科学研究費助成事業研究成果報告書



令和 元年 6月24日現在

機関番号: 35412

研究種目: 基盤研究(B)(一般)

研究期間: 2016~2018

課題番号: 16H05603

研究課題名(和文)介護予防:運動器機能の評価と唾液中神経栄養因子を指標とした効果的な介入戦略

研究課題名(英文)Care prevention: Evaluation of motor function and effective intervention strategy based on salivary neurotrophic factor

研究代表者

讃井 真理 (Sanai, Mari)

広島文化学園大学・看護学部・教授

研究者番号:20412330

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 12,900,000円

研究成果の学術的意義や社会的意義 高齢者特有の身体的退化現象を予防し,健康長寿の実現のための方法論の確立を目的とし,身体機能と認知機能 を同時に向上させるより効果的な介入プログラムの開発にむけ,新しい介入治療戦略の構築にチャレンジするも のであり,高齢者福祉支援行政に対する,基礎的資料の提供・提言に進みうる科学的エビデンスを構築する.実 現できれば,介護予防のみならず認知症の治療に画期的な貢献が期待され,活力ある高齢化社会の実現をもたら す包括的研究として意義が高い.加えて、本研究は,学生と教職員が一体となって,調査研究にあたる.より実 践的な教育・学修機会の場となるものであり,大学教育における価値は非常に高いものと期待される.

研究成果の概要(英文): We investigated how exercise effectively increased salivary brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels. Salivary BDNF levels decreased markedly with age but were higher in elderly individuals who exercised regularly, went out often, and had frequent social interactions. Salivary BDNF did not correlate with limb skeletal muscle mass index (SMI) but did correlate with motivation.

Salivary BDNF levels increased with mastication; the levels remained elevated for over 1 hour after mastication stopped. These findings provide a scientific basis for factors known to prevent dementia, such as moderate exercise, social activity, and chewing well. We are now aiming to validate the effects of playing wind instruments, harmonicas, and singing as well as of combinations of these with exercise and brain training on the dynamics of salivary BDNF.

研究分野: 高齢者看護学

キーワード: 高齢者 介護予防 BDNF IGF-1 エクササイズ

1.研究開始当初の背景

我が国では,急速な高齢化が進んでおり,要支援や要介護状態となる高齢者は増加の一途を辿っている.後期高齢者の多くは,フレイルという中間的な段階をへて徐々に要介護状態に陥る.フレイルとは高齢期に生理的予備能が少しずつ低下することで恒常性が失われていき,ストレスに対する脆弱性が亢進し生活機能障害や要介護状態に陥りやすい状態で,筋力の低下により動作の俊敏性が失われて転倒しやすくなる等の身体的問題のみならず,認知機能障害やうつ等の精神・心理的問題を含む.フレイルはしかるべき介入により再び健常な状態に戻るという可塑性が包含されており,食事や運動によるフレイルの予防が重要な課題としてクローズアップされている.

軽度認知障害(MCI)を有する高齢者は、認知機能だけでなく運動機能にも低下がみられ、認知症発症リスクを増加させる、特に、歩行能力の低下が認知症発症リスクを上昇させ、認知障害を有することにより転倒リスクは5倍になるとされている、申請者らは、認知機能の賦活を視野に入れた運動機能の強化を実施することで、より効果的な介入プログラムを構築できるとの発想のもと、唾液中に分泌される神経栄養因子である BDNF(脳由来神経栄養因子)、IGF-1(インスリン様成長因子)に焦点を当て、これらの分泌を高めるエクササイズの「質」と「量」および「組合せ」から、効果的な介入プログラムの開発が可能ではないかとの着想に至った。

BDNF は神経細胞の新生・生存・保護・成長や、神経間ネットワークの強化、記憶や学習・認知機能など高次脳機能発現において根幹的な役割を果たす重要な因子として注目されている.IGF-1 は神経系でニューロンの成長や生存、細胞興奮性の調節といった多様な神経保護作用を発現し、神経細胞の生存やその高次脳機能維持に不可欠な役割を果たす.加えて、筋骨格系では筋肉量増加、骨密度上昇作用が挙げられる.さらに、BDNF および IGF-1 は動物実験で加齢に伴う脳機能の低下や老化・神経変性疾患等の老年症候群への関わりも指摘されている.

BDNF や IGF-1 は唾液腺でも産生され、唾液中に分泌される、唾液中のこれら神経栄養因子は血中に移行し、血液脳関門を経て脳内に移行し活動する神経に取り込まれ作用することも明らかになってきた、唾液中のBDNFやIGF-1が高次脳機能に影響を及ぼすことは十分予測される.

本研究では,唾液中 BDNF と高齢者の生活背景と心理社会的側面を中心に関連を検討し,運動機能が低下している高齢者にも容易にでき,唾液 BDNF の分泌を効率よく高めることができる簡単なエクササイズについて探究した.

2.研究の目的

介護予防の実現を目的とし、地域高齢者の健康実態調査・意識調査より、高齢者の抱える健康課題の洗い出しと、健康長寿の実現を目指し、唾液中に分泌される神経栄養因子(BDNF, IGF-1)が「認知機能」、「身体機能」の向上をはかる「指標」となるとの独自の発想に立脚して、これら因子を効率的に増加させるエクササイズの「質」と「量」及び「それらの組合せ」から、科学的根拠に基づいた独自の介入プログラムを策定し、健康長寿実現への方法論の確立を目指して研究を展開する。本研究の目的は、健康寿命延伸に繋がるより効果的な活動を、唾液という苦痛を伴わない指標を用い、介護予防活動をより効率的に行うためのエビデンスを創出すること、また地域住民に健康自己管理の一つとして利用していただく高齢者カフェを展開し、エビデンスに基づいた活動プログラムを検証することである。

3.研究の方法

基礎的なデータ調査のため,地域高齢者の健康意識レベルと健康実態調査を行なった.大学を拠点とした"集団カフェ",虚弱な方の"個別カフェ"に加えて K 市の高齢者を主に対象として健康チェックを行う"出張型カフェ"や地域の行事に参加し,広い世代の健康チェックを行う"イベント型カフェ"を実施した.いずれのカフェにおいても教員だけでなく,看護学生や看護専門職が参画することで,人材育成の側面を持つカフェとしての展開を検討した.

- ・調査場所: K市6ヶ所(市街地マンション,斜面市街地,中山間地域,山歩習慣グループ,沿岸地域,斜面コミュニティサロン)居住地に訪問し,カフェ形式の実態調査及び健康相談を実施した.
- ・健康意識レベル調査:以下の項目についてアンケート調査を実施した. 属性:(年齢,性別,健康調査参加目的,参加回数), **身体的状態**:(罹患状況・症状・投薬治療の状況・睡眠状況・食事摂取状況・食事内容・咀嚼状況・態の状態・排泄状況・生活習慣の変動・風の罹患歴),

介護予防行動:(運動習慣の有無,運動の種類と頻度,運動継続期間・気を付けている日常生活行動・気を付けている食事品目), 社会的状態:(外出頻度・友人との交流状況), 心理的状態: (主観的幸福度スケール(VAS-H)・精神的健康パターン診断調査(心理的ストレスと身体的ストレスから成る SCL 尺度, QOL 尺度, メンタルヘルスパターン), 物忘れ感と程度, ICIS)

・地域高齢者健康実態調査:調査項目は 身長,体重,血圧,脈拍,身体組成:生体電気インピー タンス法(BIA 法)体成分分析装置(InBody, 株式会社インボディ・ジャパン)による体内水分量,体脂肪率,筋肉量,骨量の測定,骨密度(Aloka AOS-100SA),筋肉厚測定:(モバイル超音波画像ツリューション-US, Socionext),身体活動量の評価:活動量計(HJA-350IT active style Pro, OMRON)を用いた日常の活動量および歩数の測定,運動機能検査:Timed Up & Go 時間,2ステップ幅の調査,

身体バランス能力評価:(足底圧分析システム トゥルーフィート, Wellup), **認知機能評価**:(物忘れ相談プログラム, タッチエム(株式会社ヒューマン)), **HbA1c**(コバス b101, ロシュ・ダイアグノスティックス)看護師免許を持つ教員の支援下に自己採血を行う.薬剤師免許を持つ教員の管理下にランセットの使用並びに測定を行った. 自律神経&血管健康度測定 Max Pulse(Wellup)による**自律神経の均衡**

度とストレス検査・血管健康度検査, など調査の実施と分析を行った.

体格指数(BMI)および四肢骨格筋指数(SMI)は調査項目から算出した.

- ・分析:記述統計量を算出した.各指標間の関連は相関及びt検定で分析した.
- ・唾液中の BDNF 濃度の測定:安静時およびエクササイズ実施時,終了時に経時的に唾液を採取し,唾液中に含まれる BDNF 含量を測定する.

唾液採取:含嗽後に安静時混合唾液を Saliva Collection Aid (Salimetrics 社)を用いて protease 阻害剤 (Roch)を含む f_1 - f_2 に f_3 に f_4 に

本研究は広島文化学園大学大学院看護学研究科・看護学部の倫理委員会の承認を得て実施した、参加者には研究の主旨と同意を書面で確認した、開示すべき利益相反はない、

4. 研究結果

高齢者健康実態調査: カフェに参加した500名のうち,研究同意が得られ,調査項目に欠損値の少ない293名,平均年齢71.4±0.47(SE)歳(男性98名,女性195名)で,48.0%が身体症状を意識していた.体で気になることは筋力,体重,痛みであり,日ごろ食生活で気を付けていることは塩分,脂肪,カロリーの順で多かった.何らかの疾患や症状を持つ方が48%,運動習慣がある方は66.9%であった.運動習慣の内容はウォーキング・散歩,体操,水泳の順で多く,20種類という多様な活動を行っていた.運動の頻度は週に1~2回が一番多く,週に3回以上とほぼ毎日が同数であった.他者との交流状況も外出の頻度は買い物等で週3回以上が一番多かった.食事はほぼ全員が3食を規則的に摂取していた.排泄(排便)に満足していない人が15.7%いた.

平均睡眠時間は7.05±0.13 時間で睡眠状況への満足していない人は38.1%,夜間の覚醒する人は約半数であり,日中の眠気を感じていると回答した人は9.1%であった.睡眠薬を服用している人は14.0%であり,午睡している人が36.4%であった.精神的健康パターン診断検査では,74%がハツラツ型とゆうゆう型で良好な方が多かった.ふうふう型とへとへと型は25%であり,個々にあった活動を維持しながら精神的健康度を維持することへの支援の重要性が示唆された.

プレサルコペニアの指数である SMI は $6.53\pm0.01 {\rm kg/m^2}$ で,加齢に伴い減少を認め,大腿四頭筋厚及び握力に相関があった.高血圧,糖尿病のある者は,ない者より SMI が有意に高く,骨格筋関連疾患,心疾患,呼吸器系疾患についてもない者が高値であった.また SMI と骨密度の関係では SMI が高いと T スコアが高くなることを認めた.運動習慣がある者,外出頻度や他者との交流が多い者は比較的 SMI が標準を保っていた.更に,心理的ストレスが高い者は SMI が低い傾向にあり,SMI を維持・増強するためには,運動に加えて過度の心理的ストレスを軽減させることが重要であることが示唆された.

生活背景によっても SMI に特徴がみられた.山歩き習慣ありグループは SMI が他の地域よりも高い値を示し,中山間地域は市街地グループと SMI は同程度であるが,骨格筋量・タンパク質量が低値であった.SMI が基準より低値を示すものは34%であった.沿岸地域はサルコペニアの基準より下回る者が多かった.中山間地域は坂が多い立地による活動量の低下が示唆され,沿岸地域は,起伏の無い立地による活動強度の低下が示唆された.中山間地域へは活動量の増加を促すような支援を,運動グループ及び沿岸地域には活動強度を調整する支援の有効性が示唆された.

6ヶ月後健康実態調査 - 身体特性の変化:健康調査に参加した65歳以上の高齢者で,6ヶ月間隔の調査に継続して参加できた30名について,四肢及び体幹の筋肉量,物忘れ得点の変化と,物忘れの自覚による各身体的指標の差,さらに物忘れと四肢骨格筋・骨密度との関連を検討した.全筋肉量と物忘れ得点は6ヶ月間で有意な低下はなかった.部位別では下肢筋肉量には有意差はないが,上肢及び体幹筋肉量と骨密度は低下する傾向があった.物忘れの自覚がある者はないものに比べて各筋肉量及び握力が有意に低値であった.また6ヶ月でBMIが低下している者は体の重心移動と左右のバランス能力が低い傾向にあった.現在,下肢筋肉の低下であるサルコペニアを予防するための啓発活動は広く行われている.しかし,本研究結果からは上肢及び体幹の筋肉を増強するための活動を推進することも必要であることが示唆された.

唾液 BDNF と生活背景:高齢世代 78 名 (男性 42 名,女性 87 名;平均年齢 72.5 ± 6.2 歳),及び若者世代 21 名 (看護女子学生;平均年齢 20.6 ± 0.4 歳)の合計 150 名を対象に唾液中 BDNF 濃度を解析した.学生と高齢者の比較では,唾液中 BDNF 濃度は学生 (44.77 ± 7.56 ng/ml)に比し高齢者では加齢に伴い著しく減少し,若年者の数十分の一であった.唾液中 BDNF は脳の認知機能及び SMI 値と正の関連を認め,心理社会的ストレスとは負の関連を認めた.唾液中 BDNF は HbA1c と中程度の相関を認めている.唾液中 BDNFが"筋肉を鍛え","脳を育む"指標として介護予防に活用できることが示唆される.生活背景等による違いについては,山歩きクラブや

屋外での活動が多い民生委員では唾液中 BDNF 濃度が高く,マンション住民や丘陵地住民,沿岸地区住民は低濃度であった.マンションや丘陵地在住者には活動量が低い人も多い.運動量及び社会的活動といった刺激により BDNF の発現が促進される可能性が示唆された.

唾液中BDNFを効果的に増加させるエクササイズの検討: 唾液中BDNFを増加させ 脳内BDNFの適切な増加が,認知機能を含む高次脳機能の維持・改善につながるとの作業仮設のもと検証を行い,唾液中BDNF濃度は咀嚼運動(60回/分)により増加を認めた.咀嚼開始20分で約2倍に増加し,30分で2.5倍,咀嚼中止60分後にピーク(約3倍)となり,120分後には静止レベルに回復した.単位時間当たりの分泌量でも同様であった.タンパク質の分泌パターンとは明らかに異なっており,咀嚼運動により唾液腺でBDNFが持続的に産生・分泌されることが示唆された.認知症予防で有効とされる"適度な運動"や"社会活動","ものをよく噛んで食べる"等に科学的根拠を与えることができた.IGF-1に関しては,ELISAアッセイの特異性について問題があり,唾液サンプルの処理方法等について検証を行っているところである.

展望

本研究の対象は,健康意識が高く,自律的に積極的に生活を送っておられる方が多かった.し かし、現実の問題として今回の対象とは対極にある、イベント等に消極的な「社会的孤立」及び 「閉じこもり」高齢者の健康実態は不明な点が多く,介護予防をどうするかが喫緊の課題である. 運動による認知機能改善効果については様々な報告があるが,中強度及び高強度の運動が主流と なっている.しかし,現実問題として高齢者の運動機能は高くなく,過度な運動量の負荷がかえ って健康を損ねる可能性がある.更には,本研究でも示されたように,慢性的なストレス(長期 間のコルチゾール暴露)が BDNFや IGF-1 の産生を抑制する, 或いは認知機能を低下させるとの 報告も多い.近年,海馬の機能向上(記憶保持・想起)には子供や高齢者といった低体力者でも 気軽に取り組める低強度運動で充分であることを示す興味深い知見が報告された(Inoue et al.,2015). 咀嚼は誰にでもできるストレスフリーの低強度運動である. 咀嚼運動はリラックスや 記憶力が向上するとする研究成果もある.顎の動きが脳に伝わると脳の血流量が増し,記憶に関 わる海馬やストレスを判断する偏桃体,自律神経中枢の室傍核に影響がもたらされ,脳の発達や, 認知症で低下する嗜好や学習に関わる前頭前野の活性化に繋がるとされている.私たちの見出し た咀嚼運動による BDNF の分泌増加が認知機能改善の一翼を担う可能性がある.現在,"口を動 かす"ことが認知症予防につながるとの観点から吹奏楽器やハーモニカ演奏,歌唱等の低強度運 動の唾液 BDNF 動態について検証しており ,ポジティブな結果が得られつつある .さらに"運動" や"脳トレ"とこれらの併用から 独自のHBGエクササイズを提唱できるものと期待している.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計5件)

<u>讃井真理</u> 今坂鈴江 <u>風間栄子</u> <u>岡田京子</u> 他 12 名 (2019): 山間地域在住の高齢者との交流 における看護学生の世代性及び対人援助力への影響、看護学統合研究、20(2)、10-24.

河野保子 土肥敏博 讃井真理 他 10 名 (2018): 超高齢社会における高齢者・認知症者の健康 及び世代継承性・社会貢献活動に関する看護カフェモデルの構築 第 I 編-高齢者カフェの調査 報告-, 看護学統合研究, 19(2), p22-p28.

<u>河野保子</u> <u>土肥敏博</u> <u>讃井真理</u> 他 10 名 (2018): 超高齢社会における高齢者・認知症者の健康 及び世代継承性・社会貢献活動に関する看護カフェモデルの構築 第 II 編-認知症カフェ実態調 査報告-, 看護学統合研究,19(2), 14-32.

<u>土肥敏博</u> 讃井真理 他 6 名 (2018): 看護師さんも知っておきたい話題の薬 - 高齢者の睡眠障害と睡眠薬 - , 看護学統合研究, 20(2), 44-57.

[学会発表](計12件)

- 1) Morita K, Motoyama N, Sanai M 他 6名 (2018): Role of spinal LPCAT2, an inducible PAF synthesis enzyme on development and maintenance of painful peripheral neuropathy models in mice. The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology; WCP2018.
- 2) Motoyama N, <u>Morita K, Sanai M</u> 他 4 名 (2018): Secreted extracellular miRNA, let-7b-5p causes neuropathic pain via TLR7 in peripheral nerve injury. The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology; WCP2018.
- 3) 前信由美 <u>讃井真理</u> 他 5 名 (2018): ヘルスセルフモニタリングとしての「来んさいカフェ・呉」(1) カフェ参加者の身体的特性 , 第 38 回日本看護科学学会学術集会
- 4) 田村和恵 <u>讃井真理</u> 他 5 名 (2018): ヘルスセルフモニタリングとしての「来んさいカフェ・呉」(2) カフェ参加者の心理社会的特性 第 38 回日本看護科学学会学術集会
- 5) <u>讃井真理</u> 新川雅子 他 10 名 (2018): 介護予防:運動器機能の評価と唾液中神経栄養因子を 指標とした効果的な介入の検討, 第 8 回日本認知症予防学会 学術集会 (浦上賞受賞)
- 6) 新川雅子 <u>讃井真理</u> 他8名 (2019): 看護学生の対人援助力の構成概念:高齢者への健康調査 カフェ参加前後の比較,日本医学看護学教育学会第29回学術学会
- 7) 平光 修 <u>讃井真理</u> 他 8 名 (2019): 高齢者への健康調査カフェ参加による看護学生の対人援助力の変化,日本医学看護学教育学会第 29 回学術学会

- 8) 岡田京子 讃井真理 他 5 名 (2019): 山間地域高齢者との世代間交流前後の看護学生の対人 援助力と世代継承性の変化 - 学生の家族構成と高齢者との交流状況からの検討 - , 日本医学 看護学教育学会第29回学術学会
- 9) 平岡正史 讃井真理 他 5 名 (2019): 地域高齢者の四肢骨格筋指数 (SMI) と身体的症状と の関連 - 「来んさいカフェ・呉」参加者における実態 - , 第32回日本看護研究学会中国四国 地方会学術集会
- 10) Shinkawa M, Iwamoto Y, Hiraoka M, Maenobu Y, Tamura K, Hiramitsu O. (2019): Health Status of Elderly People Who Participated in the Self-Health Monitoring Cafe Conducted in the Super Aging Areas in Japan (1), 2019 ICN Congress and CNR.
- 11) Sanai M, Shinkawa M, Ishikawa T, Hiraoka M, Morita K, Dohi T. (2019): Health Status of Elderly People Who Participated in the Self-Health Monitoring Cafe Conducted in the Super Aging Areas in Japan (2), 2019 ICN Congress and CNR.

6. 研究組織

(1)研究代表者

研究代表者氏名: 讃井真理(Sanai Mari) 所属研究機関名:広島文化学園大学 部局名:看護学部 看護学研究科;教授 研究者番号: 20412330

(2)研究分担者

研究分担者氏名: 土肥敏博(Dohi Toshihiro) 所属研究機関名:広島文化学園大学 部局名:看護学部 看護学研究科:教授 研究者番号(00034182):

研究分担者氏名:森田克也(Morita Katsuya) 所属研究機関名:広島文化学園大学 部局名:看護学部 看護学研究科:教授 研究者番号: (10116684)

研究分担者氏名:山内京子(Yamauchi Kyoko) 所属研究機関名:広島文化学園大学 部局名:看護学部 看護学研究科:教授 研究者番号: (10299315)

研究分担者氏名:佐々木秀美(Sasaki Hidemi) 所属研究機関名:広島文化学園大学 部局名:看護学部 看護学研究科;教授 研究者番号: (10352006)

研究分担者氏名: 岡田 京子(Okada Kyoko) 所属研究機関名:広島文化学園大学 部局名:看護学部;講師 研究者番号: (90758111)

研究分担者氏名:石川孝則(Ishikawa Takanori) 所属研究機関名:広島文化学園大学 部局名:看護学部 看護学研究科:教授 研究者番号: (80461317)

研究分担者氏名: 風間栄子(Kazama Eiko) 所属研究機関名:広島文化学園大学 部局名:看護学部;講師 研究者番号:(20711237)

研究分担者氏名:山田晃子(Yamada Akiko) 所属研究機関名:広島文化学園大学 部局名:看護学部;講師 研究者番号: (20738174)

研究分担者氏名:藤原 隆(Fujiwara Takashi) 所属研究機関名:広島文化学園大学 部局名:看護学部 看護学研究科;教授 研究者番号: (30036496)

研究分担者氏名:林 君江(Hayashi Kimie) 所属研究機関名:広島文化学園大学 部局名:看護学部;講師 研究者番号: (30517800)

研究分担者氏名:加藤重子(Kato Shigeko) 所属研究機関名:広島文化学園大学 部局名:看護学部 看護学研究科:教授 研究者番号: (40412332)

研究分担者氏名: 佐藤敦子(Sato Atsuko) 所属研究機関名: 広島文化学園大学 部局名:看護学部 看護学研究科;准教授 研究者番号: (70711191)

研究分担者氏名:河野保子(Kawano Yasuko) 所属研究機関名:人間環境大学 部局名:松山看護学部;教授 研究者番号: (80020030)

研究分担者氏名: 今坂鈴江(Imasaka Suzue) 所属研究機関名:広島文化学園大学 部局名:看護学部:准教授 研究者番号: (70389089)

(3)研究協力者

研究協力者氏名:前信由美 ローマ字氏名: Maenobu Yumi 研究協力者氏名:田村和恵 ローマ字氏名: Tamura Kazue 研究協力者氏名:岩本由美 ローマ字氏名: Iwamoto Yumi 研究協力者氏名:新川雅子 ローマ字氏名: Shinkawa Masako 研究協力者氏名:平岡正史 ローマ字氏名: Hiraoka Masashi 研究協力者氏名:平光 修 ローマ字氏名: Hiramitsu Osamu 研究協力者氏名:上林聡子

ローマ字氏名: Uebayashi Akiko

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。