

令和 2 年 9 月 7 日現在

機関番号： 14202
研究種目： 国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）
研究期間： 2016～2019
課題番号： 15KK0342
研究課題名（和文）日本の一般住民において食習慣が臨床および画像により評価した認知機能に及ぼす影響（国際共同研究強化）
研究課題名（英文）Association between dietary factors and cognitive impairment in Japanese population(Fostering Joint International Research)
研究代表者
宮川 尚子（Miyagawa, Naoko）
滋賀医科大学・医学部・客員助教
研究者番号：20388169
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 11,200,000円
渡航期間： 11ヶ月

研究成果の概要（和文）：本研究は、遺伝的に類似したハワイ在住日系アメリカ人と日本在住日本人の一般住民男性高齢者を対象として、認知機能低下の関連要因を比較することを目的とした。認知機能評価のための神経心理検査には、異文化間、異国間の研究で使用するために開発されたCASI(Cognitive Abilities Screening Instrument)を用いた。低い認知機能スコアを有する者の割合は、中年期以降に生活習慣の欧米化を経験した日本コホートよりも若年期から欧米の生活習慣を経験したハワイコホートの方が高かったが、その差は主に教育歴の違いによって説明された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本からハワイに移住した日系アメリカ人は若年期から欧米の生活習慣を経験しており、近未来の日本人の疾病状況を予測でき得る集団である。これまで、日系アメリカ人の認知症有病率は日本在住の日本人よりも高いことが報告されていたが、本研究の結果により教育歴の差で説明できる可能性が示唆された。また、欧米風の生活習慣に異なる期間曝露したハワイの日系アメリカ人と日本在住日本人高齢男性において、低い認知機能スコアに関連する循環器疾患の既往と心血管代謝障害因子は異なったため、認知機能低下予防に向けて不健康な生活習慣や心血管代謝障害の曝露期間も考慮する必要がある。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to identify related factors for low cognitive function in two groups of genetically similar Japanese men exposed to Westernized lifestyles from different starting points in life using cross-sectional data from Japanese-American based in Hawaii and the Japanese based in Japan. Cognitive function was evaluated by participants' performance on the Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI), a validated comprehensive measure of global cognitive function developed for use in cross-cultural and cross-national studies. Older Hawaii-based men were more likely to achieve a low CASI score than were older Japan-based men. In the present study, lower cognitive function among older Japanese men was mostly explained by the differences in educational attainment between the cohorts.

研究分野： 栄養疫学

キーワード： 認知機能 日系アメリカ人 生活習慣 日米比較

1. 研究開始当初の背景

本邦の65歳以上の認知症有病率は15%、患者数は平成24年で約462万人と推計されている。認知症の危険因子および予防因子の確立は急務であり、予防戦略構築に向けてさらなる理解が必要である。

認知機能低下に関連する修正可能な危険因子として、循環器疾患、糖尿病、中年期の肥満や高血圧など心血管代謝因子と、喫煙、低い身体活動、野菜・果物、魚の低摂取、赤身肉の高摂取などの生活習慣因子の報告がなされている。認知機能低下の大きな危険因子である循環器疾患や心血管代謝障害は、生活習慣と遺伝的要因によって影響を受ける。生活習慣と遺伝的要因が認知機能に及ぼす影響を区別する方法として、同様の遺伝的背景を持ち、異なる生活習慣をもつ人々を対象とした比較が挙げられる。

Honolulu-Asia Aging Study は、日系移民を対象としたコホート研究 Honolulu Heart Program から派生した前向きコホート研究であり、3734名(Honolulu Heart Programの生存者の80%が参加)の男性を対象として、脳疾患および認知機能に焦点を当てた研究である¹。

異国間、異言語間で認知機能評価のための神経心理検査を行う際は、それを考慮して開発された検査指標を用いる必要がある。Honolulu-Asia Aging Study で実施された神経心理検査 Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI) は、異文化間、異国間の研究で使用するために開発された指標であり、英語版と日本語版で妥当性が検証済みである²。CASI を実施した日本人一般住民を対象としたコホートとして、潜在性動脈硬化および古典的な動脈硬化の危険因子を調査する目的で開始された SESSA 研究がある。両コホートとも頭部 MR 画像を用いた脳の形態学的評価も実施されている。

循環器疾患の発症、死亡については、遺伝的要因よりも環境要因がかなり大きく重要な要因であることが、これまでの研究により分かってきた。遺伝的には日本人と同等で、若年期から欧米の生活習慣を経験した、近未来の日本人の疾病状況を予測でき得る集団である Honolulu-Asia Aging Study の参加者と日本人一般住民を対象とした前向きコホートの参加者の認知機能と生活習慣を比較することにより、我が国における近い将来の認知症予防のための知見を得られる。

2. 研究の目的

日系アメリカ人と日本在住の日本人一般集団において、(1) 神経心理検査 CASI で評価した認知機能に関連する要因を比較する。(2) 頭部 MR 画像を用いた脳の形態学的評価データの比較可能性を検討する。

3. 研究の方法

日系アメリカ人として、日本からハワイに移住したハワイ在住日系人男性を対象として開始された Honolulu Heart Program(ベースライン調査 1965 年～1968 年)参加者のうち、脳疾患および認知機能検査を追加された派生研究である Honolulu-Asia Aging Study の 1 回目調査(1991 年～1993 年)に参加した者もしくは 2 回目調査(1994 年～1996 年)に参加して頭部 MRI 撮像を実施した者(以下、ハワイコホート)を対象とした。

日本在住日本人として、滋賀県草津市の 40 歳～79 歳の男性住民から住民基本台帳を用いて無作為に抽出された一般住民のうち、ベースライン調査(2006～2008 年)および追跡調査(2010 年～2014 年)に参加し、認知機能調査および頭部 MRI 撮像を実施できた SESSA 研究の参加者(以下、日本コホート)を対象とした。

神経心理検査には CASI (Cognitive Abilities Screening Instrument) を用いた。CASI は、25 設問からなる 100 点満点の認知機能テストである。MMSE の点数に換算可能で、CASI スコア 82 点未満が MMSE25 ~ 26 点に相当する。

いずれのコホートも、教育年数、喫煙、飲酒、運動、食習慣、服薬状況、既往歴は、自記式質問票から得た。食品摂取頻度について、ハワイコホートでは食品ごとの摂取基準量が示されていたが、日本コホートでは摂取頻度のみの質問票であったため、解析には摂取頻度を用いた。

身体計測、血圧測定、採血は両コホートとも調査会場にて実施された。血圧は、ハワイコホートでは、水銀血圧計を用いて 10 分間安静座位ののち、3 回測定された平均値を用いた。日本コホートでは、5 分間安静座位ののち、自動オシロメトリック血圧計にて 2 回測定された平均値を用いた。血糖値、血清脂質は、両コホートともに少なくとも 12 時間の絶食後採血された血液サンプルを用いて検査会社または研究所で測定された。

収縮期/拡張期血圧 $\geq 140/90$ mm Hg または薬物使用を高血圧と定義した。ハワイコホートでは、薬物使用、空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dL、または負荷後 2 時間の血糖値 ≥ 200 mg/dL を糖尿病はとして定義した。日本コホートでは、空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dL、HbA1c $\geq 6.5\%$ (NGSP) または薬物使用を糖尿病はとして定義した。

ハワイおよび日本のコホートの CASI スコア 82 点未満の関連要因の年齢および教育年数調整オッズ比をロジスティック回帰分析で算出した。

頭部 MR 画像は、ハワイコホートでは 2 回目調査参加者 2705 人のうち、参加者のランダムサンプル約 10% (226 人) を対象として、ハワイ州ホノルルのクアキニ医療センターで撮像された。日本コホートでは、追跡調査参加者 853 人のうち 740 人 (87%) の撮像は滋賀医科大学で実施された。

頭部 MR 画像を用いた大脳白質病変の評価は、ハワイコホートではジョンズホプキンス大学 central reading center において Cardiovascular Health Study (CHS) の基準で変化なし (グレード 0) からほぼすべて白質病変の (グレード 9) に分類された。日本コホートでは、Fazekas らの分類³ に類似の Shinohara らによる分類に従って、脳外科専門医 2 名が独立して脳室周囲病変 (Periventricular Hyperintensity: PVH) と深部皮質下白質病変 (Deep and Subcortical White Matter Hyperintensity: DSWMH) について 5 カテゴリーに分類された。

4. 研究成果

(1) 神経心理検査 CASI で評価した認知機能に関連する要因比較

解析対象は、ハワイコホートの解析対象は両親が日本からハワイに移住した第 2 世代の移民に限定し、ハワイおよび日本コホートの年齢分布を合わせるため 71~81 歳に限定した。データ欠損があった者を除外し、2977

人を解析対象とした (ハワイコホート 2628 人、日本コホート 349

人)。

平均 CASI スコア 86.9 点は、日本コホートの 88.3 点よりも有意に低かった ($p < 0.001$) (表 1)。また、ハワイコホートの CASI スコア 82 点未満の割合は日本コホ

表 1. ハワイコホートと日本コホートの低認知機能スコアの割合とオッズ比

モデル	ハワイコホート (n=2628)	日本コホート (n=349)	オッズ比 (95%信頼区間)	P 値
未調整	21.2%	12.3%	1.91 (1.37-2.66)	<0.001
年齢調整	21.0%	13.1%	1.78 (1.27-2.49)	0.001
年齢・教育年数調整	20.3%	17.9%	1.19 (0.84-1.69)	0.328
多変量調整 [*]	20.1%	18.4%	1.13 (0.79-1.63)	0.507

^{*}循環器疾患既往、心血管代謝因子、生活習慣因子を調整

ートより有意に 8.9%ポイント高かった ($p < 0.001$)。しかし、年齢と教育年数を調整後、この差はなくなった。(ハワイコホート 20.3%、日本コホート 17.9%、 $p = 0.328$)。さらに循環器疾患の既往歴、および心血管代謝因子、生活習慣を調整すると、その差はさらに小さくなった(ハワイコホート 20.1%、日本コホート 18.4%、 $p = 0.507$)。

コホート別にみた年齢 5 歳上昇ごとの CASI スコア 82 点未満のオッズ比(95%信頼区間)は、ハワイコホートでは 1.97 (1.66-2.35)、日本コホートでは 2.58 (1.41-4.71) であり正に関連していた。教育年数 3 年増加ごとでは、ハワイコホートでは 0.44 (0.39-0.50)、日本コホートでは 0.34 (0.21-0.55) と負に関連していた。両コホートともに年齢と教育年数の低い認知機能スコアのオッズ比は、他の要因と比べて大きかった。

表 2 には要因別の CASI スコア 82 点未満の年齢、教育年数調整オッズ比を示した。日本コホートでは虚血性心疾患と関連する傾向を示した一方、ハワイコホートでは脳卒中既往と関連し、コホート間で低い認知機能スコアに関連する循環器疾患既往が異なる傾向を認めた。心血管代謝障害要因では、糖尿病は、ハワイコホートにおいて認知機能スコアの低下と正に関連する傾向を認めた。生活習慣では、両コホートで定期的な運動が認知機能スコアの低下と負に関連する傾向を認めた。

表 2. ハワイコホートと日本コホートにおける要因別、低認知機能スコアの年齢・教育年数調整オッズ比

要因	基準	オッズ比 (95% 信頼区間)	
		ハワイコホート (n=2628)	日本コホート (n=349)
循環器疾患既往			
脳卒中あり	vs. なし	1.65 (1.19-2.29)	1.10 (0.35-3.48)
虚血性心疾患あり	vs. なし	1.06 (0.81-1.39)	1.90 (0.83-4.31)
心血管疾患障害要因			
Body mass index			
<18.5	vs. 18.5 - <25	1.28 (0.75-2.16)	2.08 (0.58-7.44)
≥25	vs. 18.5 - <25	0.87 (0.70-1.08)	2.04 (0.97-4.29)
高血圧あり	vs. なし	1.07 (0.85-1.35)	1.23 (0.59-2.56)
糖尿病あり	vs. なし	1.20 (0.97-1.49)	1.35 (0.65-2.80)
非HDLコレステロール	40 mg/dL上昇	0.94 (0.83-1.07)	0.74 (0.47-1.16)
脂質降下薬使用あり	vs. なし	0.76 (0.55-1.05)	1.33 (0.62-2.85)
生活習慣因子			
喫煙状況			
過去喫煙	vs. 非喫煙	0.93 (0.75-1.15)	0.58 (0.24-1.38)
現在喫煙	vs. 非喫煙	1.37 (0.93-2.00)	1.10 (0.40-3.03)
飲酒状況			
過去飲酒	vs. 非飲酒	0.93 (0.72-1.20)	0.92 (0.19-4.34)
現在飲酒 ≤エタノール20g/日	vs. 非飲酒	0.68 (0.52-0.89)	0.99 (0.41-2.38)
現在飲酒 >エタノール20g/日	vs. 非飲酒	0.89 (0.65-1.22)	0.72 (0.27-1.96)
定期的な運動あり	vs. なし	0.87 (0.71-1.07)	0.51 (0.26-1.01)
食品摂取頻度			
野菜 ≥2回/日	vs. <2回/日	1.02 (0.76-1.35)	0.62 (0.31-1.24)
果物 ≥1回/日	vs. <1回/日	1.11 (0.90-1.37)	0.69 (0.34-1.40)
肉類 ≤ 3回/月	vs. >3回/月	0.82 (0.60-1.13)	0.81 (0.35-1.86)
魚類 ≤ 3回/月	vs. >3回/月	1.09 (0.87-1.35)	1.45 (0.58-3.67)

(2)頭部 MR 画像を用いた脳の形態的評価データの比較可能性の検討

比較検討の対象者は、ハワイコホートは両親が日本からハワイに移住した第 2 世代の移民に限定し、ハワイおよび日本コホートの年齢分布を合わせるため 74~84 歳に限定した。脳卒中既往のないハワイコホート 107 人、日本コホート 204 人を対象として、大脳白質病変の比較可能性について検討し

表 3. ハワイコホートと日本コホートにおけるカットオフ値別、大脳白質病変ありの割合

	白質病変ありのカットオフ値			白質病変ありの割合 (%)	
	CHS 基準	Fazekas分類	参考文献	ハワイコホート	日本コホート
A	≥3 grade	≥3 grade*	Pantoni ら	36.4	70.6
B	≥5 grade	≥5 grade*	Pantoni ら	13.1	37.3
C	≥5 grade	DSWMH ≥2 grade	Frisoni ら	13.1	71.6

* PVHとDSWMHの合計

た。

両コホートの脳白質病変評価の方法が異なるため、CHS 基準と Fazekas 分類の比較可能性を検討した Pantoni ら⁴による報告と、Frisoni ら⁵による報告を参考にして、コホート別に白質病変ありとなしに分けるカットオフ値を3つ設定した。日本コホートではPVH、DSWMH 別に評価されているため、Pantoni ら⁴のカットオフ値を用いる際は合計値を用いた。

脳白質病変ありの割合は、いずれのカットオフ値を用いても、両コホート間で大きく異なっていた(表3)。

考察

同等の遺伝子背景をもち、若年期から欧米の生活習慣を経験したハワイコホートと、中年期以降に生活習慣の欧米化を経験した日本コホートの低い認知機能スコアの差は、生活習慣因子、心血管代謝因子、および循環器疾患の既往歴の違いではなく、主に教育期間の違いによって説明された。ハワイの日系アメリカ人と日本在住日本人の認知症の有病率を比較した既報⁶では、日系アメリカ人の有病率が高かったが、教育年数は考慮されていなかった。したがって、日系アメリカ人と日本在住日本人の認知症有病率の違いは、教育歴の違いによって説明できる可能性が示唆された。

コホート別の低い認知機能スコアの関連要因は、循環器疾患既往においてコホート間で異なる傾向を示した。日本コホートの対象者は、中年期以降に生活習慣の欧米化を経験し、心血管代謝疾患を発症した可能性がある。したがって、日本コホートの対象者は、ハワイコホートの対象者よりも生活習慣の欧米化と心血管代謝障害の曝露期間が短く、年齢・教育年数調整後の関連循環器疾患の既往歴と低い認知機能スコアとの関連が弱まった可能性がある。本研究では、低い認知機能スコアと関連する生活習慣にコホート間で大きな違いは認めなかった。教育歴の長い人は、身体活動量が多く、野菜や果物を多く摂取するなど健康的な生活習慣をもつことが多いため、教育期間の調整により、その関連が見えにくくなった可能性がある。

脳白質病変の比較可能性については、コホート間およびカットオフ値を参考にした文献とは撮像条件、評価者が異なることより、この3カットオフ値を用いた比較は困難であることが推察された。脳白質病変および頭部 MR 画像を用いた脳の形態的評価データの比較の可能性については、引き続き慎重に検討する必要がある。

<引用文献>

1. Gelber RP, Petrovitch H, et al, J Am Geriatr Soc. 2012; 60: 118-123.
2. Teng EL, Hasegawa K, et al. Int Psychogeriatr. 1994; 6: 45-58.
3. Fazekas F, Kleinert R, et al. AJNR Am J Neuroradiol.1991; 12: 915-921.
4. Pantoni L, Simoni M, et al. Stroke 2002; 33: 2827-2833.
5. Frisoni GB, Galluzzi S, et al. Nat Clin Pract Neurol. 2007; 3: 620-627.
6. White L, Petrovitch H, et al. JAMA. 1996; 276: 955-960.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Naoko Miyagawa, Takayoshi Ohkubo, Akira Fujiyoshi, Akihiko Shiino, Randi Chen, George Webster Ross, Bradley Willcox, Katsuyuki Miura, Hirotsugu Ueshima, Kamal Masaki
2. 発表標題 Related Factors for Cognitive Impairment in older Japanese men in Hawaii and Japan
3. 学会等名 AHA Epi/Lifestyle2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
主たる 研究 先の 主たる 海外 共同 研究者	マサキ カマル (Masaki Kamal)	ハワイ大学・医学部老年医学・教授	