラー成人知能検査改訂版簡易実施法 (WAIS-R-SF、4下位項目: 知識、類似、絵画完成、符号)⁶⁾ を用いた。

3. 解析に用いたそのほかの測定項目と解析方法は結果に詳細を記した。

(倫理面への配慮)

本研究は、「疫学研究における倫理指針」を遵守し、国立長寿医療研究センターにおける倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で、対象者全員から各調査参加時にインフォームドコンセントを得て行われている。

C. 研究結果

1. 認知症発症予測のための健診項目の検討⁷⁾

健診レベルで実施可能な検査項目での認知症発症の危険因子を明らかにすることを目的として以下の解析を行った。

対象は NILS-LSA 第2次調査 (2000-2002、ベースライン) の参加者で MMSE 得点が 24点以上であり、約2年間隔で行われた追跡調査 (第3~7次調査) に少なくとも1回は参加した 60歳から 82歳の高年齢者 922人 (平均年齢 68.8±5.7歳) である。ベースラインの自覚的健康度、既往歴、生活習慣、血液検査、心電図虚血性変化、

頭部MRI所見が第3～7次調査における認知症（MMSE23点未満で定義）発症に及ぼす影響をベースラインの年代別（60歳代/70歳以上）に性、年齢を調整した一般化推定方程式で検討した。

対象者の平均最終追跡期間は7.36±3.06年、平均参加回数は3.6回であった。

解析の結果、60歳代群ではAST(p=0.0073)・ALT(p=0.0050)・空腹時インスリン(p=0.0276)・遊離T3(p=0.0463)高値、頭部MRI検査での大脳白質病変(p=0.0010)、脳室拡大(p=0.0090)、自覚的健康度が悪いこと(p=0.0205)が認知症発症の危険因子であった。70歳以上群では血清アルブミン(p=0.0050)・マグネシウム(p=0.0123)低値、空腹時インスリン(p=0.0055)・シアル酸(p=0.0217)高値、大脳白質病変(p=0.0355)が危険因子として確認された。

2. 無症候性大脳白質病変と認知症発症に関する検討⁸⁾

大脳白質は中枢神経のネットワークシステムを司っていることが知られており、その障害は、たとえ顕性の症候がなくとも知能や認知機能障害に関連することが予測される。地域在住高齢者で無症候性大脳白質病変を有する者の認知症発症リスクについて検討した。

対象はNILS-LSA第2次調査(ベースライン)時に認知症やMRI上での脳血管障害が認められず、第3次～第7次調査までの追跡調査に少なくとも1回は参加した65歳以上高齢者597人である。ベースライン時の頭部MRIの大脳白質病変の重症度で対象を3群(正常/軽度病変/中等

度以上病変)に分け、第7次調査までの認知症発症について、一般化推定式の性・年齢を調整したモデル(モデル1)、さらに教育歴、喫煙歴、既往症を調整したモデル(モデル2)を用いて認知症発症に対する大脳白質病変の影響を検討した。

その結果、モデル1では正常群と軽度病変群間のオッズ比は1.92(95%信頼区間0.99-3.72)と有意ではなかったが、正常群と中等度以上病変群間では2.77(1.9-5.51)と有意であった。モデル2においては正常群と軽度病変群間のオッズ比は2.05(95%信頼区間1.05-4.11)、正常群と中等度以上病変群間では2.88(1.42-5.82)と共に有意であった。

3. APOE遺伝子多型が知能の加齢変化に及ぼす影響⁹⁾

APOE遺伝子のε4アレル保有者ではアルツハイマー病のリスクが高いだけでなく、健常中高年者の知能にも関連するという報告がある。APOEε4はどの年代のどのような側面の知能に影響するのか、知能の縦断的な変化(傾き)への影響はあるのかを明らかにすることを目的として以下の検討を行った。

解析にはNILS-LSA第1次調査(ベースライン)に参加した40～79歳の中高齢者2,267名のうち、認知症既往がなく、変数に欠損のない2,070名の第1次～第7次調査までのデータを使用した。

目的変数としてWAIS-R-SFの「知識(一般的な事実に関する知識量を測定)」、「符号(情報処理速度を測定)」の各得点、固定効果としてベースラインからの経過年

数、ベースライン時年齢、APOE ε 4 (保有者/非保有者)、それらの1次及び2次の交互作用、変量効果として個人の切片と傾きを投入した線形混合モデルで関連要因を調整して検討した。

その結果、「知識」「符号」共にAPOE ε 4×経過年数×年齢の交互作用が有意であり、ベースラインの年齢によって、APOE ε 4が知能の変化に及ぼす影響が異なることが示された。「知識」では58歳以降、APOE ε 4保有者と非保有者における経年変化の傾きの差が有意となり、APOE ε 4保有者では、69歳から有意な負の傾きを示す一方、非保有者では76歳から有意な負の傾きを示していた。「符号」では59歳以降、APOE ε 4保有者と非保有者における傾きの差が有意であり、APOE ε 4保有者は非保有者よりも低下の割合が大きく、加齢に伴いその差は拡大する傾向があった。

4. 動物性食品由来プロリン摂取が知能に及ぼす影響¹⁰⁾

プロリンは肉類や魚介類、乳製品に多く含まれるアミノ酸であり、基礎研究ではアルツハイマー病のミトコンドリア機能障害・細胞アポトーシスを抑制すると報告されている。そこで地域在住中高年者のプロリン摂取量、年齢がその後の知能の経時変化にどのような影響を及ぼすかを明らかにすることを目的として、以下の解析を行った。

対象はNILS-LSA第2次調査(ベースライン)時に認知症がなく、その後の第3次～第7次調査に1回以上参加した地域在住中高年者2,024名である。

ベースライン時のプロリン摂取量は3日間食事秤量記録調査結果に基づき、「NILS食品アミノ酸成分表2010」¹¹⁾を用いて摂取エネルギー1,000kcalあたりの動物性プロリン、植物性プロリンの1日平均摂取量を推定した。

知能の指標としてはWAIS-R-SFの「知識」得点を用い、ベースラインおよび各追跡調査時に測定した「知識」得点を目的変数とし、動物性または植物性プロリンの平均摂取量(g/1,000kcal/日)、ベースライン時年齢、ベースラインからの経過年数およびこれらの1次・2次交互作用項を固定効果、個人の切片と傾きを変量効果とした線形混合効果モデルで関連要因を調整して、プロリンの「知識(一般的知識量)」の加齢変化への影響を検討した。

その結果、男女ともに動物性プロリン摂取量×経過年数および動物性プロリン摂取量×年齢×経過年数の交互作用が有意であった(p<0.0001)。すなわち、動物性食品由来のプロリン摂取量でその後8年間の知識得点の変化が有意に異なっており、40-60歳代の摂取量が多い群(平均値+1標準偏差以上)では少ない群(平均値-1標準偏差以下)に比して8年間の知識獲得が多い、という結果が得られた。

一方、植物性食品由来のプロリンでは「知識」得点と有意な関連は認められなかった。

5. 血清亜鉛濃度と高齢女性認知機能低下との関連¹²⁾

高齢者のミネラル欠乏と認知機能障害

の関係を明らかにすることを目的として以下の検討を行った。

対象はNILS-LSA第2次調査(ベースライン)に参加した60-81歳の男女でベースライン時に認知症がなく、その後の追跡調査(第3次~7次調査)に少なくとも1回以上参加した817名(男性433名、女性384名)である。

追跡調査時の認知症の有無を目的変数、ベースライン時の血清ミネラル(亜鉛、鉄、カルシウム、マグネシウム)濃度を説明変数、ベースライン時の年齢、MMSE得点やそのほかの関連要因を調整変数とした一般化推定式を用いて、血清ミネラル濃度の認知症発症リスクに及ぼす影響を検討したところ、女性では血清亜鉛濃度が増加するほど、認知症発症のリスクが軽減するという結果が得られた。

6. 高齢者の知能の低さがその後の死亡に与える影響¹³⁾

地域在住高齢者の知能とその後の死亡リスクとの関連を明らかにするために以下の解析を行った。

対象はNILS-LSA第1次調査に参加した65歳以上の高齢者816名のうち、解析変数に欠損がない777名である。知能の指標としてはWAIS-R-SFの「知識」、「符号」得点を用い、基本特性・背景要因として年齢、性、教育歴(小中学校卒/高卒以上)、主観的健康感(良好・どちらでもない/不良)、脳卒中・心疾患・糖尿病の既往(有/無)、抑うつ(CES-D:有/無)、手段的自立(老研式活動能力指標5項目:5点/4点以下)を用いた。死亡情報については人口動態調査の2次利用申請

を行い、2011年12月末時点の死亡、転出日データを得た。

「知識」、「符号」の各々について、平均±1SD値をカットポイントとして3群に分類し、「知識」、「符号」の高群をreferenceとした場合の低群・中群の死亡リスクを、Cox比例ハザードモデル(基本特性を調整)により推定した。

その結果、「知識」、「符号」とともに、高群を基準とした時の中群・低群の調整ハザード比が有意であった。高群と比べて低群では約2.1倍、中群では約1.6倍、その後の死亡リスクが高いことが示された。

D. 考察

知能の加齢変化や認知機能障害の発症には心身の様々な要因が関連することはすでに内外で数多く報告されているが、一つの住民コホートで、学際的な要因について縦断的に検証された研究は少ない。

本年度我々は、NILS-LSAの第1次調査から第7次調査までの約12年間の縦断データを用いて、医学的要因、分子医学的要因、栄養学的要因による認知機能障害、知能の加齢変化の危険因子を明らかにした。

健診に使用しうる医学的要因に関する解析では、空腹時インスリン高値と頭部MRIのPVH所見が高齢者の幅広い年齢層で共通した認知症発症の危険因子であることが明らかとなった。特に無症候性の脳白質病変が将来の認知症発症を予測することが確認され、今後MRIあるいはCTなどの頭部画像診断を健診項目に加えることを検討する必要があると考えら