

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

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。

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变化（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。問診、認知機能評価、神経内科専門医による神経診察、必要に応じて頭部単純 CT

検査または頭部 MRI、認知症の講義、および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、個人情報の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

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。

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变化 (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。

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