

令和 5 年 4 月 24 日現在

機関番号：32645

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K19580

研究課題名（和文）地域在住高齢者における加速度計で測定した強度別身体活動と認知機能・海馬体積の関連

研究課題名（英文）Association between Intensity-Specific Physical Activity Measured by Accelerometer and Cognitive Function and Hippocampal Volume among Community-Dwelling Older Adults.

研究代表者

町田 征己（Machida, Masaki）

東京医科大学・医学部・講師

研究者番号：90848508

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は高齢者の身体活動と海馬体積の関係を明らかにすることを目的とした。先行研究の問題点である（1）ボランティア参加者を対象とする研究が多い、（2）身体活動の測定に質問票を用いる研究が多い、（3）統計解析時に強度別身体活動の共依存性を考慮していない、ことを考慮し、無作為抽出した地域在住高齢者における、加速度計で測定した座位行動や強度別身体活動と海馬体積の関係を共依存性を考慮した分析方法で明らかにすることを目指した。横断研究の結果、中高強度身体活動は右海馬体積と正の関係があることが明らかになった。一方で、座位行動や低強度身体活動は左右海馬体積と関連が認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で得られた知見は、この分野のこれまでの先行研究の問題点を考慮して得られたものであり、学術的意義を有すると判断できる。また、本研究で中高強度身体活動が右海馬体積と関係があることを明らかにしたことは、地域在住高齢者における中高強度身体活動の認知症予防効果の可能性を示唆しているものであるため、社会的意義を有する知見であると判断できる。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to clarify the association between physical activity and hippocampal volume in the older adults. Considering the problems of previous studies: (1) many studies were conducted on volunteer participants, (2) many studies used questionnaires to measure physical activity, and (3) co-dependence of the intensity of physical activity was not considered in the statistical analysis, we aimed to clarify the association between sedentary behavior and intensity-specific physical activity measured with an accelerometer and hippocampal volume in randomly recruited community-dwelling older adults. The results of the cross-sectional study revealed that moderate-to-vigorous physical activity (MVPA) was positively associated with right hippocampal volume. On the other hand, sedentary behavior and low-intensity physical activity were not found to be associated with right and left hippocampal volumes.

研究分野：身体活動

キーワード：身体活動 海馬 MRI 認知機能 地域在住高齢者 加速度計

1. 研究開始当初の背景

認知症は世界的に増加傾向であり、効果的な予防策が求められている。海馬は記憶や認知機能に大きな役割を果たす脳内構造物である。海馬の体積が大きい人ほど認知機能障害のリスクが小さいことや、軽度認知障害(MCI)の者では、海馬の体積が小さいほどアルツハイマー型認知症への進行リスクが高いことが報告されている[1,2]。

近年、身体活動と海馬体積の関係に注目した研究が増えているが、先行研究にはいくつかの問題点がある[3-7]。第一に、多くの先行研究が、参加者をボランティアで募集し、認知機能が正常な高齢者のみで構成されている点である。研究参加者としてボランティアに応募する者は、そうでない者よりも健康である傾向があり、したがって、これらの研究の対象者は高齢者を代表する人々ではない可能性がある。

第二の問題点は、いくつかの先行研究では身体活動の評価方法として、客観的な測定方法と比較して妥当性が低い質問票を使用している点である。加速度計は質問票よりも客観的に正確な身体活動量を測定でき、かつ身体活動の強度レベルも測定できる。しかし、加速度計を使用し身体活動と海馬体積の関係を明らかにした研究はわずかである。さらに、身体活動の強度レベル[座位行動(sedentary behaviors: SB)、低強度身体活動(light-intensity physical activity: LPA)、中高強度身体活動(moderate-to-vigorous physical activity: MVPA)]と海馬体積の関係を明らかにした研究は乏しい。

第三の問題点は、先行研究では統計解析において、身体活動の共依存性を考慮した解析が行われていない点である。日中の活動時間は有限であるため、SB・LPA・MVPAは相互に独立していない。例えば、MVPAに費やす時間が増減すると、SBやLPAに費やす時間に影響を与える可能性がある。このような共依存性を考慮した解析方法としてCompositional data analysis(CoDa)が提案されているが、CoDaを使用して身体活動と海馬体積の関係を明らかにした研究は極めて乏しい。

2. 研究の目的

以上を踏まえ、本研究では無作為抽出した地域在住高齢者における客観的に測定した強度別の身体活動(SB,LPA,MVPA)と海馬体積の関係をCoDaアプローチを用いて明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

- 1) 研究デザイン: 横断研究
- 2) 対象者: 新潟県十日町市で行われているNeuron to Environmental Impact across Generations (NEIGE) studyの参加者

NEIGE studyの参加者について:

参加者は、新潟県十日町市に居住する、介護を必要としない地域在住の高齢者である。十日町市は、新潟県の最南端に位置する地方都市である(面積: 590.4km²、人口: 51,964人、2020年1月31日時点)。全体で1,346人の住民(65~84歳)が、層別無作為抽出(層別化因子: 年齢、居住地域)で抽出された。2017年秋、NEIGE研究への登録に同意した527人が質問票と健康診断を行い、同時に加速度計の装着と磁気共鳴画像(MRI)検査の受診を承諾した(回答率: 39.2%)。NEIGE studyの詳細なプロフィールは、別の論文で報告されている[8]。本研究は新潟大学および東京医科大学の倫理審査委員会の承認を得て実施し(承認番号: 2666および3921)、参加者からは事前にインフォームド・コンセントを取得した。

- 3) 評価項目:

座位行動および身体活動:

参加者は、2017年9月から2017年10月にかけて、水中の活動(水泳や温泉など)を除いて起きている間、加速度計(Active style Pro HJA-750C: オムロンヘルスケア、日本)をゴム付きベルトで腰に装着し連続7日間生活するよう指示された。連続60分以上の加速度信号がないことを「非装着」と定義し、1日あたり10時間以上加速度計を装着していた参加者の記録を有効とみなした。有効データが4日以上ある参加者を分析対象に含めた。60秒毎の測定データを分析ソフトで解析し運動強度(METs)を算出した。METsに基づいて、以下のように身体活動を分類した: 1.5METs以下: SB、1.6~2.9METs: LPAおよび3.0METs以上: MVPA。

海馬体積:

脳画像をMRI(MAGNETOM Avanto fit, Siemens, ドイツ)を用いて取得した。海馬のセグメンテーションと体積計算は、FreeSurfer Version 6.0(<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>)を用いて実施した。左右の海馬体積と頭蓋内体積(intracranial volume: ICV)は、皮質下処理ストリーム(FreeSurferの"aseg.stats"な

ど)から自動的に導出した。取得データの品質チェックは手動で行った。

その他：

参加者は、性別、年齢、居住形態(同居/一人暮らし)、就労状況(労働者/非労働者)、教育歴(13年未満/13年以上)、喫煙歴(喫煙者/非喫煙者)、飲酒歴(エタノール換算1日60g未満/60g以上)について質問票に回答した。医療従事者によるインタビューによって、高血圧、脂質異常症、糖尿病の服薬治療歴に関する情報を収集した。体組成計(MC-780A:株式会社タニタ、日本)で測定した身長と体重(kg/m²)を用いて、Body Mass Index(BMI)を算出した。

4) 統計解析

すべての統計解析にはRバージョン3.6.2を使用した。Rパッケージの「compositions」を用いて、CoDaアプローチを実施した。統計的有意性は、 $p < .05$ とした。各活動行動(SB、LPA、MVPA)の実施時間を加速度計の総装着時間で割ることで、組成データを作成した。SB、LPA、MVPAの組成データは、それぞれTSB、TLPA、TMVPAと定義した。そして、TSB、TLPA、TMVPA間の共依存性を明らかにするために、variation matrixを作成した。各活動行動と左右の海馬体積との関連を調べるために、時間使用組成の対数比変換を用いたcompositional multiple linear regression analysisを適用した。対数比変換の方法はisometric log-ratio (ilr) transformationsを使用した。本研究では、モデル1は未調整とした。モデル2は、性別、年齢、ICVで調整した。モデル3は、モデル2+教育歴で調整した。モデル4は、モデル3にBMI(18.5未満/18.5~24.9/25.0以上)、喫煙歴、飲酒歴を加えて調整した。モデル5は、モデル4に高血圧、脂質異常症、糖尿病の服薬歴を加えて調整した。これらの共変量は、身体活動と海馬体積の調査に関する先行研究を元に決定した。活動行動が海馬体積と有意に関連することが観察された場合、他の活動行動をその活動行動に変更した場合の海馬体積の変化量を推定した。

4. 研究成果

1) 主な結果

加速度計の装着とMRI検査を受けることに同意した527人の高齢者(回答率:39.2%)のうち、42人が除外された。除外基準は、基準を満たすために必要な時間、加速度計を装着しなかったこと(n=14)、加速度計のシステムエラー(n=1)、MRI検査を受けなかったこと(n=27)である。よって、本研究で分析に使用した最終サンプルは、485名の参加者であった。参加者のそれぞれの活動行動の平均時間(構成比)は、SB:442.7分(50.5%)、LPA:391.2分(44.9%)、MVPA:53.6分(4.6%)であった。

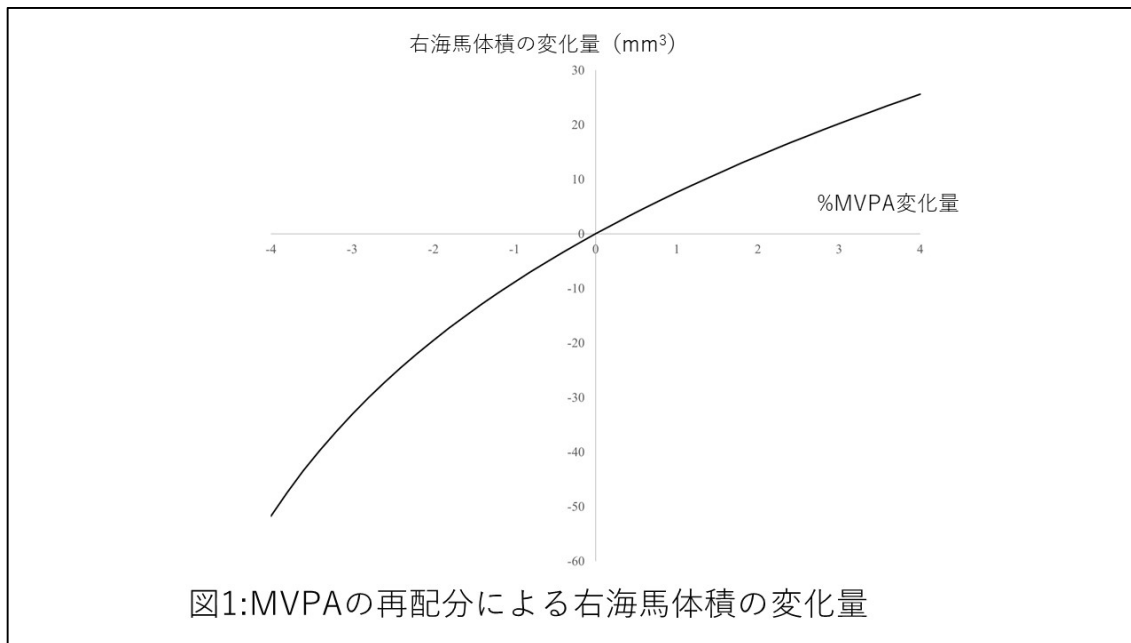
	SB	LPA	MVPA
SB	0		
LPA	0.26	0	
MVPA	1.19	0.76	0

variation matrixでは、対数比のばらつきが最も大きかったのは、すべてMVPAに関するもので、MVPAに費やす時間が他の行動との共依存性が最も低かった。最も変動が大きかったのはMVPAとSBの比率であった。

左右の海馬体積のcompositional multiple linear regression analysisの結果は、表2に示すとおりである。すべてのモデルにおいて、他の2つの行動と比較してMVPAに費やした時間の相対的な割合は、右海馬体積と有意に正の相関を示した[モデル5; β :57.1、95%信頼区間:6.5-107.6、 p 値=0.027]他の行動に対するLPAとSBの従事時間の割合は、どの調整モデルでも右海馬体積との関連は認められなかった。また、左海馬体積については、どの調整モデルでも関連は認められなかった。

各活動行動	SB		LPA		MVPA	
	β (95% CI)	p	β (95% CI)	p	β (95% CI)	p
右海馬体積						
Model 1	59.9 (-29.8-149.6)	0.190	-220.5 (-333.1--107.9)	<0.001	160.6 (108.4-212.8)	<0.001
Model 2	-6.4 (-88.7-75.9)	0.878	-44.3 (-148.4-59.9)	0.404	50.7 (1.4-100.0)	0.044
Model 3	-11.5 (-94.0-71.1)	0.785	-40.3 (-144.5-63.9)	0.447	51.8 (2.5-101.1)	0.039
Model 4	-12.3 (-95.1-70.5)	0.771	-46.7 (-151.4-58.1)	0.382	58.9 (8.5-109.4)	0.022
Model 5	-22.7 (-106.2-60.8)	0.593	-34.3 (-139.5-70.8)	0.522	57.1 (6.5-107.6)	0.027
左海馬体積						
Model 1	113.7 (29.4-198.0)	0.008	-232.8 (-338.7--126.9)	<0.001	119.1 (70.0-168.2)	<0.001
Model 2	43.0 (-33.6-119.5)	0.271	-51.4 (-148.2-45.5)	0.298	8.4 (-37.5-54.2)	0.720
Model 3	39.6 (-37.3-116.4)	0.312	-48.7 (-145.8-48.3)	0.324	9.2 (-36.7-55.0)	0.695
Model 4	38.6 (-38.3-115.4)	0.324	-58.6 (-155.9-38.7)	0.237	20.0 (-26.8-66.8)	0.402
Model 5	34.9 (-42.8-112.6)	0.378	-52.4 (-150.2-45.5)	0.294	17.5 (-29.6-64.5)	0.466

潜在的な交絡因子を調整したうえで、SB や LPA を MVPA に再配分した場合の右海馬体積の予測変化量を図 1 に示す。MVPA の割合が 4.6% から 1.6% へと平均値から 3% 減少した場合、右海馬体積は 33.1mm^3 小さくなると予測された（本研究における加速度計の平均装着時間は 887.5 分/日であるので、この場合、3% の減少は 26.6 分/日の減少に相当する）。また、MVPA の割合が平均値から 3% 増加した場合（例えば、MVPA が 4.6% から 7.6% に変化した場合）右海馬体積は 20.2mm^3 大きくなると予測された。



2) 得られた成果の国内外における位置づけとインパクト、今後の展望など

本研究はこれまで国内外で報告されていた身体活動と海馬体積の関係に関する 3 つの問題点を考慮して行った初めての研究である。その結果、身体活動のうち MVPA は右海馬体積と正の関係があること、SB や LPA は海馬体積と関連がないことを明らかにした。この研究結果から、高齢者では、海馬の体積を維持するために LPA ではなく MVPA が必要である可能性が示唆された。MVPA による健康増進は右海馬体積の維持、ひいては認知機能の維持に有効な可能性がある。今後は、縦断的な研究や、介入研究によってより詳細な MVPA と海馬体積の関係、さらに MVPA による脳萎縮や認知機能の予防効果などが明らかになることが期待される。

引用文献

1. Erickson KI, Raji CA, Lopez OL, et al. Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: the Cardiovascular Health Study. *Neurology*. 2010;75:1415-1422.
2. Devanand DP, Pradhaban G, Liu X, et al. Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: prediction of Alzheimer disease. *Neurology*. 2007;68:828-836.
3. Ho AJ, Raji CA, Becker JT, et al. The effects of physical activity, education, and body mass index on the aging brain. *Hum Brain Mapp*. 2011;32:1371-1382.
4. Smith JC, Nielson KA, Woodard JL, et al. Interactive effects of physical activity and APOE-epsilon4 on BOLD semantic memory activation in healthy elders. *Neuroimage*. 2011;54:635-644.
5. Makizako H, Liu-Ambrose T, Shimada H, et al. Moderate-intensity physical activity, hippocampal volume, and memory in older adults with mild cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70:480-486.
6. Varma VR, Chuang YF, Harris GC, Tan EJ, Carlson MC. Low-intensity daily walking activity is associated with hippocampal volume in older adults. *Hippocampus*. 2015;25:605-615.
7. Migueles JH, Cadenas-Sanchez C, Esteban-Cornejo I, et al. Associations of objectively-assessed physical activity and sedentary time with hippocampal gray matter volume in children with overweight/obesity. *J Clin Med*. 2020;9:1080.
8. Shobugawa Y, Murayama H, Fujiwara T, Inoue S. Cohort profile of the NEIGE study in Tokamachi City, Japan. *J Epidemiol*. 2020;30:281-287.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Matsuyama Yusuke, Fujiwara Takeo, Murayama Hiroshi, Machida Masaki, Inoue Shigeru, Shobugawa Yugo	4. 巻 30
2. 論文標題 Differences in Brain Volume by Tooth Loss and Cognitive Function in Older Japanese Adults	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The American Journal of Geriatric Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1271 ~ 1279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jagp.2022.06.005	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 Iizuka Ai, Murayama Hiroshi, Machida Masaki, Amagasa Shiho, Inoue Shigeru, Fujiwara Takeo, Shobugawa Yugo	4. 巻 13
2. 論文標題 Leisure Activity Variety and Brain Volume Among Community-Dwelling Older Adults: Analysis of the Neuron to Environmental Impact Across Generations Study Data	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Aging Neuroscience	6. 最初と最後の頁 758562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnagi.2021.758562	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 Koyama Yuna, Fujiwara Takeo, Murayama Hiroshi, Machida Masaki, Inoue Shigeru, Shobugawa Yugo	4. 巻 124
2. 論文標題 Association between adverse childhood experiences and brain volumes among Japanese community-dwelling older people: Findings from the NEIGE study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Child Abuse & Neglect	6. 最初と最後の頁 105456 ~ 105456
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chiabu.2021.105456	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 Tani Yukako, Fujiwara Takeo, Sugihara Genichi, Hanazato Masamichi, Suzuki Norimichi, Machida Masaki, Amagasa Shiho, Murayama Hiroshi, Inoue Shigeru, Shobugawa Yugo	4. 巻 20
2. 論文標題 Neighborhood Beauty and the Brain in Older Japanese Adults	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 679 ~ 679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph20010679	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 Tani Yukako, Koyama Yuna, Doi Satomi, Sugihara Genichi, Machida Masaki, Amagasa Shiho, Murayama Hiroshi, Inoue Shigeru, Fujiwara Takeo, Shobugawa Yugo	4. 巻 100
2. 論文標題 Association between gratitude, the brain and cognitive function in older adults: Results from the NEIGE study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Archives of Gerontology and Geriatrics	6. 最初と最後の頁 104645 ~ 104645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archger.2022.104645	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 Machida Masaki, Takamiya Tomoko, Amagasa Shiho, Murayama Hiroshi, Fujiwara Takeo, Odagiri Yuko, Kikuchi Hiroyuki, Fukushima Noritoshi, Kouno Mitsuo, Saito Yu, Yoshimine Fumitoshi, Inoue Shigeru, Shobugawa Yugo	4. 巻 -
2. 論文標題 Objectively measured intensity-specific physical activity and hippocampal volume among community-dwelling older adults	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	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) 10.2188/jea.JE20200534	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1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 飯塚あい、村山洋史、町田征己、天笠志保、井上茂、藤原武男、菖蒲川由郷
2. 発表標題 余暇活動のバリエーションと脳容積の関係 : NEIGE study
3. 学会等名 第32回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2021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
---------	---------