

■研究・実践の課題（テーマ）

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

■主任研究者 下方浩史

■共同研究者 安藤富士子、大塚礼

■研究・実践の目的、方法、結果、考察や提案等の概要

基幹コホート研究（NILS-LSA）

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。H25 年度には終了した第 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>）。

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、H25、H26 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。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。H26 年 11 月末現在で 1,057 人の調査を終了した。

3. 認知機能障害の加齢変化：知能のいろいろな側面での加齢変化、性差などを横断的及び縦断的な検討から明らかにした。MMSE 得点の低い者では、物品名再生や計算の正答率が顕著に低く、MMSE 得点は年齢の 2 乗に比例して経時的に低下した。これは従来から「認知症の有病率は年齢と共に指数関数的に増大する」とされていることに合致する結果であった。

4. 認知機能障害の発症促進因子・抑制因子：H25 年度には第 7 次調査の結果から NILS-LSA の膨大な指標と認知機能との横断的関連について網羅的に検討した。医学的要因ではメタボ関連疾患やメタボ関連血液所見は有意な関連を示さず、ADL の低下、視力・聴力障害、脳血管障害の既往が認知機能障害保有の関連要因として示唆された。社会心理学的な要因の検討では周囲からのサポートを受けながら、余暇や趣味を楽しむことが認知機能低下予防につながる可能性が示された。栄養では緑黄色野菜、カリウム、ベータカロテン、ビタミン K、ビタミン B6、水溶性食物繊維の摂取量が少ないことが、また鉄摂取量が多いことが認知機能と負の関連を示した。H26 年度には第 7 次調査までのデータを用いた縦断的な検討を行った。健診項目の検討では、60 歳代群では血液検査の AST・ALT・空腹時インスリン・遊離 T3 の高値、頭部 MRI 検査での PVH 所見、脳室拡大所見、自覚的健康度が悪

いことが危険因子であった。70歳以上群では血清アルブミン・マグネシウムの低値、空腹時インスリン・シアル酸の高値、PVH所見が危険因子として確認された。また認知機能の加齢変化には、教育歴の影響が大きく、認知機能のリザーブが認知症の予防に有用なことなどを明らかにした。遺伝的素因として、APOE 遺伝子多型が知能の加齢変化に及ぼす影響を検討した。成人知能検査 WAIS-R-SF 知識、符号得点は APOE ε₄ 保有者では 60 歳前後から非保有者より強く低下することが示された。食事・栄養では乳類摂取量はリスクを抑制しうる可能性が示された。また短鎖および中鎖脂肪酸摂取は認知機能得点低下リスクを抑制しうる可能性が示された。動物性食品由来のプロリン摂取量が多い群では少ない群に比して 10 年間での知識獲得が多かった。難聴があった高齢者では難聴がない者よりも 12 年間での知能の低下は有意に大きかった。同様の結果が MMSE を用いた認知機能障害での解析でも得られた。

検証コホート研究・予防介入研究

1. 都市近郊住民コホート：55 歳以上の高齢者 9,696 名で基本チェックリストを実施し、軽度認知機能低下（MCI）との関連をみたところ、判定個数が多いほど MCI との関係は強くなる傾向が認められ、基本チェックリストの判定結果を MCI 判定のための補助として用いる可能性が示された。
2. 離島および過疎地域住民コホート：神経心理調査で MMSE では検出できない早期の注意・遂行機能の低下を検出することができた。H27 年度はクラスターランダム化比較試験（cRCT）にて行動変容の教育による予防介入効果をみる予定である。
3. 農山村地域住民コホート：10 年間の追跡データで知的能動性が非自立であることがその後の認知機能低下の要因であることが示された。さらに認知機能低下の抑制因子は、牛乳の摂取頻度が高いこと、趣味をよく行うことであり、一方、認知機能低下の促進因子としては、総コレステロールが低いこと、喫煙をすること、睡眠時間が長いことが挙げられた。
4. 地域行政コホート：認知症介護予防対象者には生活機能基本チェックシートの「認知機能低下（>1/3）」例がふさわしいこと、認知症による要支援要介護認定のうち相当数が、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わかった。