

令和 4 年 5 月 6 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15391

研究課題名（和文）地域高齢者における認知症関連遺伝子と脳の形態学的変化の関連：久山町研究

研究課題名（英文）Association between dementia-related gene and morphological changes in the brain in a general older Japanese population: the Hisayama Study

研究代表者

平林 直樹 (Hirabayashi, Naoki)

九州大学・伊都診療所・講師

研究者番号：20784474

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：2012年の福岡県久山町の頭部MRI検査および循環器健診を受診した65歳以上の地域高齢住民1,030名を対象者とし、APOE-4多型と脳構造変化、脳部位別の灰白質容積との関連について検討した。多変量解析の結果、APOE遺伝子の4多型が無い者と比べ、4多型を2個有する者では有意に全脳容積が小さく、白質病変容積が多かった。脳部位別に検討すると、APOE遺伝子の4多型を有する個数の増加は、海馬、扁桃体、海馬傍回、嗅内野の灰白質萎縮と有意に関連していた（いずれも傾向性 $P < 0.05$ ）。

研究成果の学術的意義や社会的意義

APOE遺伝子の4多型と脳の形態学的変化の関係を検討した疫学調査の成績が欧米諸国を中心に散見されるが、これらの研究成果は必ずしも一定の見解を得ておらず、さらに日本人の地域高齢者を対象に遺伝子多型と脳の形態学的変化の関連について検討した研究はない。久山町の頭部MRI検査を含む疫学調査の成績を用いて、調整因子を詳細に検討し、日本人の地域高齢者においてAPOE遺伝子の4多型を有する個数の増加は、海馬、扁桃体、海馬傍回、嗅内野の灰白質容積低下と有意に関連することを明らかにした。本研究結果はアルツハイマー病の病態解明やその予防対策の一助になると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We investigated the association between APOE-4 allele and morphological changes in the brain and regional brain gray matter volumes among 1,030 community-dwelling Japanese aged 65 years or over who underwent brain MRI scans and a comprehensive health examination in 2012. Compared to non-4 carriers, participants with two 4 alleles had significantly lower mean value of the total brain volume and higher mean value of the white matter lesion volume after adjustment for other confounding factors. The increasing number of APOE-4 alleles was significantly associated with hippocampal, amygdalar, parahippocampal, and entorhinal gray matter atrophy (all p for trend < 0.05).

研究分野：Neuroepidemiology、心身医学

キーワード：APOE遺伝子 頭部MRI 脳部位別灰白質容積 白質病変容積 地域高齢住民

1. 研究開始当初の背景

わが国では高齢人口の急速な増加に伴い認知症の患者数が飛躍的に増加し、医学的・社会的に大きな問題となっている。厚生労働省の試算によると、65歳以上の高齢者における認知症患者数は2012年時点では約462万人で、2025年には700万人に達すると推定されている。福岡県久山町の疫学調査(久山町研究)によると、65歳以上の高齢者における認知症の有病率は1985年の6.7%から2012年の17.9%へと、そのうち脳の変性を原因とするアルツハイマー病の有病率は1.4%から12.3%へと、それぞれ時代とともに大きく増加した(Neurology 88:1925-1932, 2017)。これらの増加傾向は人口高齢化の影響を調整しても変わりはないことから、わが国の一般住民では認知症患者が人口の高齢化のスピードを越えて急速に増加していると考えられる。

認知症、特にアルツハイマー病の成因は十分解明されていないが、複数の環境要因と遺伝要因が複雑に絡み合って発症や進展に関わる多因子疾患であると考えられる。認知症の危険因子として糖尿病(Neurology 77:1126-1134, 2011)、喫煙(J Am Geriatr Soc 62:1224-1230, 2014)などの環境要因が知られている。また、アルツハイマー病発症の強力な遺伝的危険因子としてAPOE 遺伝子の 4 多型が知られている。APOE 遺伝子の 4 多型と脳の形態学的変化の関係を検討することは認知症の病態生理を明らかにする上で有用と考えられる。

近年の頭部MRI検査と画像解析技術の進歩に伴い、脳の部位別の容積を自動的に定量的に計測することが可能となった。脳容積の低下、中でも海馬領域の脳容積低下はアルツハイマー病など変性疾患による認知症に特徴的な所見である。さらに、血管性認知症に関連する大脳白質病変の程度などの微小血管病変を容易に検出できるようになった。その結果、遺伝子多型と脳の形態学的変化との関連を検討した疫学研究の成績が欧米諸国を中心に散見される。例えば、APOE- 4 多型と海馬萎縮(Neurology 59:746-748, 2002)、大脳白質病変(Neurology 81:292-300, 2013)との関連が報告されている。しかしながら、これらの研究成果は必ずしも一定の見解を得ていない(JAMA Neurol 72:511-519, 2015, Stroke 40:2020-2026, 2009)。さらに日本人の地域高齢者を対象に遺伝子多型と脳の形態学的変化の関連について検討した研究はない。

2. 研究の目的

日本人地域高齢者を対象にした頭部MRI検査を含む疫学調査の成績を用いて、APOE- 4 多型と脳構造変化、脳部位別の灰白質容積との関連について検討した。

3. 研究の方法

2012年の高齢者調査で頭部MRI検査および遺伝子研究の同意を得た65歳以上の久山町住民1,030名を解析対象者とした。対象者はAPOE 遺伝子の 4 多型を有する個数によって0, 1, 2個の3群に分類した。頭部MRI画像からVBM8とneuromorphometrics atlasを用いて前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、島葉、帯状回、深部灰白質、小脳およびアルツハイマー病関連領域(海馬、扁桃体、海馬傍回、嗅内野)の脳部位別灰白質容積を計測し、それぞれ頭蓋内容積に占める割合を算出した。APOE 遺伝子の 4 多型を有する個数別にみた各容積割合は、性、年齢、教育歴、高血圧、糖尿病、血清総コレステロール、BMI、喫煙、飲酒、運動習慣、画像上の脳血管障害で多変量調整して算出した。

4. 研究成果

多変量解析の結果、APOE 遺伝子の 4 多型が無い者と比べ、4 多型を2個有する者では有意に全脳容積、海馬容積が小さく、白質病変容積が多かった。APOE 遺伝子の 4 多型を有する個数の増加に伴い海馬容積は有意に低下した。

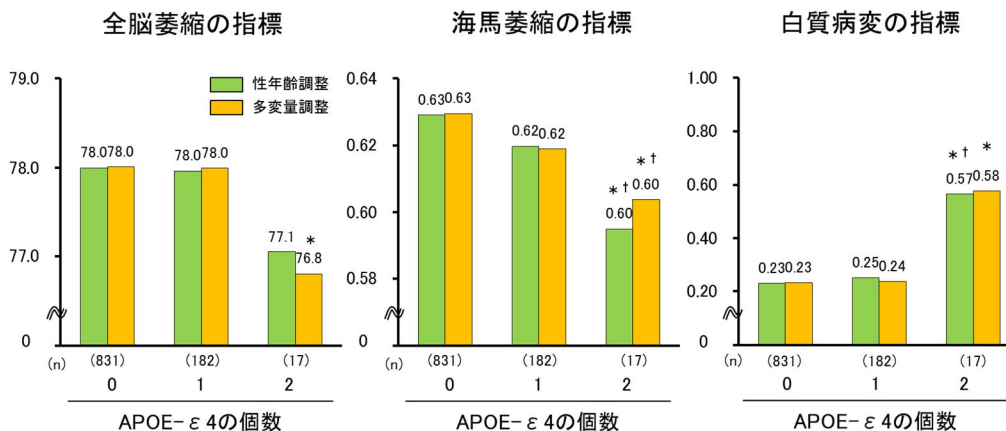


図. APOE-ε4の個数と脳萎縮、海馬萎縮、白質病変の関連

脳部位別に検討すると、APOE 遺伝子の 4 多型を有する個数の増加は、扁桃体、海馬傍回、嗅内野の灰白質容積低下と有意に関連していた。本研究結果はアルツハイマー病の病態解明やその予防対策の一助になると考えられる。

	APOE- 4 の個数			傾向性 P 値
	0 (n=831)	1 (n=182)	2 (n=17)	
前頭葉	9.78 (9.72-9.84)	9.72 (9.60-9.85)	9.63 (9.21-10.05)	0.32
側頭葉	7.11 (7.07-7.16)	7.06 (6.96-7.16)	6.88 (6.55-7.21)	0.13
頭頂葉	6.09 (6.05-6.12)	6.09 (6.02-6.16)	5.88 (5.64-6.12)	0.41
後頭葉	4.56 (4.54-4.59)	4.54 (4.49-4.60)	4.45 (4.26-4.64)	0.29
島	0.851 (0.844-0.858)	0.853 (0.838-0.867)	0.872 (0.824-0.921)	0.54
帯状回	1.77 (1.76-1.78)	1.77 (1.75-1.78)	1.73 (1.67-1.79)	0.19
深部灰白質	1.27 (1.25-1.28)	1.25 (1.22-1.29)	1.18 (1.07-1.30)	0.24
小脳	5.80 (5.75-5.85)	5.81 (5.71-5.92)	5.61 (5.27-5.96)	0.77
扁桃体	0.176 (0.175-0.178)	0.174 (0.170-0.177)	0.160 (0.149-0.172)*	0.01
海馬傍回	0.392 (0.390-0.394)	0.387 (0.382-0.392)	0.382 (0.365-0.399)	0.04
嗅内皮質	0.259 (0.256-0.262)	0.252 (0.246-0.258)	0.241 (0.221-0.260)	0.01

値は領域別灰白質容積/頭蓋内容積 (%)

調整因子：性、年齢、教育歴、高血圧、糖尿病、血清総コレステロール、BMI、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、画像上の脳血管障害

*P<0.05 vs. APOE- 4 (-)群

表. APOE- 4 の個数別にみた各脳灰白質容積割合

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 2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 Yamasaki Keisuke, Hata Jun, Furuta Yoshihiko, Hirabayashi Naoki, Ohara Tomoyuki, Yoshida Daigo, Hirakawa Yoichiro, Nakano Toshiaki, Kitazono Takanari, Ninomiya Toshiharu	4. 巻 84
2. 論文標題 Association of Albuminuria With White Matter Hyperintensities Volume on Brain Magnetic Resonance Imaging in Elderly Japanese The Hisayama Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 935 ~ 942
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-1069	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 Shibata M, Ohara T, Hosoi M, Jun H, Yoshida D, Hirabayashi N, Morisaki Y, Nakazawa T, Mihara A, Nagata T, Oishi E, Anno K, Sudo N, Ninomiya T	4. 巻 -
2. 論文標題 Emotional loneliness is associated with a risk of dementia in a general Japanese older population: the Hisayama Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journals of Gerontology, Series B: Psychological Sciences and Social Sciences	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) 10.1093/geronb/gbaa196	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 Ohara Tomoyuki, Furuta Yoshihiko, Hirabayashi Naoki, Hata Jun, Hirakawa Yoichiro, Honda Takanori, Yoshida Daigo, Shibata Mao, Kitazono Takanari, Ninomiya Toshiharu	4. 巻 -
2. 論文標題 Elevated serum glycated albumin and glycated albumin : hemoglobin A1c ratio were associated with hippocampal atrophy in a general elderly population of Japanese: The Hisayama Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	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) 10.1111/jdi.13220	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 平林 直樹, 須藤 信行	4. 巻 96
2. 論文標題 身体疾患と合併したうつ病の治療	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床と研究	6. 最初と最後の頁 530-533
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Yubi Tomohiro, Hata Jun, Ohara Tomoyuki, Mukai Naoko, Hirakawa Yoichiro, Yoshida Daigo, Gotoh Seiji, Hirabayashi Naoki, Furuta Yoshihiko, Ago Tetsuro, Kitazono Takanari, Kiyohara Yutaka, Ninomiya Toshiharu	4. 巻 8
2. 論文標題 Prevalence of and risk factors for cerebral microbleeds in a general Japanese elderly community	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurology: Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 223 ~ 231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/CPJ.0000000000000464	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 平林直樹, 須藤信行	4. 巻 48
2. 論文標題 うつ病が一般身体疾患に与える影響	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床精神医学	6. 最初と最後の頁 47 ~ 51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 平林 直樹
2. 発表標題 シンポジウム 「ストレス反応およびストレス関連疾患の脳イメージング研究」ストレス時の喫煙者のセルフコントロールと報酬系との関連およびその脳内基盤：安静時機能的MRI研究
3. 学会等名 第35回日本ストレス学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎景介, 秦淳, 平林直樹, 古田芳彦, 高江啓太, 中野敏昭, 北園孝成, 二宮利治
2. 発表標題 Albuminuria is a biomarker for severity of white matter hyperintensities on brain MRI in a general elderly population of Japanese: the Hisayama Study
3. 学会等名 米国腎臓学会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎景介, 秦淳, 平林直樹, 古田芳彦, 高江啓太, 中野敏昭, 北園孝成, 二宮利治
2. 発表標題 地域高齢住民におけるアルブミン尿と大脳白質病変の関連: 久山町研究
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎景介, 秦淳, 高江啓太, 古田芳彦, 平林直樹, 中野敏昭, 北園孝成, 二宮利治
2. 発表標題 地域高齢住民における慢性腎臓病と大脳白質病変の関連: 久山町研究
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古田芳彦, 秦淳, 平林直樹, 小原知之, 吉田大悟, 平川洋一郎, 柴田舞欧, 本田貴紀, 坂田智子, 脇坂義信, 吾郷哲朗, 北園孝成, 二宮利治
2. 発表標題 血糖関連指標(HbA1c, グリコアルブミン)と大脳白質病変の関連: 久山町研究
3. 学会等名 第44回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2019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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------