

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 4 日現在

機関番号：82674

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2012～2013

課題番号：24890302

研究課題名(和文)アポリポタンパクE遺伝子多型が認知機能低下に及ぼす主効果及び交互作用効果について

研究課題名(英文)The effect of APOE4 allele on cognitive decline in a general population of older Japanese.

研究代表者

谷口 優 (TANIGUCHI, YU)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：40636578

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円、(間接経費) 690,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、追跡調査が完了した396名を分析対象者とした。追跡期間中にMMSE得点の2点以上低下を認知機能低下(以下CD)有りと定義し、ApoE遺伝子多型E4の有無との関連性を分析した結果、CD無し群に比べて有り群でE4有りの割合が高かったが、これらの間には有意差はみられなかった。ApoE遺伝子多型及び重要な要因を調整した後の歩行機能(最大歩行速度・歩幅)及び栄養関連バイオマーカー(RBC、Alb、HDL-C値)は、CDとの間で概ね線形の関連性がみられた。これらの結果から、ApoE遺伝子は近い将来のCDとは関連せず、歩行機能および栄養状態とCDとの関連に交絡する要因ではないことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：396 adults were reevaluated cognitive function during 1-year period, and cognitive decline was defined as decrease of two points or more on the Mini-Mental State Examination (MMSE) during follow-up. No significant difference was observed among APOE4 allele and cognitive decline. Gait function (maximum gait speed, step length) and nutritional biomarker (RBC, Alb, HDL-C) showed linear associations for cognitive decline after controlling for APOE4 allele and important confounders. Our findings indicate that APOE4 allele was not a risk marker of subsequent cognitive decline, and not a potential confounding variable between gait function or nutritional biomarker and cognitive decline.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：公衆衛生学・健康科学

キーワード：認知機能低下 アポリポタンパクE遺伝子多型 身体機能 栄養状態

1. 研究開始当初の背景

近年の認知症患者の増大は、公衆衛生上の重要な問題であり、発症予防に役立つ研究の蓄積が求められる。認知症は、不可逆性の神経変性疾患であることから、一次予防に有益なエビデンスを得るためには、発症の前駆段階にある認知機能低下 (Cognitive Decline: 以下、CD) に焦点を当て、そのリスク因子や防御因子を探る必要がある。申請者らは、これまでの我が国の地域在宅高齢者を対象とした観察型疫学研究により、歩行速度及び歩幅が重要な交絡因子を調整しても、後の CD (MMSE 得点 3 点以上の低下と定義) を予測することを明らかにした。また、申請者らは、血中の低栄養状態 (RBC、Alb、HDL-C 値) が CD のリスクマーカーであることを報告している。

一方で、ApoE 遺伝子多型は、認知症に対して強い関連を示すことが報告されている。先行研究によると、3/3 遺伝子型に対する 3/4 保有者では認知症発症リスクが 3.9 ~ 5.6 倍高くなり、3/4 保有者では 21.8 ~ 33.1 倍高くなることが報告されている。しかし、その前駆段階にある CD に対する関連性については不明確な点が多い。

2. 研究の目的

本研究は、申請者らがこれまで行ってきた研究を発展させ、(1) ApoE 遺伝子多型が CD を予測するのかどうかを明らかにする。(2) 同遺伝子多型が歩行機能および栄養状態と CD との関連に交絡するのかどうかを明らかにする。(3) 同遺伝子多型及び社会医学的変数の間で CD に対して最も予測力の強い因子を明らかにする。の 3 点を目的とした。

一方で、CD は長期的な神経変性プロセスの過程においてみられることから、その評価には中長期的な追跡を行うことが望ましい。そこで、本研究で得られた成果は今後追跡期間を延長し認知症に至るまでの長期的な変化について調査するための、ベースラインのデータセットとして活用した。

3. 研究の方法

本研究は、申請者が所属する東京都健康長寿医療センター研究所社会参加と地域保健研究チームが保有する調査フィールドの一つである群馬県の草津コホート研究の中の「にっこり健診」において実施した。同健診は、65 歳以上の高齢者を対象とし、基本健康診査に加えて身体・心理・社会的機能を調べる包括的な高齢者健診である。本研究では、同健診においてこれまでの調査項目に ApoE 遺伝子多型解析及び MoCa-J (MoCa-J は平成 24 年のみ) を追加してデータの収集を行った。各年度に実施した内容は、以下の通りである。

【平成 24 年度】これまでの調査項目は、基本的属性、身体計測、血圧測定、尿検査、血液検査、身体機能測定 (歩行機能、筋力、バランス能力)、認知機能測定 (MMSE)、心理社

会的健康度測定 (抑うつ度、高次生活機能評価)、口腔機能測定などであった。これらに加えて、ApoE 遺伝子に存在する多型を調べた。研究参加への同意が得られた対象者の全血を、健診会場にて 100 μ L を分注し、遺伝子多型解析に用いた。全血より Mag Extractor™ -Genome- (東洋紡績株式会社) を用いて総 DNA を抽出し、ApoE 遺伝子のアミノ酸置換を伴う多型 (Cys112Arg 及び Arg158Cys) について、TaqMan[®] SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems) を用いて解析した。また、追加した調査項目である認知機能検査は、軽度認知機能低下の検査方法である MoCa-J を使用した。MoCa-J は、多領域の認知機能 (注意機能、集中力、実行機能、記憶、言語、視空間認知、概念的思考、計算、見当識) について、約 10 分という短い時間で評価することができる。【平成 25 年度】平成 25 年度も前年度と同様に、これまでの調査項目に遺伝子多型解析を追加して追跡調査を行った。遺伝子多型解析は、平成 24 年度に調査に非参加または非同意であったものを対象とした。平成 24 年度調査に非参加で、平成 25 年度に新たに調査に参加したものについては、平成 25 年に同意を得た後、そのデータを今度の研究で追跡期間を延長する際のデータセットとして整備した。CD の評価には、MMSE を用いて平成 24 年から 25 年までの 1 年間の変化量を算出し、先行研究に基づいて MMSE 得点が 2 点以上低下した場合と定義した。データ解析は、(1) ²検定による ApoE 遺伝子多型と CD の有無との関連性の分析 (2) ロジスティック回帰分析 (強制投入法) を用いた、ApoE 遺伝子多型及び重要な交絡因子を共変量したときの歩行機能 (最大歩行速度、歩幅) 及び栄養状態 (RBC、Alb、HDL-C 値) と CD の有無との関連性の分析 (3) ロジスティック回帰分析 (変数減少法) を用いた、CD と最も強い関連性を持つ変数を抽出する分析を行った。全ての統計解析には、SPSS (version 20.0; SPSS, Inc, Chicago, IL) を使用した。

4. 研究成果

本研究期間中の参加者は、平成 24 年が 609 名 (女性 56.0%、平均年齢 74.3 歳) 平成 25 年が 608 名 (女性 58.2%、平均年齢 74.4 歳) であった。

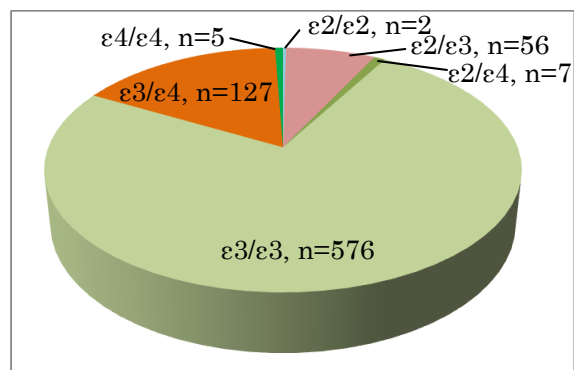


図 1. 本研究参加者の ApoE 遺伝子の分布

平成 24 年参加者と 25 年新規参加者の合計は 777 名であり、全血量が少なかった 4 名を除く 773 名のサンプルから総 DNA を抽出した。ApoE 遺伝子多型を調べた結果、2/2 が 2 名 (0.3%)、2/3 が 56 名 (7.2%)、2/4 が 7 名 (0.9%)、3/3 が 576 名 (74.5%)、3/4 が 127 名 (16.4%)、4/4 が 5 名 (0.6%) であった (図 1)。

平成 24 年及び平成 25 年の両年に調査が完了した 396 名を本研究の分析対象者とした。主要な調査項目の平成 24 年時点の平均値または割合は、年齢が 74.5±6.4 歳、女性が 59.4%、BMI が 23.2±3.4kg/m²、最大歩行速度が 2.0±0.4m/秒、最大歩行歩幅が 78.3±11.0cm、RBC が 450±42 万/μL、Alb 値が 4.2±0.2g/dL、HDL-C 値が 60.5±15.1mg/dL、既往歴 (高血圧、高脂血症、脳血管障害、心疾患、糖尿病、COPD、関節炎、骨粗鬆症、がん) の数が 1.4±1.2 個、MoCA-J (学歴補正) が 23.4±4.2 点、MMSE 得点が 28.4±2.3 点、GDS 短縮版が 3.1±3.0 点、老研式活動能力指標得点が 12.2±1.5 点、ApoE 遺伝子多型 4 有りが 18.9% であった。平成 25 年の MMSE の平均値は 28.3±2.1 点であり、平成 24 年から 1 年間の変化量の平均値は -0.1±1.9 点 (最小 -5、最大 8 点) であった。追跡期間中の CD (MMSE 得点が 2 点以上低下した場合) の該当者は 68 名 (17.1%) であった。

CD の有無と ApoE 遺伝子多型 4 の有無との関連性を分析した結果、CD 無し群に比べて有り群で 4 有りの割合が高かったが (17.7%vs25.0%)、これらの間には有意差はみられなかった (χ^2 値=1.96, P=0.16) (表 1)。

		CD 有	CD 無
ApoE 遺伝子多型	4 有	17 (25.0%)	58 (17.7%)
	4 無	51 (75.0%)	270 (82.3%)

表 1. CD の有無と ApoE 遺伝子多型 4 の有無との関連

歩行機能 (最大歩行速度・歩幅) 及び栄養関連バイオマーカー (RBC、Alb、HDL-C 値) をそれぞれ男女別に 3 分位に分類した。それぞれの基準値は、最大歩行速度が男性で ≤1.92、1.92-2.17、≥2.17、女性で ≤1.79、1.79-2.00、≥2.00 m/秒、最大歩行歩幅が男性で ≤80.8、80.8-87.7、≥87.7、女性で ≤69.6、69.6-78.3、≥78.3cm、RBC が男性で ≤455、455-486、≥486、女性で ≤420、420-452、≥452 万/μL、Alb 値が男性で ≤4.1、4.1-4.3、≥4.3、女性で ≤4.1、4.1-4.3、≥4.3 g/dL、HDL-C 値が男性で ≤48、48-60、≥60、女性で ≤54、54-68、≥68 mg/dL であった。これら 3 分位別の歩行機能または栄養関連バイオマーカーを独立変数、CD の有無を従属変数とし、年齢、性別、ApoE 遺伝子多型 4 の有無、教育年数 (13 年以上・未満) を調整した結果、最大歩行速度上位 3 分位に

対する下位及び中位 3 分位のオッズ比 (95% 信頼区間) は 1.51 (0.75-3.04) と 1.24 (0.63-2.43) であった。最大歩行歩幅では、上位 3 分位に対する下位及び中位 3 分位の CD 有りに対するオッズ比が 1.43 (0.75-2.86) と 1.01 (0.51-2.02) であった。RBC では、上位 3 分位に対する下位及び中位 3 分位の CD 有りに対するオッズ比は 1.29 (0.67-2.50) と 1.19 (0.61-2.32) であり、Alb 値では 1.47 (0.68-3.21) と 1.64 (0.76-3.51)、HDL-C 値では 0.66 (0.36-1.22) と 0.42 (0.21-1.01) であった。加えて、3 分位別の歩行機能または栄養関連バイオマーカーと ApoE 遺伝子多型 4 の有無の交互作用と CD との関連を分析したところ、有意な交互作用項はみられなかった。

CD に対する強い関連性を持つ変数を抽出するために、最大歩行速度、最大歩行歩幅、RBC、Alb、HDL-C 値を独立変数、年齢、性別、ApoE 遺伝子多型 4 の有無、教育年数 (13 年以上・未満) を調整変数としてロジスティック回帰分析 (変数減少法) を行った結果、最大歩行速度が抽出された (B=-0.47, SE=0.39, P=0.23)。

本研究では、歩行機能及び栄養関連バイオマーカーと CD との間で概ね線形の関連性がみられたが、有意な関連性はみられなかった。その理由は、本研究では、認知機能の追跡期間が 1 年間と短く、1 年後の認知機能の低下を予測するモデルでは歩行機能及び栄養関連バイオマーカーが CD に及ぼす影響が小さくなったことが考えられる。また、本研究で縦断的解析に用いたサンプルサイズは 396 名であり、このうち CD イベントの発生が 68 名と比較的少なかったことから、安定した解析ができなかった可能性が考えられる。以上の限界を考慮しても、本研究結果から、ApoE 遺伝子は近い将来の CD とは関連せず、歩行機能および栄養状態と CD との関連に交絡する要因ではないことが示唆された。また、ApoE 遺伝子多型の調査が完了した 773 名のうち、本縦断研究では 396 名のデータを使用した、残る 377 名の ApoE 遺伝子多型データは、今後追跡期間を延長して長期的な変化を研究するためのデータセットとして整備することができた。

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 2 件)

Yu Taniguchi, Shoji Shinkai, Mariko Nishi, Hiroshi Murayama, Yu Nofuji, Hiroto Yoshida, Yoshinori Fujiwara. Nutritional Biomarkers and Subsequent Cognitive Decline Among Community-Dwelling Older Japanese: A Prospective Study. The Journals of Gerontology Medical Science, in press.

Doi:10.1093/Gerona/glt286

清野諭、谷口優、吉田裕人、藤原佳典、
天野秀紀、深谷太郎、西真理子、村山洋史、
野藤悠、松尾恵理、干川なつみ、土屋由美
子、新開省二：群馬県草津町における介護
予防 10 年間の取り組みと地域高齢者の身
体、栄養、心理・社会機能の変化。日本公
衆衛生雑誌、印刷中

〔学会発表〕(計 6 件)

谷口優、西真理子、清野諭、藤原佳典、野
藤悠、天野秀紀、村山洋史、松尾恵理、横
山友里、新開省二：地域高齢者の健康余命
に関するコホート研究(1)歩行機能との
関連。第 56 回日本老年医学会学術集会、
福岡、2014.6.12-14

Yu Taniguchi、Shoji Shinkai、Yu Nofuji、
Mariko Nishi、Hiroshi Murayama、Hidenori
Amano、Satoshi Seino、Yuri Yokoyama。
A Prospective Study of Health-Related
Measures and Incidence of Frailty in a
General Population of Older Japanese。
67th Annual Scientific Meeting in The
Gerontological Society of America、
Washington,D.C.、2014.11.5-9

村山陽、高橋知也、村山幸子、二宮知康、竹
内瑠美、鈴木宏幸、野中久美子、谷口優、西
真理子、新開省二、藤原佳典。高齢者におけ
る「世代間のふれ合いにともなう感情尺
度」作成の試み-高齢者の心身の健康との関連に
焦点をあてて。第 56 回日本老年社会科学会 岐
阜、2014.6.7-8

谷口優、西真理子、藤原佳典、野藤悠、清
野諭、天野秀紀、村山洋史、横山友里、吉
田裕人、新開省二：地域在宅高齢者におけ
る 3 つの体力指標と要介護認定に関する前
向きコホート研究。第 24 回日本疫学会総会、
仙台、2014.1.23-25

谷口優、藤原佳典、西真理子、村山洋史、
野藤悠、清野諭、天野秀紀、新開省二：MMSE
により評価する認知機能の低下の程度と
要介護認定に関する前向きコホート研究。
第 8 回日本応用老年学会総会、札幌、
2013.11.9

Yu Taniguchi、Shoji Shinkai、Hiroto
Yoshida、Mariko Nishi、Hiroshi Murayama、
Yu Nofuji、Yoshinori Fujiwara、Hayato
Uchida。A Prospective Study of Gait
Performance and Cognitive Decline in a
General Population of Older Japanese。
66th Annual Scientific Meeting in The
Gerontological Society of America、New
Orleans、2013.11.20-24

〔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：無

6. 研究組織

(1) 研究代表者

谷口 優 (TANIGUCHI, Yu)
東京都健康長寿医療センター研究所・研究
員
研究者番号：40636578

(2) 研究分担者

無 ()

研究者番号：

(3) 連携研究者

無 ()

研究者番号：