

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K10670

研究課題名（和文）軽度認知障害における性差・社会心理学的機序の解明に関するコホート内症例対照研究

研究課題名（英文）Sex differences, biosychological mechanisms in the mild cognitive impairment:  
Nested : A Nested Case-Control Study

研究代表者

野田 愛（池田愛）（Noda, Ai）

順天堂大学・医学部・先任准教授

研究者番号：10616121

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：今回の断面的な調査のみでは、疫学的因果関係の証明に必要な時間的な前後関係を検証することまでは困難であり、ストレスの指標である唾液中のアミラーゼ濃度が高いことやテストステロン濃度の低下が認知機能障害を将来的に発症させることを証明するためには、長期にわたる追跡調査を更に行うことが必要であるが、唾液中のアミラーゼ濃度が高い男女や唾液中のテストステロン濃度が女性において軽度認知障害が認められた割合が高いことが示され、ストレスを適度にコントロールできる生活習慣や環境を改善・維持するよう心掛けることが重要であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大規模研究の多くは、個人の精神的ストレスを自記式質問紙調査で把握しているのが現状であるが、本研究のように、ストレス関連マーカーである唾液中のアミラーゼやテストステロンを測定し、ストレス反応を介して認知症に及ぼす影響について、精度の高い詳細な検査情報を有するコホートを用いて、生物学的な側面から検討した研究は国内外いずれにも見られない。

研究成果の概要（英文）：Although this study was the cross-sectional design, which limited our ability to draw causal inferences, we found that salivary  $\alpha$ -amylase as well as salivary testosterone was associated with the prevalence of mild cognitive impairment.

研究分野：社会疫学

キーワード：ストレス反応 軽度認知障害

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

認知症患者数は、世界的な高齢化とともに劇的に増加している。我が国では、65歳以上の高齢者の10人に1人は認知症を発症し、その有病者数は今後さらに増加すると見込まれており、65歳以上の高齢者のうち「認知症高齢者の日常生活自立度」II以上の者が2025年には470万人になると推計されている。政府が平成26年に策定した認知症施策推進総合戦略（新オレンジプラン）では、認知症の予防法等の研究開発の重要性が明記されており、認知症の予防に資する研究を推進し、その発症・抑制要因を発見することは公衆衛生上の最重要課題の一つである。しかしながら、認知症の予防に関する科学的知見は極めて限られており、特にアルツハイマー型認知症について公衆衛生的に介入可能な手法は未だに存在しない。

日本における認知症の発症リスクは女性では男性の2~3倍と報告されており、日本人女性ではアルツハイマー型認知症のリスクが相対的に極めて高い(亀山ら, 2016)が、生物学的な病態の観点では、性ホルモンがアルツハイマー型認知症発症の性差に強く関与することが指摘されている(Yaffe et al., 1998)。具体的には、アルツハイマー型認知症の原因の一つである神経伝達物質のアセチルコリン濃度の低下は、性ホルモンであるエストロゲンやテストステロン濃度の低下と関連する(Mitsushima, 2010; Koszegi et al., 2011)ことや、エストロゲンやテストステロン濃度の低下には、精神的ストレス(交感神経優位の状態)が強く関与するとの報告(Uchida et al., 2012)もあることから、社会学的観点からは、女性の仕事や家庭生活によるストレス等の社会心理的負担が、精神的ストレス、性ホルモンを介してアルツハイマー型認知症の発症リスク増加に至るメカニズムが存在することが推察される。

### 2. 研究の目的

本研究では、社会心理学的要因に焦点を当て、多岐にわたる認知機能及び動脈硬化の検査項目を測定している地域住民コホートにおいて、社会心理的負担が、精神的ストレスを介して、アルツハイマー型認知症及びその前臨床状態である軽度認知障害の発症リスク増加に至るメカニズムを、性差の視点を加味して検証することを目的とした。

### 3. 研究の方法

東温スタディは、愛媛県東温市において平成21年~平成24年度にかけて実施した調査をベースラインとした前向きコホート研究である。本研究では、東温スタディの5年後フォローアップ調査(平成26~29年度)に参加した30-84歳の男女のうち、狭心症、心筋梗塞、脳卒中、糖尿病、心房細動の既往を除外した1,533人(男性489人、女性1,044人)を対象とした。5年後フォローアップ調査において、動脈硬化(頸動脈エコー、CAVI等)及びその生物学的危険因子(血圧、空腹時血糖、インスリン値、75g経口糖負荷試験による、糖負荷後1、2時間血糖、インスリン値、血中コレステロール、腹囲等)、インスリン抵抗性指標であるHOMA-IR、インスリン感受性指標であるMatsuda Indexを算出、自律神経機能(心拍変動によるスペクトラム解析による、SDNN(NN間隔標準偏差値)・RMSSD(隣接NN間隔標準偏差値))、認知機能生活習慣(喫煙、飲酒、栄養、身体活動、睡眠等)、社会的要因(社会的役割、仕事と家庭の対立、社会的サポート・ネットワークや教育歴・職業を含む社会経済的地位等)を把握している。また、60歳以上の対象者に対して、認知機能検査(日本語版 Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J))を実施している。

本研究では、上記のデータに加えて、5年後フォローアップ調査時に収集した唾液から、ストレス関連マーカーである $\alpha$ アミラーゼ、テストステロン、コルチゾールを測定した。また、認知機能検査のフォローアップ調査を実施し、以下及びの関連について横断的に検討した。

(1) 唾液中 $\alpha$ アミラーゼ濃度と軽度認知障害との関連

(2) 唾液中コルチゾール濃度、唾液中テストステロン濃度、唾液中コルチゾール・テストステロン比と軽度認知障害との関連

#### [解析方法]

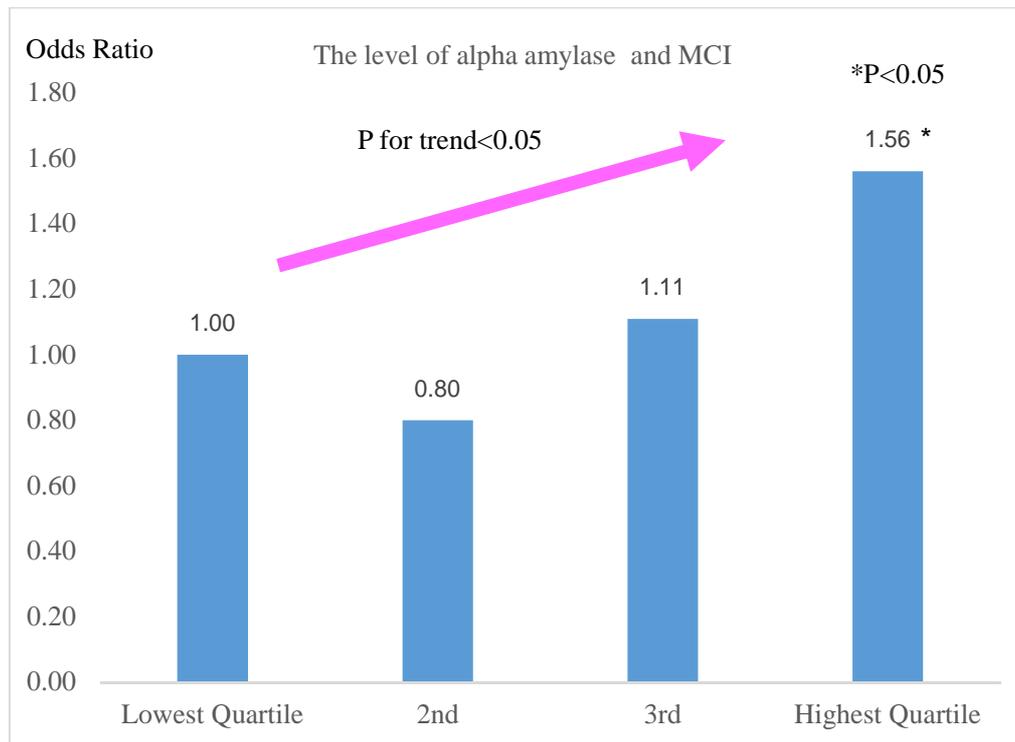
(1)(2)の検討には、唾液中の $\alpha$ アミラーゼ、コルチゾール、テストステロンのそれぞれの含有量の測定値を総唾液量で割ったものをそれぞれの濃度とした。また、唾液中 $\alpha$ アミラーゼ濃度、唾液中コルチゾール濃度、唾液中テストステロン濃度の値は、正規分布していないため、対数変換し分析に用いた。唾液中 $\alpha$ アミラーゼ濃度を男女別に四分位、唾液中

コルチゾール濃度、唾液中テストステロン濃度、唾液中コルチゾール・テストステロン比を男女別に五分位にわけ、検討した。また、本研究では、先行研究 (Fujiwara et al., 2010) と同様に MoCA-J スコア < 26 ポイントを軽度認知障害とした。

#### 4. 研究成果

(1) 平成 26~29 年度の東温スタディの 5 年後フォローアップ調査の対象者で、かつ認知機能検査の対象者の 65 歳以上であった 865 人の唾液中  $\alpha$  アミラーゼ濃度を測定し、軽度認知障害との関連について検討した。本研究結果は国際学術誌に報告した (The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease 2022; 4: 752-757)。

唾液中  $\alpha$  アミラーゼ濃度の下位 1/4 の集団と比べて、上位 1/4 の集団では軽度認知障害が認められる割合が高いことが示された。また、その関連としては概ね用量反応関係 (唾液中  $\alpha$  アミラーゼ濃度 1SD 増加あたりの OR=1.24; 95%CI=1.07-1.44) が認められた。(図 1)



[図 1] 唾液中  $\alpha$  アミラーゼ濃度と軽度認知障害との関連

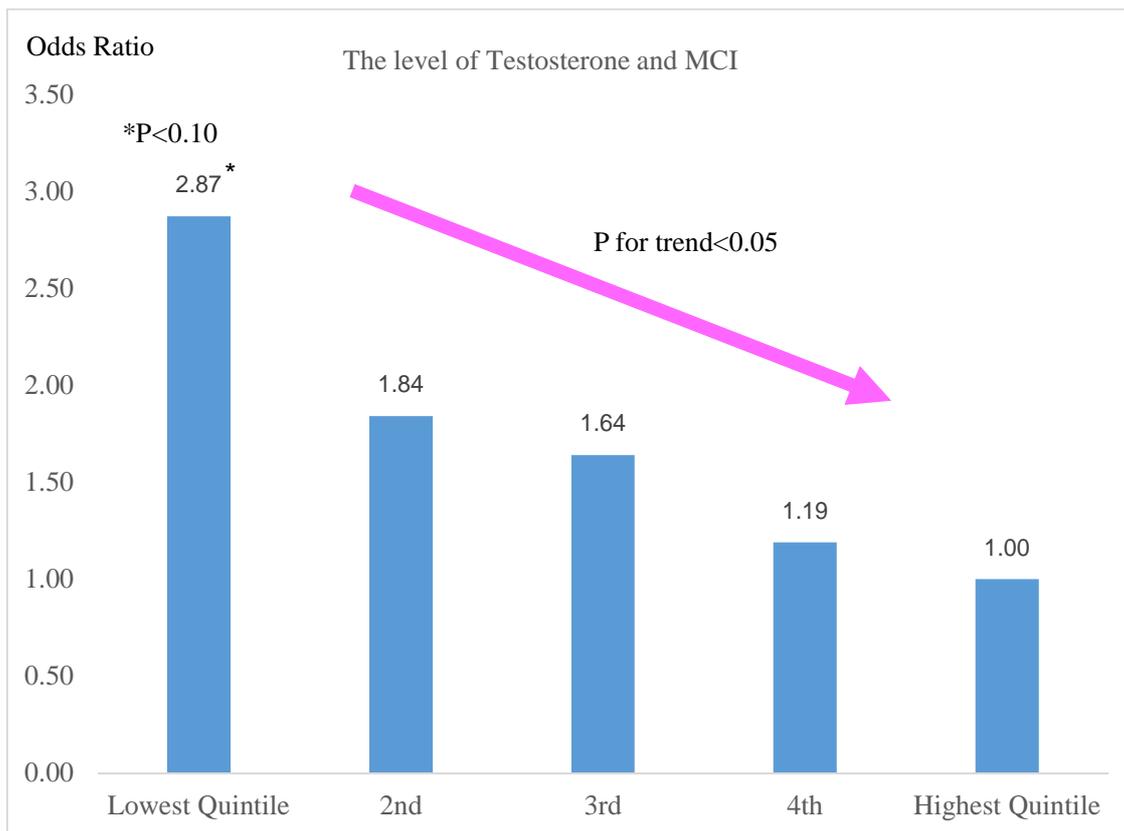
(2) 平成 26~29 年度の東温スタディの 5 年後フォローアップ調査の対象者のうち認知機能検査の対象 (60 歳以上) であった 302 人の唾液中コルチゾール濃度及び唾液中テストステロン濃度を測定し、軽度認知障害との関連について検討した。その結果、女性では、唾液中テストステロン濃度の上位 1/5 の集団と比べて、下位 1/5 の集団では軽度認知障害が認められる割合が高いことが示された。また、その関連としては用量反応関係 (唾液中テストステロン濃度 1SD 増加あたりの OR=0.46; 95%CI=0.23-0.92) が認められた。(図 2) 一方、男性では唾液中テストステロン濃度と軽度認知障害との関係は認められず、また、男女共に、唾液中コルチゾール濃度及び唾液中コルチゾール・テストステロン比と軽度認知障害との関連は認められなかった。

#### [考察]

本研究では、ストレス関連マーカーである唾液中  $\alpha$  アミラーゼ濃度が高い男女や唾液中テストステロン濃度が低い女性では軽度認知障害が認められる割合が高いことが示された。 $\alpha$  アミラーゼ活性の上昇 (Ikeda et al., 2021) やテストステロンの低下 (Uchida et al., 2012) には、精神的ストレス (交感神経優位の状態) が強く関与することが報告されている。また、研究代表者らの先行研究では、社会経済状況を示す低学歴や非正規雇用、婚姻状況が未婚といった社会的要因と唾液中  $\alpha$  アミラーゼ濃度高値とが関係することを報告している (Ikeda

et al., 2021 )。即ち、本研究の結果は、社会心理的負担がストレス反応を介して認知症と関係する可能性があることを示唆している。

今回の断片的な調査のみでは、疫学的因果関係の証明に必要な時間的な前後関係を検証することまでは困難であり、ストレスの指標である唾液中  $\alpha$  アミラーゼ濃度が高いことやテストステロン濃度の低下が認知機能障害を将来的に発症させることを証明するためには、長期にわたる追跡調査を更に行うことが必要であるが、今回の研究やこれまでの他の研究の結果を踏まえると、認知機能障害の予防には、ストレスを適度にコントロールできる生活習慣や環境を改善・維持するよう心掛けることが重要であることが示唆された。



[図2] 唾液中テストステロン濃度と軽度認知障害との関連（女性）

5. 主な発表論文等

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

|                                                                                                                                                                                                   |                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Yamane N, Ikeda A, Tomooka K, Saito I, Maruyama K, Eguchi E, Suyama K, Fujii A, Shiba T, Tanaka K, Kooka A, Nakamura S, Kajita M, Kawamura R, Takata Y, Osawa H, Steptoe A, Tanigawa T. | 4. 巻<br>9             |
| 2. 論文標題<br>Salivary Alpha-Amylase Activity and Mild Cognitive Impairment among Japanese Older Adults: The Toon Health Study.                                                                      | 5. 発行年<br>2022年       |
| 3. 雑誌名<br>The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease                                                                                                                                        | 6. 最初と最後の頁<br>752-757 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.14283/jpad.2022.51                                                                                                                                                  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する          |

|                                                                                                                                                                                                   |                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名<br>Yamane N, Ikeda A, Tomooka K, Saito I, Maruyama K, Eguchi E, Suyama K, Fujii A, Shiba T, Tanaka K, Kooka A, Nakamura S, Kajita M, Kawamura R, Takata Y, Osawa H, Steptoe A, Tanigawa T. | 4. 巻<br>-       |
| 2. 論文標題<br>Salivary Alpha-Amylase Activity and Mild Cognitive Impairment among Japanese Older Adults: The Toon Health Study.                                                                      | 5. 発行年<br>2023年 |
| 3. 雑誌名<br>Juntendo Medical Journal                                                                                                                                                                | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.14789/jmj.JMJ23-0013-OT                                                                                                                                             | 査読の有無<br>無      |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する    |

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| 東温スタディ<br><a href="http://www.toon-study.jp/">http://www.toon-study.jp/</a> |
|-----------------------------------------------------------------------------|

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                           | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                  | 備考 |
|-------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 山岸 良匡<br><br>(YAMAGISHI Kazumasa)<br><br>(20375504) | 筑波大学・医学医療系・教授<br><br><br><br>(12102)   |    |
| 研究分担者 | 丸山 広達<br><br>(MARUYAMA Koutatsu)<br><br>(20627096)  | 愛媛大学・農学研究科・准教授<br><br><br><br>(16301)  |    |
| 研究分担者 | 本庄 かおり<br><br>(HONJO Kaori)<br><br>(60448032)       | 大阪医科薬科大学・医学部・教授<br><br><br><br>(34401) |    |
| 研究分担者 | 斉藤 功<br><br>(SAITO Isao)<br><br>(90253781)          | 大分大学・医学部・教授<br><br><br><br>(17501)     |    |

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                   |  |  |
|---------|---------------------------|--|--|
| 英国      | University College London |  |  |