

令和 4 年 5 月 10 日現在

機関番号：83903

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K19442

研究課題名（和文）身体活動の抗炎症作用による神経保護メカニズムに脳内A $\beta$ 蓄積が及ぼす影響の検討

研究課題名（英文）Effects of amyloid beta accumulation in the brain on the neuroprotective mechanism of anti-inflammatory effects of physical activity

研究代表者

牧野 圭太郎 (Makino, Keitaro)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・老年学・社会科学研究センター・研究員

研究者番号：90775545

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、地域在住高齢者を対象とした2年間の縦断調査を実施し、日常の身体活動量の変化と炎症マーカーおよび認知機能の変化との関連が、脳内におけるアミロイド $\beta$ の蓄積量により異なるのかを検討した。年齢を調整した解析の結果、アミロイド $\beta$ の脳内蓄積量が多いグループにおいて、日常の歩行時間の変化および炎症マーカーの血中濃度の変化が記憶力の変化と関連したが、アミロイド $\beta$ の脳内蓄積量が少ないグループではその関連が認められなかった。本研究の結果から、地域在住高齢者における身体活動、炎症マーカー、認知機能の相互関係は脳内アミロイド $\beta$ 蓄積の多寡により異な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

近年、脳内におけるアミロイド $\beta$ の蓄積および神経炎症の亢進がアルツハイマー病の発症と密接に関連していることが明らかにされた。また、脳健康状態に対する身体活動の有益性には神経炎症の抑制が関わっている可能性が示唆されているが、アミロイド $\beta$ の脳内蓄積量を考慮した検討は未だ十分に行われていなかった。本研究で得られた知見は、身体活動による認知機能の維持向上効果が現れやすい対象者の層別化など、今後の認知症予防戦略の効率化へ寄与し得ると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In the present study, we aimed to examine whether the prospective association between daily physical activity, inflammatory marker, and cognitive function differs depending on the amount of amyloid- $\beta$  accumulation in the brain among community-dwelling older people.

In the age-adjusted analysis, change of physical activity and inflammatory marker were associated with change of memory performance in the group with high amyloid- $\beta$  accumulation, but not in the group with low amyloid- $\beta$  accumulation. Our results suggest that the interaction between physical activity, inflammatory markers, and cognitive function in community-dwelling older people may differ depending on the amount of amyloid- $\beta$  accumulation in the brain.

研究分野：健康科学

キーワード：身体活動 炎症 アミロイド

## 1. 研究開始当初の背景

世界的な高齢化に伴い認知症の有病率は年々増加を続けており、認知症の治療薬の開発と同時に、非薬物療法による予防的な介入戦略の立案が喫緊の課題と考えられている。アルツハイマー病の主要なリスク因子の一つに身体的不活動があるが (Barnes, et al, Lancet Neurol, 2011)、ランダム化比較試験において身体活動介入による認知機能の維持・向上効果が確認されており (Shimada, et al. J Am Med Dir Assoc, 2017)、身体活動は有効な非薬物療法としても注目されている。身体活動による神経保護効果については複数の経路が関与することが知られているが、脳由来神経栄養因子 (Brain derived neurotrophic factor: BDNF) の合成促進や、神経内分泌反応、血管新生などに加え、神経炎症の抑制が関わっていると考えられている。

近年、アルツハイマー病の脳内では蓄積したアミロイドβ (Aβ) がミクログリアを異常に活性化させていることが明らかにされ (Abbott, et al, Nature, 2018)、神経炎症はアルツハイマー病の発症機序に重大な影響を及ぼしていると考えられている。また、地域高齢者を対象とした先行研究においても、日常的に不活動な高齢者では炎症性サイトカイン濃度が高いとその後の認知機能の低下率が大きいことが報告されている (Papenberg, et al, Hum Brain Mapp, 2016)。しかしながら、健常高齢者でも一定の割合で脳内 Aβ 蓄積が認められることが明らかにされているにも関わらず (Ihara, et al, Alz Dem, 2018)、これらの関連に対する脳内 Aβ の影響は十分に検討されていない。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、地域高齢者を対象とした2年間の縦断調査から、身体活動の抗炎症作用による神経保護効果が、脳内 Aβ 蓄積の有無により異なるのかを解明することである。本研究で得られる知見は、身体活動効果が現れやすい対象者の層別化など、今後の非薬物療法による認知症予防施策の効率化へ寄与し得ると考えられる。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象者の選定

本研究の対象者は、既存コホートデータベースから抽出された地域高齢者 78 名とした。対象者の選定基準は下記の通りとした。

- ・60 歳以上
- ・自立歩行が可能
- ・認知症および重度の認知機能低下 (Mini Mental State Examination ≤20 点) がない
- ・パーキンソン病、脳卒中、うつ病、その他脳疾患を持たない
- ・膠原病、リウマチ性疾患を持たない
- ・医師による運動制限を受けていない
- ・要介護認定を受けていない

### (2) 評価項目

#### ①脳内 Aβ 蓄積量 (ベースライン)

Positron Emission Tomography を用いたアミロイドイメージングを行い、ベースライン時点の脳内 Aβ を評価した。本研究では、Standardized uptake ratio (SUVR) によって全脳の Aβ 蓄積量を定量化し、解析に用いた (図 1)。

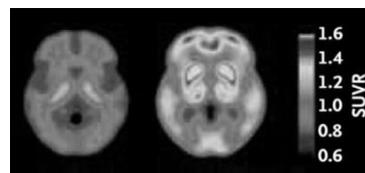


図 1. アミロイドイメージング

#### ②身体活動量 (ベースライン、フォローアップ)

加速度計内蔵のウェアラブル生体センサ Silmee W20 を日常生活で1週間装着させ、1日あたりの平均歩数を算出した。また、International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) - Short Form にて1日の歩行時間を合わせて評価した。

#### ③炎症性サイトカイン濃度 (ベースライン、フォローアップ)

血清検体から、Tumor Necrosis Factor-α (TNF-α)、Interleukin-6 (IL-6)、高感度 C-reactive protein (CRP) の血中濃度を測定した

#### ④認知機能 (ベースライン、フォローアップ)

認知機能評価ツール National Center for Geriatrics and Gerontology Functional Assessment Tool (NCGG-FAT) を用いて、単語記憶 (Word list memory)、物語記憶 (Logical memory)、注意機能 (Trail Making Test-A: TMT-A)、遂行機能 (Trail Making Test-B: TMT-B)、処理速度 (Digit Symbol Substitution Test) について評価した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 対象者のベースライン属性と群分け

ベースラインにおける対象者 78 名の基本属性は、年齢  $74.2 \pm 5.9$  歳、女性 44.9%、MMSE 得点  $27.0 \pm 2.4$  点、PET-SUVr  $1.02 \pm 0.2$  であった。

後の層別化解析のため、脳内 A $\beta$  の指標である SUVr の中央値を用いて、対象者を 2 群 (A $\beta$  低群 39 名、A $\beta$  高群 39 名) に分類した。

##### (2) フォローアップ率

ベースラインから 2 年後、78 名のうち 61 名がフォローアップ調査に参加した (追跡率 78.2%、平均追跡期間  $737.0 \pm 26.3$  日)。群別の参加者状況は、A $\beta$  低群が 30 名 (追跡率 76.9%)、A $\beta$  高群が 31 名 (追跡率 79.5%) であり、フォローアップ率に群間差は認められなかった ( $p=0.784$ )。

##### (3) 対象者全体の縦断解析

まず、ベースライン調査とフォローアップ調査の 2 時点で測定した身体活動量、炎症性サイトカイン濃度、認知機能を用いて、各指標の変化量  $\Delta$  を算出した。

年齢で調整した偏相関分析を行った結果、SUVr と  $\Delta$  単語遅延再認 (偏相関係数  $=-0.34$ )、SUVr と  $\Delta$  物語遅延再認 (偏相関係数  $=-0.48$ ) の間にそれぞれ有意な相関が認められ、脳内 A $\beta$  蓄積量が多いほどその後の記憶力の低下が大きいことが改めて確認された。

また、同じく年齢で調整した偏相関分析にて各指標の変化量同士の関連を検討した結果、 $\Delta$  歩行時間と  $\Delta$  CRP 濃度の間に有意な相関が認められ (偏相関係数  $=0.33$ )、身体活動量が増えた者ほど炎症性サイトカイン濃度が低下する傾向が認められた。この結果は、身体活動による抗炎症作用を裏付けるものと考えられる。一方、身体活動量と認知機能の変化量同士に直接的な相関関係は認められなかったことから、今後は身体活動の種類や強度を考慮したより詳細な検討が必要と考えられた。

##### (4) 群別の縦断解析

まず、認知機能の縦断変化を群間で比較するため、年齢で調整した反復測定分散分析を実施した。その結果、物語記憶の得点において群と時期による有意な交互作用が認められ (即時再認  $p=0.036$ 、遅延再認  $p=0.021$ )、年齢で調整した上でも、A $\beta$  高群は A $\beta$  低群と比較して記憶力が低下しやすいことが確認された (図 2)。

次に、身体活動、炎症マーカー、認知機能の相互関係が、脳内 A $\beta$  蓄積によって異なるのかを明らかにするため、A $\beta$  低群と A $\beta$  高群それぞれにおいて、年齢で調整した偏相関分析を実施した。その結果、A $\beta$  低群では、 $\Delta$  TNF- $\alpha$  と  $\Delta$  TMT-A の間にのみ有意に相関したが (偏相関係数  $=0.53$ )、身体活動量を含むその他の項目では有意な相関が認められなかった。一方で A $\beta$  高群では、 $\Delta$  歩行時間と  $\Delta$  単語即時再認 (偏相関係数  $=0.44$ 、図 3)、 $\Delta$  TNF- $\alpha$  と  $\Delta$  単語即時再認 (偏相関係数  $=-0.51$ ) の間にそれぞれ有意な相関が認められ、身体活動量の増加および炎症性サイトカイン濃度の低下が記憶力に対して保護的に作用している可能性が示唆された。

各群の解析結果から、地域高齢者における身体活動、炎症マーカー、認知機能の相互関係は、脳内 A $\beta$  蓄積量が高い集団ほど顕著に現れる可能性が考えられ、身体活動を用いた認知症予防戦略の効率化に寄与し得る知見が得られたと考えられる。

しかしながら、本研究はあくまで縦断データを用いた観察研究であり、認知機能向上に関する因果関係を示した結果ではないため、今後は介入研究等によって追加検証を行う必要がある。

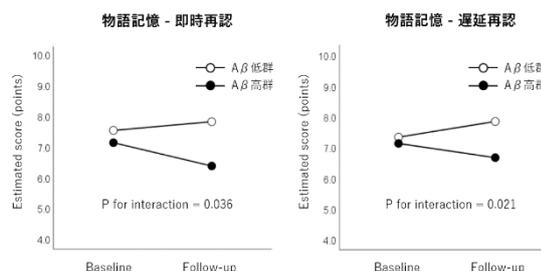


図 2. 脳内 A $\beta$  蓄積量による記憶力の推移の違い

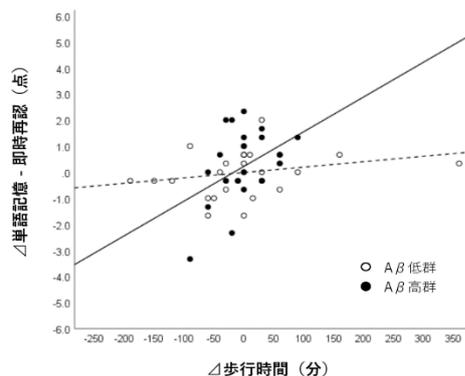


図 3. 群別にみた  $\Delta$  歩行時間と  $\Delta$  記憶力の散布図

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Makino K, Lee S, Bae S, Chiba I, Harada K, Katayama O, Shinkai Y, Makizako H, Shimada H	4. 巻 101
2. 論文標題 Prospective associations of physical frailty with future falls and fear of falling: A 48-month cohort study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Phys Ther	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) 10.1093/ptj/pzab059	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 Chiba I, Lee S, Bae S, Makino K, Shinkai Y, Katayama O, Harada K, Takayanagi N, Shimada H	4. 巻 12
2. 論文標題 Difference in sarcopenia characteristics associated with physical activity and disability incidences in older adults	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Cachexia Sarcopenia Muscle	6. 最初と最後の頁 1983-1994
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcsm.12801	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 Makino K, Lee S, Bae S, Shinkai Y, Chiba I, Shimada H	4. 巻 88
2. 論文標題 Relationship between instrumental activities of daily living performance and incidence of mild cognitive impairment among older adults	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arch Gerontol Geriatr	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.archger.2020.104034	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 Katayama O, Lee S, Bae S, Makino K, Shinkai Y, Chiba I, Harada K, Shimada H	4. 巻 22
2. 論文標題 Lifestyle Activity Patterns Related to Physical Frailty and Cognitive Impairment in Urban Community-Dwelling Older Adults in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Am Med Dir Assoc	6. 最初と最後の頁 583-589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jamda.2020.05.031	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 千葉一平, 李相侖, 裴成琉, 原田健次, 牧野圭太郎, 新海陽平, 片山脩, 島田裕之
2. 発表標題 地域在住高齢者における身体活動量と要介護発生との関連 ~ 運動機能及び骨格筋量による検討 ~
3. 学会等名 第62回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原田健次, 裴成琉, 李相侖, 千葉一平, 牧野圭太郎, 片山脩, 新海陽平, 島田裕之
2. 発表標題 地域在住高齢者における身体的フレイルによる海馬内構造体の容積の違い
3. 学会等名 第62回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 千葉一平, 李相侖, 裴成琉, 牧野圭太郎, 新海陽平, 原田健次, 片山脩, 島田裕之
2. 発表標題 地域在住高齢者における座位時間の身体活動時間への置き換えと要介護発生との関連 - isothermal substitution model による検討 -
3. 学会等名 第7回日本予防理学療法学会学術大会
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------