

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 15 日現在

機関番号：82674

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04760

研究課題名（和文）高齢者における歩行機能低下と認知機能低下の因果関係の解明

研究課題名（英文）Understanding the association of gait and cognitive dysfunction

## 研究代表者

桜井 良太（Sakurai, Ryota）

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：00749856

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 19,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の結果から、認知機能低下の最大の遺伝子リスクファクターであるアポリポ蛋白E（Apolipoprotein E, ApoE）の対立遺伝子 $\epsilon$ 4（ApoE $\epsilon$ 4）の保有と歩行速度低下どちらか一方の要因ではなく、両者の重積が全般的な認知機能低下に寄与していることが示された。また、このApoE $\epsilon$ 4と歩行機能低下の重積は、認知機能低下者の白質病変増加にも強く関与していることが明らかとなり、ApoE $\epsilon$ 4が関連する白質病変増加が歩行機能と認知機能の低下を引き起こしている可能性が示唆された。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、老年学の分野で関連が示唆されてきた歩行機能低下と認知機能低下について、その関連メカニズムについて検討を行った。得られた研究成果は、高齢期の健康づくりには歩行機能の維持が重要であり、たとえ認知症発症のリスクを高めるような遺伝子多型を有する者であっても歩行機能が維持されていれば認知機能の低下や、それに関連する脳構造の変化を防ぐことができる可能性が高いことが明らかとなった。以上の高齢期の健康づくりに資する知見が本研究の社会的意義を示すものである。

研究成果の概要（英文）：This research project demonstrated that the concurrent presence of at least one copy of apolipoprotein E polymorphism  $\epsilon$ 4 allele (ApoE4) and slow gait, and not one factor alone, results in cognitive impairment. Furthermore, among older adults with pathological cognitive impairment (e.g., Alzheimer's disease patients), ApoE4 carriers with slow gait showed significantly higher burden of white matter hyperintensities compared with ApoE4 carriers without slow gait. This finding suggests that brain structural changes, attributable to Alzheimer's pathology, may mediate the association between ApoE4 and slow gait among elderly individuals with pathological cognitive impairment.

研究分野：応用健康科学

キーワード：歩行機能 認知機能 高齢者 脳構造 ApoE4 加齢

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

歩行機能と認知機能は自立した生活を営む上で極めて重要な要因であるが、この両者の機能低下は密接に関連していることが明らかになってきている。歩行速度の低下が将来の認知機能低下・認知症発症のリスクを高めることや、認知機能を改善することによって歩行機能が改善したとする報告は、その好例である。しかし、歩行機能と認知機能の双方向の因果関係が加齢とともにどのように形成され、どのように変容していくのかについては系統立った検討は未だなされていない。歩行機能低下と認知機能低下のメカニズムが密接に関連していると仮定するならば、両機能の低下を促進させるような媒介要因が危険因子として働いている可能性も推察される。

従来、認知機能低下に関しては、脂質代謝に関与するアポリipoprotein E (Apolipoprotein E: 以後、ApoE) の遺伝子型が強く関連していることが明らかになっている。ここから歩行機能と認知機能の機能的関連性における ApoE 遺伝子型の関与を明らかにすることにより、両機能の低下メカニズムおよび改善の可能性について理解を進めることができると推察される。

### 2. 研究の目的

本研究では、ApoE 遺伝子型に着目し、歩行機能と認知機能の関連性が加齢に伴いどのように構築され、変容するかについて、背景メカニズムを含めて明らかにすることを目的とした。具体的には、(A) ApoE 遺伝子型、歩行機能、認知機能の関連を検討し、(B) それらの関連が脳構造に与える影響を明らかにすることを主たる研究内容とした。また、当初の研究目的に加えて、普段の歩行では問題がないにもかかわらず、認知的負担がある状態での歩行、すなわち 2 重課題歩行時に問題が生じる高齢者では、認知症発症のリスクが高まるという知見の検証を目的として、(C) 2 重課題歩行時に歩行速度が顕著に低下してしまう高齢者の脳構造的特徴の検討を行った。以上の研究から、歩行機能と認知機能低下のメカニズムの理解を進める。

### 3. 研究の方法

#### (1) 研究(A)

調査には都市部在住の 1,241 名の高齢者が参加した。血液検査によって ApoE の表現型を特定し、健診参加者を ApoE4 保有者 (E4/E2、E4/E3、E4/E4) と非保有者 (E2/E2、E3/E2、E3/E3) に分類した。マット式の歩行解析機器を用いて通常歩行速度を測定し、1m/s 未満の歩行速度の者を歩行速度低下者と定義した。Mini Mental State Examination (MMSE) と Trail Making Test part A and B (TMT-A -B) を用いて全般的認知機能および実行機能を測定した。各検査を完遂し、ApoE の表現型が特定できた 1,100 名を解析対象者とした。

#### (2) 研究(B-1)

調査には都市部在住の高齢者を対象に行った複合的健診調査に参加した高齢者から、顕著な認知機能低下者 (SCI: 53 名)、軽度認知機能低下者 (MCI: 63 名)、認知機能健常高齢者 (NC: 34 名) を抽出し、各群の脳構造変化を検討するため MRI 検査を行った。脳構造変化では、歩行機能低下と認知機能低下の両者に対して関与すると考えられている脳白質病変に着目し、MRI 画像からその容量を同定した。また、健診調査で歩行機能の測定を行い、歩行速度と歩幅および 1 歩あたりの歩行時間の変動係数(歩行における空間的・時間的ばらつき)から歩行機能を評価し、SCI、MCI、NC 各群における白質病変の程度と歩行機能の関連を検討した。

#### (3) 研究(B-2)

北米における多施設共同研究に参画し、データの収集および解析を行った。当該多施設共同研究は、中枢神経障害疾患患者を対象とした研究であり、そのうち、本研究ではアルツハイマー型認知症、軽度認知障害(異常ではないが同年代と比較すると顕著に認知機能が低下しており、認知症への移行リスクが極めて高い状態)、脳血管性認知症と診断された患者のデータを用いた(計 269 名)。研究では、マット式の歩行解析機器を用いて、通常歩行速度を測定し、1m/s 未満の歩行速度の者を歩行速度低下者と定義した。また、脳の構造変化を把握するため、脳 MRI 画像を用いて構造解析を行った。

#### (4) 研究(C)

軽度認知障害のある高齢者 40 名に対し、2 重課題条件下での歩行課題 (100 から 1 を引く計算をしながら歩く条件、100 から 7 を引く計算をしながら歩く条件、動物の名前をなるべく多く回答しながら歩く条件) を行い、通常の歩行時からどの程度速度が低下するかを算出し、2 重課題歩行成績良好群と不良群を定義した。研究参加者には MRI 撮影を行い、認知症発症に関連する脳部位の容量の測定を行い、それらの脳部位容量と 2 重課題歩行成績の関連性を検討した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 研究(A)

健診の結果、ApoE4を保有している者は168名(15.3%)であった。ApoE4保有者と非保有者の間には有意な認知機能と歩行速度の差は認められなかった。ApoE4の有無と歩行速度低下の有無を要因とした2要因分散分析の結果、有意な交互作用が認められ、歩行速度低下者内(131名:11.9%)ではApoE4保有者は有意にMMSE得点が低く、さらにApoE4保有者内では歩行低下者に有意に低いMMSE得点が認められた(図1)。他方、TMT-A遂行時間に関しては歩行速度低下要因のみに有意な主効果が認められ、TMT-B遂行時間に関しては両要因による有意な主効果および交互作用は認められなかった。本研究から、ApoE4の保有と歩行速度低下どちらか一方の要因ではなく、両者の重積が一般的な認知機能低下に寄与している可能性が示唆された。他方、実行機能の低下に関してはApoE4の影響はそれほど大きくなく、歩行速度低下が大きく関連していると考えられる。

□ 非歩行低下者 (1 m/s)    ■ 歩行低下者 (<1 m/s)

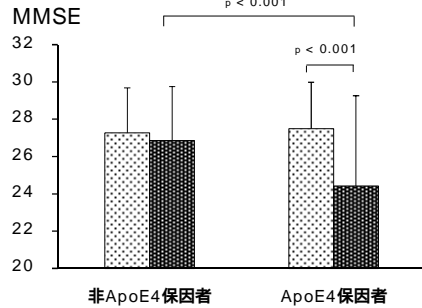


図1. 要因別のMMSE得点

##### (2) 研究(B-1)

SCI群では、その他の群に比べ有意に歩行速度が遅く、また、歩行時間の変動係数も大きく(すなわち歩行の時間的ばらつきが大きい)、白質病変の程度が大きいことが明らかとなった。白質病変は歩行速度および変動係数の両者と有意に関連していたのに対し、MCI群とNC群では白質病変は歩行の変動係数のみと関連した。ここから、白質病変と歩行機能は密接な関連があるものの、白質病変によって引き起こされる歩行機能低下は、認知機能の低下具合によって異なる可能性が示唆された。

##### (3) 研究(B-2)

対象者のうち、98名がApoE4保有者であり、そのうち65名(24.2%)が歩行速度低下者であった。ApoE4を保有し、歩行速度が低下している者では、ApoE4を保有しているが歩行機能が低下していない者に比べて、有意に白質病変の容量が多いことが明らかとなった(図2)。さらに、ApoE4を保有し、歩行速度が低下している者は、ApoE4は保有していないが歩行速度が低下している者に比べて、記憶機能を司る海馬の容量が有意に小さく、脳室の容量が有意に大きい(すなわち、脳の萎縮が進んでいる)ことが明らかとなった。これらの関係性は、病歴などの医学的指標を調整しても有意であった。

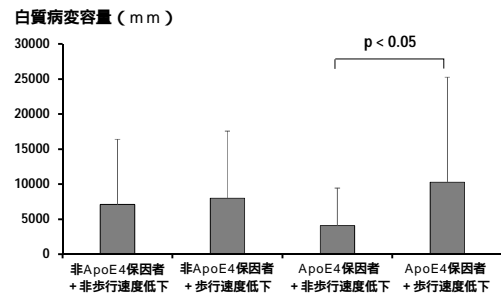
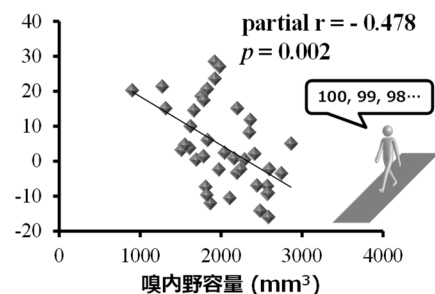


図2. ApoE4保有の有無と歩行速度低下が白質病変に与える影響

##### (4) 研究(C)

実験調査の結果、二重課題歩行時に歩行速度が遅くなる高齢者ほど左側の嗅内野(海馬同様、ヒトの記憶機能をはじめとした認知機能を司る脳部位)の容量が萎縮していることが明らかになった(図3)。他方、前頭前野や海馬、海馬傍回と二重課題歩行成績との関連は認められなかった。認知症の初期やMCIから認知症に移行する高齢者では、海馬に比べて嗅内野の萎縮が顕著である例が過去の研究から多く確認されている。このことから、本研究の結果は二重課題歩行時の歩行速度の顕著な低下が認知症発症の前駆症状となり得ることを示唆しており(すなわち、認知症発症に関わる脳形態の変化を反映する運動行動変化である可能性)、認知症発症の早期発見に寄与する研究成果といえる。

100から1を引きながら歩いた際の歩行速度低下率(%)  
(高くなればなるほど、低下率が大きいことを示す)



100から7を引きながら歩いた際の歩行速度低下率(%)  
(高くなればなるほど、低下率が大きいことを示す)

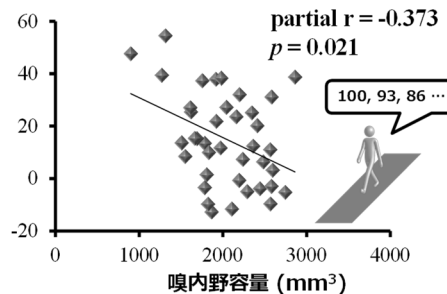


図3. 嗅内野容量と二重課題成績との相関関係

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 6件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Sakurai R, Watanabe Y, Osuka Y, Taniguchi Y, Kawai H, Kim H, Kitamura A, Inagaki H, Montero-Odasso M, Awata S, Shinkai S	4. 巻 13;11
2. 論文標題 Overlap Between Apolipoprotein E 4 Allele and Slowing Gait Results in Cognitive Impairment.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Aging Neurosci	6. 最初と最後の頁 247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnagi.2019.00247	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Sakurai R, Bartha R, Montero-Odasso M.	4. 巻 74(5)
2. 論文標題 Entorhinal Cortex Volume Is Associated With Dual-Task Gait Cost Among Older Adults With MCI: Results From the Gait and Brain Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gerontol A Biol Sci Med Sci.	6. 最初と最後の頁 698-704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/gerona/gly084.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Montero-Odasso M, Almeida QJ, Bherer L, Burhan AM, Camicioli R, Doyon J, Fraser S, Muir-Hunter S, Li KZH, Liu-Ambrose T, McIlroy W, Middleton L, Morais JA, Sakurai R, Speechley M, Vasudev A, Beauchet O, Hausdorff JM, Rosano C, Studenski S, Verghese J; Canadian Gait and Cognition Network.	4. 巻 74(6)
2. 論文標題 Consensus on Shared Measures of Mobility and Cognition: From the Canadian Consortium on Neurodegeneration in Aging (CCNA).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gerontol A Biol Sci Med Sci.	6. 最初と最後の頁 897-909
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/gerona/gly148.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Kobayashi-Cuya KE, Sakurai R, Sakuma N, Suzuki H, Yasunaga M, Ogawa S, Takebayashi T, Fujiwara Y.	4. 巻 18(1)
2. 論文標題 Hand dexterity, not handgrip strength, is associated with executive function in Japanese community-dwelling older adults: a cross-sectional study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Geriatr.	6. 最初と最後の頁 192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12877-018-0880-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi-Cuya Kimi Estela, Sakurai Ryota, Suzuki Hiroyuki, Ogawa Susumu, Takebayashi Toru, Fujiwara Yoshinori	4. 巻 28(9)
2. 論文標題 Observational Evidence of the Association Between Handgrip Strength, Hand Dexterity, and Cognitive Performance in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 373-381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20170041	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sakurai Ryota, Ishii Kenji, Sakuma Naoko, Yasunaga Masashi, Suzuki Hiroyuki, Murayama Yoh, Nishi Mariko, Uchida Hayato, Shinkai Shoji, Fujiwara Yoshinori	4. 巻 33
2. 論文標題 Preventive effects of an intergenerational program on age-related hippocampal atrophy in older adults: The REPRINTS study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Geriatric Psychiatry	6. 最初と最後の頁 e264 ~ e272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/gps.4785	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakurai Ryota, Fujiwara Yoshinori, Yasunaga Masashi, Suzuki Hiroyuki, Kanosue Kazuyuki, Montero-Odasso Manuel, Ishii Kenji	4. 巻 9
2. 論文標題 Association between Hypometabolism in the Supplementary Motor Area and Fear of Falling in Older Adults	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Frontiers in Aging Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnagi.2017.00251	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Sakurai Ryota, Montero-Odasso Manuel	4. 巻 72
2. 論文標題 Apolipoprotein E4 Allele and Gait Performance in Mild Cognitive Impairment: Results From the Gait and Brain Study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journals of Gerontology: Series A	6. 最初と最後の頁 1676 ~ 1682
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/gerona/glx075	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sakurai Ryota, Ishii Kenji, Yasunaga Masashi, Takeuchi Rumi, Murayama Yoh, Sakuma Naoko, Sakata Muneyuki, Oda Keiichi, Ishibashi Kenji, Ishiwata Kiichi, Fujiwara Yoshinori, Montero-Odasso Manuel	4. 巻 17
2. 論文標題 The neural substrate of gait and executive function relationship in elderly women: A PET study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 1873 ~ 1880
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.12982	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Sakurai R, Kawai H, Yanai S, Suzuki H, Ogawa H, Kim H, Hirano H, Ihara K, Obuchi S, Fujiwara Y
2. 発表標題 The effects of hearing loss and mobility decline on cognitive function of older adults.
3. 学会等名 The Gerontological Society of America (GSA) 2019 Annual Scientific Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桜井良太, 渡邊裕, 大須賀洋祐, 谷口優, 河合恒, 金憲経, 北村明彦, 稲垣宏樹, 粟田主一, 新開省二
2. 発表標題 アポリポ蛋白E4の保有と歩行速度低下の重積が高齢者の認知機能に与える影響.
3. 学会等名 第61回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桜井良太
2. 発表標題 高齢者の歩行機能低下と認知機能低下の関連に関する研究.
3. 学会等名 第61回日本老年医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Montero-Odasso M, Sakurai R, Bray NW, Pieruccini-Faria F, Sarquis-Adanson Y, Speechley M
2. 発表標題 Dynapenia is associated with Executive Dysfunction. Results from the Gait and Brian Study
3. 学会等名 2019 International Conference on Frailty & Sarcopenia Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sakurai R, Inagaki H, Tokumaru MA, Sakurai K, Kitamura A, Watanabe Y, Shinkai S, Awata S.
2. 発表標題 Differences in the association of white matter hyperintensities and gait impairment between older adults with and without cognitive impairment.
3. 学会等名 The Gerontological Society of America (GSA) 2018 Annual Scientific Meeting. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 桜井良太, 児玉謙太郎.
2. 発表標題 錯視が障害物跨ぎ越し動作に与える影響に関する行動科学的検討.
3. 学会等名 日本認知科学会第35回大会.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 桜井良太, 安永正, 鈴木宏幸, 藤原佳典.
2. 発表標題 運動イメージ能力低下と転倒恐怖感の関連.
3. 学会等名 第60回日本老年医学会学術集会.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sakurai R, Bartha R, Montero-Odasso M.
2. 発表標題 Atrophy of the entorhinal cortex is associated with increased dual-task gait cost among MCI older adults.
3. 学会等名 American Geriatrics Society (AGS) 2018 Annual Scientific Meeting. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 桜井良太, 藤原佳典, 安永正史, 村山陽, 鈴木宏幸, 石井賢二
2. 発表標題 高齢者における安静時脳糖代謝量と5年後の歩行速度の関連
3. 学会等名 第72回日本体力医学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sakurai R, Bartha R, Montero-Odasso M
2. 発表標題 Atrophy of the entorhinal cortex is associated with increased dual-task gait cost among MCI older adults
3. 学会等名 IAGG 21th World Congress of Gerontology & Geriatrics (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sakurai R, Kanosue K, Fujiwara Y
2. 発表標題 Deficits in motor imagery of gait among older adults predict future development of fear of falling
3. 学会等名 2017 ISPGR World Congress (国際学会)
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 桜井良太, Manuel Montero-Odasso
2. 発表標題 軽度認知障害高齢者におけるアポリポ蛋白E遺伝子型と加齢に伴う歩行機能変化の関連
3. 学会等名 第59回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 桜井良太, 石井賢二, 安永正史, 村山陽, 鈴木宏幸, 佐久間尚子, 藤原佳典
2. 発表標題 地域在住高齢者におけるアポリポ蛋白E遺伝子型と加齢に伴う身体機能の変化
3. 学会等名 第27回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Sakurai R & Okubo Y	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer International Publishing	5. 総ページ数 426
3. 書名 Chapter 4. Depression, Fear of Falling, Cognition and Falls. 『Falls and Cognition in Older Persons』 (Editors: Montero-Odasso, Manuel, Camicioli, Richard)	

〔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