

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：83903

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H03061

研究課題名(和文) 脳の形態学的加齢変化に及ぼす生活習慣の影響：地域在住中高年者の10年間の追跡

研究課題名(英文) Effects of lifestyle on morphological brain aging: 10-year follow-up of community-dwelling middle-aged and older adults

研究代表者

大塚 礼 (Rei, Otsuka)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・老年学・社会科学研究センター・部長

研究者番号：00532243

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：地域から無作為抽出された中高年者を対象とした「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」の第6-7次調査(2008-2012年)と本研究期間内に実施した追跡調査(2018-2022年)の頭部MRI3次元画像データを用い、禁煙や社会的活動、食多様性などの食習慣を含む生活習慣は脳局所容積の萎縮を抑制する可能性や、フレイルやサルコペニアなどの身体機能低下と脳局所容積は関連を示すことから、生活習慣は脳形態学的老化の抑制を介して心身機能の保持効果を有する可能性を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本人の食事や身体活動等の生活習慣は諸外国と異なる特徴をもつが、平均寿命は世界有数であることから、その生活習慣や公衆衛生上の対策が国際的に注目されている。本研究は日本人一般住民において禁煙や社会的活動、食多様性などの食習慣を含む生活習慣が脳局所容積の萎縮を抑制する結果を示しており、脳老化予防に資する修飾可能因子を見出すことができた。

研究成果の概要(英文)：Head magnetic resonance imaging 3D of the sixth and seventh study (2008-2012) of the National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA) in randomly selected community-dwelling middle-aged and older adults and follow-up study were conducted within the study period (2018-2022). The results of the imaging analysis showed that lifestyle, such as non-smoking, social activities, and dietary diversity, prevent regional brain volume loss and regional brain volume is associated with physical functioning decline, such as frailty and sarcopenia, indicating that the lifestyle has preservation effects on mental and physical functions by inhibiting the brain morphological aging.

研究分野：老化疫学

キーワード：脳画像 生活習慣 縦断研究 地域住民

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ヒトの活動は、誕生から死まで生涯を通して脳の制御下におかれている。近年、脳容積の加齢変化の修飾因子として、血圧や肥満、APOE 遺伝子型、知的好奇心に加え、飲酒習慣等の生活習慣の違いが脳萎縮の程度と関連することが報告されている。また軽度認知機能障害者へのドコサヘキサエン酸経口投与や閉経後肥満女性へのカロリー制限食介入、健常高齢者へのダンス介入が海馬傍回や下前頭回の灰白質量増加と関連したことが示されており、食事や身体活動等の生活習慣は脳の形態学的加齢変化に影響し、その変化を介して心身機能の保持増進に寄与する可能性が考えられる。

### 2. 研究の目的

地域から無作為抽出された中高年者を対象とし、10年間の脳形態学的加齢変化と生活習慣要因、および脳形態学的加齢変化と心身機能低下の関連性を検討し、生活習慣は脳形態学的老化の抑制を介して、心身機能の保持効果を有するかを明らかにする。

### 3. 研究の方法

研究対象となるコホート「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (National Institute for Longevity Sciences - Longitudinal Study of Aging: NILS-LSA)」は、愛知県大府市と知多郡東浦町在住の住民からの性・年齢層化無作為抽出者(観察開始年齢 40-79 歳)2,267 名を対象とし、1997 年に第 1 次調査を開始した。2 年間隔で実施した第 1-7 次調査 (1997-2012 年、計 7 回、登録者 3,983 名)では、食事や身体活動等の生活習慣に加え、認知機能や運動能力検査などの老化関連要因(数千項目)を含む調査を 1 日 6-7 名、年間 200 日行ってきた(図 1)。

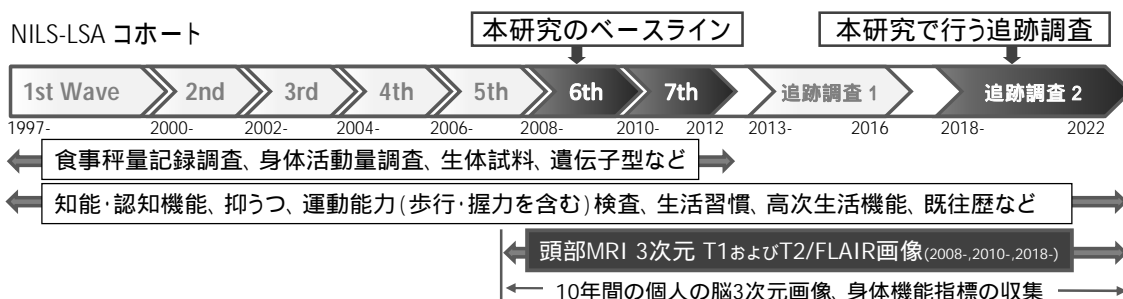


図1. NILS-LSA調査時期と、本研究のベースライン・追跡調査、主な項目の調査時期

本課題では「脳とこころの健康調査」として、第 1-7 次調査参加者のうち、死亡や転出、脱落者を除外し、調査参加への同意が得られた者について、頭部 MRI 3 次元 T1 画像撮影、知能・認知機能、抑うつ、高次生活機能、歩行、握力、生活習慣や既往歴を問う調査を実施した(図 1. 追跡調査 2)。2018 年度から週 2 日、年間 100 日の頻度で実施した。病院内 3 テスラ MRI (Siemens 製) の利用可能時間と被験者の負担、調査運営上の効率性を鑑み、1 日 6-7 名の被験者に対する調査を計画した。

### 4. 研究成果

2018 年 10 月より開始した NILS-LSA 第 9 次調査「脳とこころの健康調査」は、週に 2 日、1 日に 6-7 名のペースで 2020 年 1 月までは予定通り調査を遂行した。しかし 2020 年 2 月以降は新型コロナウイルス感染症拡大の影響を受け、調査のキャンセルや延期が増えたため、調査期間を延長し、2022 年 2 月に 1,689 名の追跡調査を完了した(表 1)。月別参加者数は図 2 に示す。

表 1. 性・年代別参加人数 (NILS-LSA 第 9 次調査)

	40 代	50 代	60 代	70 代	80 代	90 代	合計
男性	0	221	256	240	119	10	846
女性	1	259	254	200	114	15	843
合計	1	480	510	440	233	25	1,689

このため、第 9 次調査の中間データおよび第 8 次調査までの既存データと、所定の手続きを経て地方自治体から提供される要介護情報等、転帰に関わる情報を用い、脳形態学的加齢変化と生活習慣要因の関連、脳形態学的加齢変化と心身機能低下の関連性を検討した。

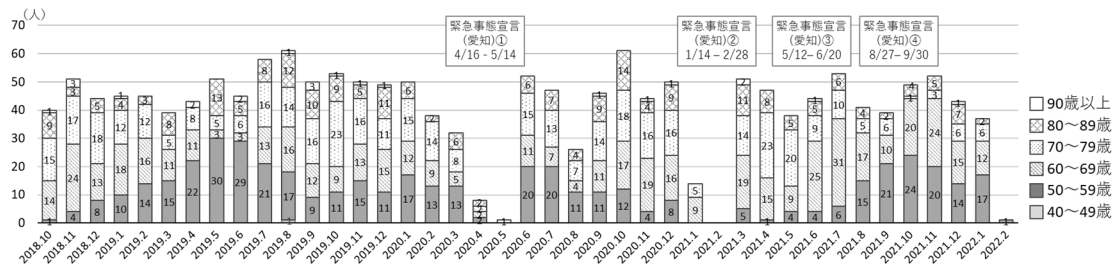


図2. NILS-LSA 第9次調査 月別参加者数(2018.10~2022.2)

まず記憶に関わる重要な脳領域である海馬に着目し、第9次調査の中間データを用い海馬容積の加齢変化を検討した。地域中高齢者 688 名(40-85 歳, 認知症既往除外)を平均(±標準偏差)10.4(±0.1)年追跡した。ベースラインの海馬容積は 8809.9(±935.2)mm<sup>3</sup> であり、海馬容量は加齢に伴い 2 次曲線的に減少した。年間変化量(mm<sup>3</sup>/y)は 40 歳代-15.1、50 歳代-33.2、60 歳代-57.1、70 歳代-86.7、80 歳代-122.1 であった(図3)(西田ら. 第 39 回日本認知症学会学術集会 2020, 学会奨励賞)。

2 年の縦断(既存)データを用いた解析では、海馬容積の加齢変化に対し、食品摂取の多様性や緑茶の摂取が負の関連性を示すことを明らかにした(Otsuka ら. Eur J Clin Nutr, 2021; Zhang ら. Arch Gerontol Geriatr, 2021)(図4)。

この他、基本的な生活習慣である食事・運動・睡眠・飲酒・喫煙・社会活動に関する項目と 2 年間の灰白質容積の変化の関連性を 40-87 歳の男性 850 人、女性 816 人を対象とし検討した(認知症と頭部外科手術既往者は除外)。ベースラインの灰白質容積は 575.8(±36.4)cm<sup>3</sup>、灰白質容積低下割合(萎縮)は 0.78(1.83)% であった。年齢を含む多変量調整後、男性では灰白質萎縮に対し、喫煙は正の関連を、有職または社会的活動は負の関連を示し(β: 0.07, p=0.041; β: -0.07, p=0.053)。女性では食多様性スコアが負の関連を示した(β: -0.13, p<0.001)ことから、男性では喫煙は灰白質萎縮を促進、社会活動はその萎縮を抑制し、女性では食の多様性とその萎縮を抑制する可能性が示唆された(大塚ら. 第 31 回日本疫学会学術集会 2021)。この他、身体活動と海馬萎縮の負の関連性(西田ら. 第 63 回日本老年医学会学術総会 2021, 優秀演題賞)等についても報告した。

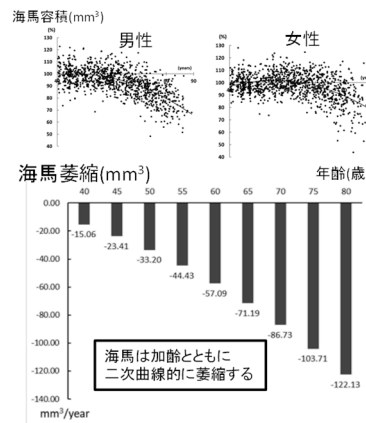


図3. 海馬容積の縦断変化  
西田ら. 第39回日本認知症学会(2020). 学会奨励賞

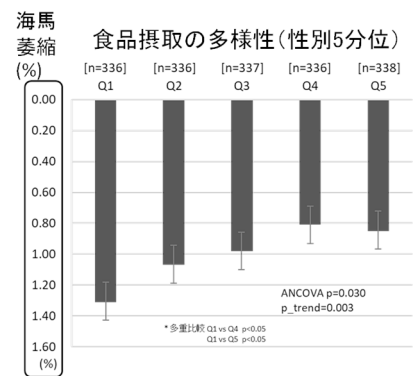
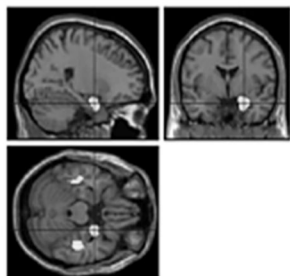


図4. 食多様性と海馬萎縮の関連  
Otsuka R, et al. Eur J Clin Nutr (2021)

握力フレイルと関連する脳領域



歩行速度フレイルと関連する脳領域

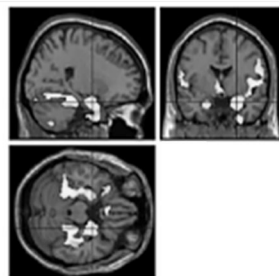


図5. 身体的フレイルと脳の形態学的変化

Nishita Y, et al. JAMDA(2019)

脳形態学的加齢変化と心身機能の関連では、フレイルは、身体機能を司る部位(小脳) 認知機能を司る部位(海馬、扁桃核) 社会脳(島、内側前頭前野、眼窩前頭皮質)の萎縮と有意に関連すること(Nishitaら. JAMDA, 2021)(図5)や、サルコペニアと脳局所容積の関連(西田ら. The 6th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia, 2020)等、身体機能低下は認知機能だけでなく、ヒトの社会的相互作用を担う領域の萎縮と関連を示す結果を得た。

以上のように、禁煙や社会的活動、食多様性などの食習慣を含む生活習慣は脳局所容積の萎縮を抑制する可能性や、フレイルやサルコペニアなどの身体機能低下と脳局所容積は関連を示すことから、生活習慣は脳形態学的老化の抑制を介して心身機能の保持効果を有する可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Otsuka R, Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Iwata K, Tange C, Tomida M, Kinoshita K, Nakagawa T, Ando F, Shimokata H, Arai H	4. 巻
2. 論文標題 Dietary diversity is associated with longitudinal changes in hippocampal volume among Japanese community dwellers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Clinical Nutrition	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41430-020-00734-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Otsuka R, Iwata K, Tange C, Ando F, Ito K, Shimokata H, Arai H	4. 巻 20
2. 論文標題 Links between physical frailty and regional gray matter volumes in older adults: A voxel-based morphometry study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Am Med Dir Assoc	6. 最初と最後の頁 1587-1592
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jamda.2019.09.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Uchida Y, Nishita Y, Kato T, Iwata K, Sugiura S, Suzuki H, Sone M, Tange C, Otsuka R, Ando F, Shimokata H, Nakamura A	4. 巻 10:319
2. 論文標題 Smaller hippocampal volume and degraded peripheral hearing among Japanese community dwellers.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Aging Neurosci	6. 最初と最後の頁 1 - 8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnagi.2018.00319	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uchida Y, Nishita Y, Otsuka R, Sugiura S, Sone M, Yamasoba T, Kato T, Iwata K, Nakamura A	4. 巻 13
2. 論文標題 Aging Brain and Hearing: A Mini-Review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Aging Neurosci	6. 最初と最後の頁 1 - 8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnagi.2021.791604.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Chen WL, Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Nakagawa T, Zhang S, Shimokata H, Otsuka R, Su KP, Arai H	4. 巻 101
2. 論文標題 Hemoglobin concentration is associated with the hippocampal volume in community-dwelling adults	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Arch Gerontol Geriatr	6. 最初と最後の頁 1 - 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archger.2022.104668	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Zhang S, Otsuka R, Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Iwata K, Tange C, Tomida M, Ando F, Shimokata H, Arai H	4. 巻 96
2. 論文標題 Green tea consumption is associated with annual changes in hippocampal volumes: A longitudinal study in community-dwelling middle-aged and older Japanese individuals	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arch Gerontol Geriatr	6. 最初と最後の頁 1 - 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archger.2021.104454	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 大塚礼, 西田裕紀子, 中村昭範, 加藤隆司, 岩田香織, 丹下智香子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史, 荒井秀典
2. 発表標題 食品摂取の多様性は海馬容積の変化に影響する: 地域住民における2年間の検討
3. 学会等名 第62回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大塚礼, 西田裕紀子, 中村昭範, 加藤隆司, 丹下智香子, 富田真紀子, 張しゅ, 木下かほり, 安藤富士子, 下方浩史, 荒井秀典
2. 発表標題 地域住民の2年間の灰白質萎縮に対する食事・運動・睡眠・飲酒・喫煙・社会活動の影響
3. 学会等名 第31回日本疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大塚礼
2. 発表標題 地域住民における食事と認知機能および海馬容積との関連
3. 学会等名 第9回日本認知症予防学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Zhang S, Otsuka R, Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Iwata K, Tange C, Tomida M, Ando F, Shimokata H, Arai H
2. 発表標題 Green tea consumption is associated with annual changes in hippocampal volumes: A longitudinal study
3. 学会等名 World congress of epidemiology 2021（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Zhang S, Otsuka R, Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Uchida Y, Iwata K, Ando F, Shimikata H, Arai H
2. 発表標題 Positive effects of Japanese diet index score on annual change of transverse temporal gyrus in middle-aged and older Japanese community dwellers
3. 学会等名 2021 Society for Epidemiologic Research Conference（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Otsuka R, Arai H
2. 発表標題 Links between sarcopenia and brain structure: Results from a community-based large-scale cohort study using MRI
3. 学会等名 The 6th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia（国際学会）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)  
<http://www.ncgg.go.jp/cgss/department/ep/index.html>

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	中村 昭範 (Nakamura Akinori) (00237380)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・認知症先進医療開発センター・部長  (83903)	
研究分担者	荒井 秀典 (Arai Hidenori) (60232021)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・ ・理事長  (83903)	
研究分担者	下方 浩史 (Shimokata Hiroshi) (10226269)	名古屋学芸大学・大学院栄養科学研究科・教授  (33939)	
研究分担者	安藤 富士子 (Ando Fujiko) (90333393)	愛知淑徳大学・健康医療科学部・教授  (33921)	
研究分担者	西田 裕紀子 (Nishita Yukiko) (60393170)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・老年学・社会科学研究所センター・副部長  (83903)	

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
研究協力者	加藤 隆司  (Kato Takashi)  (60242864)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・放射線診療部・部長    (83903)	
研究協力者	丹下 智香子  (Tange Chikako)  (40422828)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・老化疫学研究部・研究員    (83903)	
研究協力者	富田 真紀子  (Tomida Makiko)  (40587565)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・老化疫学研究部・研究員    (83903)	
研究協力者	張 シュ  (Zhang Shu)  (00874471)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・老化疫学研究部・研究員    (83903)	

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