

令和元年6月7日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H02644

研究課題名(和文) 久山町高齢者におけるMRIを基盤とした認知症・うつ病発症の前向きコホート研究

研究課題名(英文) Prospective cohort study for dementia and depression in the Hisayama elderly population based on brain MRI

研究代表者

二宮 利治 (Ninomiya, Toshiharu)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：30571765

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、久山町高齢住民における頭部MRIデータを用いて、脳形態変化に及ぼす危険因子を検討した。2017年度は、久山町の65歳以上の住民1,566人において頭部MRI検査を施行した。さらに、地域高齢住民における微小脳出血の有病率とその危険因子に関する研究成果を海外学術誌に報告した。2018年度は、アルブミン尿と大脳白質病変との関連を検討した。その結果、尿中アルブミン量の上昇に伴い、大脳白質病変の容積は有意に上昇した。さらに、血清グルコアルブミン値と脳容積の関係を検討し、血清グルコアルブミン値の上昇に伴い、脳容積、特に海馬容積が有意に低下した。今後、これらの成果を海外学術誌に報告予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

精度の高い久山町の前向きコホート研究の成績に頭部MRI検査による詳細な画像データを加えることにより、脳の形態学的変化が将来の認知機能低下及び認知症・うつ病の発症に及ぼす影響を明らかにするとともに、脳形態の縦断的变化に寄与する危険因子を同定する。この研究から得られる成果は、わが国の高齢者における認知症やうつ病の病態解明やその予防対策の確立に寄与し、引いては国民の保健・医療・福祉の向上につながることを期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigate the risk factors for the brain structural change by using brain MRI data in the Hisayama elderly population. In 2017, we completed the Brain MRI examination in the Hisayama residents aged 65 years or older. In addition, we have reported the prevalence of microbleeds and their risk factors in the English journal. In 2018, we estimated the association between albuminuria and white matter lesion. As a consequence, higher albuminuria level was significantly associated with greater volume of white matter lesion. Moreover, the investigation regarding the association between serum glycosylated albumin level and brain volume found the significant negative association between serum glycosylated albumin level and brain volume, especially hippocampal volumes. We will report these results in English journals.

研究分野：疫学研究

キーワード：認知症 うつ病 疫学研究 頭部MRI 危険因子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

わが国は4人に1人が高齢者という超高齢社会を迎え、急増する認知症が大きな医療・社会問題となっている。厚生労働省が実施した認知症の全国調査では、2012年時点での65歳以上における認知症の有病率は15%で、全国患者数は約462万人と推計された。その数は今後さらに増加し、2025年には約700万人に達すると見込まれている。また、近年認知症と鑑別が難しいとされる老年期うつ病も、高齢者の生活の質やADLを低下させる疾患として注目されている。わが国の高齢人口は2025年以降も増加し続けると予測されているため、認知症、うつ病など高齢者の高次機能に大きな影響を与える疾患の予防、治療、介護を含めた総合的な対策を講じることは喫緊の国民的課題となっている。

認知症とうつ病の診断は、臨床徴候や経過、検査所見などに基づいて行われるが、その中で画像検査の果たす役割は大きい。なかでも頭部MRI(magnetic resonance imaging)は、皮質下白室や脳室周囲の多発梗塞巣、脳の限局性病変に関する詳細なデータを得ることができる有用な検査である。認知症とうつ病の病態生理を明らかにする上で、脳の形態学的変化とこれら疾患との関係を検討する必要がある。深部白質又は脳室周囲病変が認知機能低下に関連すると報告されている。また、これらの脳皮質下虚血病変は記憶力の低下のみならず、語想起や注意力、情報処理能力、遂行機能などの前頭葉機能の障害と関連することが示唆されている。さらに、認知機能障害者の剖検脳を用いた病理学的所見によると、軽度認知機能障害を呈しているアルツハイマー病患者において海馬や嗅内野皮質の神経細胞数が低下しており、画像所見で判定した同部位の萎縮が認知機能低下に関連するとの報告がある。一方、老年期うつ病は深部白質の虚血に基づく脳血管障害に起因するという血管性うつ病仮説が提唱されており、頭部MRI検査における深部白質病変が老年期うつ病と関連することが報告されている。

このように、脳の形態学的変化と認知症及びうつ病との関連を検討した報告が散見されるが、地域住民を対象とした前向きコホート研究の成績は少ない。また、脳の形態学的変化は、疾患が顕性化する以前に生じるため、脳形態の縦断的变化に寄与する危険因子を同定することは、脳の形態学的変化を抑制し、将来の認知症とうつ病の発症を予防する上で重要である。福岡県久山町では50年以上前から地域住民を対象とした疫学研究(久山町研究)を実施している。この研究では、2012-2013年度に久山町在住の高齢者1,906人において認知機能とうつ病のスクリーニング調査と頭部MRI検査による脳の形態学的評価を行い、その後も認知症とうつ病発症の追跡調査を継続した。本研究課題では、この追跡調査の成績を用いて脳形態学的変化と認知機能低下及び認知症・うつ病発症の関係を検討する。さらに、同町の高齢者を対象に頭部MRI検査を再度実施し、脳形態の縦断的变化に影響を及ぼす危険因子の探索を行う。この研究から得られる成果は、わが国の高齢者における認知症やうつ病の病態解明やその予防対策の確立に寄与し、引いては国民の保健・医療・福祉の向上につながることを期待される。

2. 研究の目的

本研究では、2017年に福岡県久山町の65歳以上の高齢住民において認知機能とうつ病のスクリーニング調査と頭部MRI検査を施行し、これらの調査成績を用いて脳形態学的変化と認知機能低下及び認知症・うつ病発症の関係を検討する。さらに、脳形態の縦断的变化に影響を及ぼす危険因子の探索を行う。

3. 研究の方法

【対象】65歳以上の久山町全住民約2,100名。

【評価項目】

以下の評価項目について追跡調査を行う。

脳形態の縦断的变化

- 脳萎縮の程度、海馬や嗅内皮質などの脳局所形態の縦断的变化
- 深部白質病変、無症候性脳梗塞、無症候性微小脳出血、未破裂脳動脈瘤の

新規発生

認知機能変化

認知症(アルツハイマー病、血管性認知症など病型診断を含む)発症

うつ病発症

全死亡及び死因別死亡

【一般調査項目】

問診（既往歴、家族歴、服薬調査を含む） 血圧測定、心電図、胸写、眼底、検尿、身体計測（身長、体重、皮脂厚比、腹囲/腰囲比） 血計、血液生化学、検尿所見、体脂肪、血清インスリン、ヘモグロビン A1c、75g 経口糖負荷試験、食事性因子（栄養調査） 身体活動度を調べる。さらに、健診時の血清と尿を-80℃で長期凍結保存する。

【脳の形態学的評価方法】

参加者全員に対して磁束密度1.5Teslaの頭部MRI及びMRA検査を施行する。調査場所は、久山町の健康管理センターであるヘルスCheck & Careセンターで行う。MRI撮影機器は、機器を搭載したMRI検診車を調査期間中レンタルし、Check & Careセンターに常設する。撮影はあらかじめ予約した日時に1日10-15名ずつ連日行う。画像の撮影は検査技師が行い、読影は脳卒中の専門医（北園・秦の研究グループ）が行う。病変の評価は、診断の偏りを避けるために2名の研究者がそれぞれ独立して行う。

【認知機能、気分障害の調査方法】

参加者全員に対して質問紙を用いた認知機能とうつ病に関する面接調査（一次調査）を施行する。調査は、MRI撮影前に上述のCheck & Careセンターで行う。面接調査はトレーニングを受けた医師・保健師・看護師・心理士が実施する。

（調査項目）

認知機能、気分障害、ADL、学歴、社会経済的情報（職業・婚姻状況・家族状況・同居の有無・交流頻度・居住環境）、既往歴、家族歴、服薬状況、睡眠状況

一次調査において認知症及びうつ病が疑われる者については、専門医（神庭・小原の研究グループ）による二次調査により確定診断を行う。

【認知症の診断方法】

一次調査では、面接により長谷川式簡易知能評価スケール改訂版（HDS-R）、Mini-Mental State Examination（MMSE）、及びClinical Dementia Rating（CDR）を用いて認知機能低下者を抽出する。認知症が疑われる者に対しては二次調査を行い、本人の診察、家族・主治医との面接、臨床記録の調査などを通じて病歴、社会機能障害の程度、既往歴、家族歴、服薬状況を把握し、一次調査で施行した頭部MRI、DSM- R、及びCDRの成績も用いて認知症の有無、重症度、病型を評価する。

【うつ病の診断方法】

一次調査では、Geriatric Depression Scale（GDS）を用いてうつ症状のスクリーニングを行う。うつ病が疑われる者に対しては二次調査を実施し、本人の診察に加えてStructured Clinical Interview for DSM-（SCID-）及びMini-International Neuropsychiatric Interview(M.I.N.I.)によりうつ病の有無とその重症度を判定する。

【追跡調査】

前回の調査（平成24-25年度）と本研究課題での調査において頭部MRI検査を施行した高齢住民を対象に、以下のシステムを用いて認知症やうつ病の発症及び死亡の追跡調査を行う。

生活習慣病健診を毎年行い、認知症とうつ病の発症が疑われる者を抽出する。

健診未受診者、転出者についてはアンケートなどを用い認知症とうつ病の発症が疑われる者を抽出する。過去の高齢者の追跡調査において脱落例はない。

久山町研究の追跡ネットワーク（久山町研究グループ、地元開業医、久山町健康福祉課で構成）によって、認知症とうつ病の発症及び死亡情報を収集する。

認知症又はうつ病の発症の疑いのある例については、研究スタッフが往診し、病歴、理学的所見、臨床データを収集して診断を確定する。

全死亡例についても臨床情報を収集し、病理解剖の承諾を得る。解剖承諾例は九州大学医学研究院病理学教室で解剖し、死因及び脳を含めた臓器病変を検索する。

定期的に研究スタッフ会議を開催し、発症及び死因の最終診断を討議・決定する。

4．研究成果

2016年度は、2012-2013年の断面調査の成績を用いて、脳形態学的所見と臨床データ、認知症とうつ病との関係の検討を継続した。その結果、糖尿病が海馬萎縮の危険因子であることを明らかにし、Diabetes Care誌に掲載された。

2017年度は、久山町の65歳以上高齢住民2,193人（受診率94%）を対象に認知症、うつ病に関する調査を完了した。さらに、前述の対象者のうち1,566人において磁束密度1.5テスラの頭部MRI及びMRA検査を施行した。また、地域高齢住民における微小脳出血の有病率と危険因子に関する研究論文が、Neurology: Clinical Practice誌に受理された。

さらに、地域住民の未破裂脳動脈瘤に関する研究成果を第 26 回日本脳ドック学会総会(福岡市、2017 年 6 月 9 日)で報告した。

2018 年度は、アルブミン尿と大脳白質病変との関連を検討した。その結果、尿中アルブミン/クレアチニン比の上昇に伴い、頭蓋内容積に占める大脳白質病変の容積比(多変量調整後)は有意に上昇した(傾向性 $p < 0.01$)。このように、アルブミン尿の増加は大脳白質病変の有意な危険因子であった。さらに、同頭部 MRI 検査データを用いて血清グルコアルブミン値と脳容積の関連を検討したところ、血清グルコアルブミン値の上昇に伴い、脳容積、特に海馬容積が有意に低下した(傾向性 $p < 0.05$)。一方、HbA1c 値と脳容積の間に明らかな関連を認めなかった。現在、これらの研究成果に関して原著論文を作成中である。

さらに、研究期間中に 2012 年から毎年収集してきた認知症、うつ病、死亡に関する追跡調査を継続し、追跡データの整備を行った。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 17 件)

1. Ohara T, Hata J, Tanaka M, Honda T, Yamakage H, Yoshida D, Inoue T, Hirakawa Y, Kusakabe T, Shibata M, Teraoka T, Kitazono T, Kanba S, Satoh-Asahara N, Ninomiya T. Serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2 as a biomarker for incident dementia: the Hisayama Study. *Ann Neurol*. 2019;85:47-58
2. Tanaka A, Hata J, Akamatsu N, Mukai N, Hirakawa Y, Yoshida D, Kishimoto H, Ohara T, Mizuno T, Tsuji S, Kitazono T, Ninomiya T. Prevalence of adult epilepsy in a general Japanese population: The Hisayama study. *Epilepsia Open* 2019;4:182-6
3. Tanaka M, Honda T, Yamakage H, Hata J, Yoshida D, Hirakawa Y, Shibata M, Inoue T, Kusakabe T, Satoh-Asahara N, Ninomiya T. A potential novel pathological implication of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cell 2 in insulin resistance in a general Japanese population: the Hisayama study. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;146:225-32
4. Furuta Y, Hata J, Mukai N, Hirakawa Y, Ago T, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Secular trends in the incidence, risk factors, and prognosis of transient ischemic attack in Japan: The Hisayama Study. *Atherosclerosis* 2018;273:84-90
5. Shibata M, Ohara T, Yoshida D, Hata J, Mukai N, Kawano H, Kanba S, Kitazono T, Ninomiya T. Association between the ratio of serum arachidonic acid to eicosapentaenoic acid and the presence of depressive symptoms in a general Japanese population: the Hisayama Study. *J Affect Disord* 2018;237:73-9
6. Ohara T, Honda T, Hata J, Yoshida D, Mukai N, Hirakawa Y, Shibata M, Kishimoto H, Kitazono T, Kanba S, Ninomiya T. Association between daily sleep duration and risk of dementia and mortality in a Japanese community. *J Am Geriatr Soc* 2018;66:1911-8
7. Yubi T, Hata J, Ohara T, Mukai N, Hirakawa Y, Yoshida D, Gotoh S, Hirabayashi N, Furuta Y, Ago T, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Prevalence of and risk factors for cerebral microbleeds in a general Japanese elderly community. *Neurol Clin Pract* 2018;8:223-31
8. Ohara T, Hata J, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Iwaki T, Kitazono T, Kanba S, Kiyohara Y, Ninomiya T. Trends in dementia prevalence, incidence, and survival rate in a Japanese community. *Neurology* 2017;88:1925-32
9. Ozawa M, Yoshida D, Hata J, Ohara T, Mukai N, Shibata M, Uchida K, Nagata M, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Dietary protein intake and stroke risk in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Stroke* 2017;48:1478-86
10. Mukai N, Ohara T, Hata J, Hirakawa Y, Yoshida D, Kishimoto H, Koga M, Nakamura U, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Alternative measures of hyperglycemia and risk of Alzheimer's disease in the community: the Hisayama Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:3002-10
11. Sakata S, Hata J, Fukuhara M, Yonemoto K, Mukai N, Yoshida D, Kishimoto H, Ohtsubo T, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. *Circ J* 2017;81:1647-53
12. Takae K, Hata J, Ohara T, Yoshida D, Shibata M, Mukai N, Hirakawa Y, Kishimoto

- H, Tsuruya K, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Albuminuria increases the risks for both Alzheimer disease and vascular dementia in communitydwelling Japanese elderly: the Hisayama Study. J Am Heart Assoc 2017;7:e006693
13. Hata J, Fukuhara M, Sakata S, Arima H, Hirakawa Y, Yonemoto K, Mukai N, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. White-coat and masked hypertension are associated with albuminuria in a general population: the Hisayama Study. Hypertens Res 2017;40:937-43
 14. Oishi E, Ohara T, Sakata S, Fukuhara M, Hata J, Yoshida D, Shibata M, Ohtsubo T, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Day-to-day blood pressure variability and risk of dementia in a general Japanese elderly population: the Hisayama Study. Circulation 2017;136:516-25
 15. Hata J, Mukai N, Nagata M, Ohara T, Yoshida D, Kishimoto H, Shibata M, Hirakawa Y, Endo M, Ago T, Kitazono T, Oike Y, Kiyohara Y, Ninomiya T. Serum angiopoietin-like protein 2 is a novel risk factor for cardiovascular disease in the community: the Hisayama Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2016;36:1686-91.
 16. Shibata M, Ninomiya T, Anno K, Kawata H, Iwaki R, Sawamoto R, Kubo C, Kiyohara Y, Sudo N, Hosoi M. Perceived inadequate care and excessive overprotection during childhood are associated with greater risk of sleep disturbance in adulthood: the Hisayama Study. BMC Psychiatry 2016;16:215
 17. Hirabayashi N, Hata J, Ohara T, Mukai N, Nagata M, Shibata M, Gotoh S, Furuta Y, Yamashita F, Yoshihara K, Kitazono T, Sudo N, Kiyohara Y, Ninomiya T. Association between diabetes and hippocampal atrophy in elderly Japanese: the Hisayama Study. Diabetes Care 2016;39:1543-9

〔学会発表〕(計 13 件)

1. 二宮利治. 食事と認知症の関係:久山町研究. 第 15 回日本口腔ケア学会総会・学術大会. 2018
2. 二宮利治. 血圧日間変動と認知症発症との関連:久山町研究. 第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2018
3. 二宮利治. 健康寿命延伸に必要な認知症予防対策. 第 54 回日本循環器病予防学会学術集会. 2018
4. 二宮利治. 血糖指標とアルツハイマー型認知症:久山町研究の成績より. 第 25 回日本未病システム学会学術総会. 2018
5. Ohara T, Kanba S, Masashi Tanaka M, Yamakage H, Iwaki T, Inoue T, Sato-Asahara N, Ninomiya T. Serum soluble TREM2 and risk of dementia: the Hisayama Study. 第 40 回日本生物学的精神医学会. 2018
6. 小原知之, 二宮利治. 認知症の危険因子・防御因子:久山町研究. 第 37 回日本認知症学会.2018
7. 二宮利治. 地域住民における糖尿病と脳疾患の関係:久山町研究. 第 52 回糖尿病学の進歩. 2017
8. 二宮利治. 血圧日間変動と認知症発症との関連:久山町研究. 第 40 回日本高血圧学会総会. 2017
9. 二宮利治. 地域住民の未破裂脳動脈瘤:久山町研究. 第 26 回日本脳ドック学会総会. 2017
10. Ninomiya T. Japanese perspectives on dietary patterns and dementia. IDF World Dairy Summit. 2017
11. Ninomiya T. Epidemiological burden of metabolic disorders in a Japanese community: the Hisayama Study. The 21th International Epidemiological Association (IEA) World Congress of Epidemiology (WCE2017). 2017
12. Hirabayashi N, Hata J, Ohara T, Mukai N, Nagata M, Shibata M, Goto Sh, Furuta Y, Yamashita F, Yoshihara K, Kitazono T, Sudo N, Kiyohara Y, Ninomiya T. Elevated 2-hour postload glucose levels and longer duration of diabetes are risk factors for hippocampal atrophy in elderly Japanese: the Hisayama Study. 第 76 回 米 国糖尿病学会議.2016
13. 由比智裕、秦淳、永田雅治、向井直子、平林直樹、吾郷哲朗、北園孝成、清原裕、二

〔図書〕(計0件)

〔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: <http://www.eph.med.kyushu-u.ac.jp/result/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 神庭 重信

ローマ字氏名: Shigenobu Kanba

所属研究機関名: 九州大学

部局名: 医学研究院

職名: 教授

研究者番号(8桁): 50195187

研究分担者氏名: 北園 孝成

ローマ字氏名: Takanari Kitazono

所属研究機関名: 九州大学

部局名: 医学研究院

職名: 教授

研究者番号(8桁): 70284487

研究分担者氏名: 秦 淳

ローマ字氏名: Jun Hata

所属研究機関名: 九州大学

部局名: 医学研究院

職名: 准教授

研究者番号(8桁): 00448432

研究分担者氏名: 小原 知之

ローマ字氏名: Tomoyuku Ohara

所属研究機関名: 九州大学

部局名: 医学研究院

職名: 助教

研究者番号(8桁): 20623630

研究分担者氏名: 吉田 大悟

ローマ字氏名: Daigo Yoshida

所属研究機関名: 九州大学

部局名: 医学研究院

職名: 助教

研究者番号(8桁): 10596828

(2) 研究協力者

該当なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。