

タウ仮説に基づいたタウタンパク質の凝集阻害作用を有する薬剤の開発は、A β 関連薬物の開発に比べて遅れている。現在フェーズIIIを実施しているのは、TauRx Therapeutics の LMTX (leuco-methylthionium) のみである。色素メチレンブルー (methylthionium chloride) がタウタンパク質に結合することから、LMTX はより高い安定性、水溶性、忍容性を有するメチレンブルーの誘導体として創製された。

A β 及びタウ関連以外には、終末糖化産物 (advanced glycation end products ; AGE) の受容体、RAGE を標的とした薬物が開発されている。A β と RAGE の相互作用が A β の排出・輸送に影響を与えると考えられている。TransTech Pharma の開発している RAGE アンタゴニスト、TTP488 は、この相互作用を阻害することにより A β の脳内外への輸送の正常なバランスを回復すると推定されている。

富山化学が創製した T-817MA は、ニュートロフィンのアゴニストで神経保護作用及び神経突起進展促進作用を有し、現在日米でフェーズIIを実施している。武田薬品は2型糖尿病治療薬である PPAR γ アゴニスト、pioglitazone の臨床試験フェーズIIIを欧米で実施中である。PPAR γ アゴニスト作用を有するチアゾリジン系薬剤が AD に関与しているアミロイド β 由来拮抗性リガンド (ADDL) から記憶をつかさどる脳の海馬の神経細胞を保護する作用を示したことから、AD 治療薬として開発していると推測される。

最近、抗血小板薬として市販されているホスホジエステラーゼIII阻害薬、シロスタゾールが AD の進行予防に効果を示すことがレトロスペクティブな研究で明らかにされた¹⁴⁾。AD 治療薬である塩酸ドネペジルを投与されている患者のうち、シロスタゾールを6ヵ月以上併用している患者と併用していない患者についてカルテの記録を基にした後ろ向き解析をした結果、シロスタゾール併用群で軽度認知症の進行が抑制されていた。また、作用機序については、シロスタゾールに AD のモデルマウスの脳に蓄積した A β の排出促進作用があることが見出されている。今後、プロスペクティブな研究が必要であるが、A β の排出系を活性化する薬剤として期待されている。上記の pioglitazone やシロスタゾールは、すでに市販されている薬剤の適応拡大につながり、前述のように予防医薬が認知されれば、ドラッグリポジショニングの良い例になるかもしれない。

(2) 先制医療の実現に向けたアルツハイマー病の医薬品開発

AD 治療薬の開発はこれまで述べたように複数の分子標的に対して多くの開発が試みられているが、現在のところ困難に直面している。米国で2002年から2012年までに開発された244化合物のうち、米国食品医薬品局 (FDA) に承認されたのは2004年に承認された塩酸メマンチンのみで、実に失敗率は99.6%である¹⁵⁾。この原因は他の医薬品開発と同様に安全性への課題と有効性の不足に起因するが、AD の場合は前述のように現在の「治療医学」に基づいて認知症と診断された時点ですでに手遅れで、薬剤の有効性を見出すことが困難なためと考えられる。

AD は、脳の病理学的研究から臨床症状が現れる15年以上前から脳に A β が蓄積し始め、やや遅れて10年以上前からタウタンパク質の蓄積が始まる。約5年前から軽度認知障害 (MCI) が見られ、次いで、明確な臨床症状を呈するようになる。MCI 期以前の時期はプレクリニカル AD と呼ばれ、臨床症状は認められないが、A β やタウタンパク質の蓄積による病理変化が見られる¹⁶⁾。したがって、仮に「アミロイド仮説」あるいは「タウ仮説」

が正しいと仮定すると、現在開発中の抗 A β 抗体、 γ 及び β セクレターゼ阻害薬及びタウタンパク質の凝集阻害薬をプレクリニカル AD あるいは MCI のステージで投与すれば、有効性を見出すことができるかもしれない。

このような理由から、現在米国では「アミロイド仮説」の実証及び薬剤投与のステージを明らかにするため 3 つの臨床研究が実施されている¹⁷⁾。

Alzheimer's Prevention Initiative (API) と呼ばれる臨床試験は、南米コロンビアのプレセニン 1 (A β を APP から産生する酵素で γ セクレターゼの一部) 遺伝子に変異を持つ家系の AD 未発症者を対象に、Genentech が開発中の抗 A β 抗体、crenezumab を投与する試験である。

Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) は、ワシントン大学を中心に優性遺伝性家族性 AD 家系の遺伝子変異を持つ AD 未発症者を対象に、ロッシュの抗 A β 抗体、gantenerumab と Eli Lilly の solanezumab を投与する臨床試験である。

Anti-amyloid treatment in asymptomatic AD (A4) は、カリフォルニア大学サンディエゴ校を中心にアミロイド PET あるいは脳脊髄液検査で A β 陽性で認知機能が正常な高齢者を対象に、Eli Lilly の solanezumab を投与する臨床試験である。

API と DIAN は家族性 AD、A4 は孤発性 AD の未発症者を対象にしていることから、これらの臨床試験の結果には AD の進行度や重症度の違いが反映される可能性があり、治療薬の効果が十分発揮されないかもしれない¹⁸⁾。いずれにしても、認知機能が正常であっても、A β の蓄積が確認されれば治療介入するという AD の先制医療の可能性を検証する極めて重要な臨床試験である。

こういう状況の中、2014 年 9 月、AstraZeneca と Eli Lilly は β セクレターゼ阻害薬、AZD3293 の共同開発に合意し、MCI を含む早期アルツハイマー病患者を対象にフェーズ III (AMARANTH 試験) を開始した¹⁸⁾。今後は、 β 及び γ セクレターゼ阻害薬及びタウタンパク質の凝集阻害薬の開発においても、MCI あるいはプレクリニカル AD の患者を対象とした臨床試験が計画されると考えられる。

プレクリニカル AD に対する先制医療を実現するには、もう一つの大きな課題である早期診断と治療効果を評価できるバイオマーカーの開発が必須である。米国では 2005 年から AD Neuroimaging Initiative (ANDI) を立ち上げ、MRI による脳容量の減少、FDG-PET による脳代謝、アミロイド PET イメージング、脳脊髄液の A β 量をバイオマーカーとして AD の発症機序の検討が行われた¹⁹⁾。これらの検討項目の中で、AD 早期の A β の蓄積を検出できる方法としてアミロイド PET イメージングが注目を集め、PET プローブの開発が精力的に行われている(表 2)。A β に特異的に結合する化合物、Pittsburgh Compound B (PiB) が創製された後、¹¹C 標識された ¹¹C-PiB が初の A β PET プローブとして臨床応用された。その後、より半減期が長く実用的な ¹⁸F-PiB、flutemetamol (18F) が GE Healthcare により開発され、欧米で承認された。また、Avid Radiopharmaceuticals は PiB とは異なる構造を有する florbetapir (18F) 及び florbetaben (18F) を開発、上市した。一方、特異的なタウ PET プローブの開発は遅れている。現在、Avid Radiopharmaceuticals が開発している ¹⁸F 標識した 18F-AV-145 がフェーズ II にある。タウ PET プローブは、先制医療において A β PET プローブと同様に AD 病理の検出及び治療効果判定に非常に重要であり、早期の承認が期待される。また、新規のバイオマーカー

一の発見は、AD の革新的な先制医療の扉を開ける可能性を秘め、今後の研究に期待がかかる。

表2. 日米欧におけるAβ及びタウPETの開発状況

(参考文献²⁰⁾をもとに作成)

標的分子	製品名	一般名	起源・開発企業	承認時期/最高ステージ*		
				日本	米国	欧州
Aβ	Amyvid	florbetapir(18F)	Avid Radiopharmaceuticals 日本イーライリリー	申請中	発売済 2012/06	承認済 2013/01
	Vizamyl	flutemetamol(18F)	GE Healthcare 日本メディフィジックス	P III	承認済 2013/10	承認済 2014/08
	Neuraceq	florbetaben(18F)	Avid Radiopharmaceuticals Piramal Imaging, Bayer Japan	P III (中断)	発売済 2014/08	承認済 2014/02
	—	flutafuranol F18	AstraZeneca Navidea Biopharmaceuticals	—	P III	P I
タウ	—	18F-AV-1451	Siemens Medical Solutions, Eli Lilly Avid Radiopharmaceuticals	P I	P II	—

* 2015/2/10 現在

AD の先制医療実現に向けて前述のように米国を中心に臨床研究が進められており、その結果次第ではこれまでの仮説を白紙に戻して早期治療の標的を探索しなおす必要が出てくるかもしれない。現時点では「アミロイド仮説」あるいは「タウ仮説」が正しいかどうかは明確ではないが、これらに基づいて開発されている薬剤がそのまま利用できる可能性は十分にある。また、現在開発が進められているその他の分子標的あるいは作用機序に基づく薬剤も予防医薬として開発される可能性はある。さらに、AD の原因及び発症メカニズムが詳細に解明され、疾患の分子論的な理解が進んで先制医療の標的となりうる新たな分子が同定された場合は、革新的な医薬品の創製につながる可能性が考えられる。

(3) メタボリックシンドロームと生活習慣病

わが国を含む欧米型先進国では、近年生活習慣の変化から高脂肪食摂取や運動不足などにより引き起こされるエネルギー蓄積過剰な状態、すなわち肥満とそれに基づくメタボリックシンドローム患者の増加が大きな社会問題となっている。メタボリックシンドロームの定義は統一されていないが、遺伝素因と環境因子の相互作用によって発症すると考えられ、年齢とともに内臓脂肪型肥満を基盤として、インスリン抵抗性、耐糖能異常、高血圧、脂質代謝異常などの血管障害のリスク因子が集積された状態である。その結果、2型糖尿病、高血圧症及び脂質代謝異常症などの生活習慣病を引き起こし、最終的には動脈硬化症から重篤な合併症（心筋梗塞、脳梗塞、腎不全等）を発症する。

近年、メタボリックシンドローム及び生活習慣病の発症機序のひとつとして、環境因子である胎生期や新生児期の低栄養環境がエピゲノムの変化を引き起こし、その結果、低出生体重児が大人になってメタボリックシンドロームや生活習慣病を発症するという Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 仮説²¹⁾が提唱された。DOHaD 仮説の歴史的な背景には欧州で行われたコホート研究が貢献している。

一つはオランダ飢饉 (Dutch famine) のコホート研究である。第二次世界大戦の末期に

オランダで極めて厳しい飢饉が発生したが、当時妊娠中で極度の低栄養状態に暴露された母親から生まれた子供は、成人後、メタボリックシンドローム、糖尿病、虚血性心疾患、統合失調症などを高頻度で発症した^{22) 23)}。また、当時飢饉を経験した胎児と経験しなかった胎児のインスリン様成長因子 (IGF2) 遺伝子のプロモーター領域のメチル化を比較したところ、飢饉を経験した胎児ではメチル化が有意に低下しており、この状態が 60 歳まで維持されていた²⁴⁾。これは、これまでメタボリックメモリーとして知られていた「記憶」の分子論的解釈としてエピジェネティックな制御機構が働いていることを示唆している。

もう一つは英国で行われた疫学調査で、Barker らは低出生体重児が 60 歳前後で高い比率で虚血性心疾患を発症することを見出した。その後、肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧などの生活習慣病や統合失調症などの発症率が胎児期の栄養環境に影響されるという「Barker 仮説」を提唱した²⁵⁾。現在ではこれらの研究から導かれた DOHaD 仮説が広く信じられつつあるが、その分子論的な根拠と想定されるエピジェネティック制御の解明が始まったばかりである。近い将来、肥満症を含むメタボリックシンドロームや生活習慣病の発症を阻止するため、妊娠時の母体への適正な栄養介入やエピゲノム創薬によって開発された医薬品を用いた先制医療が展開されるかもしれない。

一方、現時点で考えられるメタボリックシンドローム及び生活習慣病に対する先制医療の標的の一つは内臓脂肪型肥満の抑制である。過食や運動不足によって生じる余剰エネルギーは皮下脂肪のみならず内臓脂肪に多く蓄積され、その結果、脂肪細胞の肥大化、脂肪細胞へのマクロファージ浸潤やアディポカインの産生異常を引き起こすと考えられている²⁶⁾。特に内臓脂肪において、マクロファージが浸潤した肥大化脂肪細胞から大量に産生される遊離脂肪酸 (FFA) や TNF- α 等のアディポカインが慢性炎症を引き起こし、その結果、肝臓や骨格筋といったインスリン標的臓器でのインスリンシグナル伝達を阻害することでインスリン抵抗性や糖・脂質代謝異常を誘導する^{27) ~29)}。

このように、内臓脂肪型肥満はインスリン抵抗性、2 型糖尿病、脂質異常症及び脂肪性肝疾患等の肥満関連代謝性疾患を含むメタボリックシンドローム及び生活習慣病の発症に密接に関与することが明らかにされてきた。これらを予防するには、生活習慣を改善することが大事であることは言うまでもないが、一方で内臓脂肪蓄積を抑制し、脂肪細胞の肥大化を阻止できる医薬品の開発は、インスリン抵抗性や肥満関連代謝性疾患を効果的に予防あるいは治療しうると考えられる。さらに、中性脂肪 (TG) として蓄積された余剰エネルギーの消費を亢進する薬剤もまた有望な予防・治療薬として期待される。将来、予防医療が認められて、この領域の先制医療実現に医薬品が貢献できることを望む。

4. おわりに

今回は紹介できなかったが、骨粗鬆症やがんの先制医療実現に向けた対応もすでに始まっている。研究の進捗を見守りたい。また、DOHaD 仮説は非常に魅力的な仮説であり、早期の分子論的な証明が期待される。この仮説が正しいとすると、先制医療における医薬品開発の一つの領域としてエピゲノム創薬が実現するかもしれない。

先制医療を実現するには本稿で挙げたいくつもの課題を解決する必要があるが、それと同時に医療保険制度の改革も必要であろう。2009 年、2 型糖尿病治療薬である α グルコシ

ダーゼ阻害薬のボグリボースを糖尿病予備群である耐糖能異常の患者に投与すると2型糖尿病の発症を抑制することが示され、「耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制」にかかる効能追加が承認された³⁰⁾。これはわが国の医療保険制度下で予防目的の治療介入を認めた画期的な決定であり、今後の先制医療への移行を予兆させるものであった。将来、予防を目的とした医薬品の承認が増えれば、先制医療の実現への試みがさらに加速されると思われる。そう遠くない将来、そうなることを期待している。

【参考文献】

- 1) 井村裕夫：日本の未来を拓く医療， p2-15， 診断と治療社， 東京， 2012.
- 2) Zerhouni EA, JAMA, 294: 1352-1358, 2005.
- 3) Hood L, Annu Rev Anal Chem, 1: 1-43, 2008.
- 4) 井村裕夫， 辻真博， 中村亮二：日本の未来を拓く医療， p18-46， 診断と治療社， 東京， 2012.
- 5) 独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター ワークショップ報告書「先制医療」， p35-63, 2010
- 6) アルツハイマー病治療薬に関する各社開示資料、ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>)
- 7) 日経バイオ年鑑 2014 研究開発と市場・産業動向， p1072-1077， 日経 BP 社， 東京， 2013
- 8) Salloway S et al., N Engl J Med, 370: 322-333, 2014
- 9) Doody RS et al., N Engl J Med 370: 311-321, 2014.
- 10) Holtzman DM et al., Sci Transl Med, 3: 114ps48, 2011
- 11) Aisen PS et al., Nature Rev Drug Discov, 12: 324, 2013.
- 12) Schor NF, Ann Neurol, 69: 237-239, 2011.
- 13) Weggen S1 et al., Nature, 414: 212-216, 2001.
- 14) Ihara M et al., PLoS One, 9(2): e89516, 2014.
- 15) Cummings JL et al., Alzheimers Res Ther, 6: 37-43, 2014.
- 16) 岩坪威：日本の未来を拓く医療， p118-127， 診断と治療社， 東京， 2012.
- 17) Becker RE et al., Nat Rev Drug Discov, 13: 156-158, 2014.
- 18) AstraZeneca プレスリリース，
<http://www.astrazeneca.co.jp/media/pressrelease/Article/20140916>
- 19) Weiner MW et al., Alzheimers Dement, 8 (1 Suppl): S1-68, 2012.
- 20) PET プローブに関する各社開示資料,ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>)
- 21) Barker DJ et al., Lancet, 9: 577-580, 1989
- 22) Ravelli AC, et al., Am J Clin Nutr, 70: 811-816, 1999
- 23) Painter RC, et al., Am J Clin Nutr, 84: 271-272, 2006
- 24) Heijmans BT, et al., Proc Natl Acad Sci USA, 105:17046-17049, 2008
- 25) Barker DJ, Obes Rev, 8:45-49, 2007.
- 26) Ahima RS, Obesity 14: 242S-249S, 2006.
- 27) Hotamisligil GS et al., J Clin Invest, 95: 2409-2415, 1995.

- 28) Weisberg SP et al., J Clin Invest, 112: 1796-1808, 2003.
- 29) Xu H et al., J Clin Invest, 112: 1821-1830, 2003.
- 30) 武田薬品工業株式会社 プレスリリース
http://www.takeda.co.jp/news/2009/20091019_4648.html, 2009.

第二章 我が国のコホート研究

はじめに

コホート研究は特定の地域や集団に属する人を長期にわたって追跡調査するもので、疫学で用いられる研究手法の一つである。具体的には、ある特定の集団を登録し、対象となる人の医学的な情報、検査値、生活環境・生活習慣情報、生体試料等を収集し、長期間、追跡調査する中で発生する疾病や死亡等との関連を検討する等の研究が行われている。健康人を対象に行う健康人コホートでは、仮説を立てずに種々の情報をすべて収集し、長期間の観察の中でどのような病気を発症し、どのような治療を受けたのか等々を前向きに解析するのに対し、特定の疾患患者を対象として行う疾患コホートでは、過去にさかのぼって調査・測定する場合もある。最近では、ゲノムコホート研究と呼ばれる手法が世界各国や日本において計画あるいは開始されている。ゲノムコホート研究では、対象者から収集する情報としてゲノム・エピゲノム情報を加えることにより、がんや糖尿病等の多因子疾患の病因解明と予防法の確立を目指す等の研究が進められている。

現在、我が国で行われているコホート研究としては、1961年に開始され50年以上の歴史の中でこれまで着実な成果をあげている久山町コホート、全国の保健所を中心に国立がん研究センター等が進めてきた多目的コホート・次世代多目的コホート、東日本大震災の復興事業の一つとして立ち上げられ、医療情報とゲノム情報とを組み合わせたバイオバンクの構築を進める東北メディカル・メガバンク機構等々、規模の違いはあるが、多くの研究が進行中である。

本稿では、我が国で行われている代表的なコホート研究（表1）について、内容、特徴、現況、今後の進め方等に関して調査したので、その結果を報告する。

表 1. 今回ヒアリングを行ったコホート研究の概略

	名称	研究機関	開始年	対象者	規模	地域	備考
1	久山町研究	九州大学	1961 年	健常人	1,618 人(第1集団) 3,123 人(第4 集団)	福岡県久山町	1961 年に開始された前向きコホート。50 年の歴史を有し、高い追跡率。人口構成・動態が、ほぼ日本全体を反映している。死因特定に剖検を行う。
2	東北メディカル・メガバンク機構	東北大学	2013 年	健常人	8 万人	宮城県	医療情報とゲノム情報とを組み合わせた日本最大規模のバイオバンクの構築、世界初の出生から三世代コホート研究を進めている。
3	いわて東北メディカル・メガバンク機構	岩手医科大学	2013 年	健常人	3 万人	岩手県	健康調査で得られる所見、臨床検査及び生理学的検査の結果をゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム解析に結び付ける研究
4	鶴岡みらい健康調査	慶應義塾大学	2012 年	健常人	1 万人	山形県鶴岡市	一般コホート集団への多層・オミックス解析を適用。血液・尿のメタボローム解析とゲノム解析を 25 年間追跡調査する。
5	ながはま0次コホート事業	京都大学	2008 年	健常人	1 万人	滋賀県長浜市	長浜市と京都大学が共同で取り組むビッグデータ解析を取り入れた長期縦断ゲノムコホート研究。
6	日本多施設共同研究コホート(J-MICC)	愛知県がんセンター等	2005 年	健常人	10 万人	全国 12 の大学・研究機関	一般健康住民 10 万人以上を対象に 20 年間にわたり追跡調査を行う。全国 12 の大学研究機関と連携している。がんやその他の生活習慣病の原因・予防対策を検討
7	多目的コホート研究(JPHC)、次世代多目的コホート研究(JPHC-NEXT)	国立がん研究センター等	1990 年(JPHC) 2011 年 (JPHC-NEXT)	健常人	14 万人(JPHC) 10 万人(JPHC-NEXT)	全国 11 保健所の管轄区域等	国内 11 施設から収集した合計約 14 万人分の健康診断、検診・アンケート調査を実施。他の国内大規模コホートとのデータ統合を視野に、マルチオミックス解析の情報を元に疾患罹患の予測への活用を目指す研究
8	オーダーメイド医療の実現プログラム／バイオバンクジャパン	理化学研究所等	2003 年(第 1・2 期) 2013 年(第 3 期)	患者	20 万人(第 1・2 期) 10 万人(第 3 期)	全国 12 の協力医療機関・研究機関	個別の体質に合った医療を実現する事を目的に 2003 年からスタート。第 1～3 期を通じて患者の DNA、血清及び臨床情報を収集したバイオバンクジャパンの基盤整備を行う。これまでに 280 個の新規疾患・薬剤関連遺伝子を同定。

第1節 我が国のコホート研究の現状と将来展望

(1) 久山町研究

ヒアリング先：九州大学大学院医学研究院環境医学分野

清原 裕 教授

要約

久山町研究は 1961 年に開始された前向きコホート研究である。調査規模、調査対象人数はそれほど大きくないが、行政や住民の理解と支援により 50 年間継続されたこと、受診率が非常に高いこと、久山町の人口構成や動態がほぼ日本のそれを反映していること、死因の特定に剖検を行うなどきめ細かい調査手法を用いて精度の高い調査が行われていることなどが久山町研究の特徴として挙げられる。

この長期に亘る高い精度の調査により、動脈硬化性疾患の発症原因として糖代謝異常があること、糖代謝異常の発症頻度が学会の予測値より 2~3 倍高値であることを突き止めたこと、認知症の発症頻度のより正確な予測、認知症の危険因子として糖代謝異常があること、認知症の予防因子として糖尿病・高血圧の予防と治療、禁煙、運動、推奨食事パターンがあること、等々の成果が公表されている。

調査対象人数が少なくても、調査方法などの工夫で信頼度の高い疾患発症リスクの予測やリスク低減法や予防法の提案が十分可能であることが示されてきている。

1. はじめに

本稿執筆に当たり、九州大学医学研究科教授・清原裕氏に久山町研究のこれまでの歴史、現在の状況、生み出された成果についてお話を伺った。久山町研究は既に 50 年の歴史を誇り、その概要については多くの文書で公開されている。ここでは、久山町研究から出てきた成果、疾患の発症リスクの予測やリスク低減法に関する提言に着目、紹介すると共に、これらの成果がどのような工夫と努力により生み出されたかについて記載する、

なお、本章第 2 節久山町研究への協力を行ってきたヒュービットジェノミックス株式会社 一圓 剛氏へのヒアリングで伺った久山町研究の成功の秘訣に関して記載しているので、併せて参照されたい。

2. 久山町研究のこれまでの経過

脳血管疾患の死亡率について、1950 年代は日本が世界で最も高い状態にあり、9 割以上が脳出血であるという報告がなされている。当時、この値はアーティファクトではないかとの指摘があったが、日本では反論するデータが無かった。そのエビデンスを作るため、勝木 司馬之助 教授が率いる九州大学の第二内科主体で疫学調査が始まったのが久山町研究である。久山町を選んだ理由は、九州大学から近いこと、人口のサイズと構成が適切であること、元々人口変動が少なかったこと、町当局の受け入れ、さらに地元開業医からの協力が得られたことなどの条件が重なり、疫学調査の対象に選ばれた。1961 年から疫学調査が始まっているが、町の土地の市街化調整区域が 96%であることもあり福岡市のベッドタ

ウン化も進まず、人口が安定しており、かつ 50 年間に渡り日本の人口構成の平均の推移をたどり続けている。当時の人口は約 6,500 人、現在は 8,400 人で約 30%の増加で日本の人口増加率とほぼ同じであり、年齢構成も全国のそれとほぼ同じである（図 1）。

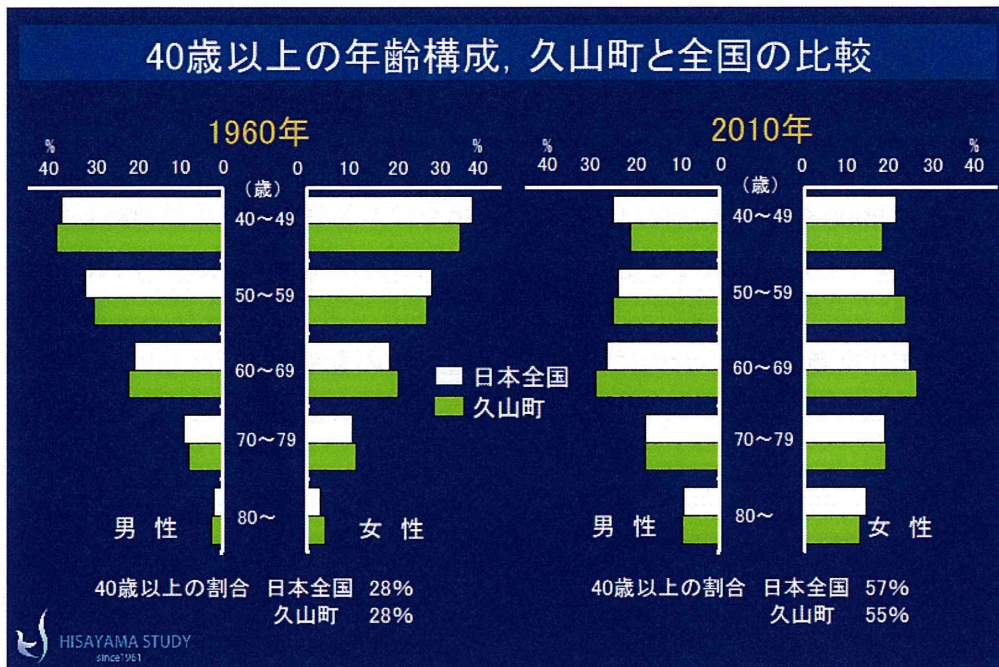


図 1. 40 歳以上の年齢構成、久山町と全国比較

(九州大学・清原裕氏提供資料)

久山町研究の基本は前向きコホート研究であり、40 歳以上の全住民を対象として調査集団を設定し、継続して追跡を行う。疾患を罹患する人、死亡する人が出てくると最初の健康診断のデータに振り返り、どのような健康状態の人が将来イベント・疾患を起こすかを見る。1961 年の集団を第一集団、1974 年第二集団、1988 年第三集団、2002 年第四集団と名付けている。毎年健康診断は行っているが、5 年に 1 回のもものは、新しいコホートを立ち上げるための集団としている。次の一斉健康診断を行う集団は第五集団となる。

久山町研究は疫学研究者ではなく臨床医が行うコホート研究であり、健康状態の追跡調査に関しては研究スタッフによる医療施設での健康診断も行うが、往診も行い、住民の様々な疾病発症情報を集めて一定の診断基準の基に診断を行っている。従って、受診率が高いのが特徴であり、対人口比 80%を目指している。全国のスクリーニング調査の受診率は 30%前後であるが、通常、受診率が低いと健康意識の高い人に偏向した集団となる。70%を超えるとこのバイアスを無視できることになり、久山町研究ではバイアスのリミットの 70%より 10%上乘せしている。この結果として、全ての疾患で発症頻度が高くなっている。

久山町研究では死因の判定と隠れていた疾患の探索のために剖検を行うようにしており、50 年間の通算剖検率は 75%である。特に認知症については剖検を行わなければ最終的な病型診断はできないので、メリットがある。剖検が行えるのは住民の協力意識の高さであり、それに答えるために研究者は追跡調査の精度の向上を常に心がけている。

久山町研究をこれまで維持できたのは、関係者のサポートの果たした役割が大きい。九州大学内では剖検も行うため病理学教室との協働関係が重要であったし、久山町の行政・

地元の開業医・保健師の方々のサポートがさらに重要であった。特に、2代目の小早川前町長は28年間町長として久山町研究を支えた。久山町研究が始まって4年目で小早川町長となり、新しく街作りをするに当たり考えだしたキャッチフレーズが「人の健康、土地の健康、社会の健康」である。その結果久山町では、健診への積極的協力、住民の医学・医療への関心の向上、町民連帯感の形成、など住民の意識変革が起き、健康課の新設など健康行政も進んだ。

3. 心血管病の発症率と危険因子の時代的推移

1960年代～2000年代を年代毎に5つの集団に分け、各集団を7年間追跡し、脳卒中・急性心筋梗塞の発症率の時代的变化を検討した(図2)。男性では1960年代は年間1,000人あたり14.3人が脳卒中を発症していた。しかし1970年代には7.0人に半減し、1980年代・1990年代は漸減した。女性については男性ほどの急激な変化はないが、年月を経て漸減傾向が見られた。このように日本人は脳卒中の発症率を減少させ、世界一の長寿国になったと言える。

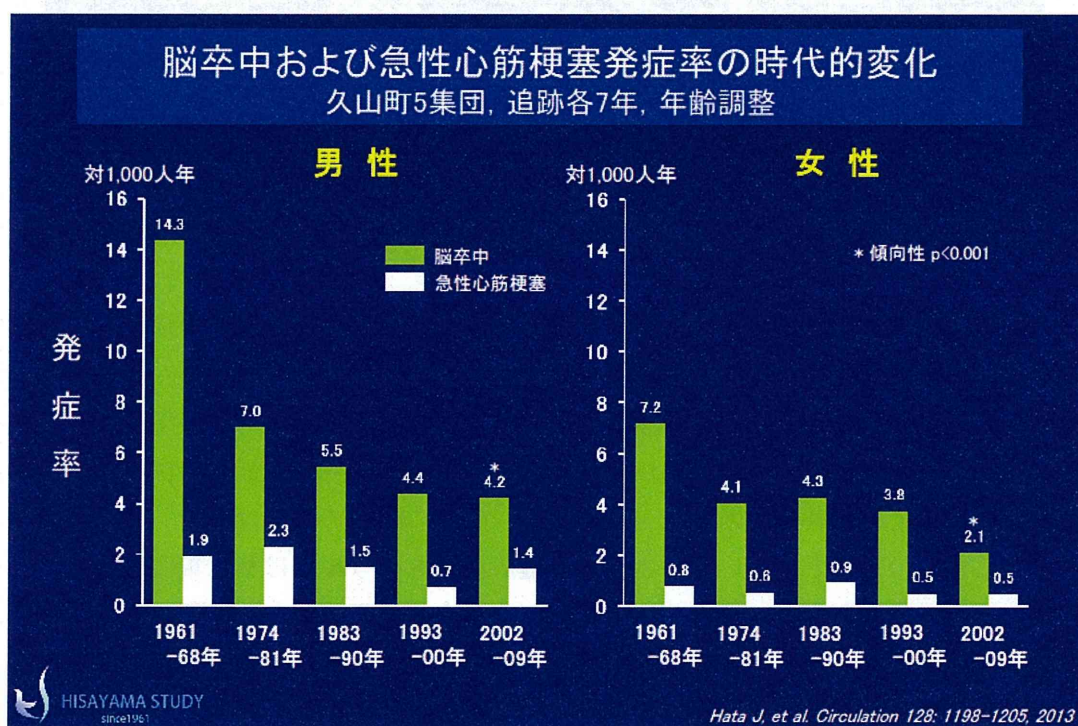


図2. 脳卒中及び急性心筋梗塞発症率の時代的变化

(九州大学・清原裕氏提供資料)

一方、心筋梗塞については、全く時代的变化は見られなかった。これは年齢調整をしていることに起因する。時代が経つにつれ高齢者の割合が増加するため、年齢調整をしないと高齢化の影響を見ているのか、発症率を見ているのか分からなくなる。そのため疫学調査を行う場合は必ず年齢調整をする。高血圧の治療をする人の割合が着実に増加し、血圧の平均値も着実に減少している。これが1960年代から1980年代にかけて脳卒中の発症率を大きく減らした要因だと考えられる。一方で近年では血圧レベルはさらに低下しているにも関わらず、脳卒中の発症率は減少していない。また、心筋梗塞の発症率も減少してい

ない。喫煙率の減少も脳卒中・心筋梗塞を減少させる大きな要因となるはずである。しかし、2010年代になると男性の喫煙率は30%代まで減るが動脈硬化性疾患は減っていない。動脈硬化性疾患を増やしている別の要因があると考えられ、それが代謝性疾患であると考えている。

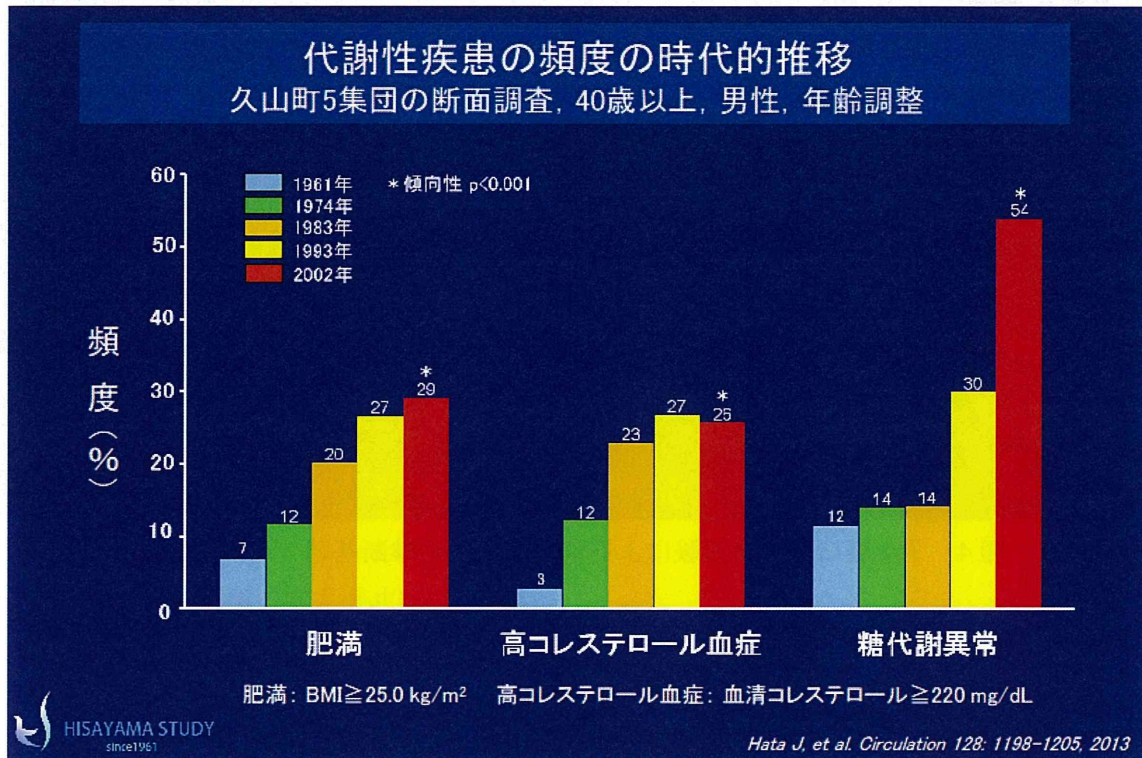


図3. 代謝性疾患の頻度の時代的推移

(九州大学・清原裕氏提供資料)

図3は男性のデータであるが、軒並み肥満、高コレステロール血症、糖代謝異常が増加している。特に注目されるのは糖代謝異常（糖尿病＋予備群）である。現在、中高年に2人に1人が何らかの糖代謝異常を持っており、女性も同様である。肥満の増加は近年横ばいとなっているが、高コレステロール血症、糖代謝異常は年々増加している。久山町研究では75g糖負荷試験を行い、糖代謝異常を正確に調べている。現在、通常健康診断では空腹時の1回の採血による空腹時血糖値かヘモグロビンA1C値によって糖尿病かどうかを類推している。しかし正確に糖代謝異常を調べようとしたら、75g糖負荷試験を行わなければならない。図4のようにWHOの基準では、空腹時血糖値が110mg/dl未満かつ負荷後2時間血糖値140mg/dl未満が正常であり、空腹時血糖値が126mg/dl以上または負荷後2時間血糖値200mg/dl以上が糖尿病となっている。その間の空腹時血糖値が正常より少し高い110mg/dl以上126mg/dl未満が空腹時血糖異常（Impaired fasting glycaemia；IFG）、負荷後2時間血糖値が正常より少し高い140mg/dl以上200mg/dl未満が耐糖能異常（Impaired Glucose Tolerance；IGT）となっており、日本糖尿病学会の診断基準では、IFGとIGTを併せて境界型、いわゆる糖尿病予備群と呼んでいる。

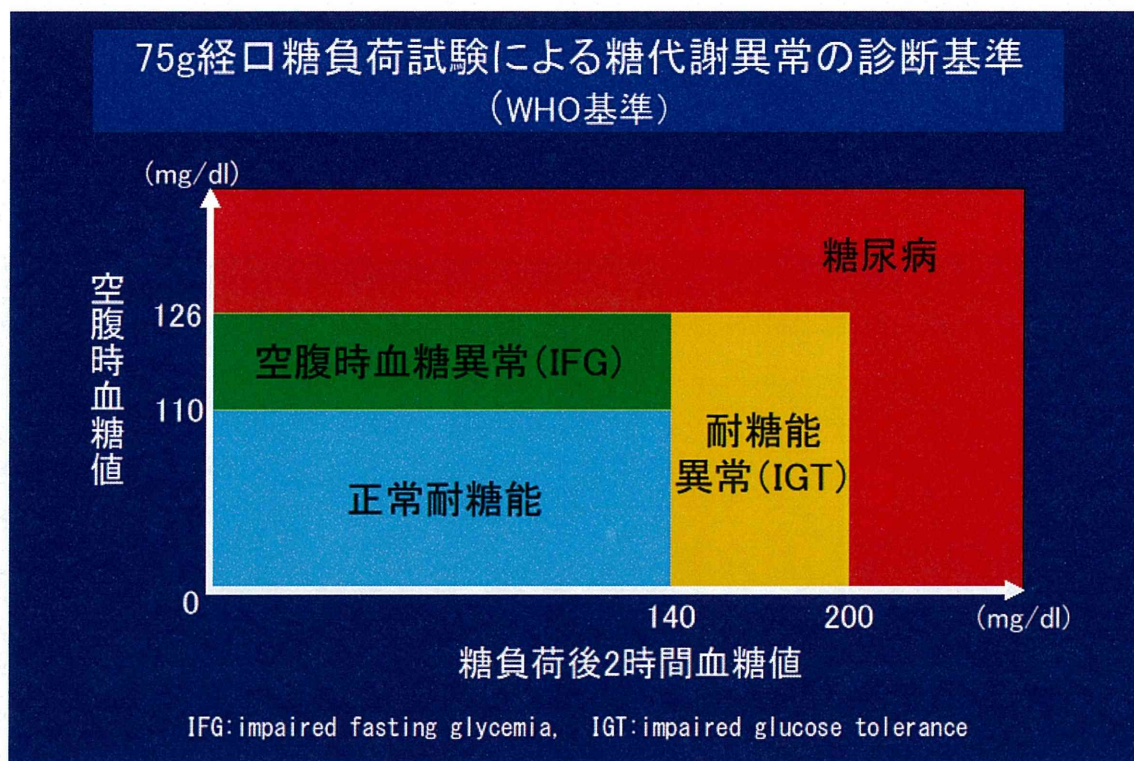


図4. 75g 経口糖負荷試験による糖代謝異常の診断基準 (WHO 基準)

(九州大学・清原裕氏提供資料)

久山町では1988年に実施した5年に1度のスクリーニング調査で、40歳から79歳の全員に糖負荷試験を行った。1988年当時は2,490名の方に実施したところ、男性の15%、女性の10%が糖尿病と診断された。この当時の日本糖尿病学会の見解は「日本人の成人の糖尿病の頻度は3~5%である」と言われていた時代である。糖負荷試験まで行って調べたところ、糖尿病学会の見解の2~3倍も頻度が高かった。日本で初めて地域住民に糖負荷試験を行ったデータを示す(図5)。このデータを当時の厚生省に報告したところ、厚生省は興味を持ち、班研究がスタートした。他の地域でも糖負荷試験を用いて糖尿病の頻度を調査したところ、軒並み10%前後であった。そのため、1990年代になり厚生省は「日本人の成人の10%が糖尿病」と認識し、それから延々と糖尿病対策を打っている。しかし、周知のように、現在でも糖尿病患者は増え続けている。2002年に同様の調査をおこなうと、男性の糖尿病患者は24%に増加している。これは、40歳以上の4名に1名が糖尿病を罹患しているということになる。IFG・IGTの予備軍も増加している。また、女性は男性ほどではないが増加している。現在、地域住民の中では糖尿病予備群が蔓延している時代と言える。

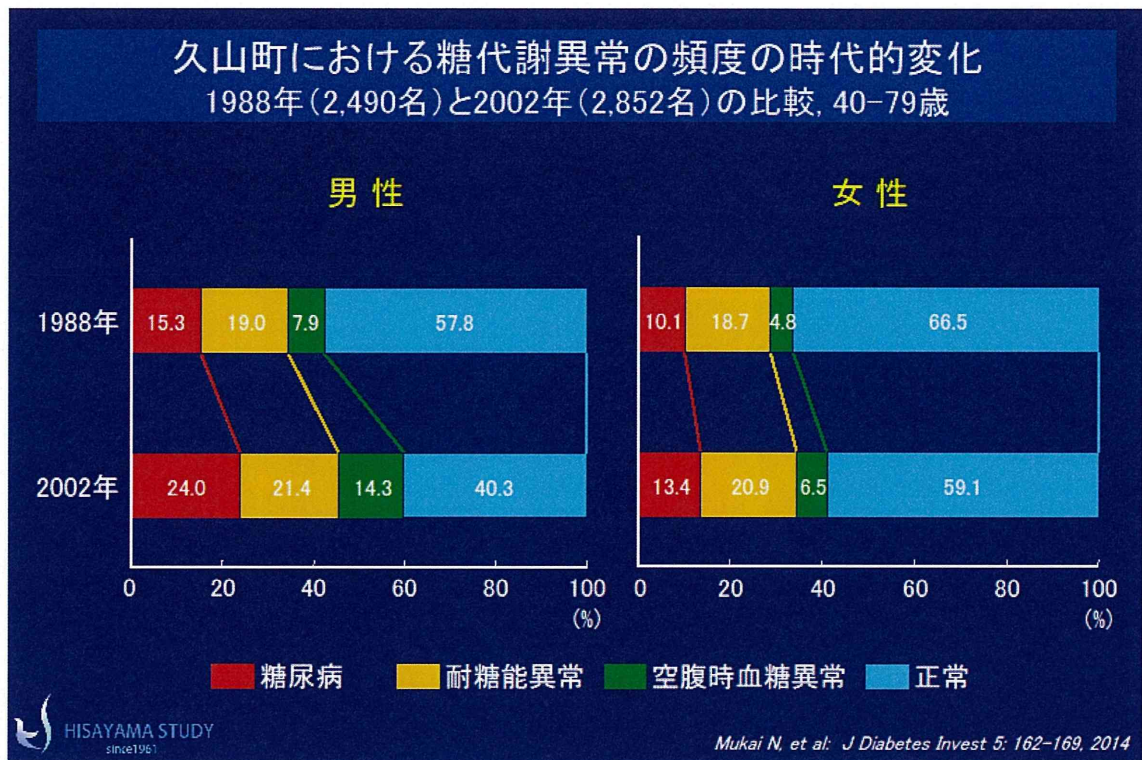


図5. 久山町における糖代謝異常の頻度の時代的推移

(九州大学・清原裕氏提供資料)

久山町研究における脳卒中の実態から分かる現在の循環器疾患の最も大きな問題は、肥満・高コレステロール血症、特に糖尿病予備群のような代謝性疾患が増加し、日本人の動脈硬化性疾患の減少を止めてしまっていることである。血圧の治療や禁煙を行っても、代謝性疾患が打ち消しているため、予防効果が無くなっているのが現状である。

4. 新しい健康問題としての認知症

日本は高齢化社会を迎え認知症が大問題となっている。認知症とは、脳の器質的障害で知能機能が低下し、かつ日常生活が障害された状態である。認知機能が低下していても日常生活を営むことが出来れば認知症とは言わない。我が国の認知症の現状について、2002年に厚生労働省が公表した認知症高齢者の推計値を示す(図6)。

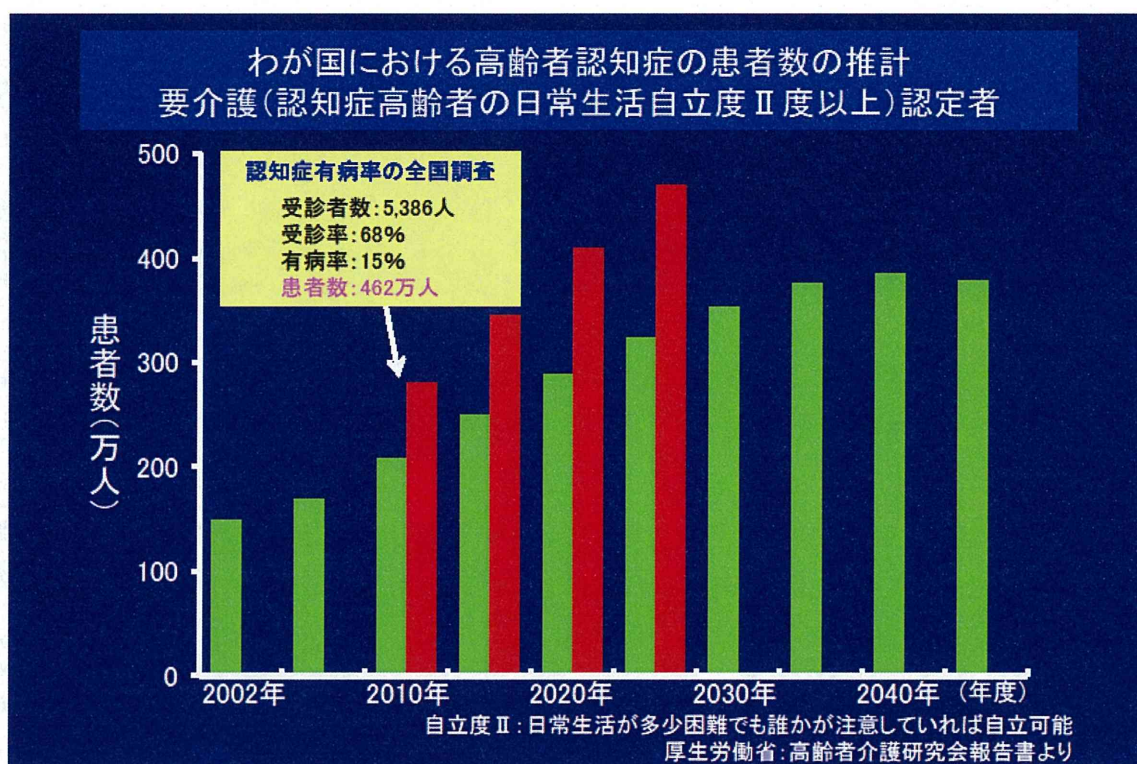


図6. 我が国における高齢者認知症の患者数の推計

(九州大学・清原裕氏提供資料)

図6は2002年の介護保険のデータで、日常生活自立度2度以上の認知症高齢者の頻度を求め、日本における高齢者人口を掛けあわせている。2002年当時で150万人の認知症高齢者がいると推測されたが、2010年時点では300万人程度であったと修正して発表している。その理由として、厚生労働省の見解では、認知症高齢者が介護保険を受けるようになったため見かけの頻度が上がったと説明している。これを受け、2012年に認知症有病率の全国調査が行われ、受診率68%、有病率15%であった。これは久山町研究も参加した結果である。有病率15%を全国に当てはめると、その数は462万人となる。つまり調べれば調べるほど頻度が増えている。久山町は1985年から65歳以上を対象とした認知症の追跡研究を行っている(図7)。これが日本で唯一の本格的な認知症の追跡研究であり、世界で最初に始まった認知症の追跡研究である。

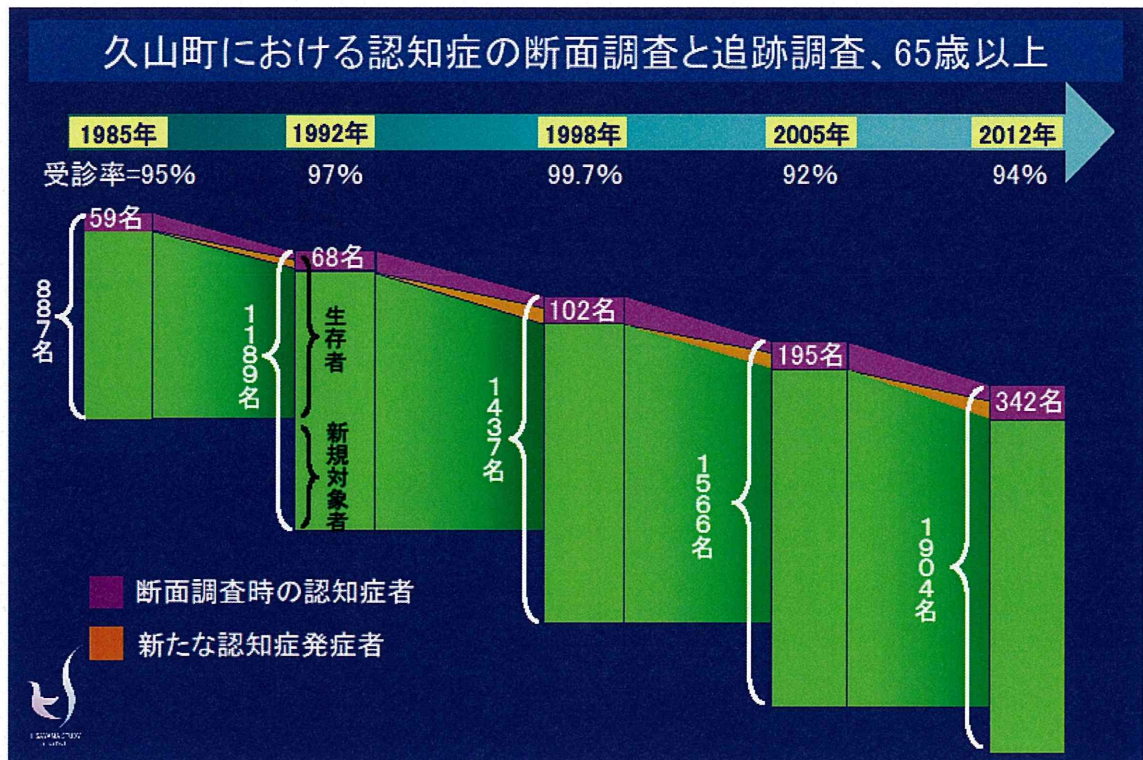


図7. 久山町における認知症の断面調査と追跡調査

(九州大学・清原裕氏提供資料)

図7のように久山町での受診率は90%以上である。90%以上を調べて分かったことは、90%以上まで調べないと認知症の正確な有病率（頻度）は分からないということである。認知症の高齢者は自分で健康診断に来ることができず、家族が連れてこないという受診できない。さらに家族が表に出したくないという問題もある。90%以上まで追跡するということは、自宅に出向いて調べることであり、ここまで達成して初めて実態が理解できるのである。1990年代から認知症患者は急増しており、2012年では65歳以上の高齢者の18%が認知症であり、高齢者5.6人に一人が認知症となっている（図8）。

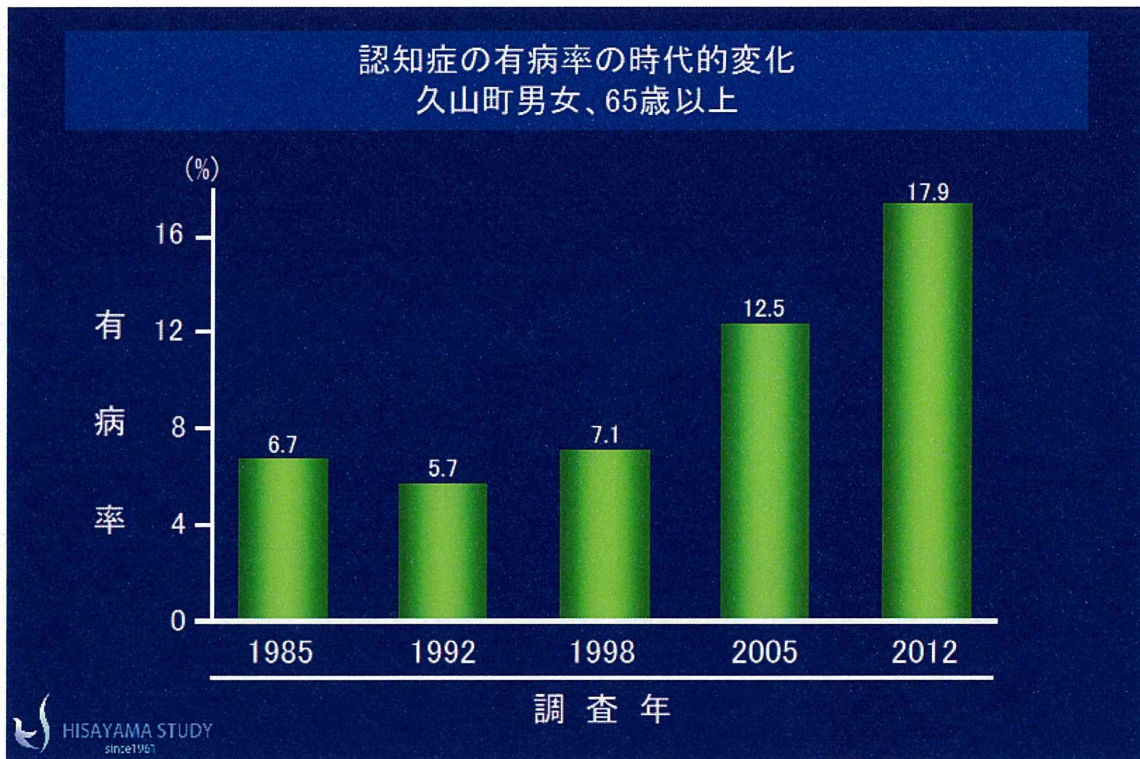


図8. 久山町での65歳以上の認知症の有病率の時代的变化

(九州大学・清原裕氏提供資料)

久山町研究で得られた頻度である17.9%を当てはめると、現在では550万人の認知症高齢者が日本にいることになる。60歳以上健常高齢者が生涯に認知症になる確率は55%である。これは60歳以上の高齢者は亡くなるまでに2人に1人は認知症になることを意味する。つまり、夫婦がどちらも長生きすると、どちらか1人は認知症となり、子供の立場からすれば、両親のどちらかが認知症になった親の面倒を見る必要がある。これが日本の実態である。認知症はごく一部の高齢者の問題ではなく、国民的課題と言える。

5. 認知症の危険因子と認知症のリスク低減方法

(1) 認知症の危険因子

認知症が増えた原因はやはり糖尿病である。糖負荷試験を受けた認知症の無い60歳以上の方を15年間追跡し、認知症の発症率を見たところ、糖尿病を発症しているとアルツハイマー病の発症率は有意に高かった。血管性認知症は耐糖能異常という糖負荷後血糖値が少し高い予備軍であっても有意に高く、糖尿病・高血糖は認知症と密接な関係があると言える。

図9は負荷後2時間血糖値と認知症発症にはきれいな相関が見られたというデータである。アルツハイマー病では負荷後2時間血糖値140~199mg/dlのIGT予備軍及び糖尿病といえる200mg/dl以上でリスクは有意に高くなり、血管性認知症も200mg/dl以上の糖尿病のレベルでリスクが上がってくる。

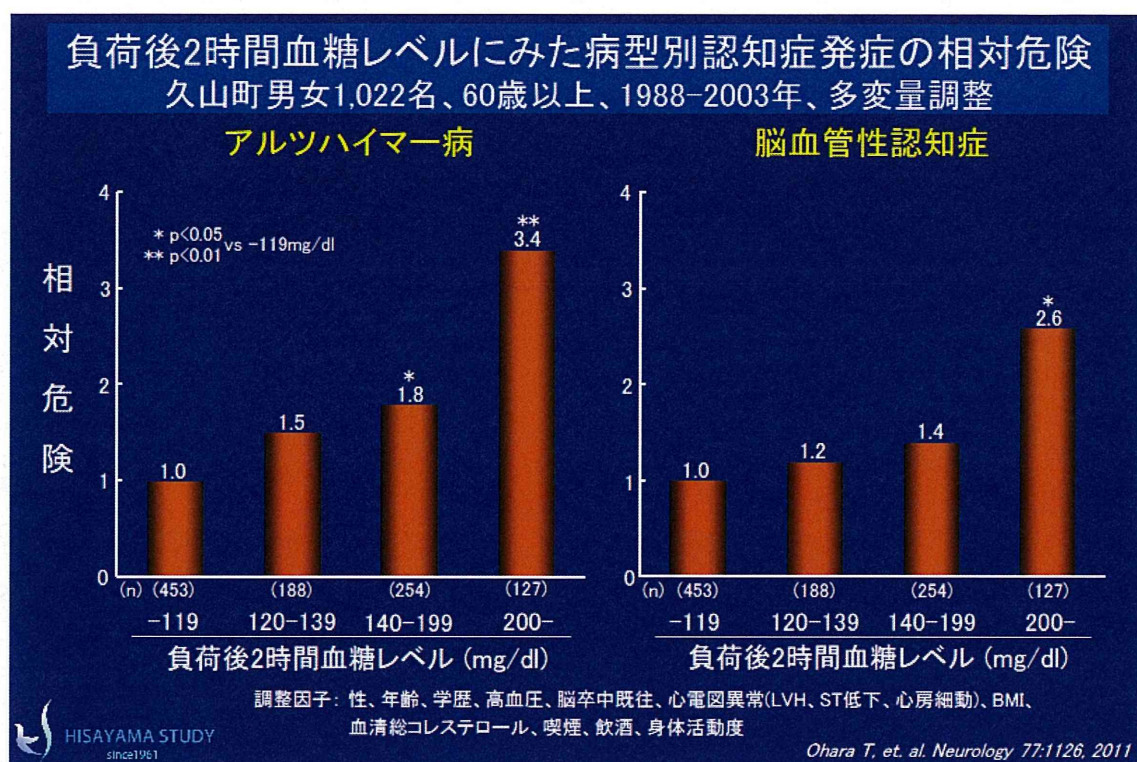


図9. 負荷後2時間血糖レベルにみた病型別認知症発症の相対危険

(九州大学・清原裕氏提供資料)

図10は米国の血圧の基準を使ったデータである。中年期・老年期の血圧レベルが高いほど、血管性認知症のリスクが上がり、老年期の高血圧よりも中年期の方の影響が強い。ところがアルツハイマー病については高血圧は全く関係がなく、危険因子ではないと言える。血管性認知症を予防することも重要であるため高血圧を管理することは重要ではあるが、アルツハイマー病の早期発見・早期治療には血圧管理だけでは不十分である。

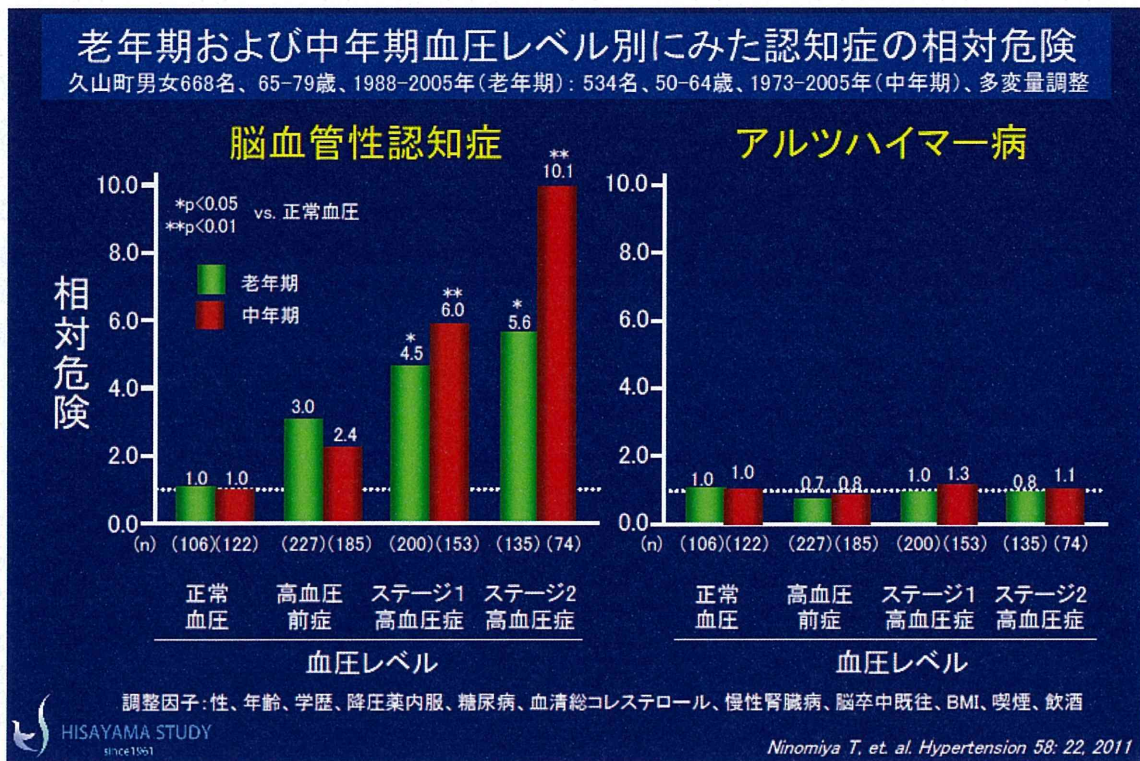


図10. 老年期及び中年期血圧レベル別に見た認知症の相対危険

(九州大学・清原裕氏提供資料)

喫煙はアルツハイマー病も血管性認知症もリスクを高める。高齢で喫煙を辞めた場合のリスクも低下する。そのため、高齢でも喫煙はやめた方が良いということになる。

(2) 認知症のリスク低減方法

現在では認知症の特効薬・治療薬は無いため、ライフスタイルを変えて予防していかなければいけない。その一つが運動であり、認知症のリスクを下げている唯一の予防因子として確定している。これを最初に提唱したのは久山町研究である。コホート研究の7年目の1995年に世界で初めて認知症に対する論文を発表した。運動をするとアルツハイマー病のリスクが80%も有意に下がるというデータであった。運動に予防効果があることを示唆する同様のデータは無い時代であったため、事実だけを報告した。その後、海外のコホート研究でも追試され、同様のデータが得られ、現在では運動がアルツハイマー病や血管性認知症のリスクを有意に下げるという認識が定着した(図11)。運動により45%程度、リスクを下げるができる。

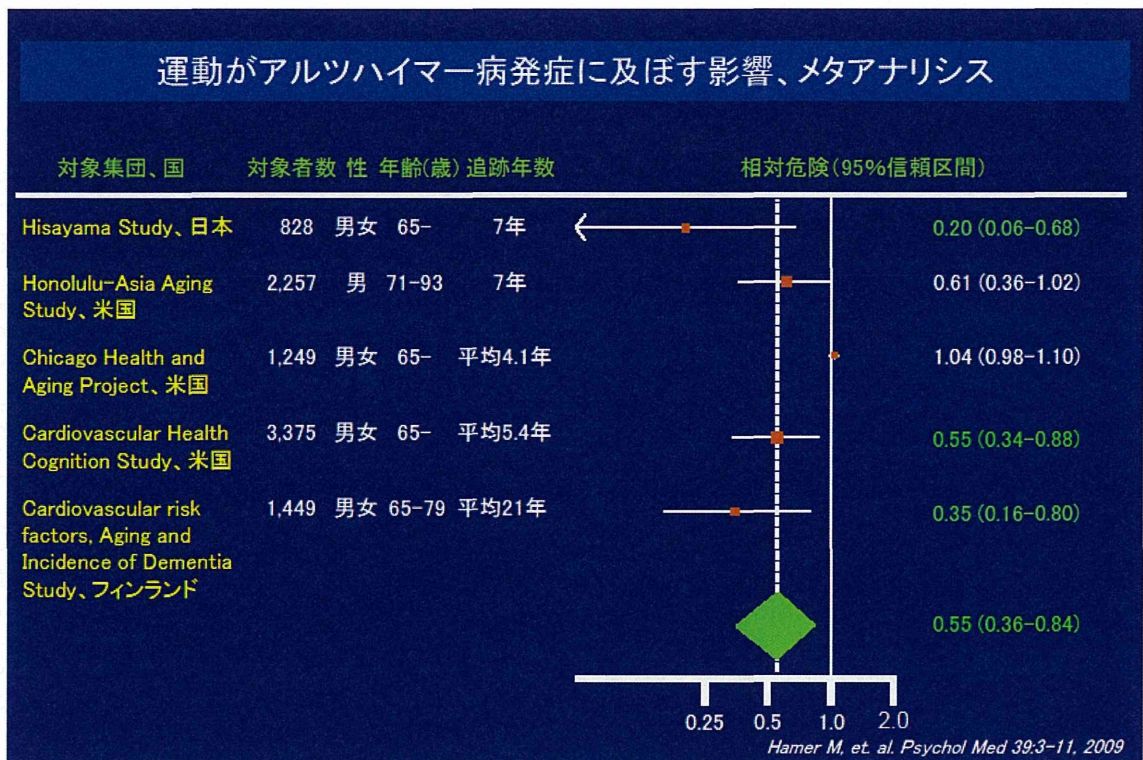


図 1 1. 運動習慣の有無別にみた認知症の病型別相対危険

(九州大学・清原裕氏提供資料)

もう一つの大きな要因は、食事である。増やすと良いものとしては「大豆・大豆製品」「緑黄色野菜」「淡色野菜」「海藻」「牛乳・乳製品」、少し効果が弱いものでは「果物」「芋」「魚」「卵」、減らすと良いものとしては「米」「酒」等が挙げられる。「米を食べると認知症になる」、「久山町では糖質負荷のやり過ぎで認知症が増えている」と曲解する方もいるが、これは一定のカロリーの中で増やすと良いもの、減らすと良いもののリストである。人間の摂るカロリーは決まっており、一定のカロリーの中で「増やすと良いもの」を増やして摂ると、必然的に「減らすと良いもの」を減らす必要がある。「米」も「酒」も、単品で見ると認知症との関連はなく、「米」を食べ過ぎて認知症になることはあり得ない。「酒」については、少量であれば認知症を予防すると言われており、飲酒をしても全く構わない。「増やすと良いもの」をしっかりと摂ることが重要である。

それを検証したデータを図 1 2 に示す。1 人 1 人の食事パターンに対し、スコアをつけることができる。1988 年の栄養調査に対して、スコア化している。Q1 は推奨される食事パターンから全く外れた人、Q2、Q3、Q4 と、Q4 に近づくにつれ推奨食事パターンと合致する人として、集団をスコアで 4 等分して 17 年間の追跡調査における認知症の発症との関係を見た。推奨の食事パターンに近づけば近づくほど全認知症の発症リスクは有意に下がってくる。つまりアルツハイマー性認知症も、血管性認知症も減らすことができる。おおよそ 50% 程度、運動と同程度までリスクを減らすことができる。