

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。

認知症発症を予測す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。

#### 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)<sup>1)</sup>日本語版<sup>2,3)</sup>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)」<sup>4)</sup>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<sup>5)</sup>。

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)<sup>6)</sup>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<sup>7)</sup>

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 $68.8 \pm 5.7$ 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  $7.36 \pm 3.06$  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<sup>8)</sup>

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<sup>9)</sup>

APOE 遺伝子の 4 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。APOE 4 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 歳の中高年者 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 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 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 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 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 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 4保有者と非保有者における傾きの差が有意であり、APOE 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<sup>10)</sup>

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」<sup>11)</sup>を用いて摂取エネルギー1,000kcalあたりの動物性プロリン、植物性プロリンの一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年間での知識獲得が多い、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<sup>12)</sup>

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 得点やその他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<sup>13)</sup>

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 $\pm$ 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

れた。また高齢者の中でも前期高齢群と後期高齢群に特有な危険因子が確認され、年代を考慮したスクリーニングが必要であることが示唆された。

APOE 遺伝子 4 に関しては従来からアルツハイマー病との関連は報告されているが、今回の検討で、特に高齢期における知識力や情報処理速度の低下に影響を及ぼす可能性が示された。

栄養学的要因については、分担研究者である大塚氏が脂肪酸等について別途報告しているが、アミノ酸であるプロリンについても、知能の保持・増進に影響する可能性が明らかになった。本研究結果では動物性プロリンと植物性プロリンとで知識得点に与える影響が異なっており、体内での利用効率や動態が異なることが示唆された。動物性タンパク質は虚弱高齢者で不足しがちであることから、今後はさらに低栄養者、プロリン低摂取者に焦点をあてた研究を進める必要がある。

また、高齢者でバランスを崩しがちなミネラル摂取と認知機能との関係についても検討した結果、亜鉛について高齢女性で知能低下との有意な関連が認められた。亜鉛の欠乏は皮膚疾患や味覚障害、小児の成長障害などに関与しており、神経系との関わりが関与している可能性が考えられる。また亜鉛は Zn-SOD として、体内の酸化・抗酸化に関与し、神経系を含めた組織の老化に深く関わっていると考えられる。その一方で、糖尿病、腎不全、肝不全、利尿剤の使用、消化管の吸収不良などでも亜鉛は欠乏することから、これらの疾患・病態と認知機能障害との関連を表している可能性も否定しきれな

いため、今後のさらなる検討が必要であろう。

知能の加齢変化や認知機能障害は、多くの加齢関連要因によって促進される「結果」であると同時に、高齢者の ADL や QOL、さらには疾病発症や死亡に対する「原因」ともなりうる。

これまでも MMSE 等により測定される基本的な認知機能の低水準が死亡を予測することが報告されてきた。今回の結果は、知識の豊富さや情報処理の能力といった高次の知的な能力もまた、個人の寿命に影響を及ぼす可能性を示唆している。今後、さらにヘルスリテラシーとの関連や、知能の終末低下等を検討することにより、そのメカニズムを明らかにする必要があると考えられる。

この報告書に記載した以外にも本年度、NILS-LSA からは認知症、知能低下の危険因子の縦断研究結果として、脂肪酸摂取、難聴との関連などが報告されている。

知能、知性は人間において最も高度なシステムの一つであり、人体の内部要因だけでなく、栄養摂取・教育・情報など人体と外部との関わり、さらには社会・環境要因のすべてが関わるといっても過言ではない。

NILS-LSA では、その学際的に豊富なデータを生かし、中高年者の知能・認知機能に関わる要因について、今後、さらなる研究を進め、要因間の相互作用についても解明していく所存である。

## E . 結論

地域からの性・年代層化無作為抽出による中高年コホートである「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)」を用いて知能・認知機能障害発症の危険因子に関して多方面から縦断的に検討した。

MRI での大脳白質病変、耐糖能障害、APOE 遺伝子多型、動物性プロリン摂取量低値、血清亜鉛低値が約 10 年後の認知症の発症や知能の加齢変化の促進に関連することが明らかになった。

また、知識の豊富さや情報処理の能力といった高次の知的な能力が個人の寿命に影響を及ぼす可能性を示唆された。

#### (参考文献・発表)

- 1) Folstein MF, Folstein SE, McHuge PR: 'Mini-Mental State': A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 12:189-198, 1975.
- 2) 橋本竜作、森悦朗: Mini-Mental State Examination(MMSE). *日本臨床* (69) 増刊号 8. 認知症学(上). pp398-402、日本臨床社、東京、2011.
- 3) 西田裕紀子: MMSE. 高齢者検査基準値ガイド. 下方浩史編、pp366-368、中央法規出版株式会社、東京、2011.
- 4) Shimokata H, Ando F, 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.
- 5) O'Bryant SE, Humphreys JD, Smith GE, Ivnik RJ, Graff-Radford NR, Petersen RC, Lucas JA: Detecting dementia with the mini-mental state examination in highly educated individuals. *Arch Neurol*. 65(7): 963-7, 2008.
- 6) 品川不二郎、小林重雄、藤田和弘、前川久男: 日本語版 WAIS-R 成人知能検査法. 日本文化科学社、東京、1996.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 加藤友紀、大塚礼、西田裕紀子、丹下智香子、今井具子、安藤富士子、下方浩史: 地域在住中高年者のプロリン摂取量が知能に及ぼす影響に関する縦断的研究. *日本未病システム学会雑誌*. 20(1): 99-104, 2014.
- 11) 加藤友紀、大塚礼、今井具子、安藤富士子、下方浩史: 地域在住中高年者のアミノ酸摂取量 - 食品アミノ酸成分表の新規構築による推定 -. *栄養学雑誌*, 71: 299-310, 2013.
- 12) Nakamoto M, Otsuka R, Kato Y, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Ando F,

Shimokata H: Higher serum zinc level decreased the risk of cognitive decline in elderly Japanese women. The 12th Asian Congress of Nutrition/The 69th Annual Meeting of Japan Society of Nutrition and Food Science. May 14-18, 2015.

13) 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：高齢者の知能の低さはその後の死亡を予測するか - 12年の追跡データから - .日本老年社会科学会第56回大会、下呂、2014年6月8日 .

#### F . 健康危険情報

なし

#### 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抗酸化食品の可能性 . 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) .

#### 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) 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 .



5) 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 .

6) 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 .

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