

地域住民コホート調査によるメタボロームと認知機能低下の関連

研究分担者 寶澤 篤 東北大学・東北メディカル・メガバンク機構 教授

研究要旨

メタボローム（血中代謝物質の総体）の組成と認知機能低下との関連が示唆されている。しかし、欧米からの知見が多く、アジア人を対象とした研究は少ない。そこで本研究では、東北メディカル・メガバンク機構が2013年～2016年に実施した宮城県在住の60歳以上高齢者を対象としたデータを用い、メタボロームと認知機能低下との関連について検討した。説明変数は43種類のメタボロームとし、目的変数は認知機能低下の有無とした。メタボロームに対し主成分（PC）分析で次元削減を行った後、ロジスティック回帰分析を行い、認知機能低下のオッズ比（OR）と95%信頼区間（CI）を算出した。2,940人が解析に含まれ（男性:49.0%、平均年齢:67.6歳）、1.9%に認知機能低下がみられた。多変量解析の結果、必須アミノ酸が多いPC1は、認知機能が良好な方向に関連し（OR=0.89;95%CI,0.80-0.98）、ケトン体が多いPC2は、認知機能低下と関連していた（OR=1.29;95%CI,1.11-1.51）。メタボロームのモニタリングは、将来の認知機能低下の予測に有用な可能性がある。

研究協力者

木内 桜 東北大学・学際フロンティア科学研究所
中谷 久美 東北大学・東北メディカル・メガバンク機構
竹内 研時 東北大学大学院歯学研究科
小柴 生造 東北大学・東北メディカル・メガバンク機構
麦倉 俊司 東北大学・東北メディカル・メガバンク機構
小坂 健 東北大学大学院歯学研究科

A. 研究目的

認知症は要介護となる主な原因の一つであり、対策が望まれる課題である。先行研究から、メタボローム（血中代謝物質の総体）と認知機能低下との関連が示唆されている。しかし、先行研究の知見は欧米からの研究が多く[1]、アジア人を対象とした研究は少ない。そこで本研究では、日本の60歳以上の地域在住高齢者を対象として、必須アミノ酸、非必須アミノ酸、ケトン体、解糖系代謝産物など様々な代謝産物のパターンと、認知機能低下との関連を調べることを目的とした。

B. 研究方法

本研究は、2013年5月～2016年3月に宮城県在住の60歳以上の地域住民を対象に、東北メディカル・メガバンク機構が実施した地域住民コホート調査（TMM CommCohort Study）のデータを用いた横断研究である。説明変数には43のメタボローム変数を用い、目的変数はMini-Mental State Examinationで評価した認知機能低下（23点以下）の有無とした。共変量には、性別、年齢、教育歴、Body Mass Index (BMI)、糖尿病の有無、高血圧の有無、歩行時間を用いた。統計解析として、メタボロームに対し主成分（PC）分析で次元削減を実施後、その後ロジスティック解析を行い、認知機能低下のオッズ比（OR）と95%信頼区間（CI）を算出した。

（倫理面への配慮）

TMM CommCohort Studyの実施は、東北メディカル・メガバンク機構の倫理委員会により承認された（初回承認番号2012-4-617、最新承認番号2023-4-134）。インフォームドコンセントを得た

参加者のデータを解析対象とした。

C. 研究結果

2,940人が解析対象者として含まれた（男性：49.0%）。参加者の平均年齢は67.6歳（SD=4.2）であった。表1に認知機能低下の有無別の対象者の特性を示す。認知機能低下を有する対象者の割合は1.9%であった。主成分分析で次元削減を行い得られたPC1からPC12までの寄与率は全分散の71.7%であった。PC1（26.2%）には、2-アミノ酪酸、ロイシン、イソロイシン、バリン、フェニルアラニン（必須アミノ酸パターン）が含まれていた。PC2（10.3%）は、ケトン体、グリセロール、2-ヒドロキシ酪酸、3-ヒドロキシ酪酸、アセトン、グリセロール、3-メチル-2-オキソ酪酸を含んでいた（ケトン体パターン）。PC3（6.1%）にはグルタミン、セリン、クエン酸、グリシン、アスパラギンが含まれた（非必須アミノ酸パターン）。

表2に主成分分析で次元削減を行ったメタボロームの各要素と認知機能低下との関連を示す。多変量解析の結果、PC1（必須アミノ酸を多く含むパターン）は認知機能が良好な方向に有意に関連していた（OR = 0.89; 95%CI, 0.80-0.98）。PC2（ケトン体を多く含むパターン）は、認知機能低下を有することと関連していた（OR = 1.29; 95%CI, 1.11-1.51）。PC3（非必須アミノ酸を多く含むパターン）は、認知機能が良好な方向に関連していた（OR = 0.81; 95%CI, 0.66-0.99）。PC8（クレアチン、クレアチニン、カルニチン、ギ酸、コハク酸を含むパターン）は、認知機能低下を有する方向に関連していた（OR = 1.43; 95%CI, 1.10-1.87）。それ以外のPCは認知機能低下との関連が見られなかった。

D. 考察

本研究から、地域在住高齢者において、アミノ酸を含むパターンは認知機能が良好な方向に関連し、ケトン体を含むパターンは認知機能低下を有していることと関連していることが明らか

かになった。アミノ酸と認知機能との関連について考えられるメカニズムとして、アミノ酸は睡眠の改善や抑うつや不安の減少につながるという可能性が示唆されている[2]。ケトン体と認知機能低下との関連に関しては、ケトン体は栄養状態低下を示す指標と考えられ[3]、脳へのグルコースの供給低下は認知機能低下を引き起こす可能性がある。

本研究からの公衆衛生的な示唆として、認知機能を維持する上で、適切な栄養摂取を通じ、必須アミノ酸レベルを維持することが有用である。また、血液サンプル等からメタボロームをモニタリングすることは将来の認知機能低下の予測に役立つ可能性がある。今後、MRI等の知見も含めた上で、現在主流である髄液検査の代替となりうる、血液サンプルを用いた侵襲性の低い認知機能の評価ツールの開発が望まれる。

今後の研究の方針として、口腔とメタボロームとの関連をより深く検討していく必要がある。必須アミノ酸の組成は経口による適切な栄養摂取が必要であり、ケトン体は栄養状態低下の指標となりうることから、口腔の健康状態の悪化に伴い、メタボロームの組成が変化する可能性がある。口腔状態とメタボロームとの関連、さらには全身にどのように影響していくのかについても、今後検討していく必要がある。

E. 結論

地域在住高齢者において、アミノ酸代謝産物は認知機能が良好な方向に関連していたが、ケトン体代謝産物は認知機能低下を有することと関連していた。メタボロームのモニタリングは、認知機能低下の予測に有用である可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

木内桜、中谷久美、竹内研時、小柴生造、麦倉俊司、小坂健、寶澤篤「地域住民コホート調査によるメタボロームと認知機能低下の関連」
第82回日本公衆衛生学会総会

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

<文献>

1. Jiang Y, Zhu Z, Shi J, et al. Metabolomics in the Development and Progression of Dementia: A Systematic Review. *Front Neurosci.* 2019;13:343.
2. Glenn JM, Madero EN, Bott NT. Dietary Protein and Amino Acid Intake: Links to the Maintenance of Cognitive Health. *Nutrients.* 2019;11. doi: 10.3390/nu11061315
3. Jensen NJ, Wodschow HZ, Nilsson M, et al. Effects of Ketone Bodies on Brain Metabolism and Function in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21. doi: 10.3390/ijms21228767

表 1: 本研究に含まれた対象者の記述統計(n=2940)

		認知機能低下	
		なし n=2885	あり n=55
性別	男性	1413 (49.0)	29 (52.7)
	女性	1472 (51.0)	26 (47.3)
年齢	60-64	740 (25.6)	7 (12.7)
	65-69	1278 (44.3)	18 (32.7)
	≥70	867 (30.1)	30 (54.5)
教育歴	低	227 (7.9)	17 (30.9)
	中	1586 (55.0)	30 (54.5)
	高	1039 (36.0)	7 (12.7)
	欠損値	33 (1.1)	1 (1.8)
BMI	低	120 (4.2)	2 (3.6)
	中	2076 (72.0)	39 (70.9)
	高	678 (23.5)	14 (25.5)
	欠損値	11 (0.4)	0 (0.0)
糖尿病	なし	1700 (58.9)	29 (52.7)
	あり	557 (19.3)	7 (12.7)
	欠損値	628 (21.8)	19 (34.5)
高血圧	なし	1288 (44.6)	19 (34.5)
	あり	1234 (42.8)	28 (50.9)
	欠損値	363 (12.6)	8 (14.5)
歩行時間	<30	358 (12.4)	7 (12.7)
	30-59	923 (32.0)	16 (29.1)
	60-179	1108 (38.4)	18 (32.7)
	≥180	427 (14.8)	9 (16.4)
	欠損値	69 (2.4)	5 (9.1)

Note: 認知機能低下は Mini Mental State Examination で測定した (カットオフ値 = 23/24)。

略語: BMI: Body Mass Index

表 2：主成分分析で次元削減を行ったメタボロームの各要素と認知機能低下との関連 (n=2,940)

		Model 1			Model 2				
		OR	95%CI	P-value	OR	95%CI	P-value		
PC1		0.91	0.82	1.00	0.047	0.89	0.80	0.98	0.021
PC2		1.31	1.13	1.54	0.001	1.29	1.11	1.51	0.001
PC3		0.85	0.71	1.03	0.102	0.81	0.66	0.99	0.041
PC4		1.13	0.94	1.36	0.177	1.11	0.92	1.33	0.293
PC5		1.04	0.85	1.27	0.702	1.04	0.85	1.28	0.697
PC6		0.95	0.76	1.19	0.643	0.94	0.75	1.19	0.624
PC7		1.03	0.83	1.27	0.804	1.01	0.80	1.26	0.942
PC8		1.42	1.09	1.83	0.008	1.43	1.10	1.87	0.008
PC9		1.18	0.92	1.52	0.185	1.20	0.93	1.56	0.165
PC10		1.30	0.97	1.75	0.081	1.30	0.96	1.76	0.092
PC11		0.92	0.70	1.22	0.581	0.94	0.71	1.23	0.638
PC12		1.01	0.76	1.35	0.928	1.00	0.75	1.33	0.981
性別 (Ref. 男性)	女性	0.43	0.19	0.95	0.037	0.37	0.16	0.84	0.018
年齢 (Ref. 60-64)	65-69	1.55	0.67	4.04	0.331	1.40	0.59	3.67	0.464
	≥70	3.84	1.73	9.77	0.002	3.02	1.33	7.78	0.013
教育歴 (Ref. 低)	中					0.31	0.17	0.60	<0.001
	高					0.11	0.04	0.28	<0.001
BMI (Ref. 低)	中					1.44	0.40	9.24	0.634
	高					1.64	0.40	11.26	0.543
糖尿病 (Ref. なし)	あり					0.91	0.47	1.72	0.772
高血圧 (Ref. なし)	あり					1.61	0.85	3.10	0.147
歩行時間 (分, Ref. <30)	30-59					1.02	0.42	2.76	0.967
	60-179					0.92	0.40	2.43	0.863
	≥180					0.87	0.31	2.55	0.793
(Intercept)		0.01	0.00	0.02	<0.001	0.02	0.00	0.15	<0.001

Note: 共変量として、Model 1 では性別と年齢を含めた。

Model 2 では、Model 1 に追加して、教育歴、BMI、糖尿病、高血圧、歩行時間を含めた。

太字は統計学的有意差を表す。

略語: OR: オッズ比; CI: 信頼区間, Ref: 参照