

令和 4 年 6 月 12 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K09198

研究課題名(和文)大規模コホートによる認知症の環境リスク要因および遺伝要因との相互作用の解明

研究課題名(英文)Interaction of environmental and genetic factors with dementia in a large cohort

研究代表者

北村 香織 (Kitamura, Kaori)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：80468975

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：大規模コホート研究の枠組みにおいて、要介護認知症および医療機関認知症の2種類の認知症アウトカムを用いることで、1)認知症のリスク要因および2)環境と遺伝(ApoE多型)の交互作用を明らかにすることを目的とした。2011-2013年に新潟県村上保健所管内の村上市、関川村、粟島浦村の40から74歳の住民を対象として、調査への参加に同意した14,364人を研究対象者とした。認知症の一次的なリスク要因として、身体活動量、コーヒー摂取、教育歴および飲酒を明らかにした。また、教育歴、BMI、喫煙、飲酒の認知症発症との関連の強さは、ApoE多型により異なることが明らかになり、潜在的な相互作用が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は大規模コホートにより認知症の一次的リスク要因を解明することに学術的な意義を持つ。今回の研究成果の中で、特に身体活動量およびコーヒー摂取量と認知症に関する強固な量-反応関係を明らかにし、国際誌に公表することができた。また生活習慣と遺伝要因との相互作用に関しても新知見を得ることができたが、より強固な関連性を得るためさらなる研究の継続が必要である。日本は高齢化の速度が極めて速く、認知症の増加も著しい。このような状況において、認知症の一次予防に資する要因を解明できたことは、認知症予防のポピュレーションアプローチを行う上で重要な成果といえる。

研究成果の概要(英文)：In the framework of a large cohort study, we aimed to clarify 1) risk factors for dementia and 2) interaction between environment and genetics (ApoE polymorphism) by using two types of dementia outcomes: dementia requiring nursing care and dementia in medical institutions. The study population consisted of 14,364 residents aged 40 to 74 years in Murakami City, Sekikawa Village, and Awashimaura Village within the jurisdiction of the Murakami Public Health Center in Niigata Prefecture in 2011-2013, who agreed to participate in the survey. Physical activity, coffee consumption, education, and alcohol consumption were identified as primary risk factors for dementia. The strength of the association of education, BMI, smoking, and alcohol consumption with the development of dementia was found to vary by ApoE polymorphism, suggesting a potential interaction.

研究分野：公衆衛生学

キーワード：認知症 疫学 縦断研究 環境リスク要因 一次予防 危険因子 生活習慣

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

高齢社会における認知症患者、中でも半数以上を占めるアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) 患者の増加は著しい。2015 年の AD の患者数は世界で 4,680 万人、2050 年にはその 3 倍に達すると予想されている)。認知症関連の費用については、2030 年には現在の 8,180 億 US ドル (約 98 兆円) の約 2.4 倍になると試算され、経済的負担も極めて大きい。認知症は、個人や家族、周囲の人々の QOL 低下を招き、社会全体に影響を与えるため、公衆衛生対策上の最優先課題の一つである。この状況は、長寿国の本邦においても同様であり、診断技術の向上や認知症に関する知識が国民に浸透したことで、予防への関心が一層高まっている。

AD の主要な病態はアミロイド (A $\beta$ ) 蛋白の脳内沈着であると考えられ、臨床症状発症の 15 年ほど前から脳内に A $\beta$  蓄積が始まっている。近年、米国では、AD の発症前早期診断による予防的介入の治験が開始されたり、早期症例の A $\beta$  を標的とした病態修飾薬の有効性を示す結果が報告される等、診断や治療の研究は進展してきている。しかしながら、現状では疾患を改善させる薬はまだ臨床で使用するまでには至らない。

AD (孤発性) の遺伝要因に関しては、強力な感受性遺伝子であるアポリポプロテイン E 遺伝子 (ApoE) が見出され、その対立遺伝子 ApoE4 アレルが発症に関連していることが明らかになっている。しかしながら、AD を ApoE4 アレルのみで予測するのは不十分であり、変容可能な要因との相互作用の観点から一次予防対策を立案する必要がある。現時点では、遺伝・環境の相互作用の研究は非常に少ない。環境要因 (ここでは遺伝以外の変容可能な要因と定義する) については欧米からの報告があり、血圧および糖尿病の病歴が AD のリスク要因として認識されている。特に、糖尿病に関連する研究は国内外に多数あり、そのコントロールは当該疾患予防に重要である。その他の環境要因として、教育歴や身体活動の高レベルは AD 予防に有効とするエビデンスがあり、認知・運動トレーニングに関する介入研究がさかんに行われている。日本における認知症予防の代表的な研究は久山町研究であり、日本人の高血圧・糖尿病と認知症 (AD および血管性認知症) に関するエビデンスを提供した。しかしながら、病歴以外の環境要因についての主だった報告は、久山町研究を含む数編 (身体活動、緑茶摂取、食事パターンとの関連等) で、他の生活習慣病のエビデンスの量と比較すると格段に少ない。また、これまでの報告は中規模疫学研究 (n=723-1,006) を基にしたものであり、大規模な認知症疫学研究の成果が必要とされている。

### 2. 研究の目的

日本における認知症の環境リスク要因に関するエビデンスは非常に少ない。本研究は、加齢性運動器疾患の大規模分子疫学コホート研究 (村上コホート研究、対象 40-74 歳、ベースライン n=14,397) の枠組みにおいて、診療情報調査による認知症 (AD、他) の新規発症をエンドポイントとして把握し、詳細な環境・生活習慣情報を用いた認知症の環境リスク要因を特定する。さらに保存血液検体のあるサブグループ (n=8,498) において、コホート内症例-対照研究を行い、認知症の強力な感受性遺伝子である ApoE 遺伝子多型を解析することにより環境要因と遺伝要因との相互作用を解明する。本研究は体質を考慮した日本人の認知症の変容可能な要因を解明するコホート研究であり、認知症の一次予防におけるポピュレーションアプローチ及びハイリスクアプローチに資するエビデンスを提供する。

### 3. 研究の方法

#### (1) デザイン

コホート研究

#### (2) 対象者

2011-2013 年に新潟県村上保健所管内の村上市、関川村、粟島浦村の 40 から 74 歳の住民 (34,802 人) を対象として、調査への参加に同意した 14,364 人を研究対象者とした (村上コホート研究)。

#### (3) 方法

ベースライン調査 (2011 - 2013 年)

村上コホート研究のベースライン調査で、環境・生活習慣の情報を含む自記式調査票の回収を行った。血液検体の採取は、特定健康診査、定期健康診査 (職場健診)、人間ドック、医療機関において随時採血されたものを遠心分離し分注し、血漿 (バフィーコートを含む) および白血球層を -80℃ で保存した。

追跡調査

介護保険情報および医療施設から把握したベースライン調査以降の認知症新規症例をエンドポイントとして、追跡調査を行った。2011 年以降の認知症新規症例を可能な限り漏れなく把握するため、1) 介護保険情報における主治医意見書に記入されている「認知症高齢者の日常生活自立度判定 (表 1)」情報と 2) 主要医療機関 (対象地域および二次保健医療圏の基幹病院および精神科病院にて新規症例調査) から新規症例調査を行った。調査医療機関は、村上総合病院、県立坂町病院、山北徳洲会病院、村上ほまなす病院、中条中央病院、黒川病院、佐野医院であった。本研究計画は新潟大学倫理委員会

表1 認知症高齢者の日常生活自立度判定

ランク 判断基準

- 何らかの認知症を有するが、日常生活は家庭内及び社会的にほぼ自立している。  
 日常生活に支障を来たすような症状・行動や意思疎通の困難さが多少見られても、  
 誰かが注意していれば自立できる。
- a 家庭外で上記 の状態がみられる。  
 b 家庭内でも上記 の状態がみられる。  
 日常生活に支障を来たすような症状・行動や意思疎通の困難さが見られ、介護を必要とする。
- a 日中を中心として上記の状態が見られる。  
 b 夜間を中心として上記の の状態が見られる。  
 日常生活に支障を来たすような症状・行動や意思疎通の困難さが頻繁に見られ、常に介護を必要とする。
- M 著しい精神症状や周辺症状あるいは重篤な身体疾患が見られ、専門医療を必要とする。

4. 研究成果

表2に新規要介護認定者の状況を示した。新規要介護認定者は合計567人(男性301人、女性266人)で、平均年齢は76.3歳(男性76.3歳、女性77.0歳)であった。介護保険情報(主治医意見書)の「認知症高齢者の日常生活自立度判定(表1)」をもとに a以上を認知症とした新規要介護認知症は338人であった。

表2 新規要介護認定者の状況

		人数	%
年齢	50-59歳	13	2.3
	60-69歳	44	7.8
	70-79歳	286	50.4
	80-89歳	224	39.5
要介護度	要介護1	268	47.3
	要介護2	127	22.4
	要介護3	73	12.9
	要介護4	54	9.5
	要介護5	45	7.9
認知症高齢者の日常生活自立度(主治医意見書より)			
	自立	147	25.9
		82	14.5
	a	70	12.3
	b	107	18.9
	a	93	16.4
	b	20	3.5
		37	6.5
	M	11	1.9

表3に新規要介護認定調査における認知症(a以上)発症に関連する基本属性および生活習慣リスク要因の多変量解析結果(コックス比例ハザードモデルによる)を示した。年齢と身体活動量が有意な予測変数であった。また、コーヒー摂取量と認知症発症に負の有意な量-反応関係が示された(P for trend=0.0014)。教育歴及び飲酒は有意な傾向のある予測要因であった。

表3. 新規要介護認知症の基本属性および生活習慣リスク要因(コックス比例ハザードモデルによる)

予測変数	認知症 症例	人-年 (P-Y)	罹患率 (/1000P-Y)	調整ハザード比* (95%CI)
年齢群(歳)				P for trend<0.0001
<50 (N=2578)	4	16133	0.25	1 (ref)
50-59 (N=3833)	9	24044	0.37	1.44 (0.44-4.69)
60-69 (N=4899)	64	30306	2.11	7.45 (2.63-21.13)
≥70 (N=1912)	90	11526	7.81	24.30 (8.41-70.15)
婚姻状況				
既婚 (N=10728)	132	66676	1.98	1 (ref)
未婚 (N=815)	6	5059	1.19	1.25 (0.55-2.85)
離婚・死別 (N=1588)	27	9733	2.77	1.41 (0.93-2.13)

教育歴				P for trend=0.0822
中学 (N=3808)	87	23415	3.72	1 (ref)
高校 (N=6720)	62	41824	1.48	0.80 (0.57-1.13)
短大 (N=1904)	13	11856	1.1	0.80 (0.44-1.46)
大学 (N=790)	5	4915	1.02	0.49 (0.20-1.24)
職業				
事務・サービス (N=2865)	14	17956	0.78	1 (ref)
専門・管理職 (N=2649)	17	16471	1.03	1.53 (0.75-3.14)
技能職 (N=2911)	29	18267	1.59	1.27 (0.65-2.47)
無職・主婦 (N=4415)	106	26943	3.93	1.48 (0.83-2.65)
その他 (N=336)	1	2074	0.48	0.50 (0.07-3.79)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )				P for trend=0.0975
<18.5 (N=644)	13	3905	3.33	1 (ref)
18.5-21.9 (N=4358)	58	26935	2.15	0.68 (0.37-1.25)
22.0-24.9 (N=4910)	54	30574	1.77	0.49 (0.27-0.91)
≥25 (N=3310)	42	20597	2.04	0.59 (0.31-1.10)
身体活動量 (MET-時/日)				P for trend<0.0001
第1分位 (N=3301)	59	20272	2.91	1 (ref)
第2分位 (N=3212)	32	19958	1.6	0.47 (0.31-0.72)
第3分位 (N=3381)	35	21020	1.67	0.40 (0.26-0.61)
第4分位 (N=3328)	41	20760	1.97	0.41 (0.27-0.63)
喫煙 (本/日)				P for trend=0.2901
非喫煙者 (N=7041)	88	43977	2	1 (ref)
過去喫煙者 (N=3606)	55	22177	2.48	1.19 (0.73-1.94)
1-20 (N=1103)	10	6790	1.47	1.12 (0.54-2.32)
≥20 (N=1472)	14	9066	1.54	1.50 (0.77-2.96)
飲酒 (g エタノール/週)				P for trend=0.0627
飲まない(N=5709)	103	35280	2.92	1 (ref)
1-149 (N=3523)	25	21988	1.14	0.49 (0.31-0.77)
150-299 (N=1501)	13	9323	1.39	0.40 (0.21-0.74)
300-449 (N=1260)	8	7806	1.02	0.33 (0.15-0.70)
≥450 (N=1229)	18	7613	2.36	0.93 (0.53-1.65)

\*他の全ての変数および性で調整

主要医療施設7施設において認知症新規症例調査を行った。症例は合計278例(男性125人、女性153人)で、平均年齢は77.2歳(男性77.4歳、女性77.5歳)であった(表4)。

表4 医療機関の認知症新規症例の状況

	人数	%
年齢		
50-59歳	2	0.7
60-69歳	17	6.1
70-79歳	141	50.9
80-89歳	118	42.3
病型		
アルツハイマー型	201	72.3
血管性	11	4.0
混合型	14	5.0
レビー小体型	9	3.2
前頭側頭葉変性症	7	2.5
病型不明	36	12.9

保存血液検体がある対象者において、医療施設調査の新規認知症例81例と、認知症診断のない449例(対照)の合計530人において認知症有無別にその特徴を表5に示した。

表5 認知症有無別の対象者の特徴(平均値または人数)

	認知症(-) N=449	認知症(+) N=81
年齢(歳)	61.1 (SD=8.5)	69.1 (SD=4.7)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.4 (SD=7.2)	22.9 (SD=3.2)
活動量 (MET-時/日)	45.9 (SD=7.3)	44.4 (SD=6.8)
性		
男性	209	36
女性	240	45
婚姻		

既婚	362	66
未婚・死別	87	15
教育歴		
中学校	120	40
高校	251	29
短大	51	4
大学以上	15	4
職業		
事務・サービス業	54	6
専門職,管理職	57	7
労務作業	158	12
無職,主婦,他	178	56
喫煙(本/日)		
非喫煙者	258	47
前喫煙者	118	30
1-20	28	3
20	44	1
飲酒(g エタノール/週)		
飲まない	201	49
1-149	136	12
150-299	51	7
300-449	37	7
450	22	6

症例-対照研究 530 人における ApoE4 アレル有無別の認知症罹患に対する基本属性・生活習慣のオッズ比(多重ロジスティック回帰分析による)を表 6 に示した。集団全体において、認知症罹患と有意または有意な傾向な関連が見られた項目は、年齢 ( $P<0.0001$ )、活動量 ( $P=0.0634$ )、教育歴 ( $P=0.0419$ )、ApoE4 アレルの有無 ( $P<0.0001$ ) であった。ApoE4 アレル無のグループにおける関連要因は年齢 ( $P<0.0001$ )、教育歴 ( $P=0.0463$ )、飲酒 ( $P=0.0650$ ) であり、ApoE4 アレル有のグループにおける関連要因は年齢 ( $P=0.0001$ )、BMI ( $P=0.0538$ )、喫煙 ( $P=0.0282$ ) であり、ApoE 多型と基本属性・生活習慣要因の相互作用が示唆された。

表 6 ApoE4 アレル有無別の認知症罹患に対する基本属性・生活習慣のオッズ比(多重ロジスティック回帰分析による)

	オッズ比(95%信頼区間)	
	ApoE4(-) N=424	ApoE4(+) N=106
年齢(歳)	1.20 (1.11-1.30)	1.37 (1.17-1.60)
性(v.s.男性)	1.91 (0.62-5.92)	1.86 (0.32-10.72)
既婚(v.s.未婚・死別)	1.16 (0.46-2.94)	2.57 (0.47-14.15)
教育歴	0.56 (0.32-0.99)	0.71 (0.31-1.62)
職業(v.s.事務・サービス業)		0.27 (0.02-3.40)
専門職,管理職	1.83 (0.25-13.17)	
労務作業	0.76 (0.13-4.51)	0.47 (0.04-5.38)
無職,主婦,他	1.33 (0.27-6.57)	0.20 (0.02-1.63)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1.00 (0.95-1.05)	0.80 (0.64-1.00)
身体活動量(METs-時/日)	0.97 (0.92-1.02)	0.92 (0.82-1.03)
喫煙	0.76 (0.38-1.50)	3.89 (1.16-13.07)
飲酒	1.43 (0.98-2.09)	1.07 (0.60-1.92)
緑茶摂取量	1.20 (0.78-1.85)	0.74 (0.37-1.49)
コーヒー摂取量	1.06 (0.68-1.65)	0.90 (0.46-1.78)

本研究は、介護保険における認知症高齢者日常生活自立度による新規認知症および医療施設で診断された新規認知症を把握した。介護保険認知症の関連要因として、年齢の他に身体活動量とコーヒー摂取が見出された。医療施設で診断された認知症例を用いた解析により、教育歴、と ApoE 多型の相互作用が示唆された。これらのうち BMI、飲酒、喫煙は生活習慣に関わる変容可能な要因であり、認知症の一次予防において重要であるが、ApoE 多型によりそれらの認知症発症に対する効果は異なることが明らかになった。今後、サンプル数を増やして解析し、生活習慣と遺伝の相互作用に関するより強固なエビデンスを提供する必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kitamura K, Watanabe Y, Kabasawa K, Takahashi A, Saito T, Kobayashi R, Takachi R, Oshiki R, Tsugane S, Iki M, Sasaki A, Yamazaki O, Watanabe K, Nakamura K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Leisure-time and non-leisure-time physical activities are dose-dependently associated with a reduced risk of dementia in community-dwelling people aged 40-74 years: the Murakami cohort study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American Medical Directors Association	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） 10.1016/j.jamda.2022.01.053.	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 Matsushita N, Nakanishi Y, Watanabe Y, Kitamura K, Kabasawa K, Takahashi A, Saito T, Kobayashi R, Takachi R, Oshiki R, Tsugane S, Iki M, Sasaki A, Yamazaki O, Watanabe K, Nakamura K.	4. 巻 69(12)
2. 論文標題 Association of coffee, green tea, and caffeine with the risk of dementia in older Japanese people.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Geriatrics Society	6. 最初と最後の頁 3529-3544
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jgs.17407	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	中村 和利  (Nakamura Kazutoshi)  (70207869)	新潟大学・医歯学系・教授    (13101)	

6. 研究組織（つづき）

	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
連携研究者	渡邊 裕美  (Watanabe Yumi)  (50325479)	新潟大学・医歯学系・准教授    (13101)	
連携研究者	池内 健  (Ikeuchi Takeshi)  (20372469)	新潟大学・脳研究所・教授    (13101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関