

令和元年6月19日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09157

研究課題名(和文)生活習慣・認知機能と血中脳由来神経栄養因子の関連 - 住民集団での断面・縦断的検討 -

研究課題名(英文)Lifestyles, cognitive function and serum BDNF among Japanese general population

研究代表者

東山 綾 (Higashiyama, Aya)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医長

研究者番号：20533003

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：75-89歳の吹田市住民215名では、高齢者ほど血中の神経栄養因子(BDNF)の値と、認知機能検査であるMoCA-Jの得点は低下した。過去10年以内、およびMoCA-J実施時(現在)の血中DHAやEPA値の変化との関連を検討すると、EPAやDHA値が増加した者でBDNF値は高い傾向がみられた。しかしBDNF値とMoCA-Jの得点の間には、明確な量-反応関係はみられなかった。

40-74歳の神戸市民466名において、BDNFは、男女で血圧が高く、女性でHDL/LDLコレステロールが高い者で、また血中DHAが高い者で(性/年齢/運動量調整)高い傾向があったが血中コレステロールとの関与も示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

海馬、皮質等で活性化されているBDNFは、アルツハイマー病・血管性認知症・軽度認知機能障害の患者で、上記疾患がない対照群に比べ、血中濃度が低いと報告されており、認知機能関連因子である可能性がある。またBDNFはメタボリック症候群では血中濃度が低く、運動で増加するとの先行研究から、特定健診の測定項目や生活習慣とも関連する可能性がある。

本研究では75歳以上の高齢者で、BDNFと認知機能検査の得点との明確な関連は得られなかったが、若年者・高齢者でも、魚をより多く食べることでBDNF値が増加する可能性は示唆された。今後より多人数での、血中コレステロール値等との関連も含めた詳細検討が必要である。

研究成果の概要(英文)：Among 215 general population aged 75-89 years in Suita city, the older individuals had lower serum BDNF concentration and MoCA-J score. We measured both the present(MoCA-J was performed) and the past (within 10 years ago) serum EPA/DHA concentration. In the individuals with increased EPA/DHA concentration, BDNF was higher than those with decreased EPA/DHA. However, we could not show the clear dose-response association between BDNF and MoCA-J score.

Among 466 individuals aged 40-74 years in Kobe city, BDNF was higher in those with higher blood pressure in both men and women, and was higher in those with higher serum HDL/LDL cholesterol level in women. In addition, the individuals with higher serum DHA concentration showed the tendencies of having higher mean BDNF level adjusted for sex, age, and exercise. However, the association between DHA and BDNF might be associated with serum cholesterol levels.

研究分野：Cardiovascular Epidemiology

キーワード：BDNF 生活習慣 日本人一般集団 魚摂取 疫学

1. 研究開始当初の背景

脳由来神経栄養因子 (BDNF:brain-derived neurotrophic factor) は、海馬、皮質、前脳基底核など、学習、記憶、高度な思考に必須の領域で活性化されている蛋白質で、動物実験では、中枢神経系や末梢神経系の一部のニューロンに作用し、ニューロンの維持・成長・分化を促すことが示されている。またアルツハイマー病・血管性認知症・軽度認知機能障害の患者では、これらの疾患がない対照群に比べ、血中 BDNF 値が低いと報告されており¹⁾、血中 BDNF は認知機能と関連する可能性が高い。しかしいずれの先行研究も、少数の患者と対照群が研究対象であり、多数の一般集団での検討が望まれている。

さらに BDNF は、生活習慣やメタボリック症候群の構成因子と関連する可能性が示唆されてきた。アルツハイマー病/軽度認知機能障害の患者を対象とした介入研究で、運動により血中 BDNF 値が増加すること²⁾、動物実験では、魚の成分であるドコサヘキサエン酸 (DHA) など n-3 系多価不飽和脂肪酸が豊富な食事により、海馬での BDNF 発現が促進されること³⁾が報告されている。また生活習慣病であるメタボリック症候群や、急性冠動脈症候群などの動脈硬化疾患の患者集団では、そうでない者に比べ血中 BDNF 値が低いことが報告された⁴⁾。つまり血中 BDNF 値は、運動や魚摂取などの生活習慣やメタボリック症候群・動脈硬化とも関連する、認知機能予測因子である可能性がある。しかし一般住民集団で血中 BDNF 値と、生活習慣、血圧、血糖、脂質や動脈硬化関連指標、認知機能検査との関連を検討したものは、国内外においてほとんどない。

【引用文献】

- 1) Budni J, et al. Aging Dis 2015. 2) Jensen CS, et al. Front Neurol 2015.
- 3) Heude B, et al. Am J Clin Nutr 2003. 4) Chaldakov GN, et al. Med Sci Monit 2003.

2. 研究の目的

現在進行中の一般住民集団を対象にしたコホート研究で、血清 BDNF 値を測定し、1) BDNF 値の分布、BDNF 用検体の採取時に取得した、魚摂取や運動などの生活習慣、血圧・血中の血糖・脂質や肥満の有無等の一般健診での測定項目と、BDNF 値の関連を断面/縦断的に検討するとともに、2) 血清 BDNF 値の推移と認知機能検査の関連を縦断的に検討する。以上により、血清 BDNF 値は認知機能低下の予測因子か、また血清 BDNF の増減に関連する身近な因子は何かを検討する。

3. 研究の方法

(1) 兵庫県神戸市の一般住民集団における断面的検討

高血圧・糖尿病・脂質異常症の治療歴がない兵庫県神戸市の男女合計 466 名 (男性 134 名、女性 332 名) を対象に、凍結保管血清検体を使用して BDNF を測定した。本凍結保管検体を対象者から採取した時に、既往歴や生活習慣 (喫煙、飲酒、運動) の聴取と、身体測定、5 分以上安静にした後の血圧測定、空腹時血糖、血中の脂質や脂肪酸の測定を行った。血中 BDNF 濃度の測定は、ELISA 法 (R & D) により実施した。本測定は、吹田市住民での測定後に実施したが、この際、吹田市住民での測定に使用した BDNF 測定用試薬が発売中止となり、上記に記した測定用試薬を用いた。吹田市住民での残検体と神戸市住民での検体を使用して、2 つの測定試薬間の相関を検討したところ、非常に良好な関係が得られた ($R^2=0.96$)。血清脂肪酸の測定はガスクロマトグラフ法 (SRL) により実施した。

性・5 歳階級年代別に BDNF 値の分布を求めた後、生活習慣や身体測定値、血圧値、血糖・脂

質・脂肪酸により、対象者を下記のカテゴリーに分類し、各カテゴリーでの BDNF 値を性・年齢を調整した平均値で比較した。

飲酒：飲まない、やめた、飲む（1合/日未満、1~2合/日以下、2合/日より多い）

喫煙：吸わない、やめた、吸う（10本/以下、10本/日より多い）

血圧：日本高血圧学会ガイドライン 2019 年の診断基準にもとづき分類したが、 ≥ 3 度以上の高血圧に該当する者の人数が非常に少ないため、 ≥ 2 度以上高血圧とした。

血糖：日本糖尿病学会ガイドラインの空腹時血糖による診断基準にもとづき分類した。

脂質異常症：中性脂肪と HDL コレステロールは特定保健指導階層化基準、LDL コレステロールは日本動脈硬化学会の管理区分にもとづき分類した。

運動習慣：月単位で、運動として実施しているエクササイズ値の 4 分位により分類した。

(2) 大阪府吹田市の一般住民集団における断面的・縦断的検討

大阪府吹田市の一般住民を対象に、国立循環器病研究センター予防健診部が実施しているコホート研究（吹田研究）の参加者で、平成 28/29 年度に 80 歳以上であり、コホート研究の追跡調査健診における MoCA-J を受けることに同意した 215 名を対象に、血清 BDNF 濃度を測定した。対象者は吹田研究のベースライン調査以降、約 2 年に 1 度、コホート研究追跡調査に参加しており、毎回の追跡調査では凍結保管用の検体採取を行っている。過去 10 年以内の凍結保管血清を使用して、上記の 215 名では血清 BDNF 濃度を、上記の 104 名では過去の血清脂肪酸濃度も測定した。血中 BDNF 濃度の測定は、ELISA 法（Promega）により実施した。血中脂肪酸濃度の測定は、ガスクロマトグラフ法（LSI メディエンス）により実施した。性・5 歳階級年代別に BDNF 値の分布を求めた後、生活習慣や身体測定値、血圧値、血糖・脂質・脂肪酸により、対象者を下記のカテゴリーに分類し、各カテゴリーの BDNF 値を性・年齢を調整した平均値で比較した。

飲酒：飲まない、やめた、飲む（1合/日未満、1~2合/日以下、2合/日より多い）

喫煙：吸わない、やめた、吸う（10本/以下、10本/日より多い）

血圧：日本高血圧学会ガイドライン 2019 年の診断基準にもとづき分類したが、 ≥ 3 度以上の高血圧に該当する者の人数が非常に少ないため、 ≥ 2 度以上高血圧とした。

血糖：日本糖尿病学会ガイドラインの空腹時血糖による診断基準にもとづき分類した。

脂質異常症：中性脂肪と HDL コレステロールは特定保健指導階層化基準、LDL コレステロールは日本動脈硬化学会の管理区分にもとづき分類した。

運動習慣：対象者が全員 75 歳以上と高齢者のみであることから、運動習慣の有無と、1 日の歩行時間により分類した（30分/日未満、30~59分/日、60~89分/日、90分以上/日）。

(3) 大阪府吹田市住民を対象にした心臓超音波検査で測定した左房径と心房細動発症リスク
本研究では、心房細動や中等度以上の弁膜症がない 1,424 人で、左心房の大きさの指標である、左房径を測定した結果を用いて、認知症の原因となる脳梗塞の重要な危険因子である心房細動の発症リスクを検討した。左房径の大きさの順に 3 群に分け、最小群 (<29.8mm) に比べ、中間群 (29.8-33.7mm) や最大群 (> 33.7mm) では、心エコー後に心房細動になるハザード比を Cox 比例ハザードモデルにより推算した。

4. 研究成果

(1) 兵庫県神戸市の一般住民集団における断面的検討

性・年齢、特定健診で測定される血液検査項目や生活習慣と血清 BDNF 濃度

血清 BDNF 濃度は、女性全体の平均値は男性のそれよりもわずかに高かった。また男性では、統計学的有意差には至らなかったが、年齢による BDNF 濃度の低下傾向が認められた一方、女性

表1 性・年齢別血清BDNF濃度

| 年齢 | n | BDNF (ng/mL) | | | |
|-----------|-----|--------------|-----------------|----|----|
| | | 平均 | 標準偏差 | 最小 | 最大 |
| 男性 | | | | | |
| 40-44 | 10 | 29.4 ± 7.0 | (21.7 - 46.0) | | |
| 45-49 | 12 | 33.2 ± 4.2 | (28.0 - 40.8) | | |
| 50-54 | 14 | 30.2 ± 3.5 | (22.8 - 36.1) | | |
| 55-59 | 12 | 31.7 ± 4.6 | (25.4 - 37.9) | | |
| 60-64 | 34 | 30.3 ± 5.5 | (18.8 - 42.7) | | |
| 65-69 | 22 | 27.7 ± 7.3 | (7.3 - 40.7) | | |
| 70-74 | 30 | 27.9 ± 6.4 | (14.3 - 42.9) | | |
| 合計 | 134 | 29.6 ± 6.0 | (7.3 - 46.0) | | |
| | | p=0.080 | | | |
| 女性 | | | | | |
| 40-44 | 31 | 30.9 ± 6.6 | (20.8 - 49.7) | | |
| 45-49 | 49 | 30.1 ± 6.2 | (18.1 - 43.6) | | |
| 50-54 | 52 | 30.4 ± 7.2 | (11.5 - 45.0) | | |
| 55-59 | 44 | 32.9 ± 6.6 | (20.6 - 47.5) | | |
| 60-64 | 78 | 29.7 ± 6.2 | (16.3 - 43.8) | | |
| 65-69 | 49 | 30.6 ± 6.7 | (15.0 - 45.6) | | |
| 70-74 | 29 | 28.7 ± 6.6 | (13.6 - 40.3) | | |
| 合計 | 332 | 30.4 ± 6.6 | (11.5 - 49.7) | | |
| | | p=0.150 | | | |

では明確な傾向はみられなかった(表 1)。以下、調整平均は性・年齢を調整して表示する。血圧・血糖・脂質に関する治療薬を使用していない本集団において、血圧が高いほど BDNF 値は高く (p<0.05) 空腹時血糖高値の群で最も高く、女性の中性脂肪および HDL コレステロール高値群で高かった。また女性では LDL コレステロールが高い群で血清 BDNF 値は高かった (p<0.01)。喫煙では一定の傾向はみられず、飲酒は男性で飲酒量が増

加すると BDNF 濃度は低下する傾向はみられたが、本研究では統計学的有意差はなかった。

運動量と血清 BDNF 濃度

本研究においては、過去 1 か月間におけるレクリエーションとして実施した運動量と血清 BDNF 濃度に量反応関係は見られなかった(表 2)。

血清脂肪酸 (EPA、DHA) との関連

男女あわせての解析において、調整前の BDNF の平均値は、EPA の T2 群で最も高く、DHA 濃度が高いほど高かった。この傾向は、先行研究で BDNF 濃度との関連が報告されている運動量や、特定健診で測定される検査項目・生活習慣を調整しても同様であった。DHA は性・年齢・運動量を調整した時にも、統計学的に有意に BDNF 濃度と関連していたが、LDL コレステロールを調整すると統計学的有意差は消失した(表 3)。

表2 過去1か月の運動量と血清BDNF

| 単位：エクササイズ | n | BDNF ng/mL | | | 95% 信頼区間 | |
|------------------|-----|------------|------|---------|----------|------|
| | | 平均 | 標準偏差 | 調整平均 | 下限 | 上限 |
| 男性 | | | | | | |
| 01 (0.0-15.0) | 25 | 31.3 ± 4.4 | 30.6 | 28.2 | - | 33.0 |
| 02 (16.0-43.8) | 20 | 30.1 ± 5.5 | 29.5 | 26.9 | - | 32.2 |
| 03 (44.0-104.0) | 37 | 28.5 ± 7.5 | 28.5 | 26.6 | - | 30.4 |
| 04 (111.3-494.1) | 52 | 29.4 ± 5.6 | 30.0 | 28.3 | - | 31.6 |
| | 134 | | | p=0.538 | | |
| 女性 | | | | | | |
| 01 (0.0-15.0) | 94 | 30.0 ± 6.3 | 29.8 | 28.4 | - | 31.2 |
| 02 (16.0-43.5) | 94 | 31.4 ± 6.7 | 31.3 | 30.0 | - | 32.6 |
| 03 (44.5-103.5) | 79 | 29.1 ± 6.4 | 29.2 | 27.8 | - | 30.7 |
| 04 (105.0-601.8) | 64 | 31.1 ± 7.0 | 31.4 | 29.7 | - | 33.1 |
| | 331 | | | p=0.086 | | |
| 男女 | | | | | | |
| 01 (0.0-15.0) | 119 | 30.3 ± 6.0 | 30.0 | 28.7 | - | 31.1 |
| 02 (16.0-43.8) | 114 | 31.2 ± 6.5 | 30.9 | 29.7 | - | 32.1 |
| 03 (44.0-104.0) | 116 | 28.9 ± 6.7 | 29.1 | 27.9 | - | 30.7 |
| 04 (105.0-601.8) | 116 | 30.4 ± 6.4 | 30.9 | 29.6 | - | 32.1 |
| | 465 | | | p=0.089 | | |

表3 EPA、DHAと血清BDNF濃度

| | n | BDNF ng/mL | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|-----|------------|---------|----------|---------|--------|----------|------|---------|----------|---------|--------|----------|------|--------|----------|---|------|
| | | 平均 | 調整平均 1 | 95% 信頼区間 | | 調整平均 2 | 95% 信頼区間 | | 調整平均 3 | 95% 信頼区間 | | 調整平均 4 | 95% 信頼区間 | | 調整平均 5 | 95% 信頼区間 | | |
| EPA | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| T1 (10.6 - 45.0) | 156 | 30.1 | 29.8 | 28.8 | - | 30.8 | 29.8 | 28.8 | - | 30.8 | 29.8 | 28.7 | - | 30.8 | 29.9 | 28.9 | - | 30.9 |
| T2 (45.2 - 73.7) | 155 | 30.6 | 30.6 | 29.5 | - | 31.6 | 30.6 | 29.6 | - | 31.6 | 30.5 | 29.5 | - | 31.5 | 30.5 | 29.5 | - | 31.5 |
| T3 (73.8 - 269.7) | 155 | 29.9 | 30.2 | 29.2 | - | 31.3 | 30.2 | 29.1 | - | 31.3 | 30.3 | 29.2 | - | 31.3 | 30.2 | 29.1 | - | 31.2 |
| 合計 | 466 | 30.2 | p=0.582 | | p=0.574 | | p=0.584 | | p=0.707 | | p=0.703 | | | | | | | |
| DHA | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| T1 (59.6 - 135.3) | 156 | 29.6 | 29.1 | 28.1 | - | 30.2 | 29.2 | 28.1 | - | 30.2 | 29.2 | 28.2 | - | 30.3 | 29.5 | 28.5 | - | 30.6 |
| T2 (135.6 - 177.2) | 155 | 30.2 | 30.2 | 29.2 | - | 31.2 | 30.2 | 29.2 | - | 31.2 | 30.2 | 29.2 | - | 31.2 | 30.2 | 29.2 | - | 31.2 |
| T3 (177.3 - 531.7) | 155 | 30.8 | 31.3 | 30.2 | - | 32.3 | 31.2 | 30.2 | - | 32.3 | 31.2 | 30.1 | - | 32.2 | 30.9 | 29.8 | - | 31.9 |
| 合計 | 466 | 30.2 | p<0.05 | | p<0.05 | | p=0.050 | | p=0.224 | | p=0.222 | | | | | | | |

調整平均1：性、年齢調整
調整平均2：1に加え、月あたりの運動量(エクササイズ)の自然対数
調整平均3：2に加え、収縮期血圧、血糖カテゴリー、喫煙状況、飲酒状況
調整平均4：3に加え、LDLコレステロール
調整平均5：4に加え、HDLコレステロール

(2) 大阪府吹田市の一般住民集団における断片的・縦断的検討

性・年齢、特定健診で測定される血液検査項目や生活習慣と血清 BDNF 濃度

2016、17年度に75歳以上である吹田研究対象者で、MoCA-Jを受けることに同意した215名において、認知機能検査実施時のBDNF濃度は高齢になるほど男女とも低かった(表2-1)。以下、調整平均は性と認知機能検査を受けた時の年齢を調整したものを示す。MoCA-Jのスコア別に血清BDNF濃度の調整平均を比較すると、一定の関連はみられなかった(表2-2)。男性では、MoCA-Jのスコアが低いほど有意に年齢は高く、女性でも同様の傾向はみられた(表2-3)。循環器疾患危険因子との関連において、血清BDNF濃度は、中性脂肪、HDLコレステロールやLDLコレステロールが高いほど、血清BDNF値は高く、喫煙者や運動習慣のない者で高い傾向がみられた。75歳以上の高齢者で、栄養状態がよく、喫煙を継続できてい

Higashiyama A, Watanabe M, Kokubo Y, Okamura T, Okayama A, Miyamoto Y. Left atrial dilatation predicts the incidence of persistent atrial fibrillation in Japanese general population: the Suita study. EPI/Lifestyle 2018 Scientific Sessions. New Orleans. 2018 March.

久保田芳美、東山綾、丸茂幹雄、小西雅美、山下好子、岡村智教、宮本恵宏、若林一郎. 地域住民における黒大豆の摂取状況と LDL-コレステロールとの関連: 篠山研究. 第75回日本公衆衛生学会総会. 大阪. 2016年10月.

東山綾、岡村智教、中尾葉子、渡邊琢也、渡邊至、小久保喜弘、岡山明、宮本恵宏. 古典的循環器疾患危険因子の重積と循環器疾患発症の関連における慢性腎臓病の影響: 吹田研究. 第48回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 東京. 2016年7月.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年:
国内外の別:

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 宮本恵宏

ローマ字氏名: Miyamoto Yoshihiro

研究協力者氏名: 岡村智教

ローマ字氏名: Okamura Tomonori

研究協力者氏名: 若林一郎

ローマ字氏名: Wakabayashi Ichiro

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。