

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590904

研究課題名(和文) 老化指標のDHEASと認知機能、睡眠との疫学調査

研究課題名(英文) Relationship between longevity marker and serum dehydroepiandrosterone sulfate in epidemiological study

研究代表者

榎本 美佳 (Enomoto, Mika)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：10360281

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：「健康で長生き」というテーマは日本人だけでなく世界中の願いであり、永遠のテーマである。本研究ではDHEASというホルモンに着目し、DHEAS値が高値であることは長生きだけでなく認知機能を維持する作用をもつかを疫学的に検討した。2009年の住民検診をもとにDHEAS値と認知機能の関連を解析し、DHEAS値が高値であれば認知機能が高く、認知機能が低下しにくい傾向がみられた。

研究成果の概要(英文)：Dehydroepiandrosterone (DHEA) sulfate are secreted adrenal steroids. DHEAS concentrations decline with age. We investigated whether serum DHEAS levels could predict cognitive function in residents. The study was set as a prospective community-based cohort study. A total of 1940 subjects underwent a health examination in 2009. Serum DHEAS levels were measured by radioimmunoassay at baseline in all subjects, and they were periodically followed until 2014. Baseline DHEAS levels were higher in men than in women and decreased with age in both sexes. In multiple regression analyses adjusted for age and gender, the significance of inverse relationship between MMSE and DHEAS was still remained. This 5-year study in a community-based cohort indicated that DHEAS levels may be a predictor of cognitive function.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般

キーワード：老年医学 認知機能

1. 研究開始当初の背景

DHEAS (Dehydroepiandrosterone Sulfate)は生体の恒常性維持に欠かせない役割を担っていることが明らかになってきており、抗糖尿病作用(耐糖能改善作用)、抗肥満作用、抗動脈硬化作用(血小板凝集抑制作用・平滑筋増殖抑制作用・泡沫化抑制作用など)、免疫賦活作用、抗骨粗鬆症作用など多彩な作用が報告されている。近年米国では、サプリメントとしてDHEASを入手・摂取することが認可されており、NEWS WEEKにも“若返り”の特効薬として脚光を集めているが、その作用については不明な点が多く、人体の恒常性維持や老化予防に好影響を与えるステロイドであるかどうかについては未だ論議を呼んでいる。そこで、私は以前に約27年間におよぶ長期前向き研究で男性においてDHEAS値が高値であるほど長生きであることを報告した(Enomoto M, et al. *J Am Geriatr Soc* 2006, 56:994-998)。このホルモンの特徴より、長寿としての意義のみでなく抗老化作用の一つとして認知機能の維持も併せ持つことが考えられ、精度の高い2009年度住民検診をもとにDHEASと認知機能との関連を疫学的に検討し、DHEAS値を維持することで認知機能低下を予防できるかを明らかにする。

2. 研究の目的

1. に記した背景およびこれまでの研究成果をもとに、本研究はDHEASの解明されていない作用を統計学的な面から観察し、疫学的研究を進める。DHEASを測定することで予防医学・健康科学に臨床応用に展開するための基盤とするため、以下のことを明らかにする。

- ・2009年検診時の保存血清を解凍し、約2000名のDHEAS値を測定する
- ・1978年度検診時のDHEASの分布図と2009年度の分布図と比較をする
- ・30年間での各年齢において平均の差があれば、その理由を時代の相違や栄養面から探究する
- ・2009年度の住民検診では国際的に使用されている認知機能検査(Mini-Mental Status Examination; MMSE)を施行しており、DHEASと認知機能との関連を統計学的に解析する
- ・その結果を考察し、臨床応用可能であるか検討する

3. 研究の方法

平成21年6月から11月にかけて10年ぶりの田主丸住民検診を行った。40歳以上の住民に対して検診受診を呼びかけ、受診者数が2000名に及んだ。既往歴調査、起床・就寝時間聴取、身体測定、栄養調査、血圧測定、血液検査(血計・肝腎機能の一般生化学検査の他、空腹時血糖値・空腹時インスリン値・HbA1c、脂質代謝、高感度CRP、フィブリノーゲン、PAI-1など)、心電図検査、心エコー図、頸動脈エコー、認知機能検査(MMSE)などの検査を施行した。1943名全員の血清を凍結保存

しており、凍結保存をしている血清を溶解し、DHEAS測定に必要な血清以外はさらに分注し、凍結保存する。DHEAS測定はRIA法にて測定した。DHEASはホルモンであるが、カテコラミンや成長ホルモン等にもみられるような日内変動や体位による変動を認めないため、空腹時一般採血時と同時に採血可能であり、保存血で測定に支障はないと考える。

DHEAS値の分布をグラフで視覚化し、以前発表したデータサンプルとの分布の相違を観察する。違いがあれば、時代背景からDHEAS値の変移を検討する。DHEASを目的変数とし、従属変数MMSEと単および多変量解析を行う。同様にDHEASと起床・就寝時間、睡眠時間とを単・多変量解析で調べることにより、DHEASを規定する因子を検討する。対象者に平成21年度から数年後の脳卒中の発症調査および認知機能検査(MMSE)を再度行うことにより、非発症者と発症者間にDHEAS値の差、認知機能程度の差、睡眠時間の差に統計学的に有意性があるか否かをt検定およびロジスティック回帰分析を行う。DHEAS値で群分けし、認知機能低下率を調べる。

4. 研究成果

2009年度に田主丸検診受診者1943名の平均年齢は 65.8 ± 11.3 歳、男性 66.3 ± 10.9 歳、女性 65.5 ± 11.5 歳であった。DHEAS値は男女差があるため、男女別に解析すると、男性の平均値は $128.8 \pm 70.0 \mu\text{g/dl}$ 、女性 $74.0 \pm 45.6 \mu\text{g/dl}$ であった。認知機能検査はMMSEを用いており、全体の平均は30点満点中 27.7 ± 2.5 点、男性 27.4 ± 2.7 点、女性 27.4 ± 2.3 点であった。

単変量解析において、認知機能検査と年齢は有意な負の関連($p < 0.0001$)、DHEAS値と有意な正の関連($p < 0.0001$)を認めた。DHEAS値は男女差があるため、性で補正後の多変量解析においても認知機能検査とDHEASは正の関連($p < 0.0001$)を認めた。しかし、年齢と正で補正後の多変量解析では認知機能検査とDHEAS値は有意な関連は認めなかったが、認知機能が保持しているほど、DHEAS値が高い傾向を認めた。さらに、多変量解析において、DHEAS値が高いほどは認知機能を維持する傾向が認められた。

今回の結果から、DHEAS値が高いほど、認知機能が高いため、認知機能を維持するにはDHEAS値を維持することが大切であることが考えられた。

今後、さらなる縦断的研究を続け、DHEAS値の維持と生活習慣病発症との関連を調べ、認知機能検査や脳血管疾患予防との関連を検討していくつもりである。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 10件)

Esaki E, Adachi H, Hirai Y, Yamagishi S, Kakuma T, Enomoto M, Fukami A, Kumagai E, Ohbu K, Obuchi A, Yoshimura A, Nakamura S, Nohara Y, Fujiyama T, Fukumoto Y, and Imaizumi T. Serum vaspin levels are positively associated with carotid atherosclerosis in a general population. *Atherosclerosis*. 233;248-252:2014、査読有

Yoshimura A, Adachi H, Hirai Y, Enomoto M, Fukami A, Kumagai E, Ohbu K, Nakamura S, Obuchi A, Nohara Y, and Imaizumi T. Serum uric acid is associated with the left ventricular mass index in males of a general population. *International Heart Journal*. 55;65-70:2014、査読有

Ogata K, Miyamoto T, Adachi H, Hirai Y, Enomoto M, Fukami A, Yokoi K, Kasahara A, Tsukagawa E, Yoshimura A, Obuchi A, Nakamura S, Imaizumi T. New computer model for prediction of individual 10-year mortality on the basis of conventional atherosclerotic risk factors. *Atherosclerosis*. 227;159-164:2013、査読有

Yoshikawa K, Adachi H, Hirai Y, Enomoto M, Fukami A, Ogata K, Tsukagawa E, Kasahara A, Yokoi K, Okina N, Obuchi A, Yoshimura A, Nakamura S, Imaizumi T. High serum N-acetyl-β-d-glucosaminidase activity is a predictor of 28-year mortality in a population of community-dwelling Japanese-the Tanushimaru study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 61;467-468:2013、査読有

Kasahara A, Adachi H, Hirai Y, Enomoto M, Fukami A, Yoshikawa K, Esaki E, Yokoi K, Ogata K, Tsukagawa E, Obuchi A, Yoshimura A, Nakamura S, Imaizumi T. High level of plasma remnant-like particle cholesterol may predispose to development of hypertension in normotensive subjects. *American Journal of Hypertension*. 26;793-798:2013、査読有

Tsukagawa E, Adachi H, Hirai Y, Enomoto M, Fukami A, Ogata K, Kasahara A, Yokoi K, Imaizumi T. Independent association of elevated serum hepatocyte growth factor levels with development of insulin resistance in a 10-year prospective study.

Clinical Endocrinology. 79;43-48:2013、査読有

Yokoi K, Adachi H, Hirai Y, Enomoto M, Fukami A, Ogata K, Tsukagawa E, Kasahara A, Imaizumi T. Plasma endothelin-1 level is a predictor of 10-year mortality in a general population: the Tanushimaru study. *Circulation Journal*. 76;2779-2784:2012、査読有

Otsuka M, Adachi H, Jacobs DR Jr, Hirai Y, Enomoto M, Fukami A, Kumagai S, Nanjo Y, Yoshikawa K, Esaki E, Kumagai E, Yokoi K, Ogata K, Tsukagawa E, Kasahara A, Ohbu K, Imaizumi T. Serum hepatocyte growth factor and cancer mortality in an apparently healthy Japanese population. *Journal of Epidemiology*. 22;395-401:2012、査読有

Kumagai E, Adachi H, Jacobs DR Jr, Hirai Y, Enomoto M, Fukami A, Otsuka M, Kumagai S, Nanjo Y, Yoshikawa K, Esaki E, Yokoi K, Ogata K, Kasahara A, Tsukagawa E, Ohbu-Murayama K, Imaizumi T. Plasma aldosterone levels and development of insulin resistance: prospective study in a general population. *Hypertension*. 58;1043-1048:2011、査読有

Enomoto M, Adachi H, Hirai Y, Fukami A, Satoh A, Otsuka M, Kumagai S, Nanjo Y, Yoshikawa K, Esaki E, Kumagai E, Ogata K, Kasahara A, Tsukagawa E, Yokoi K, Ohbu-Murayama K, Imaizumi T. LDL-C/HDL-C Ratio Predicts Carotid Intima-Media Thickness Progression Better Than HDL-C or LDL-C Alone. *Journal of Lipids*. 2011;549137: 2011、査読有

[学会発表](計 20件)

International Conference on Endothelin, Tokyo, Japan, September 8-11, 2013
Plasma endothelin-1 level is a predictor of 10-year mortality in a general population: THE TANUSHIMARU STUDY. Yokoi K, Adachi H, Hirai Y, Enomoto M, Fukami A, Ogata K, Tsukagawa E, Kasahara A, Imaizumi T.

The American Heart Association, 86th Scientific Sessions, Dallas, USA, November 16-20, 2013
Combined Elevations of Asymmetric Dimethylarginine and Homocysteine have Big Impact on Carotid Atherosclerosis The Tanushimaru Study . Nohara Y, Yoshida K, Adachi H, Hirai Y, Enomoto M, Fukami A, Kumagai E, Ohbu-Murayama K,

Nakamura S, Obuchi A, Yoshimura A, Imaizumi T.

第36回日本高血圧学会学術集会

(2013年10月24~26日;大阪)

大部恭子、足達 寿、平井祐治、榎本美佳、深水亜子、大塚麻樹、吉田久美子、熊谷英太、中村佐知子、大淵綾、吉村彩子、野原夢、福本義弘、今泉 勉:熱ショック蛋白は、多量喫煙者と高尿酸血症者において増加する~一般住民における疫学的検討~

第49回日本循環器病予防学会

(2013年6月14~15日;金沢市)

大淵綾、足達 寿、平井祐治、榎本美佳、深水亜子、吉川邦子、緒方絹歌、笠原明子、塚川絵理、横井加奈子、大部恭子、吉村彩子、中村佐知子、野原 夢、今泉 勉:血清フェチイン A 値とインスリン抵抗性との関連:一般住民検診における疫学的検討

The 81st European Atherosclerosis Society Congress, Lyon, France; June 2-5, 2013

Association of serum omega-3 to omega-6 polyunsaturated fatty acid ratio with microalbuminuria in a population of community-dwelling Japanese. Fukami A, Adachi H, Hirai Y, Enomoto M, Obuchi A, Yoshimura A, Imaizumi T.

第78回日本循環器学会総会学術集会.(2013年3月15日~17日;横浜)

Fukami A, Adachi H, Hirai Y, Enomoto M, Otsuka M, Kumagae S, Nanjo Y, Yoshikawa K, Esaki E, Yokoi K, Ogata K, Tsukagawa E, Kasahara A, Ohbu-Murayama K, Obuchi A, Yoshimura A, Imaizumi T: Urinary liver-type fatty acid binding protein is associated with microalbuminuria as well as insulin resistance in a general population.

第78回日本循環器学会総会学術集会.(2013年3月15日~17日;横浜)

Obuchi A, Nohara Y, Adachi H, Hirai Y, Enomoto M, Fukami A, Yoshikawa K, Otsuka M, Esaki E, Tsukagawa E, Yokoi K, Ogata K, Kasahara A, Ohbu-Murayama K, Imaizumi T: Plasma fetuin-A levels is associated with insulin resistance in a population of community-dwelling Japanese (The second report in Uku-study).

第23回日本疫学会学術総会.(2013年1月24日~26日;大阪)

吉村彩子、足達 寿、平井祐治、榎本美佳、深水亜子、吉川邦子、緒方絹歌、笠原明子、塚川絵理、横井加奈子、大部恭子、大淵綾、中村佐知子、今泉 勉:一般住民における血清尿酸血と左室重量係数の関連

第23回日本疫学会学術総会.(2013年1月24日~26日;大阪)

大淵綾、足達 寿、平井祐治、榎本美佳、深水亜子、吉川邦子、緒方絹歌、笠原明子、塚川絵理、横井加奈子、大部恭子、吉村彩子、中村佐知子、今泉 勉:血清フェチイン A 値とインスリン抵抗性との関連 - 一般住民における疫学的検討 -

The American Heart Association, 85th Scientific Sessions, Los Angeles, USA, November 3-7, 2012

Tsukagawa Eri, Hisashi Adachi, Yuji Hirai, Mika Enomoto, Ako Fukami, Maki Otsuka, Kuniko Yoshikawa, Eishi Esaki, Kinuka Ogata, Akiko Kasahara, Kanako Yokoi, Kyouko Ohbu, Ayako Yoshimura, Aya Ohbuchi, Tsutomu Imaizumi. Hepatocyte growth factor resistance may precede development of insulin resistance in adults: prospective study in a general population.

The American Heart Association, 85th Scientific Sessions, Los Angeles, USA, November 3-7, 2012

Fukami Ako, Hisashi Adachi, Yuji Hirai, Mika Enomoto, Kuniko Yoshikawa, Eishi Esaki, Kinuka Ogata, Akiko Kasahara, Eri Tsukagawa, Kanako Yokoi, Takanobu Miyamoto, Aya Obuchi, Ayako Yoshimura, Sachiko Nakamura, Tsutomu Imaizumi. The ratio of serum eicosapentaenoic acid to arachidonic acid is inversely associated with microalbuminuria in a population of community-dwelling Japanese.

The American Heart Association, 85th Scientific Sessions, Los Angeles, USA, November 3-7, 2012

Mika Enomoto, Hisashi Adachi, Yuji Hirai, Ako Fukami, Kuniko Yoshikawa, Eishi Esaki, Kinuka Ogata, Akiko Kasahara, Eri Tsukagawa, Kanako Yokoi, Sachiko Nakamura, Aya Obuchi, Ayako Yoshimura, Tsutomu Imaizumi. A new measurement system of visceral fat area by bioelectrical impedance analysis in a population of community-dwelling Japanese.

第35回日本高血圧学会学術集会
(2012年9月20～22日；名古屋)

榎本美佳、足達 寿、平井祐治、深水亜子、
大塚麻樹、吉川邦子、熊谷英太、江崎英司、
緒方絹歌、笠原明子、塚川絵理、横井加奈子、
大部恭子、今泉 勉：一般住民検診における
内臓脂肪面積測定の意義

The Asia Pacific Stroke Conference,
Tokyo, Japan, September 10-12, 2012

Obuchi A, Adachi H, Hirai Y, Enomoto M,
Fukami A, Yoshimura A, Nakamura S,
Tsukagawa E, Yokoi K, Ogata K, Kasahara A,
Ohbu-Murayama K, Imaizumi T. Serum
fetuin-A levels are inversely associated
with carotid plaque in a population of
community-dwelling Japanese.

The Asia Pacific Stroke Conference,
Tokyo, Japan, September 10-12, 2012

Adachi H, Yoshida K, Hirai Y, Enomoto M,
Fukami A, Obuchi A, Yoshimura A, Nakamura
S, Imaizumi T. Combined elevations of
asymmetric dimethylarginine and
homocysteine have big impact on carotid
atherosclerosis: The Tanushimaru Study.

第48回日本循環器病予防学会(2
012年6月15～16日；東京)

榎本美佳、平井祐治、足達 寿：一
般住民検診における内臓脂肪面積
測定の意味

22st European meeting on hypertension and
cardiovascular prevention, London,
England; April 26-29, 2012

Enomoto M, Adachi H, Hirai Y, Fukami A,
Otsuka M, Kumagai E, Esaki E, Yoshikawa K,
Ogata K, Tsukagawa E, Kasahara A, Yokoi K,
Ohbu-Murayama K, Ohbuchi A, Yoshimura A,
Imaizumi T. A new measurement system of
visceral fat area by bioelectrical
impedance analysis in a general
population.

22st European meeting on hypertension and
cardiovascular prevention, London,
England; April 26-29, 2012

Yoshimura A, Adachi H, Hirai Y, Enomoto M,
Fukami A, Yoshikawa K, Otsuka M, Kumagai
E, Esaki E, Ogata K, Kasahara A, Yokoi K,
Ohbu-Murayama K, Ohbuchi A, Miyamoto T,
Imaizumi T: Serum uric acid is strongly
associated with the left ventricular mass
index in a general population.

22st European meeting on hypertension and
cardiovascular prevention, London,
England; April 26-29, 2012

Obuchi A, Adachi H, Hirai Y,
Enomoto M, Fukami A, Yoshikawa
K, Otsuka M, Kumagai E, Esaki
E, Tsukagawa E, Yokoi K, Og
ata K, Kasahara A, Ohbu-Muraya
ma K, Imaizumi T: Plasma fetui
n-A levels is associated with
insulin resistance in a genera
l population.

第4回福岡県医学会総会(2012月1
月29日；福岡)

榎本美佳、足達 寿、平井祐治、今
泉 勉：一般住民検診における内臓
脂肪測定の意味

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

榎本 美佳 (ENOMOTO, Mika)
久留米大学・医学部・助教
研究者番号：10360281

(2) 研究分担者

なし ()

研究者番号：

(3) 連携研究者

なし ()

研究者番号：