

平成21年 5月 8日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2005～2008

課題番号：17590530

研究課題名（和文）開発途上国のアルツハイマー病及び生活習慣病の現状とその発症メカニズムを解明する

研究課題名（英文） Research of Incidence and Risk Factor of Alzheimer's Disease and Life-Style Related Disease.

研究代表者 翠川 薫 (MIDORIKAWA KAORU)

三重大学・大学院医学系研究科・リサーチアソシエイト

研究者番号：20393366

研究成果の概要：

開発途上国ラオスの主要疾患は、インフルエンザ、赤痢、デング出血熱などの感染症が主で、生活習慣病はまだ上位ではない。しかし本研究により首都近郊では潜在的に糖尿病、高血圧等の生活習慣病が予想外に蔓延していることが明らかになった。急激に流入する外国資本や文化、生活様式の影響により、感染症と生活習慣病の2重のリスクに曝されているラオス国民の生活習慣病の増加の原因は、単に生活様式の変化だけではなく、遺伝子を含めた内在因子に関係している可能性が示唆され、今後の調査継続が重要と考えられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	1,500,000	0	1,500,000
2006年度	500,000	0	500,000
2007年度	500,000	150,000	650,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
総計	3,500,000	450,000	3,950,000

研究分野：衛生学・環境分子医学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：ラオス・東南アジア・生活習慣病・アルツハイマー・認知症・ApoE・有害金属

1. 研究開始当初の背景

我が国は男女ともに世界第一位の長寿国であるが、近年人口の高齢化と共に生活習慣病のリスクが高まってきている。死亡原因の約60%を占める悪性新生物、脳血管疾患、心疾患が生活習慣によるものとされており、高脂血症、糖尿病、高血圧、内臓肥満もまた食生活が大きく関わっていると考えられている。これらの疾患は、先進国が共通に抱える問題であり、その発症のメカニズムや根本的な治療法はまだ十分に確立されていない。中でも、看護する側、される側にとって深刻な社会問題にまで発展する老人性痴呆症、特に

アルツハイマー病はわが国で患者数100万人以上と推定されており、今後高齢化と共に益々その数が増加すると考えられている。このように、痴呆症を始めとする様々な生活習慣病は先進国では深刻な問題になっているが、発展途上国での現状を調査した研究は未だない。開発途上国であるタイ、ラオス、ベトナム、ミャンマー等の東南アジア諸国は、わが国と同様に米が主食の農耕民族である。経済援助により急速な発展を遂げているこれらの国の発病率と生活・栄養調査による分析から、先進国が抱える疾病の発症メカニズムを解明することを重要な課題と考えた。

2. 研究の目的

本研究では東南アジアの開発途上国の中でも特に開発が遅れていたラオスを主な調査対象国とし、戦前の日本と類似した国民生活を営む人々の健康状態および主要疾患を調査することにより、先進国で問題となっている様々な疾患の予防、発症要因を解明することを主な目的とした。比較対象として、同じ東南アジアで急速な発展を遂げているタイとの経済成長率と国民の健康状態、生活習慣病の実態を比較することにより、疾病の発症要因が単に生活習慣や食生活だけではなく、民族間の違いがないかを明らかにする。

3. 研究の方法

(1)ラオス国立公衆衛生院(NIOPH: National Institute of Public Health, Ministry of Health, Lao PDR)の所長である Bounngong Boupouha 教授をカウンターパートとして本研究をラオス政府に申請する。同国厚生省の Mahosot 病院(Chanpheng Thammavong 院長)、Center for Epidemiology and Laboratory (CLE:Sithat Insisiengmay 所長)との研究提携を確立する。人を対象にした疫学調査に関する現地の倫理委員会の許可を得る(承認済)。解析において日本国内においても倫理委員会の許可を得る(承認済)。

(2) 疫学データの収集

①研究対象国における死亡原因および疾病の医療統計調査を行う。
②現地病院の痴呆症の診断の現状を調査する。日本の聞き取りによる診断方法を導入する。この方法により診断を受けた患者のうちインフォームド・コンセントの得られた者より、研究協力者の現地医師が血液を採取する。また、患者の栄養調査も可能な限り行う。

(3) 現地調査

①対象国での都市部と農村部の住民を対象に国立マホソート病院の医師とスタッフとともに、生活・栄養調査を行う。体重、身長、BMI 等の身体調査および、食事調査を行う。血圧、血糖値の検査。運動量、労働時間、経済状態の調査等。
②調査対象者のうちインフォームド・コンセントの得られた者より、血液採取を行う。(血糖値測定を含む)

(4) 血液サンプルの分析。

①血糖値簡易測定キット: デキスター-Z2 (バイエル・メディカル社)で血糖値を現地で測定し潜在的な糖尿病患者のスクリーニングを行う。結果はすぐに被験者に還元する。
②ヘモグロビン A1c の測定を小型ヘモグロビン A1c 測定アナライザー (シーメンス社)

で、血糖値の高い被験者について行う。結果はすぐに被験者に還元し、医師のアドバイスを受ける。

③遺伝子解析によりアポE遺伝子多型を調べる。(mutector kit : TrimGen 社、日本遺伝子研究所、青葉ジェネティクス社 依頼)

4. 研究成果

開発途上国であるラオスは近年、経済発展が進む中で糖尿病、高血圧等の生活習慣病が増加する傾向にあることが、本研究の調査により明らかになった。

ラオスにおける疾病統計の基本調査を行ったところ、インフルエンザ、肺炎、下痢症、赤痢、デング出血熱、肺結核などの感染症が上位を占めており、先進国のように生活習慣病が上位を占めている事はなかった(図1)。また、一般住民の生活状態を把握するために、首都圏と農村部の学校でアンケート調査を行った。その結果、家族構成は、農村部は首都圏に比べて、兄弟数、同居家族数が多い傾向にあり、兄弟姉妹の数は3-4人が最も多かった。若者の身体状態については、BMIが農村部では痩せ型が多かった。日本では若い女性の痩せ型が増加しているため、女子については同年代と比較して大差がなかった(表1)。食生活については、主食はもち米で、副菜は魚、野菜のスープ、野菜のサラダなどから1-2品摂取と簡素な食事内容であり、脂質、たんぱく質の摂取量は少なかった。また、主食の米を日本の米と成分を比較したところ、もち米、うるち米ともに、栄養成分の大きな違いはなかった(図2)。

国立マホソート病院と協力し、アルツハイマー病を含む認知症患者についての調査を行ったところ、患者が病院に来る事は殆どなく、これまでに、精神科での受診は年間1-2人程度で、それらの患者についてはアルツハイマー病の診断はされていなかった。患者がいたとしても家族が抱えているために、病院での外来がないことから、村に入り健康調査を行い、潜在的な患者のスクリーニングを行った。

2007年に首都近郊の農村(パイロン村)、2008年に隣接する塩製造工場の従業員を抱える新興の村(コクサア村)の2箇所成人の健康調査を行った。パイロン村の規模は人口1558名、297世帯の農業を中心とした村落である。検診を受けた村人128名中30歳未満を解析対象からはずし、124名で解析を行った。コクサア村の規模は人口1393名249世帯で、農業と塩生産工場労働者が中心である(図3)。検診を受けた100名中30歳以上の98名で解析を行った。

認知症に関しては、60歳以上で、医師が認知症の疑いがあると判断した村人に、改良長谷川式簡易スケールにて診断を行ったとこ

ろ、76歳の1名が認知症の疑いがあった。また、インフォームド・コンセントにより同意を得た村人から、血液を採取しアルツハイマー病のリスクファクターであるApoEの遺伝子解析を行った。その結果、危険因子であるE4/E4遺伝子を持つ割合が健常人において0.9%と、日本人の1%とほぼ同じ頻度であることがわかった(表2)。前述の認知症の疑いのある76歳女性は、E3/E3であった。

一方、生活習慣病の実態に関しては、両村ともBMI 25以上の肥満が30%以上いた。また高血圧が約7%、糖尿病が強く疑われる人が農村男性で10%以上いた(表3-1.3-2)。塩工場を抱えるコクサア村では、特にメタボリックシンドローム診断に照らし合わせると高血圧が住民の50%近くにのぼり、地下水から塩を精製していることから、飲料水などの影響がないか、今後生活水の調査から原因を調べる必要がある(表4)。

住民の生活衛生面における調査で、パイロン村の井戸水をこれまで長期に渡って調査した結果、特定のエリアから砒素が検出され、井戸水使用の住民の毛髪からも砒素が検出された。また、パイロン、コクサアの両村で無作為に同意を得た住民から採取した毛髪から、カドミウム、水銀、鉛、アルミニウムなどの有害金属が日本人の2倍以上の量で検出された(表5)。パイロン村の井戸水からは、砒素以外のこれらの有害金属の基準値を超える値の検出はなく、食品等からの摂取が考えられる。カドミウムなどの有害金属は発がん性も高く、アルミニウムはアルツハイマーの危険因子でもあり、生活習慣病の蔓延と合わせて2重のリスクに曝されている事が明らかになった。今後両村での、有害金属汚染源を特定し、長期暴露による健康被害の影響も視野に入れ調査を続けていく事が課題である。

首都圏におけるラオ人の健康調査に加えて、南部アタプー県サンサイ地区の少数民族における健康調査も同様に行った。少数民族は過去に被差別民族であったために、生活水準はラオ族に比べ低く、衛生環境も整っていない地域に居住し、マラリアの罹患率も高い。体格も小さく男性の平均身長は約150cm、女性で約146cm、BMI 18以下の痩せ型が約25%であった。調査は、アラク族、タリアン族の2種族が合併した村で行った。インフォームド・コンセントにより同意を得た村人から、血液を採取しアルツハイマー病のリスクファクターであるApoEの遺伝子解析を行った。その結果、危険因子であるE4/E4遺伝子を持つ割合が健常人においてアラク族14.9%、タリアン族2.2%と、ラオ族と比較してかなり高い頻度であることが分かった(表6)。現在はこの民族はマラリアなどの感染症や栄養不良により、認知症や生

活習慣病からは遠い存在であるが、将来生活環境が整った時に、危険因子がどのように影響していくか検討していく必要がある。

これらの調査研究を通して明らかになったことは、開発途上国であるラオスにおいて、アルツハイマーを含む認知症は、現在、医療機関においてほとんど患者数は認められていない。病院には診断設備と技術も整っていないが、患者が潜在的に家族に隠されている可能性があり、今後フィールド調査を粘り強く続けていく事により、明らかにされると考える。また、アルツハイマー病の危険因子であるApoEのE4/E4遺伝子の頻度も、ラオ族においては、ほぼ日本人と同じであるが、かなり頻度の高い少数民族の存在が明らかになった。これらの危険因子が、今後の生活状態によって、どのように発病に影響していくのが注目される。

ラオスでは、現在でも日本の戦前と同じような生活スタイル、家族構成、食生活が営まれており、国民の深刻な疾病は主に感染症である。しかし、図4に示したように、感染症は減少していないにもかかわらず、この10年近くで、高血圧、糖尿病、心筋梗塞の患者数は増加している。本調査研究により、糖尿病や、高血圧などの生活習慣病が、予想を超える速さで蔓延しており、感染症と生活習慣病の蔓延との2重のリスクに曝されている事が明らかになった。また有害金属汚染も汚染源の特定と健康被害の課題を残している。

これらの研究成果は急速に経済発展を遂げる途上国住民の健康を守る上で大変意義があり、共同研究の保健省もこれらのデータに大変関心をもっている。今後も引き続き保健省および国立病院と協力し生活習慣病に関する住民意識を高めると共に保健省への情報提供と住民へのフィードバックを行う事が国際貢献として重要な意義があると考ええる。また、日本国内への還元として、今後の調査により、生活習慣病、認知症の発症原因の解明に役立つと考える。

図1. 病院における年間患者数

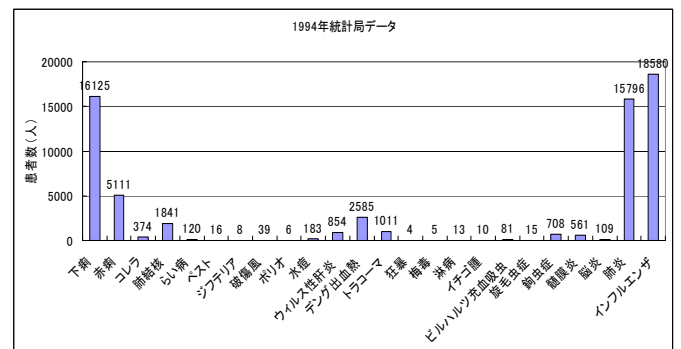


表1. 身体状態の比較 (BMI)

	農村部			首都部		
	男子	女子	全体	男子	女子	全体
BMI平均値	19.8	19.0	19.5	20.8	20.2	20.3
痩せ型(%) (<18.5)	22.2	31.8	26.5	20.0	16.0	17.0

図 2. 米の栄養成分の比較

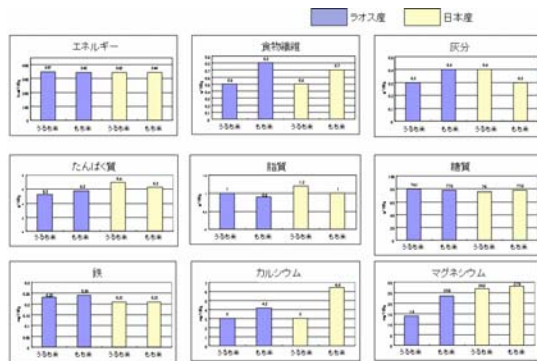


図 3. コクサア村住民構成

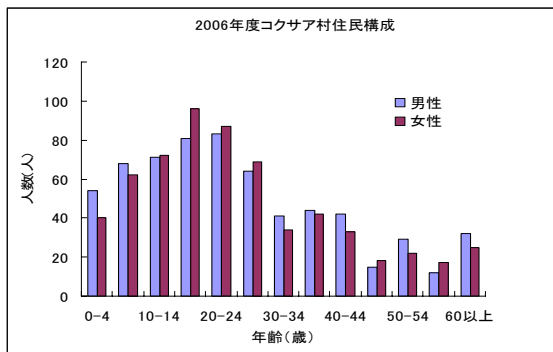


表 2. ラオ族の ApoE 遺伝子解析

遺伝子型	人数	%
E3/E3	125	56.6
E3/E4	43	19.5
E2/E3	33	14.9
E2/E2	5	2.3
E2/E4	13	5.9
E4/E4	2	0.9
計	221	100.0

表 3-1. BMI・高血圧・糖尿病の割合 (パイロン村)

項目	女性	男性	全体
BMI 痩せ (18.5未満)	4.7%	10.5%	6.5%
BMI 肥満 (25以上)	37.2%	18.4%	31.5%
中等症高血圧以上 (SBP160mmHg以上/DBP100mmHg以上)	8.1%	2.6%	6.5%
糖尿病が強く疑われる人 (HbA1c ≥ 6.1)	2.3%	13.2%	5.6%

N=86(女性), N=38(男性)

表 3-2. BMI・高血圧・糖尿病の割合 (コクサア村)

項目	女性	男性	全体
BMI 痩せ (18.5未満)	6.3%	14.3%	9.1%
BMI 肥満 (25以上)	37.5%	25.7%	33.3%
中等症高血圧以上 (SBP160mmHg以上/DBP100mmHg以上)	6.3%	8.6%	7.1%
糖尿病が強く疑われる人 (HbA1c ≥ 6.1)	4.7%	2.9%	4.0%

N=64(女性), N=35(男性)

表 4. メタボリックシンドローム診断に関する

健診項目の結果 (コクサア村)

項目	女性	男性	全体
腹囲85cm以上 腹囲90cm以上	-	40.0%	31.3%
高血圧 (SBP130mmHgまたはDBP85mmHg以上)	50.0%	42.9%	47.5%
糖尿病が疑われる人 (HbA1c ≥ 5.6)	12.5%	5.7%	10.1%
メタボリックシンドローム予備群(腹囲+1項目)*	17.2%	17.1%	17.2%

* 腹囲(男性 ≥ 85 cm, 女性 ≥ 80 cm) + 血圧(130/85mmHg以上)またはHbA1c(≥ 5.6)のどちらか一つの項目に該当するものとした。 N=64(女性), N=35(男性)

表 5. 毛髪中の有害金属

パイロン村2008年3月

ID	有害金属					
	カドミウム	水銀	鉛	砒素	バリウム	アルミニウム
1	76.7	4989	4470	392	2.6	59949
2	78.4	6933	2022	2275	2.29	29490
3	213	42690	4846	50	5.61	76360
4	142	1748	14570	89.8	3.84	56780
5	54.3	2667	4234	107	2.13	37420
6	71.5	4988	2060	483	1.44	31320
7	41	8180	3211	97	1.53	32800
8	21.2	2935	7543	194	1.32	39970
9	178	2511	5337	120	4.52	82360
平均	971	8,607.9	5,375.9	420.6	2.8	48,907.8

コクサア村2008年9月

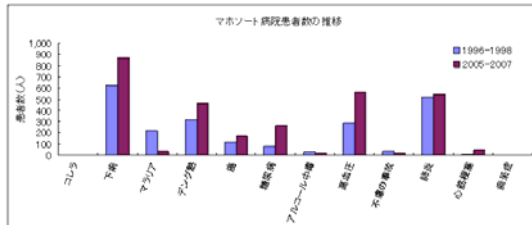
ID	有害金属					
	カドミウム	水銀	鉛	砒素	バリウム	アルミニウム
1	296	24360	20000	113	1.31	31580
2	664	1567	5696	16.3	2.18	16520
3	138	836	8959	58.8	2.33	27440
4	29.7	3030	5966	32.3	1.38	8081
5	250	10890	9823	103	4.1	32070
6	303	2845	11760	607	5.17	21140
7	801	2870	77220	104	4.19	27780
8	4256	11920	9546	19.5	20.3	25550
9	649	1267	6403	33.3	2.99	25010
平均値	811.7444	6,600.7	17,301.0	59.8	4.9	23,906.8
標準偏差	1269.068	7,744.5	23,072.1	37.7	5.9	7,688.7

基準範囲	3.2~25	1.355~5324	153~1382	13~71	0.12~0.94	1829~9478
------	--------	------------	----------	-------	-----------	-----------

表 6. 少数民族の ApoE 遺伝子解析

遺伝子型	全体人数	全体%	アラク族人数	%	クアン族人数	%
E3/E3	39	41.9	14	29.8	25	54.3
E3/E4	31	33.3	16	34.0	15	32.6
E2/E3	6	6.5	2	4.3	4	8.7
E2/E2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
E2/E4	9	9.7	8	17.0	1	2.2
E4/E4	8	8.6	7	14.9	1	2.2
計	93	100	47	100	46	100

図 4. 患者数の推移



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)

①R. Phetsouvanh, M. Nakatsu, E. Arakawa, V. Davong, M. Vongsouvat, O. Lattana, CE. Moore, S. Nakamura, PN. Newton, Fatal bacteremia due to immotile Vibrio cholerae serogroup O21 in Vientiane, Laos - a case report, Ann Clin Microbiol Antimicrob, 7. 10. 1186/1476-0711-7-10, 2008, 査読有

②K. Midorikawa, M. Murata, S. Kawanishi, Histone peptide AKRHRK enhances H₂O₂-induced DNA damage and alters its site specificity., Biochemical and Biophysical Research Communications, 333, 1073-1077, 2005, 査読有

[学会発表] (計 9 件)

①翠川裕、ラオスにおける食中毒起因菌サルモネラの保菌、第 79 回日本衛生学会学術総会、2009 年 3 月 31 日、北里大学白金キャンパス

②翠川薫、東南アジアにおける生活習慣病の現状と有害金属汚染について、第 79 回日本衛生学会学術総会、2009 年 3 月 30 日、北里大学白金キャンパス

③Akkhavong K., Midorikawa Y. (7番目), Midorikawa K. (8番目), Nakamura S. (最後) 他8名 Health of the region in Attopeu Province, Lao PDR., 2nd National Health Research Forum of Lao P.D.R. Health

Research Systems Strengthening in Lao PDR, 2008年9月22日, Don Chan Palace (Laos)

④翠川薫、東南アジアにおける生活習慣病の現状について、第 78 回日本衛生学会学術総会、2008 年 3 月 31 日、熊本市市民会館

⑤中村哲、ラオス農村地域の飲料水源と水利用パターンの変遷に関する研究、第 78 回日本衛生学会学術総会、2008 年 3 月 31 日、熊本市市民会館

⑥翠川裕、ラオス ヴィエンチャン近郊農村における衛生課題及びメコン川の水質、第 78 回日本衛生学会学術総会、2008 年 3 月 31 日、熊本市市民会館

⑦翠川裕、Alzheimer's Disease, Life-Style Related Disease and Infectious Disease Research in Lao P.D.R., The First International Health Research Forum for Public Health Development, 2007 年 9 月 24 日, Don Chan Palace (Laos)

⑧翠川裕、ラオスヴィエンチャン近郊農村における飲料水としての地下水の水質の安全性、第 77 回日本衛生学会学術総会、2007 年 3 月 28 日、大阪国際交流センター

⑨翠川薫、東南アジアにおけるAPOE遺伝子多型分布と環境因子によるアルツハイマー発症リスクとの関係、第 76 回日本衛生学会学術総会、2006 年 3 月 27 日、宇部市渡辺翁記念館

[図書] (計 1 件)

①秋道智彌、中村哲、翠川裕他、弘文堂、モンスーンアジアの生態史-地域と地球をつなぐ- 第3巻 くらしと身体の生態史、2008 年、p66-p83

[その他]

「第 1 回トリムライフサイエンス賞」審査員特別賞受賞、「東南アジアにおける環境因子によるアルツハイマー発症リスクに関する検討」翠川薫、樺山繁、翠川裕、松本明、中村哲、2006 年 3 月 20 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

翠川 薫 (MIDORIKAWA KAORU)
三重大学・大学院医学系研究科・
リサーチアソシエイト
研究者番号：20393366

(2) 研究分担者

翠川 裕 (MIDORIKAWA YUTAKA)
鈴鹿医療科学大学・保健衛生学部・准教授
研究者番号：10209819

中村 哲 (NAKAMURA SATOSHI)
国立国際医療センター研究所・適正技術開
発移転研究部・室長
研究者番号：40207874

村田 真理子 (MURATA MARIKO)
三重大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：10171141

松本 明 (MATSUMOTO AKIRA)
獨協大学・薬学部・客員教授
研究者番号：80181759

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

Boukong SYHAVONG
Mahosot hospital, Deputy Director

Bouavanh SOUTHIVONG
Mahosot hospital, doctor

Seng-Khygnavong VIKHAM
Mahosot hospital, Deputy Chief

Rattanaphone PHETSOUVANH
Mahosot hospital, Head of microbiology
laboratory

Sayamong KOHOUN
Mahosot hospital, Chief of statistic unit

Boungnong BOUPHA
National institute of public health,
Director

Kongsap AKKHAVONG
National institute of public health,
Associate professor, Deputy Director