

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 29 日現在

機関番号：33921

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500974

研究課題名(和文) 知能の加齢変化における喫煙とカロテノイドの交互作用 - 地域住民を対象とした縦断研究

研究課題名(英文) The interactive effects of smoking and carotenoids on age-related changes in intelligence - a longitudinal study among community-dwelling middle-aged and elderly

研究代表者

安藤 富士子 (ANDO, FUJIKO)

愛知淑徳大学・健康医療科学部・教授

研究者番号：90333393

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：野菜や果物に多く含まれる抗酸化物質であるカロテノイドの生体内作用は、喫煙のように生体内酸化ストレスが強い状態でより顕著になると考えられる。本研究では地域からの無作為抽出中高年者約2,300人の約12年間の縦断データを用いて、知能の加齢変化に対する喫煙とカロテノイド摂取の作用を検討し、喫煙が中高年者の知能の多側面に負の影響を与えること、カロテノイドが知能の加齢変化を抑制する効果を持つこと、その効果は特に喫煙者で強く表れ、喫煙者でもカロテノイドを十分に摂取している者では知能の加齢変化は非喫煙者と有意な差がないことを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Carotenoids, antioxidants which exist in abundance in fruit and vegetables, may show the effects more clearly under hyper-oxidant stress like smoking. In this study we clarified 1) smoking had negative effects on intelligence among the middle-aged and elderly, 2) carotenoids had some effects to prevent from intelligence decline, 3) this effects of carotenoids were more powerful among smokers, that was, smokers who took sufficient carotenoids showed similar age-related change of intelligence as non-smokers. On the other hand, smokers who took only small amounts of carotenoids showed more rapid intelligence decline.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：生活科学・食生活学

キーワード：カロテノイド 喫煙 知能 縦断疫学 地域住民 中高年者

1. 研究開始当初の背景

喫煙は加齢に伴う知能低下の危険因子である (Anstey KJ ら, 2007 等)。加齢に伴う知能低下に喫煙が関与するメカニズムはまだ未確定ではあるが、喫煙が心血管疾患の発症リスクを高めることや喫煙と脳内コリン作動性ニコチン受容体との関係から議論されており、このいずれのメカニズムにも喫煙による酸化ストレスが関与すると考えられている (Reitz C ら, 2005)。

一方、野菜・果物の摂取と健康維持や疾病予防との関連については従来から多くの研究がなされてきた。カロテノイドは野菜や果物から主に摂取される代表的な抗酸化物質であるが、骨粗鬆症、悪性腫瘍、糖尿病等さまざまな疾患との関連が報告されており、抗老化・抗老年病作用が期待されているが、その作用は生体内の酸化ストレスが強い状態で、より顕著になると考えられる。たとえば悪性腫瘍では特に喫煙者での発症リスクを下げると報告されている (Wright ME ら, 2003 等)。知能に対するカロテノイドの影響を検討した縦断研究の結果は、予防的効果ありとするもの (Grodstein F ら, 2007 等) と効果がないとするもの (Laurin D ら, 2003 等) があり、結論が出ていない。その一因として喫煙のような生体内の過酸化状態の有無が十分に考慮されていないことがあると思われる。

すなわち、加齢による知能低下に対して喫煙とカロテノイドとの間に交互作用があると仮定した場合、カロテノイドの効果は喫煙者では強く表れるが、集団内に非喫煙者が多ければ全体ではカロテノイドの効果は有意とならない。逆に喫煙者等、生体内の過酸化が進んでいる者が多い集団ではカロテノイドの効果が有意となりやすいことが想定される。しかし従来の研究では喫煙を交絡要因 (調整因子) として取り扱っており (Morris MC ら, 2002 など)、知能に対するカロテノイドの作用を喫煙者、非喫煙者に分けて検討した研究や喫煙とカロテノイドとの交互作用を検討した研究は我々が渉猟した限り発見できなかった。

2. 研究の目的

本研究では地域在住中高年者約 2,300 人の 12 年間にわたる縦断データを用いて、知能の加齢変化に対する喫煙とカロテノイド摂取との交互作用を検討することにより、(1) 知能低下のリスク要因である喫煙の影響をカロテノイドが軽減しうるかどうかと、(2) 軽減しうるとすればそのカロテノイドの質 (種類) と量 (摂取量、もしくは血中濃度) を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究には地域在住中高年者約 2,300 人を対象とした「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)」の

12 年間の縦断研究データを用いた。NILS-LSA の対象者は愛知県大府市および知多郡東浦町地域住民からの年齢・性層化無作為抽出者 (観察開始時年齢 40-79 歳) であり、第 1 次調査 (1997~2000 年) 以降約 2 年ごとに追跡調査され、第 7 次調査 (2010~2012 年) までが終了している。追跡中の死亡・転出などのドロップアウトに対しては同性・同年代の無作為抽出者を補充するダイナミックコホートで、第 7 次調査までで補充人数を含め 3,983 人 (男性 1,971 人、女性 2,012 人)、のべ参加人数 16,338 人 (男性 8,235 人、女性 8,103 人)、平均参加回数 4.10 回 (男性 4.18 回、女性 4.03 回) のコホートデータが完成した。

知能の多側面の評価には「ウェクスラー成人知能検査簡易版 (WAIS-R-SF)」(第 1 次~第 7 次調査) の下位尺度「知識 (一般的な事実についての知識量、0-29 点)」、「類似 (論理的抽象的思考・語彙の知識、0-28 点)」、「絵画完成 (視覚的長期記憶の想起と照合、0-21 点)」、「符号 (情報処理、課題遂行速度、0-93 点)」を用いた。カロテノイドは第 1 次~第 7 次調査までの「3 日間食事秤量記録調査」結果から「日本食品標準成分表 2010」等を参考に α カロテン、 β カロテン、クリプトキサンチン、カロテン当量摂取量を推定した。また、第 5 次調査の保存冷凍血清で測定した 6 種の血清カロテノイド濃度 (ルテイン、リコピン、 α カロテン、 β カロテン、 β クリプトキサンチン、ゼアキサンチン) も用いた。喫煙歴については各調査時に質問票を用いて確認した。NILS-LSA の調査の流れと本研究での主な調査項目の測定時期を図 1 に示す。

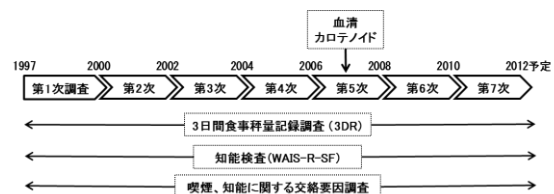


図 1. NILS-LSA の調査の流れと本研究の主な測定項目の測定時期

解析には SAS version 9.3 を用い、一般線形モデル、一般化線形モデル、線形混合モデルなどを使用した。

なお、NILS-LSA は国立長寿医療研究センター倫理利益相反委員会での承認を得、対象者には初回調査時に事前説明会を行い、調査ごとに詳細な説明書を配布の上、文書による同意を得ている。

4. 研究成果

以下の手順で研究を進め、最終的に知能低下のリスク要因である喫煙の影響をカロテノイドが軽減しうることを明らかにした。

- (1) 知能の各側面の加齢変化の様相を示す。
- (2) 知能の加齢変化に喫煙が及ぼす影響を検討する。
- (3) 知能の加齢変化にカロテノイドが及ぼす影響を検討する。
- (4) 知能の加齢変化に対して喫煙とカロテノイドの交互作用が有意に影響を与えるか、有意であれば、どのカロテノイドがどれぐらいの量で有意な効果を示すかを明らかにする。

具体的な研究成果は以下の通りである。

(1) 知能の各側面の加齢変化の様相

知能の各側面の6年間の加齢変化の様相を検討した。6年間の経過で対象全体では知識、類似、絵画完成得点は有意に上昇し、符号得点は有意に低下した。

年代別に検討すると知識得点は40歳代、50歳代、60歳代では加齢に伴い有意に上昇したが、70歳代では有意に低下した(それぞれ+0.3、+0.2、+0.1、-0.1点/年、図2)。

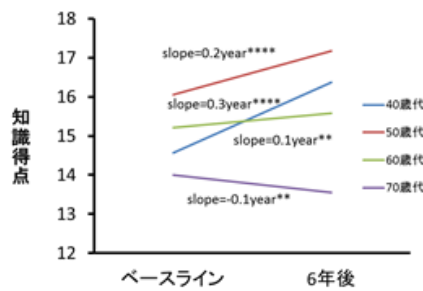


図2. 知識得点の6年間の縦断変化(年代別; 一般線型モデルでの傾きの検定、**; $p < 0.01$, ****; $p < 0.0001$)

同様に類似得点は40歳代、50歳代、60歳代で有意に上昇したが、70歳代では有意な加齢変化は認められなかった(+0.2、+0.2、+0.4、0.0点/年)。

絵画完成得点は40歳代から70歳代までのすべての年齢で加齢に伴い上昇した(+0.2、+0.2、+0.2、+0.1点/年)。

符号得点は40歳代では加齢により有意に上昇、50歳代では有意な変化なし、60歳代、70歳代では有意に低下した(+0.3、+0.1、-0.3、-0.6点/年)。

(2) 知能の加齢変化に喫煙が及ぼす影響

喫煙が知能の加齢変化に及ぼす影響についてベースラインの喫煙状況で対象を「今まで喫煙したことがない(NS)」、「禁煙した(ES)」、「喫煙している(CS)」の3群に分類し、6年間の追跡調査で測定したWAIS-R-SFの下位尺度得点に対する喫煙状況、経過年数それぞれの主効果と交互作用、年齢を説明変数と

し、性、教育歴を調整した線形混合モデルで縦断的に検討した。知識得点は喫煙状況の主効果が有意($p < 0.0001$)でベースライン時のNS、ES、CSの知識得点は 15.3 ± 0.2 、 15.0 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 でNSとCS、ESとCSとの間に有意差が認められた。経過年数の主効果も有意で3群ともに経過期間中に知識得点は上昇したが、NS群と比べてES群は上昇の割合が小さかった(図3)。

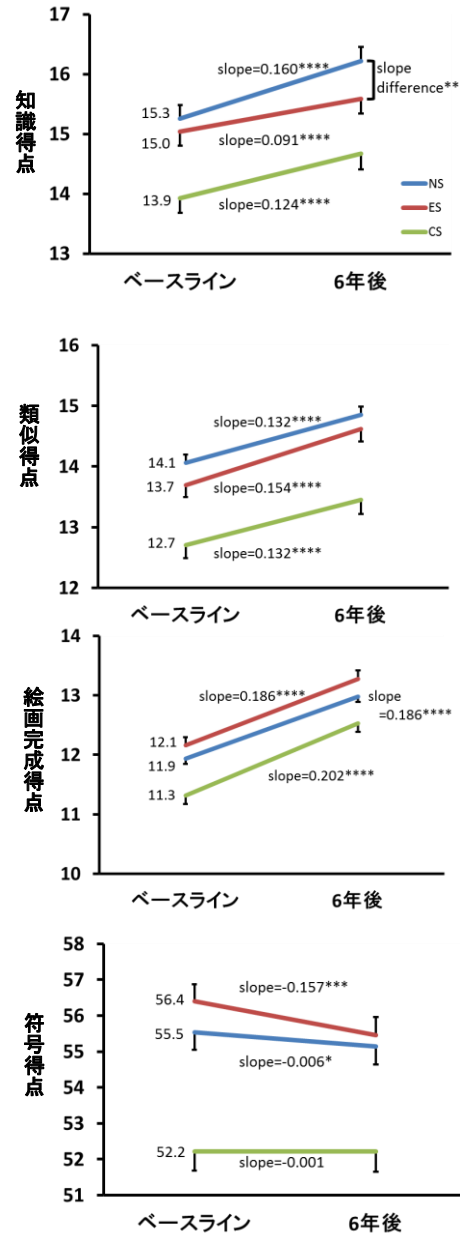


図3. 喫煙歴の有無による6年間の知能各得点の変化(線型混合モデル、傾きの検定および傾きの差の検定、*; $p < 0.05$, **; $p < 0.01$, ****; $p < 0.001$, ****; $p < 0.0001$)

符号、類似、絵画完成得点はいずれも喫煙状況と経過年数の主効果は認められたが交互作用は有意ではなかった。

知識得点については、さらに年代と経過年

数、年代と喫煙状況との交互作用を投入したところ、それぞれ有意($p < 0.0001$)と有意傾向($p = 0.0644$)で40歳代では喫煙状況の主効果が大きく、ES群とCS群との間に有意差があったが、70歳代では有意差はなかった。

すなわち喫煙は知能の多側面に横断的・縦断的に影響を与えていたが、禁煙によりその悪影響は緩和される傾向を示した。また若年群ほど喫煙の影響が大きく、禁煙の効果も大きいことが示された。

(3) 知能の加齢変化にカロテノイドが及ぼす影響

野菜、果物摂取量およびカロテノイド(α 、 β カロテン、クリプトキサンチン、 β カロテン当量)摂取量で対象を性別に3分位に分け、8年間の知能の各指標の加齢変化に及ぼす影響を経過年数の主効果や摂取量と経過年数の交互作用も考慮して個人間分散を交差効果、年齢、教育歴、喫煙歴を調整要因とした線形混合モデルで検討した。

「知識」得点に対して野菜と β カロテンは男女ともに、また果物と α カロテンは男性において有意な主効果を示したが経過年数との交互作用はいずれも有意ではなかった。たとえば男性の β カロテン摂取量第1分位では第3分位よりも得点が約1点低く($p = 0.0031$)、この影響は8年後まで認められた(図4上)。

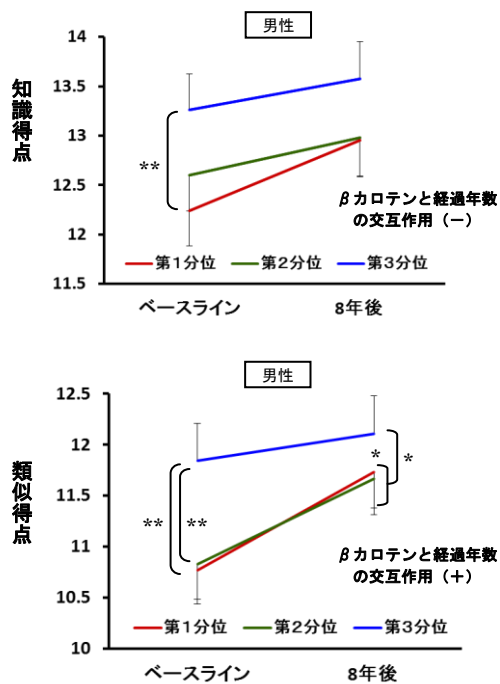


図4. β カロテン摂取量が知能の加齢変化に及ぼす影響

「類似」に関しては男性の β カロテンとクリプトキサンチンで主効果と交互作用が認められ、これらのカロテノイドの効果は年数

の経過と共に減弱した(図4下)。女性の類似や男女の絵画完成、符号、MMSEにおいても食品群やカロテノイドの一部で主効果や交互作用が認められた。

カロテノイドやカロテノイドが豊富な食品の摂取は中高年者の知能の保持に役立つ可能性が明らかになった。

(4) 知能の加齢変化における喫煙とカロテノイドの交互作用

ベースラインの喫煙(有/無)、野菜・果物・ α 、 β -カロテン摂取量の多寡(季節を考慮した3分位の第1・2分位/第3分位)、ベースラインからの経過年数、野菜等摂取量×喫煙歴(交互作用)、野菜等摂取量×喫煙歴×経過年数(交互作用)を固定効果とし、個人間分散(切片および傾き)を交差効果とした混合効果モデルを用いてベースラインの年齢と教育歴を調整して性別に解析した。

交互作用項に注目すると男性では「知識」で α -カロテン×喫煙の交互作用が有意($p = 0.0451$)で、第3分位・非喫煙群に対して第1・2分位・喫煙群は有意に得点が低く、その傾向は8年間持続した(図5上)。女性では「知識」で果物×喫煙の交互作用が有意($p = 0.0118$)、 α -カロテン×喫煙が有意傾向($p = 0.0629$)、「符号」で β -カロテン×喫煙が有意($p = 0.0057$)(図5下)、果物×喫煙が有意傾向($p = 0.0442$)を示した。

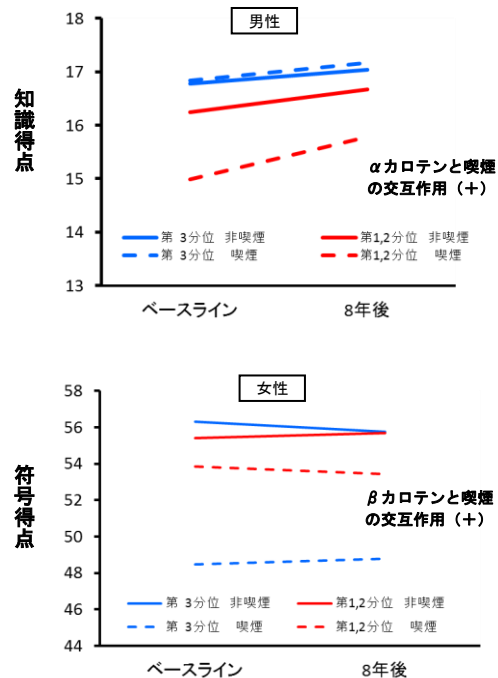


図5. 知能の加齢変化に対する喫煙とカロテノイドの交互作用

知能の加齢変化に対する喫煙の悪影響は果物や α 、 β カロテン摂取量が少ない群で強

く、喫煙の知能低下作用をカロテノイドが緩衝している可能性が示唆された。

なお、 α 、 β カロテン摂取量第1,2分位と第3分位のカットポイントは性、季節によって異なり、 α カロテン摂取量は冬、春、夏、秋期それぞれ男性では775.6、578.9、506.5、604.6mg、女性では64.28、535.8、450.9、516.0mg、 β カロテン摂取量は男性では4562.9、4041.0、3923.3、4013.9mg、女性では4321.1、4231.1、3992.3、4113.0mgであった。

すなわち、喫煙者ではこれらのカットポイントよりも多く α カロテン、 β カロテンを摂取することによって、知能の加齢変化を非喫煙者とほぼ同等に抑制することができる可能性が示唆された。

季節ごと、カロテンごとのカットポイントでは今後の施策に反映しにくいと考えられるので、参考のため、性別に野菜全体、緑黄色野菜、果物摂取量の第1,2分位と第3分位のカットポイントを示す。

<参考>野菜、緑黄色野菜、果物の66パーセントイル値

	冬	春	夏	秋	平均
男性					
野菜全体	334.7	349.8	365.5	323.3	343.3
緑黄色野菜	121.9	134.3	141.2	107.5	126.2
果物	153.0	133.3	159.9	185.0	157.8
女性					
野菜全体	316.6	324.6	358.1	304.5	326.0
緑黄色野菜	124.1	139.7	123.7	118.3	126.4
果物	182.3	162.7	191.3	202.4	184.7

3年間の研究の成果として

(1) 喫煙は知能の多側面に横断的・縦断的に影響を与えていた。その効果は中年に至る前にある程度固定化され、以後継続すると考えられたが、一部の知能に対しては禁煙が効果的である可能性がある。

(2) カロテノイドは知能の加齢変化に影響を与えていたが、横断的な効果が強く、経時的には効果は減弱する傾向を示した。カロテノイドの知能保持効果を持続させるためには継続的にカロテノイドが豊富な食品を摂ることが望ましい可能性がある。

(3) 喫煙の知能に対する負の効果は、 α カロテンや β カロテンを多く摂取している者では減弱化されていた。すなわち、知能の加齢変化に対する喫煙の負の効果は α 、 β カロテン摂取が緩衝する可能性がある。その大凡のカットポイントは、地域住民が現在摂取している量の66パーセントイル程度であった。

(4) 喫煙者のような、体内の過酸化が進んでいる、知能低下ハイリスク者ではカロテノイドの摂取がそのリスクを減弱化させる可能性がある。

ということが明らかになった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 16 件)

1. 安藤富士子、下方浩史：喫煙が知能・認知機能に及ぼす影響と抗酸化食品の可能性. Geriatric Medicine. 査読無、52 (in press).
2. 安藤富士子、下方浩史：血清カロテノイド～個人差、性差、季節変動についての基礎的検討～. 果樹協会報. 査読無、33 (in press).
3. Nishita Y, Tange C, Tomida M, Ando F, Shimokata H: Does High Educational Level Protect Against Intellectual Decline in Older Adults?: A 10-year Longitudinal Study. Jpn Psychol Res. 査読有、55: 378-389, 2013.
4. 安藤富士子、下方浩史：中高年者の疾病予防における果物・カロテノイド摂取の役割. 食品と容器. 査読無、54(9):530-535, 2013.
5. 大塚礼、安藤富士子、下方浩史：高齢者の栄養に関する疫学研究. Geriatr Med. 査読無、51(4): 365-369, 2013.
6. 下方浩史、安藤富士子、大塚礼：健康長寿社会を築く長期縦断疫学研究. 日本未病システム学会雑誌. 査読無、19(2):29-35, 2013.
7. 下方浩史、安藤富士子：老化の長期縦断研究からみた高齢期の健康増進の解明. 高齢者における健康増進. Geriatr Med. 査読無、51(9):895-899, 2013.
8. 安藤富士子、今井具子、加藤友紀、大塚礼、松井康素、竹村真里枝、下方浩史：血清カロテノイドと2年後の骨粗鬆症/骨量減少発症リスク. 日本未病システム学会雑誌. 査読有、18(2):89-92, 2012.
9. 下方浩史、安藤富士子：認知症の実態と予防の重要性. 日本未病システム学会雑誌. 査読無、18(3):79-83, 2012.
10. 西田裕紀子、丹下智香子、富田真紀子、安藤富士子、下方浩史：中高年者の開放性が知能の経時変化に及ぼす影響：6年間の縦断的検討. 発達心理学研究. 査読有、23(3):276-286, 2012.
11. 西田裕紀子、丹下智香子、富田真紀子、安藤富士子、下方浩史：高齢者の抑うつはその後の知能低下を引き起こすか：8年間の縦断的検討. 老年社会科学. 査読有、34(3):370-381, 2012.
12. Sugiura M, Nakamura M, Ogawa K, Ikoma Y, Ando F, Shimokata H, Yano M: Dietary patterns of antioxidant vitamin and carotenoid intake associated with bone mineral density: Findings from post-menopausal Japanese female subjects. Osteoporosis Int. 査読有、22:143-152, 2011.
13. 安藤富士子、西田裕紀子、丹下智香子、森山雅子、富田真紀子、下方浩史：自覚的健康度(SRH)が知能に及ぼす影響—地域在住中高年者における8年間の縦断的検討—. 日本未病システム学会雑誌. 査読有、16(2):262-264, 2011.
14. 安藤富士子、下方浩史：超高齢社会で果物が果たせる役割～老化を防ぐカロテノイ

ドの効用～. 果実日本. 査読無、66 (1): 100-104, 2011.

15. 下方浩史、安藤富士子: 疫学からみる日本の現状. 軽度～中等度認知症医療における問題点と課題. Prog Med. 査読無、31(8): 1833-1837, 2011.

16. 下方浩史、安藤富士子: 認知症予防: 栄養・嗜好品. 医学のあゆみ. 査読無、239(5):400-405, 2011.

[学会発表] (計 10 件)

1. 安藤富士子、西田裕紀子、丹下智香子、大塚礼、下方浩史: 地域在住高齢者における認知症発症予測のための健診項目の検討. 第56回日本老年医学会学術集会. 福岡、2014年6月12日.

2. 安藤富士子、加藤友紀、今井具子、大塚礼、下方浩史: カロテノイド摂取が知能の加齢変化に及ぼす影響—地域在住中高年者を対象とした8年間の縦断研究—. 第60回日本栄養改善学会学術総会. 神戸、2013年9月14日.

3. Ando F, Nishita Y, Tange C, Kato Y, Imai T, Otsuka R, Shimokata H: The Effects of Carotenoid Intakes on Intelligence in Community-dwelling Japanese Middle-aged and Elderly. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seoul, 25 June, 2013.

4. 安藤富士子、西田裕紀子、丹下智香子、加藤友紀、大塚礼、下方浩史: 知能の加齢変化における喫煙とカロテノイドの交互作用—8年間の縦断データの解析—. 第55回日本老年医学会学術集会. 大阪、2013年6月5日.

5. 安藤富士子、下方浩史: アクティブな毎日が心身の健康をまもる. シンポジウム7「生きがいづくりから考える健康長寿」. 第13回日本抗加齢医学会総会. 横浜、2013年6月29日.

6. 西田裕紀子、丹下智香子、富田真紀子、坪井さとみ、安藤富士子、下方浩史: 中高年者の知能の経年変化: 12年間の縦断的検討. 日本発達心理学会第24回大会. 東京、2013年3月15日.

7. 安藤富士子、西田裕紀子、下方浩史: 喫煙・禁煙が知能の加齢変化に及ぼす影響—地域在住中高年者を対象とした6年間の縦断研究—. 第13回日本健康支援学会. 筑波、2012年2月19日.

8. 安藤富士子、今井具子、加藤友紀、大塚礼、松井康素、竹村真里枝、下方浩史: 血清カロテノイドと2年後の骨粗鬆症/骨量減少発症リスク. 第18回日本未病システム学会学術総会. 名古屋、2011年11月20日.

9. Ando F, Kato Y, Otsuka R, Imai T, Matsui Y, Takemura M, Shimokata H: The effects of serum carotenoids on bone mineral density in community-dwelling Japanese middle-aged and elderly women. The 9th Asia/Oceania Congress of Geriatrics and Gerontology. Melbourne, 26 October, 2011.

10. 下方浩史、安藤富士子: 認知症疫学調査報告の読み方. 企画講演 V-3 今更人には聞けない認知症. 第26回日本老年精神医学会. 東京、2011年6月17日.

[図書] (計 2 件)

1. 安藤富士子、今井具子、下方浩史: 食事・栄養と中高年男性の健康—栄養疫学の立場から—. 更年期から熟年期までの男性医学—中高年の Men's Health を支えるために—. 熊本悦明、堀江重郎編集. ライフサイエンス社. 東京 (in press)

2. 安藤富士子、下方浩史: 知能の加齢変化の性差とメンタルヘルス. ウェルエイジングのための女性医療. 太田博明 (編). 145-150, メディカルレビュー社. 東京、2011.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.ncgg.go.jp/department/ep/nilslsa.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安藤 富士子 (ANDO FUJIKO)

愛知淑徳大学・健康医療科学部・教授
研究者番号: 90333393

(2) 研究分担者

下方 浩史 (SHIMOKATA HIROSHI)

名古屋学芸大学大学院・栄養科学研究科・教授
研究者番号: 10226269

(3) 連携研究者

西田 裕紀子 (NISITA YUKIKO)

独立行政法人国立長寿医療研究センター・NILS-LSA 活用研究室・研究員
研究者番号: 60393170

丹下 智香子 (TANGE CHIKAKO)

独立行政法人国立長寿医療研究センター・NILS-LSA 活用研究室・研究員
研究者番号: 40422828

加藤 友紀 (KATO YUKI)

独立行政法人国立長寿医療研究センター・NILS-LSA 活用研究室・研究員
研究者番号: 20329650

大塚 礼 (OTSUKA REI)

独立行政法人国立長寿医療研究センター・NILS-LSA 活用研究室・室長
研究者番号: 00532243

(4) 研究協力者

なし