

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H04077

研究課題名(和文) 長期コホート研究による細菌・ウイルス感染の認知症発症への関与の疫学的解明

研究課題名(英文) Epidemiological analyses for the impact of bacterial and virus infection to the occurrence of dementia by long-term cohort studies

研究代表者

磯 博康 (Iso, Hiroyasu)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：50223053

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,800,000円

研究成果の概要(和文)：長期的かつ大規模なコホート内症例・対照研究により、細菌・ウイルス感染と要介護認知症発症との関連を分析した結果、採血時40-64歳においてChlamydia pneumoniae (IgA)、Cytomegalovirusの抗体価と要介護認知症の発症リスクと間に正の関連傾向、Influenza virus (H3N2)の抗体価と同発症リスクとの負の関連傾向が見られた。認知症発症者において非発症者に比べInfluenza virus (H3N2)と他の細菌・ウイルス抗体との間により複雑なネットワークが認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知症発症に対する中枢・末梢神経系や循環器系に影響を及ぼす細菌・ウイルス感染の関与について、これまで欧米での横断研究や高齢者を対象とする短期・中期間での検討に限られていた。本研究の結果、中年期の住民を対象とした長期的コホート内症例・対照研究において、細菌・ウイルス感染の認知症発症への関与が示唆された。また、認知症発症に対して、各細菌・ウイルスが複合的に関与する可能性も示唆された。メカニズムに関しては基礎研究による追求が必要とされるが、超高齢化が進行するわが国において、本疫学研究の結果が認知症予防に関するエビデンスの一端と成り得る。

研究成果の概要(英文)：We examined the association between bacteria and virus infection and the development of disabling dementia with a long-term and large-scale nested case-control study. The higher titers of Chlamydia pneumoniae (IgA) and Cytomegalovirus antibodies tended to be associated with an increased risk of incident disabling dementia while the lower titer of Influenza virus (H3N2) antibody tended to be associated with the risk among persons aged 40-64. The network of influenza virus (H3N2) with other bacterium and virus was more complex in the dementia patients than in the controls.

研究分野：疫学

キーワード：細菌 ウイルス 感染 認知症 コホート研究

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

認知症患者は、世界で 4500 万人、日本で 500 万人 (2015 年現在) を超え、2016 年国民生活基礎調査によると、高齢者介護の原因の 18.0% と、脳卒中の 16.6% を超え第一位を占めるに至った。世界をリードする超高齢化が進行するわが国において、認知症予防に関するエビデンスの構築は、喫緊の研究課題である。

認知症発症に対する中枢・末梢神経系や循環器系に影響を及ぼす細菌・ウイルス感染の関与について、主として欧米の研究において、細菌・ウイルス感染 (不顕性感染が多い) の抗体価 (陽性) あるいは抗体価を重み付けした加算量 (感染負荷量) と認知機能低下、認知症の有病との関連が報告されている。しかしながら、その多くは横断研究である。コホート研究も、高齢者の短期・中期間 (平均追跡年数 1~8 年) の検討に限られている。

アルツハイマー病発症とは、*Chlamydomyces pneumoniae* (Stroke 2003)、*Cytomegalovirus* (J Infect Dis 2015)、*Herpes simplex, types 1* (Stroke 2003, PLoS One 2008)、*Hepatitis C virus* (PLoS One 2017) 血管性認知症発症との関連は、*Helicobacter pylori* (J Clin Neuroscience 2014) の関連が報告されており、一方でインフルエンザワクチン接種回数が多いほど認知症の発症リスクが低いことが報告されている (Medicine 2016)。

以上の様に、これまでの研究は細菌・ウイルス感染の認知症への関与を強く支持しているが、個々の研究の症例数は少なく、個別あるいは限られた細菌・ウイルスの検討に留まっており、細菌・ウイルス感染と認知症との関連を系統的に解析するには、大規模なコホート研究 (コホート内症例・対照研究) が必須である。

2. 研究の目的

長期的かつ大規模コホート内症例・対照研究により、地域集団における要介護認知症の発症に関して、中枢・末梢神経系や循環器系に影響を及ぼす細菌・ウイルス感染の関与を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 対象集団・コホート

[循環器疫学地域コホート研究 (CIRCS 研究: Circulatory Risk in Communities Study)]

秋田農村、茨城農村、大阪近郊の 40~79 歳住民約 1 万 2 千人のダイナミック・コホートであり、脳卒中、虚血性心疾患の発症を追跡している。そのうち、秋田については 1999 年以降、茨城については 1999~2005 年並びに 2009 年以降、大阪については、2006 年以降の認知症の発症が介護保険の認定書類に基づいて診断登録されている。

[多目的コホート研究 (JPHC 研究: Japan Public Health Center-based Cohort Study)]

国立がん研究センターが主宰し、申請者が運営委員・班員として参画している大規模コホート研究である。1989 年 (岩手県二戸、秋田県横手、長野県佐久、沖縄県中部の各保健所管内) の 40~59 歳住民約 5 万人 (コホート)、1992 年 (茨城県水戸、新潟県長岡、高知県中央東、長崎県上五島、沖縄県宮古の各保健所管内) の 40~69 歳住民約 6 万人 (コホート) を対象とし、がん、脳卒中、虚血性心疾患の発症・死亡を追跡している。また、秋田県横手、茨城県水戸、長野県佐久、沖縄県中部、高知県中央東の 5 地域で、CIRCS 研究と同様に認知症の発症登録を行っている。

(2) 要介護認知症の同定

介護保険の認定書類をもとに、要介護 1 以上かつ主治医意見書の「認知症高齢者の日常生活自立度」が a (日常生活に支障を来すような症状・行動や意志疎通の困難さが家庭外で見られても、誰かが注意すれば自立できる状態) 以上に新規判定された者を、要介護認知症の発症例とする。

本法による罹患情報の精度 (感度・特異度) を検証したところ、精神科専門医による要介護認知症判定を基準として、感度 73%、特異度 96% の精度を有し、疫学研究のアウトカム判定に充分堪え得ることが確認された。

(3) 対照症例の選定

[CIRCS 研究]

1984 年から 2005 年の間に循環器健診を受診し、血清が保存されている者を対象として、1 症例に対して地域、性、年齢 (± 1 歳まで、または完全一致) 健診受診年が一致する 2 対照を罹患密度法によりランダムに選定した。

[JPHC 研究]

コホート 参加者を対象に、1 症例に対して、地域、性、年齢が一致する 1 対照を選定した。

4 . 研究成果

[CIRCS 研究]

(1) 細菌・ウイルス抗体の測定

先行研究をもとに、下記に記した 9 種の細菌・ウイルスを抗体価測定の候補とした。

- ・ Chlamydomonas pneumoniae (IgA, IgG)
- ・ Epstein-Barr virus
- ・ Porphyromonas gingivalis
- ・ Herpes simplex types 1
- ・ Herpes simplex types 2
- ・ Mycoplasma pneumoniae
- ・ Cytomegalovirus
- ・ Human herpes virus 6
- ・ Influenza virus (H3N2)

上記の中で、感染者が非常に少ない、あるいは非常に多い細菌・ウイルスに関しては統計学的観点から認知症発症との関連性の検討が困難となることから、検討可能な細菌・ウイルスを決定するため、99 例 (認知症発症 33、非発症 66) を対象とした予備的検討を行った。その結果、Chlamydomonas pneumoniae (IgA)、Porphyromonas gingivalis、Herpes simplex types 2、Cytomegalovirus、Human herpes virus 6、Influenza virus (H3N2) の 6 種が選定された。

そこで、上記 6 種の細菌・ウイルスの抗体価測定を進め、解析を行った。解析は因果の逆転の可能性を減ずるため、採血時の年齢を 40 ~ 64 歳に絞った。解析対象数は、Chlamydomonas pneumoniae (IgA) で 696 例 (発症 232、非発症 464)、Porphyromonas gingivalis で 579 例 (発症 193、非発症 386)、Herpes simplex types 2 で 759 例 (発症 253、非発症 506)、Cytomegalovirus で 744 例 (発症 248、非発症 496)、Human herpes virus 6 で 681 例 (発症 227、非発症 454)、Influenza virus (H3N2) で 636 例 (発症 212、非発症 424) であった。

(2) 統計解析

非発症者の細菌・ウイルスの抗体価の分布から、3 群もしくは 4 群に区分し、それぞれの区分における要介護認知症発症のオッズ比 (95% 信頼区間) を条件付きロジスティック解析により算出した。そして、抗体価と発症オッズ比のトレンド検定を行った。調整変数として、高血圧の有無 (収縮期血圧 140mmHg 以上、拡張期血圧 90mmHg 以上、降圧剤服薬のいずれかに該当)、糖尿病の有無 (糖尿病の定義: 空腹時血糖値 126mg/dl 以上、随時血糖値 200mg/dl 以上、糖尿病治療中のいずれかに該当)、喫煙状況 (非喫煙、過去喫煙、現在喫煙)、飲酒状況 (非飲酒、過去飲酒、現在飲酒)、Body mass index (男女別 5 分位)、他の細菌・ウイルス抗体価を用いた。統計学的検定は両側検定で、有意水準を P 値 0.05 未満とした。

(3) 解析結果

各細菌・ウイルス抗体価と要介護認知症との関連

Chlamydomonas pneumoniae (IgA)

EIU (Enzyme Immunounits) 値に基づき 3 群 (EIU<8、8≤EIU≤12、EIU>12) に区分した。EIU<8 の群と比較して、8≤EIU≤12、EIU>12 の群で要介護認知症の発症リスクが高くなる傾向が見られた。EIU<8 の群を基準としたオッズ比は、8≤EIU≤12 の群で 1.16 (0.69-1.94)、EIU>12 の群で 1.36 (0.90-2.06)、P trend=0.14 であった。

Porphyromonas gingivalis

抗体価の四分位の 4 群 (Q1:25.1-491 U/ml、Q2:493.2-1337.1 U/ml、Q3:1338.5.-3293.3 U/ml、Q4:≥3336.0 U/ml) に区分した。解析の結果、要介護認知症発症との間に関連は認められなかった。Q1 を基準としたオッズ比は、Q2 で 0.74 (0.44-1.25)、Q3 で 0.52 (0.28-0.94)、Q4 で 0.87 (0.51-1.47)、P trend=0.41 であった。

Herpes simplex types 2

抗体価に基づき 4 群 (<4 倍、4 倍、8 倍、≥16 倍) に区分した。解析の結果、要介護認知症発症との関連は認められなかった。「<4 倍」の群を基準としたオッズ比は、「4 倍」の群で 0.78 (0.51-1.19)、「8 倍」の群で 0.88 (0.55-1.39)、「≥16 倍」の群で 1.04 (0.59-1.86)、P trend=0.91) であった。

Cytomegalovirus

抗体価に基づき4群(≤8倍、16倍、32倍、≥64倍)に区分した。解析の結果、要介護認知症発症との間に正の関連傾向が見られた。「≤8倍」の群を基準としたオッズ比は、「16倍」の群で1.65(0.98-2.76)、「32倍」の群で1.62(0.93-2.82)、「≥64倍」の群で1.77(1.01-3.08)、P trend=0.10であり、「≥64倍」の群でオッズ比が有意に高かった。

Human herpes virus 6

抗体価に基づき3群(<20倍、20倍、≥40倍)に区分した。解析の結果、要介護認知症発症との関連は認められなかった。「<20倍」の群を基準としたオッズ比は、「20倍」の群で1.10(0.70-1.72)、「≥40倍」の群で1.23(0.78-1.94)、P trend=0.37であった。

Influenza virus (H3N2)

抗体価に基づき4群(≤400、800、1600、≥3200)に区分した。解析の結果、要介護認知症発症と負の関連傾向が見られた。「<400」の群を基準としたオッズ比は、「800」の群で0.46(0.26-0.82)、「1600」の群で0.47(0.26-0.85)、「≥3200」の群で0.57(0.28-1.14)、P trend=0.14)であった。

各細菌・ウイルスの複合的な関連と認知症発症への影響

6種の細菌・ウイルス抗体の複合的な関連と認知症発症への影響をネットワーク・アナリシスにて評価した。その結果、認知症発症群ではInfluenza virus(H3N2)の周りにHuman herpes virus 6、Chlamydomphila pneumoniae (IgA)、Cytomegalovirus、Herpes simplex types 2、Porphyromonas gingivalisとのネットワークが形成された。一方で、非発症群ではInfluenza virus (H3N2)とhuman Herpes virus 6、Chlamydomphila pneumoniae (IgA)とHuman simplex type2の間にネットワークが形成された(図A-1・A-2)。

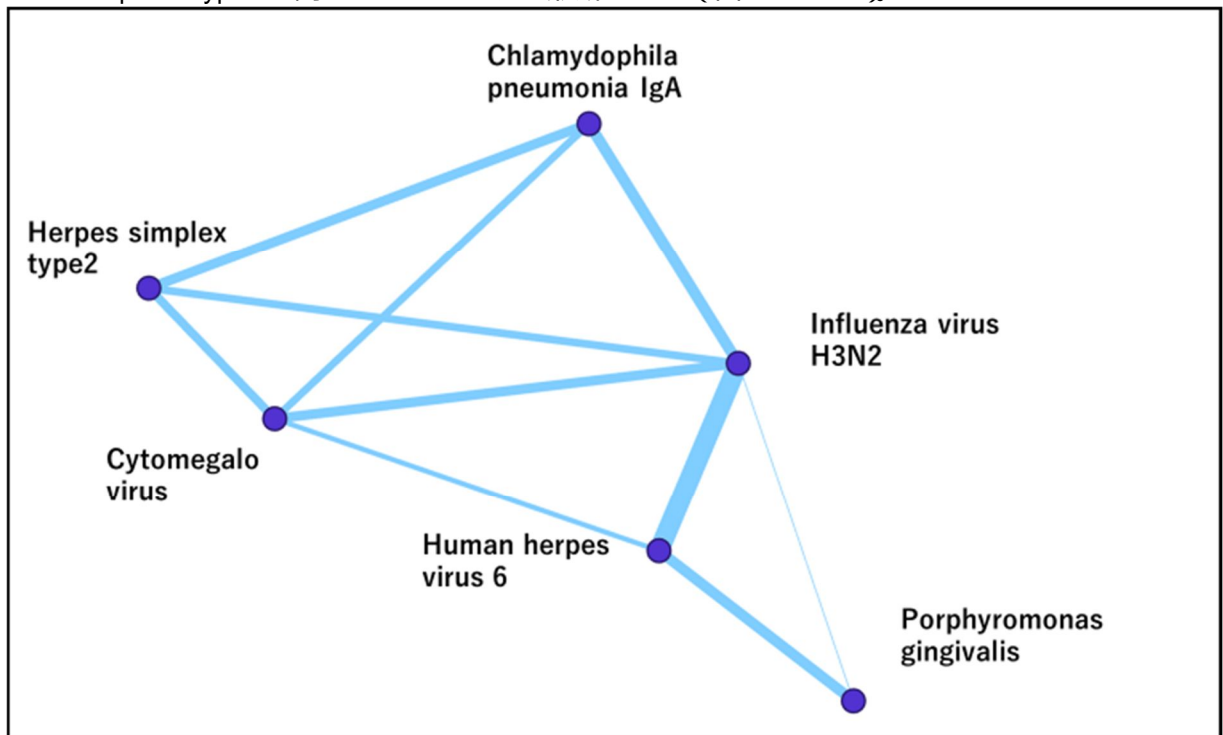


図 A-1：認知症発症者群でのネットワーク

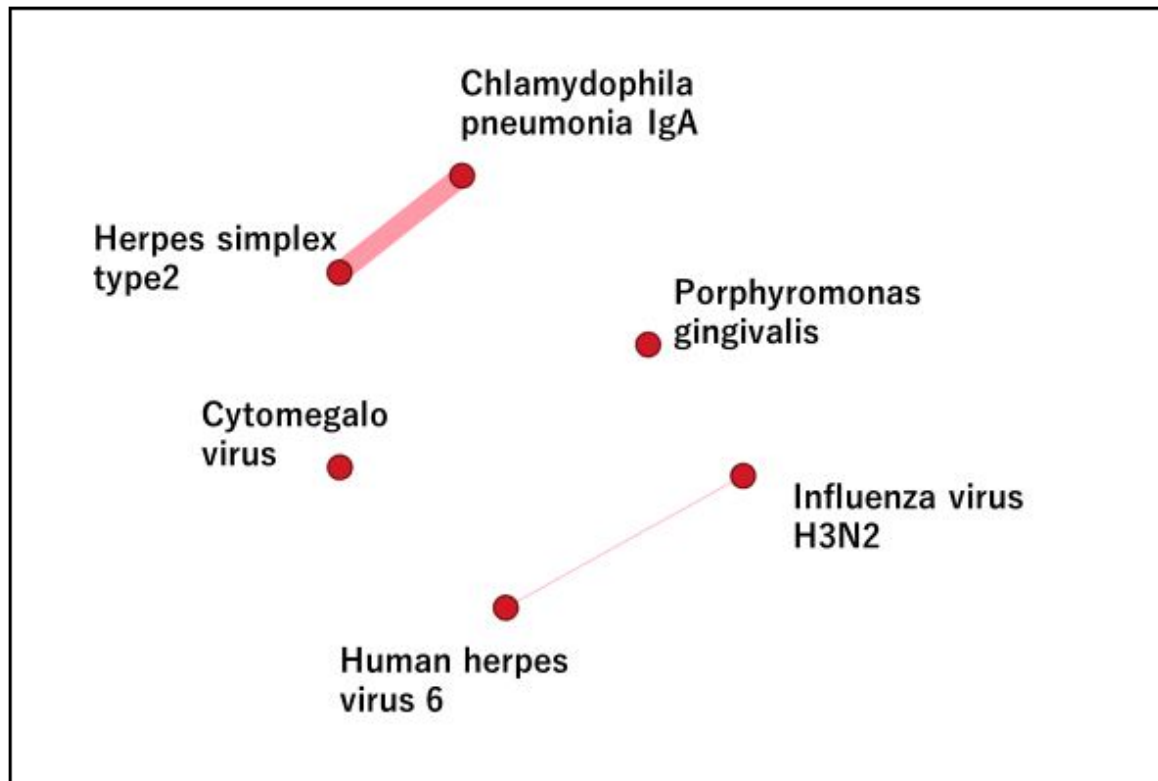


図 A-2：非発症群でのネットワーク

(注) 線は各細菌・ウイルス抗体の年齢性別調整後の相関関係が有意なものを示す。
線の太さは各細菌・ウイルス抗体の年齢性別調整後の相関関係の強さを示す。

(3) 結果のまとめと考察

6種の各細菌・ウイルス抗体価と要介護認知症の発症との関連を検討した結果、Chlamydia pneumoniae (IgA)、Cytomegalovirusの抗体価と要介護認知症発症との間に正の関連傾向、Influenza virus (H3N2)と要介護認知症発症との間に負の関連傾向が認められた。Chlamydia pneumoniae、Cytomegalovirusに関しては、過去の研究結果と合致する (Stroke 2003、J Infec Dis 2015)。Influenza virus(H3N2)に関しては、インフルエンザのワクチン接種回数と認知症発症との負の関連を示した過去の研究結果と符号する (Medicine 2016)。なぜなら、Influenza virus感染は繰り返すことが多く、Influenza virus感染による免疫反応の惹起は、ワクチン接種による免疫反応の惹起と類似すると考えられるからである。Influenza virus感染による免疫反応の惹起が、将来の認知症のリスク低下に関与する機序は不明であるが、Chlamydia pneumoniaeや、Cytomegalovirusの感染による神経組織障害が認知症の発症リスクを高める機序とは、別の機序の存在が示唆される。

ネットワーク・アナリシスより、認知症発症群ではInfluenza virus(H3N2)の周りにHuman herpes virus 6、Chlamydia pneumoniae (IgA)、Cytomegalovirus、Porphyromonas gingivalis、Herpes simplex types 2とのネットワークが形成されたことから、Influenza virusの感染は、その他の細菌・ウイルスへの感染に併存し、認知症発症に対して複合的に関与する可能性が示唆された。

[JPHC 研究]

(1) 細菌・ウイルス抗体の測定

JPHC 研究では、本研究開始以前に、コホートにおいてベースライン時の血液の提供のある対象者の、Hepatitis B virus、Hepatitis C virusおよびHelicobacter pylori抗体の測定を終えている。

(2) 解析結果、まとめ

JPHC 研究では、運営上の取り決めにより未刊行データの公表が認められていない。Helicobacter pylori、Hepatitis B virusおよびHepatitis C virusの抗体価と認知症発症との関連については、JPHC 研究グループの研究結果公表のルールに従い、今後、学術論文として報告する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	澤田 典絵 (Sawada Norie) (00446551)	国立研究開発法人国立がん研究センター・社会と健康研究センター・室長 (82606)	
研究分担者	桜井 直美 (駒田直美) (Sakurai Naomi) (10274979)	茨城県立医療大学・保健医療学部・教授 (22101)	
研究分担者	木山 昌彦 (Kiyama Masahiko) (10450925)	公益財団法人大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター (予防推進部・循環器病予防健診部・健康開発・その他部局等・その他) (84423)	
研究分担者	山岸 良匡 (Yamagishi Kazumasa) (20375504)	筑波大学・医学医療系・教授 (12102)	
研究分担者	奥野 良信 (Okuno Yoshinobu) (30112064)	大阪大学・微生物病研究所・招へい教員 (14401)	
研究分担者	安田 誠史 (Yasuda Nobufumi) (30240899)	高知大学・教育研究部医療学系連携医学部門・教授 (16401)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	本庄 かわり (Honjo Kaori) (60448032)	大阪医科薬科大学・医学部・教授 (34401)	
研究分担者	野田 愛（池田愛） (Noda Ai) (10616121)	順天堂大学・医学部・特任准教授 (32620)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関