

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：83903

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03185

研究課題名（和文）Motoric cognitive riskと認知症発症のメカニズム

研究課題名（英文）The mechanism of motoric cognitive risk and dementia

研究代表者

土井 剛彦（Doi, Takehiko）

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・室長

研究者番号：60589026

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,100,000円

研究成果の概要（和文）：Motoric cognitive risk syndromeが認知症のリスクとなるメカニズムを検討するために、バイオマーカー、脳画像指標などを用いて多角的に検討した。その結果、motoric cognitive risk syndromeが認知症のリスクが高いことに対して、脳萎縮と白質病変、さらにはそれらの起因となるバイオマーカーと関連していることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果より、motoric cognitive risk syndromeが血管性病変やアルツハイマー病理に関連する可能性が示唆された。そのため、それらの病理変化に対し検討されてきた介入方法の中から、どのような方法が適切かを精査し、motoric cognitive risk syndromeに対する介入を検討する必要があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：To investigate the mechanism of motoric cognitive risk syndrome as a risk factor for dementia, we investigated a multifaceted approach using biomarkers and brain imaging indices. The results showed that motoric cognitive risk syndrome was associated with brain imaging indices, as well as biomarkers attributed to them, for a higher risk of dementia.

研究分野：老年学

キーワード：歩行 認知機能 高齢者

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

認知症は加齢に伴い有病率が上昇するため、わが国をはじめとした高齢化した社会において重要な課題である。2005年に報告された世界の多地域における認知症の有病率を検討した疫学研究によると、報告時においては2430万人が推定患者数で、毎年460万人増加していくことが推計され、2040年には8000万人を超えるという推計が報告された[1]。超高齢化が進む我が国においては、認知症を有する者が今後さらに増加すると考えられる。認知症対策は医療・介護において早急に取り組むべき課題とされ、2013年から「認知症施策推進5か年計画(オレンジプラン)」が国策として推進され、「認知症施策推進大綱」が2019年に取りまとめられ、「共生」と「予防」を両輪とした施策推進がなされてきた。

認知症の予防ないし発症遅延を目指すためには、適切なスクリーニングにより対象者を選定し、適切な介入を行うことが重要である。認知症の前駆段階で認知機能低下が認められる mild cognitive impairment (MCI) は、認知症へ移行するリスクが高い一方、一定の割合で健常高齢者と同等の認知機能に改善するため、集中的に予防を目的としたアプローチを行う必要性が高い対象として注目されてきた [2]。MCI は、神経心理学テストを多角的に実施し認知機能を評価することで、スクリーニングを行うため、所要時間が比較的長く、地域において千・万単位の高齢者を対象に、広く実施するには難しい状況にある。一方、Motoric cognitive risk syndrome (MCR) は、MCI と同様に認知症への移行リスクが高いことに加え、シンプルな質問項目と歩行速度の計測により判定が可能で、比較的簡便に実施でき、環境や検査者の知識に左右されず、多くの者を対象にしたスクリーニングに適していると考えられている[3]。MCR は、“主観的な認知機能低下の訴え”に加え“歩行速度低下”を有している状態と定義された(図1)。世界各国のデータを用いたメタアナリシスによると、それぞれ単独でリスクとなるよりも両者が組み合わさる MCR であることで、より高い認知症のリスクになることが提示された [3]。MCR は評価を簡便に行うことが出来るため、スクリーニングとしての有用性に期待がよせられているが、MCR がリスク評価として捉えているものが、どのような病変や生物学的変化に応じたものなのかについては未だ十分に明らかにされていない。



図1 MCR の定義

2. 研究の目的

本研究は、MCR が認知症のリスクになりうるメカニズムを検討することを目的として、MCR に関連するバイオマーカー、脳画像指標を検討した。さらに、MCR と関連する可能性のある遺伝子の検討を行った。

3. 研究の方法

本研究は、基本特性、MCR の表現型、認知機能、血液検査、脳画像指標の組み合わせにより、

MCR と関連する各指標を検討することとした。MCR は定義に従い、“主観的な認知機能低下の訴え”と“歩行速度低下”の両者を有する場合とし、歩行速度低下は各年代、性別ごとに定められた標準値より 1SD 以上低値の場合とした(標準値は NCGG-SGS の 1 万人以上のデータベース参照) [4]。主観的な認知機能低下は、Geriatric Depression Scale-15 の下位尺度より判定した。認知機能については Mini-Mental State Examination (MMSE) ならびに National Center for Geriatrics and Gerontology-Functional Assessment Tool (NCGG-FAT) により測定した。NCGG-FAT より、タブレット版 Trail Making Test -part A (TMT-A) を注意機能として、タブレット版 Trail Making Test -part B (TMT-B) を遂行機能として、タブレット版 Symbol Digit Substitution Test (SDST) を情報処理能力として、記憶の検査としては word list memory を各々測定した [5]。MCR と関係するバイオマーカーの検討として、酸化ストレス・炎症マーカーであるマロンジアルデヒド (malondialdehyde : MDA [TBARS Assay Kit, from Cayman Chemical Company])、C 反応性タンパク (C-reactive protein : CRP [イアトロ CRP - EX, 株式会社 LSI メディエンス])、インターロイキン-6 (Interleukin-6 : IL6 [Human IL-6 Chemiluminescent ELISA kits, R&D Systems]) を測定した。さらに遺伝子解析として MCR と APOE ϵ 4 の保有との関連を検討した。脳画像指標として magnetic resonance imaging (MRI) を撮像し、解析は FreeSurfer を用いて脳容量を算出した。白質病変の程度については Fazekas scale により評価した。各指標において MCR との関連性を検討し、統計学的有意水準は 0.05 とした。

4 . 研究成果

血液データが組み込まれたデータセットは 1026 名 (平均年齢 70 歳、女性割合 49%、MCR 該当 9%) であった。MCR を有している者は、MMSE、TMT-A、TMT-B、SDST において全て低値であった (all $p < 0.05$) (表 1)。バイオマーカーにおいては、MCR による差異は見られなかったが、歩行速度低下により炎症性マーカーが高値であった ($p = 0.005$)。MCR を有する者は、そうでないものに比較して約 2 倍の APOE ϵ 4 保有率を示した ($p = 0.001$)。

表 1 MCR による認知機能の比較

| | Non MCR | | MCR | | p |
|------------------|---------|------|------|------|---------|
| | 平均 | SD | 平均 | SD | |
| MMSE | 27.7 | 2.3 | 27.1 | 2.8 | 0.042 |
| TMT-A | 19.9 | 5.5 | 24.7 | 28.9 | < 0.001 |
| TMT-B | 40.4 | 25.8 | 53.0 | 46.5 | < 0.001 |
| Word list memory | 11.4 | 3.3 | 10.3 | 3.4 | 0.003 |
| SDST | 46.8 | 9.9 | 42.4 | 11.4 | < 0.001 |

MRI の組み込まれたデータセットは 715 名 (平均年齢 73 歳、女性割合 53%、MCR 該当 8%) であった。脳容量の検討においては、hippocampus, amygdala において MCR との関連性が認められた (図 2 : Left Hippocampus: $p = 0.004$, Left Amygdala: $p = 0.012$, Right Hippocampus: $p < 0.001$, Right Amygdala: $p = 0.001$, Cingulate Posterior: $p = 0.061$, Cingulate Mid Posterior: $p = 0.002$, Cingulate Central: $p = 0.382$, Cingulate Mid Anterior: $p = 0.600$, Cingulate Anterior: $p = 0.567$)。白質病変の該当率においても、MCR を有する者において高値であった ($p = 0.012$)。

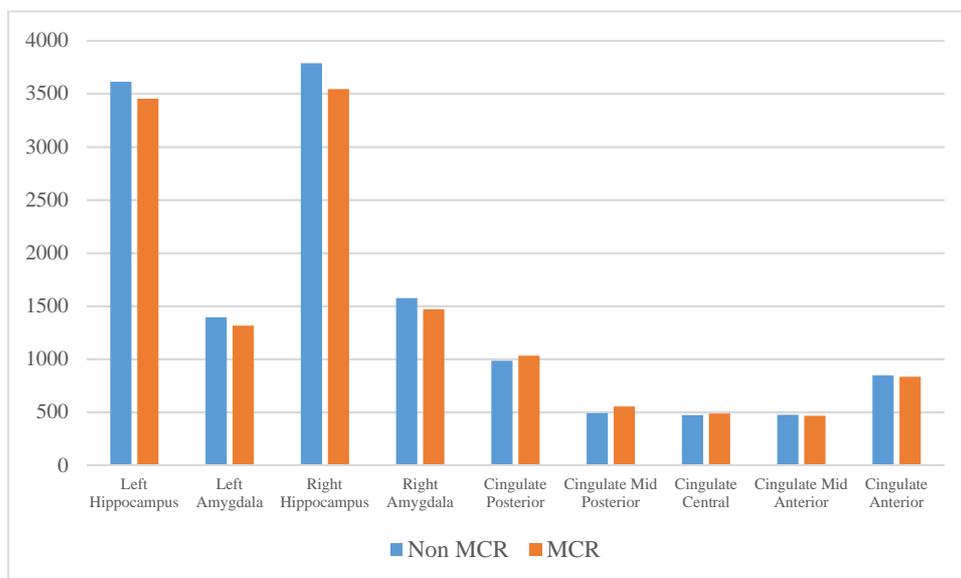


図2 MCRによる各脳部位の脳容量

以上の結果より、MCRはAD病理関連指標と関連し、さらには白質病変をはじめとした血管性病変との関連も示唆された。これらを区別するためには、それぞれの病理を独立して有していると思われる高齢者を対象に比較検討する必要があるが、高齢期においてこれらの病理を共有している者は非常に多い事が知られている[6]。そのため、今後はさらなるデータベースの蓄積により、MCRと関連する病理変化を精査し検討していく必要があると考えられる。さらに、MCRに対する適した介入方法については明らかになっていないため、MCRの改善やMCRの者における認知症リスクの低減できうる方法について、今後、検討を行う必要がある。

<参考文献>

- 1 Ferri CP, Prince M, Brayne C, *et al.* Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366:2112-7. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67889-0
- 2 Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183-94. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x
- 3 Verghese J, Annweiler C, Ayers E, *et al.* Motoric cognitive risk syndrome: multicountry prevalence and dementia risk. *Neurology* 2014;83:718-26. doi: 10.1212/WNL.0000000000000717
- 4 Doi T, Verghese J, Shimada H, *et al.* Motoric Cognitive Risk Syndrome: Prevalence and Risk Factors in Japanese Seniors. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16:1103.e21-5. doi: 10.1016/j.jamda.2015.09.003
- 5 Makizako H, Shimada H, Park H, *et al.* Evaluation of multidimensional neurocognitive function using a tablet personal computer: test-retest reliability and validity in community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2013;13:860-6. doi: 10.1111/ggi.12014
- 6 Pini L, Pievani M, Bocchetta M, *et al.* Brain atrophy in Alzheimer's Disease and aging. *Ageing Res Rev* 2016;30:25-48. doi: 10.1016/j.arr.2016.01.002

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Doi T, Tsutsumimoto K, Nakakubo S, Kim MJ, Kurita S, Hotta R, Shimada H. | 4. 巻 99 |
| 2. 論文標題 Physical Performance Predictors for Incident Dementia Among Japanese Community-Dwelling Older Adults | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Phys Ther | 6. 最初と最後の頁 1132-1140 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ptj/pzz077 | 査読の有無 有 |
| 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 Doi Takehiko, Tsutsumimoto Kota, Nakakubo Sho, Kim Min-Ji, Kurita Satoshi, Shimada Hiroyuki | 4. 巻 20 |
| 2. 論文標題 Rethinking the Relationship Between Spatiotemporal Gait Variables and Dementia: A Prospective Study | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of the American Medical Directors Association | 6. 最初と最後の頁 899 ~ 903 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jamda.2019.01.134 | 査読の有無 有 |
| 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 Tsutsumimoto Kota, Doi T., Nakakubo S., Kim M., Kurita S., Ishii H., Shimada H. | 4. 巻 24 |
| 2. 論文標題 Cognitive Frailty as a Risk Factor for Incident Disability During Late Life: A 24-Month Follow-Up Longitudinal Study | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 The journal of nutrition, health & aging | 6. 最初と最後の頁 494 ~ 499 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12603-020-1365-9 | 査読の有無 有 |
| 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 - |

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 土井剛彦, 堤本広大, 中窪翔, 金珉智, 栗田智史, 石井秀明, 島田裕之. |
| 2. 発表標題 Motoric Cognitive Risk Syndrome は認知症発症リスクになりうるのか? |
| 3. 学会等名 第9回日本認知症予防学会学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 土井剛彦, 堤本広大, 中窪翔, 牧野圭太郎, 牧迫飛雄馬, 島田裕之. |
| 2. 発表標題 認知症の発症と関連する歩行指標の検討 |
| 3. 学会等名 第5回日本予防理学療法学会学術大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 堤本広大, 土井剛彦, 中窪翔, 栗田智史, 石井秀明, 島田裕之. |
| 2. 発表標題 フレイル(身体的フレイル、社会的フレイル、認知機能低下)と死亡との関連 - 長期縦断観察研究 - . |
| 3. 学会等名 第7回日本予防理学療法学会学術大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

〔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 |
|-------|---|--|----|
| 研究協力者 | 島田 裕之 (Shimada Hiroyuki) (00370974) | 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 科学研究センター・センター長 (83903) | |
| 研究協力者 | 堤本 広大 (Tsutsumimoto Kouta) (70633189) | 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・予防老年学研 究部・プロジェクトリーダー (83903) | |
| 研究協力者 | 中窪 翔 (Nakakubo Sho) (10707889) | 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・予防老年学研 究部・研究員 (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 | 栗田 智史 (Kurita Satoshi) (00803298) | 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・予防老年学研究部・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 |
|---------|---------|
| | |