

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 7 月 30 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24653194

研究課題名(和文) 高齢期の認知、感情に与える遺伝と環境の交互作用の検証

研究課題名(英文) The Influence of Gene and Environmental Interactions on Cognitive and Emotional Status in Older Adults

研究代表者

権藤 恭之 (Gondo, Yasuyuki)

大阪大学・人間科学研究科・准教授

研究者番号：40250196

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、高齢者の認知機能と感情に影響を与える、遺伝と環境の交互作用を検証することを目的とした。環境要因は、児童期の学業成績の自己評価、中高年期の仕事(仕事の内容、仕事のストレス)に注目し、それらの要因を定量的に評価する方法の開発を進めた。遺伝要因に関しては認知や精神的健康との関連が報告されている6つの遺伝子に関してSNP解析を進めた。アウトカムを認知機能として、環境要因と各遺伝子との関連を検討し結果、認知機能と児童期の学業成績の自己評価、仕事の複雑性の間には、明確な関連が認められた。しかし、環境と遺伝子の交互作用は存在する可能性が示唆されたが、統計的には、有意な結果は得ることが出来なかった。

研究成果の概要(英文)：This study was designed to evaluate the influence of gene-environment interactions on the cognitive function or emotional state in older adults. Parallel studies for the development of measurement systems of environmental condition and gene typing were performed. Original methods to evaluate school achievement in childhood, job experience (complexity and stress) in midlife were developed. SNP typing for 6 candidate genes were also performed. A series of analyses to test the interaction of job complexity in midlife and each gene polymorphism on cognition were performed. Although the results showed a possibility of gene and environmental interaction in some genes (e.g., Klotho), the statistical power was too small to fully support this hypothesis. These results indicate that a more deliberate choice of control variables such as the medical condition is needed to clarify gene-environment interactions in a complex human life context.

研究分野：社会科学

科研費の分科・細目：心理学・臨床心理学

キーワード：環境 遺伝 認知機能 感情 高齢期

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

### 1. 研究開始当初の背景

発達や加齢にしたがって生じる個体差に対する、遺伝と環境の交互作用は、古くから想定されてきたが、双子研究を除きそれらの関係を検討する方法は存在しなかった。近年の遺伝子研究の進展に伴って、アポリポタンパク E (APOE) やセロトントランスポータ (5HTT) 遺伝子が認知機能や精神的健康に影響することが明らかになってきた。一方、環境要因に関しても、長期縦断研究の知見から教育歴だけでなく、中年期の生活環境である職業経験の内容や、高齢期の生活環境である余暇活動や社会的サポート状況といった様々な要因が高齢期の認知機能や精神的健康に影響することが指摘されている(権藤・石岡, 2010)。認知機能や精神的健康に与える遺伝および環境要因に関する知見は個別に検討され多くの知見を積み上げているが高齢期を対象に遺伝と環境の交互作用を検証した研究はほとんど行われていないのが現状である。

### 2. 研究の目的

認知機能の低下および認知症の発症、うつ気分の亢進、うつ病の発症は高齢期における心理面の最大の脅威である。本研究は、高齢者の認知機能および感情状態をターゲットに、これまで個別に検討されてきた環境要因と遺伝要因を同時に評価し、要因間の交互作用を検証することを目的とする。もし明確な結果を得ることが出来れば、臨床場面において個人の生活歴と遺伝子多型に応じたより効果的な介入手法のプログラムの開発、もしくは、環境要因の重要性を強調した高齢期の健康維持のための、啓発プログラムの開発につながると思われる。

### 3. 研究の方法

研究は、環境要因の定量化と分析対象遺伝子の選定の2側面を並行して進めた。環境要因の定量化に関しては、児童期の学業成績の自己評価、中高年期の仕事(仕事の内容、仕事のストレス)に注目しそれらの要因を定量的に評価する方法の開発を行った。

#### 環境要因の定量化

中高年期の仕事は、日本に状況に合わせた仕事の複雑性を評価する方法を開発した。仕事の複雑性は、仕事において労働者がどれほど複雑な判断が必要とされるかを表す指標であり、情報処理、対人関係、モノの操作に関する3つの業務ごとに複雑性が評定される。アメリカ労働省では、約1万2千種類の職業に対して、これら3つの業務に7から9段階で複雑性得点を割り振っている。この複雑性得点を用いることで、仕事内容が異なる職業間でも複雑性を比較することが可能となる。しかし、実際は同じ職業であっても仕事内容や仕事を行う上で必要であった技能は個人によって異なる可能性がある。そこで、職種によって割り当てられた評価に加えて、複雑

性レベルをインタビューによって評価する方法、さらに業務上必要な知識や技能を測定する指標の3つを用いて仕事の複雑性を包括的に評価する方法を開発した。

仕事のストレスは、仕事のコントロール可能性を中心概念とした要求度-コントロールモデルに基づいて評価する方法が一般的であるが、本研究では、精神的、身体的に疲労しやすい労働環境であったかなども加味して評価する方法を開発した。具体的には、仕事おけるコントローラビリティなどの心理的負荷に加えて、長時間勤務や夜勤の多さ等の身体的負荷に関する内容等多面的に仕事のストレスを評価する方法をとった。

#### 分析対象遺伝子の選定

これまで、様々な研究で様々な遺伝子と高齢期の認知、精神的健康との関連が報告されている。本研究ではそれらの中から遺伝要因に関してはアポリポタンパク E (APOE)、脳由来神経栄養因子 BDNF (Brain-derived neurotrophic factor)、セロトントランスポータ 5HTTLPR、Klotho 遺伝子、G タンパク質調節因子 regulator of G protein signaling (RGS)、ADARB2 等の、認知や精神的健康との関連が報告されている遺伝子に関して SNP 解析を進めている。本報告では、老化制御に関わる、Kloto 遺伝子に関して報告する。なお、Kloto 遺伝子多型は Deary ら (2005) で高齢女性のみで認知機能と関係することが報告されている。しかしその後、認知機能と関連する報告はほとんど見られない。他の研究での報告が見られないのは、Kloto 遺伝子が他の遺伝子よりも生活環境要因の影響を受けやすいため、環境要因を想定しない単純なモデルでは、遺伝子の効果を検出しにくいのではないかと考えられる。その意味からも遺伝と環境の交互作用を検証するには最も適しているのではないかと考えた。

#### 分析対象データ

分析対象としたデータは、地域高齢者を対象に行った多面的な疫学的調査である SONIC (Septuagenarian, Octogenarian, Nonagenarian Investigation With Centenarian) 研究の参加者を対象とした。高齢者を対象にした研究の多くは、幅広い年齢の高齢者を対象にデータを収集する (Age-heterogeneous) 横断的デザインでデータが収集されることが多い。しかし、このデザインは個人差の要因を純粋に取り出すことが出来ないために、遺伝と環境の交互作用を検討するには向いていない。そこで、SONIC 研究では、対象者の年齢幅を狭い年齢 (3歳) に限定したデザインに基づき 70歳、80歳、90歳の年齢集団を対象に収集するデザイン (Sequential Age-homogenous cross sectional design; Hoffer, 2001) を採用している。結果として年齢の要因を調整する必

要がなく、年齢群別に遺伝要因と環境要因の個人差のみを検討できる。本報告では、70歳群の結果のみを報告する。

#### 4. 研究成果

研究成果は、2つに分かれる。まず第1は、環境要因を評価する指標の開発が仕事のストレスの評価を除いて完了したことである。本報告書では現在分析可能な児童期の学校の成績および仕事の複雑性評価に関して70歳高齢者における結果を報告する。Table 1.には、認知機能を代表する尺度として多面的認知機能評価尺度であるMOCAを従属変数とし、児童期の国語と数学の成績および仕事の複雑性を教育歴を調整した上で分析したものである。Table 1.に示されるように、男性における国語の成績を除いて、いずれの要因も、有意に認知機能に影響していることがわかる。仕事においては、データの領域のみが有意であった。本報告には記載しないが、80歳群、90歳群においては、ヒトの領域の影響が見られた。この結果は、先行研究とも一致し、新しく作成した評価尺度が、環境要因を評価する変数として妥当性を持つことを示していた。

次に、SNPタイピングしたKlotho遺伝子(RS650439)と、認知機能の関連を検討した。このSNPは、TT、TA、AAの3つの方に分けられ、日本人の高血压患者ではT型を持っている場合に動脈硬化が進行していることが報告されている。この遺伝子をターゲットに、予備分析として、教育歴、仕事の複雑性を独立変数として、MOCAの得点を従属変数とした、分散分析を行った。その結果、遺伝子多型の主効果は確認されなかった。しかし性別で同様の分析を行ったところ、男性で教育歴が高い群において仕事の複雑性が低い場合に、遺伝子多型の影響が見られる傾向が観察されたが、統計的に有意には至らなかった。

Table 1. 多面的認知機能評価課題(MOCA-J)に対する、仕事の複雑性の影響

	男性	女性
分析対象者数	457	367
国語の成績	.08	.17**
数学の成績	.18**	.18**
教育歴	.19**	.18**
データ	.18***	.15**
ヒト		
モノ		
Adj. R <sup>2</sup>	.23	.23

分析対象者は最長職が10年以上

なお、女性では認知機能に対する教育歴の効果は見出すことが出来たが、遺伝子多型の影響は認められなかった。なお、本研究のために選定したその他の遺伝子においても、同様の

分析を行っているが、現在明確な結果は得られていない。

現在のところ、異なった分析モデルも用いて分析を行っているが、多くの遺伝子でアウトカム変数に対する直接の影響が弱いため、明確な環境要因の交互作用は検出されていない。しかし、一部環境要因を投入することで遺伝の説明率が上昇する傾向も見られる。

本研究では、遺伝子と生活要因の間の明確な交互作用は検出できなかったが、仕事の複雑性や児童期の学業成績など、環境要因を評価する尺度が完成した。今後、仕事のストレスおよび他の研究で開発中である、高齢期の余暇活動等の環境要因も同時に投入したモデルの検証および、研究計画段階では想定していなかったが、調査で用いられている、社会的サポート等の別の環境要因を追加し、研究期間終了後も引き続き分析を続ける予定である。

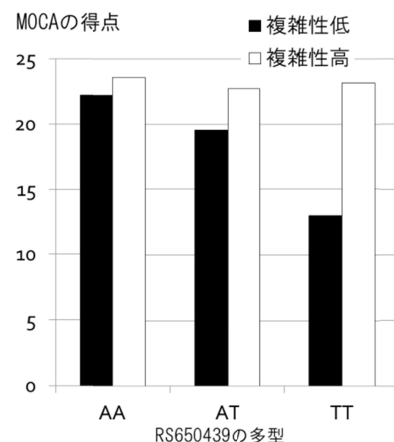


Fig. 1 高学歴群における遺伝子多型と仕事の複雑性の関係

#### 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 7件)

Benigni A, Orisio S, Noris M, Iatropoulos P, Castaldi D, Kamide K, Rakugi H, Arai Y, Todeschini M, Ogliari G, Imai E, Gondo Y, Hirose N, Mari D, Remuzzi G. Variations of the angiotensin II type 1 receptor gene are associated with extreme human longevity. *Age*, 査読有 35(3), 2013, pp. 993-1005.

Congrains A, Kamide K, Oguro R, Yasuda O, Miyata K, Yamamoto E, Kawai T, Kusunoki H, Yamamoto H, Takeya Y, Yamamoto K, Onishi M, Sugimoto K, Katsuya T, Awata N, Ikebe K, Gondo Y, Oike Y, Ohishi M, Rakugi H. Genetic variants at the 9p21 locus contribute

to atherosclerosis through modulation of ANRIL and CDKN2A/B. Atherosclerosis, 査読有, 220(2), 2012, pp.449-55.

権藤 恭之、学際研究による老年社会科学からの健康長寿へのアプローチ, 日本老年医学会雑誌, 査読無 51(1), 2014, pp.35-38,

権藤 恭之 パーソナリティと長寿に関する研究動向, 老年社会科学, 査読無, 35(3), 2013, pp.374-383,

Dai, T., Davey, A., Woodard, J. L., Miller, L. S., Gondo, Y., Kim, S.-H., & Poon, L. W. Sources of variation on the mini-mental state examination in a population-based sample of centenarians. Journal of the American Geriatrics Society, 61(8), 2013, pp.1369-76.

Davey, A., Dai, T., Woodard, J. L., Miller, L. S., Gondo, Y., Johnson, M. A., Poon, L. W. Profiles of cognitive functioning in a population-based sample of centenarians using factor mixture analysis. Experimental Aging Research, 39(2), (2013).pp.125-44.

山根 裕樹, 権藤 恭之, 蓮花 のぞみ, 石岡良子, メモの利用が高齢者の展望的記憶に及ぼす補償効果の検証と効果的なメモの検討, 応用老年学, 6(1), 2013, pp.50-58,

[学会発表](計 5件)

Ishioka Y, Gondo Y, Masui Y, Nakagawa T, Tatsuhiro Y, Ogawa M, Ikebe K, Kamide K, Takahashi R, & Arai Y. Complexity of work and late-life cognitive function. 20th International Association of Gerontology and Geriatrics World Congress of Gerontology and Geriatrics, Korea, June 25, 2013.

Ogawa M, Ishioka Y, Gondo Y, Kozono M, Masui Y, Nakagawa T, Tabuchi M, Tatsuhiro Y, Ikebe K, Kamide K, Arai Y, Ishizaki T, & Takahashi R. Does Type of Activities Matter? Age and Gender Differences in Leisure Activities Among Japanese Older Adults. 20th International Association of Gerontology and Geriatrics World Congress of Gerontology and Geriatrics, Korea, June, 2013.

Gondo Y, New successful aging model in the longevity society, International Association of Gerontology and Geriatrics World Congress of Gerontology and Geriatrics, Korea,

June, 2013.

小園麻里菜, 権藤恭之, 小川まどか, 石岡良子, 増井幸恵, 中川 威, 立平起子, 神出 計, 池邊一典, 新井康通, 高橋龍太郎. 高齢者の余暇活動と精神的健康の関連 SONIC 研究における 70 歳調査結果より . 第 55 回老年社会科学大会, 大阪, 6月5日, 2013.

石岡良子, 権藤恭之, 増井幸恵, 稲垣宏樹, 小川まどか, 中川 威, 立平起子, 神出 計, 池邊一典, 新井康通, 高橋龍太郎. 前期,後期高齢者の認知機能と仕事の複雑性との関連 SONIC 研究の結果より . 第 55 回老年社会科学大会, 大阪, 6月6日, 2013.

[図書](計 2件)

Gondo Y, Arai Y, Hirose N WILEY, Wellbeing: A complete reference guide, Volume IV, Wellbeing in Later life, 2014, 411.

Gondo Y, Masui Y, Inagaki H Hirose N, Psychology Press, Dementia and Memory 2014, 250.

[産業財産権]

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

権藤 恭之 (GONDO, Yasuyuki)

大阪大学・大学院人間科学研究科・准教授

研究者番号: 40250196

(2)研究分担者

神出 計 (KAMIDE, Kei)

大阪大学・大学院医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号: 80393239

(3)連携研究者

なし