

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月 24日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010 ~ 2012

課題番号：22590583

研究課題名（和文）

健常成人集団での加齢に伴う認知機能低下と生活習慣病リスク要因との関連

研究課題名（英文）

Relationship between age-dependent decline in cognitive function and lifestyle-related disease risks in a healthy adult population

研究代表者

近藤 高明 (KONDO TAKAAKI)

名古屋大学・医学系研究科（保健）・教授

研究者番号：00195900

研究成果の概要（和文）：健常成人を対象に記憶力や注意力などの認知機能に關与する生体指標を探索することを目的に、疫学研究を行った。対象者は40歳以上の505名（男性210名、女性295名）の健診参加者で、血清脂肪酸の構成割合（%）と認知機能との関連性に焦点を当てた解析を行った。その結果、女性でイワシ酸が注意力低下と有意な負の関連性を、DHAとは有意ではないが弱い負の関連性を示したがEPAとは関連を示さなかった。男性では脂肪酸構成割合と認知機能との関連性は認められなかった。

研究成果の概要（英文）：We performed an epidemiological study to explore the relationship between such cognitive functions as memory or attention and various biomarkers. Our subjects were 505 (210 males and 295 females) annual health checkup participants aged 40 or more. Particularly focused in this study was the relationship of serum fatty acid composition (%) and cognitive function. Results indicated that clupanodonic acid and DHA has a statistically significant and borderline significant association, respectively, with low attention only in females, but EPA showed no such associations. Males failed to show any relationships between fatty acid composition and cognitive function.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：生活習慣病、高次脳機能、脂肪酸、血管内皮中膜肥厚

1. 研究開始当初の背景

健常成人で正常な加齢に伴う記憶、注意力、実行機能などの認知機能低下については、これまで多くの報告がなされており、それらの認知機能評価を行うため、さまざまな手技が開発されてきた。たとえばStroopが1935年に提唱した検査法は干渉刺激の存在下でその刺激を抑制し、関連情報のみをフォーカスを集中させる簡便な試験法であり、これまで

700以上の関連文献が公表されている。また注意力のスクリーニング検査として数字抹消検査が用いられるが、中高年健常成人を対象とした重心動揺検査結果との関係から、前頭葉前野皮質から視床下部、小脳にいたる経路の関与を示唆する報告がみられる。

我々は過去数年間にわたり同一地域の地域在住中高年者を対象にした健康調査を実施しており、その成果として血管内皮機能の

マーカーである一酸化窒素代謝産物 (NO_x) と生活習慣病リスク要因との関連性を明らかにしてきた。また酸化ストレスマーカーである 8-iso-prostaglandin F_{2a} (8-iso-PGF $_{2a}$) が腹囲と関連していることや、骨密度と関連していることを学会で報告してきた。

今回我々が認知機能に関する過去の文献を検索した結果、一般健常人集団で生活習慣病の発症に関連する生物学的マーカーとの直接的な関係を明らかにした疫学的研究は見あたらなかった。そこで探索的研究として 2008 年に実施された健康調査のデータを用いて、Stroop 検査の結果と血清 NO_x 、血清アルブミン (栄養状態とは独立した高齢者の生命予後予測因子として知られている) 両者との関連性に関する解析を行った。解析では年齢や、生活習慣、Lawton の PGC モラルスケール (Polisher Research Center) の影響を補正するため共分散分析を行った。その結果、65 歳以上の女性では干渉刺激が存在しない検査、干渉刺激が存在する状態のいずれにおいても NO_x の増加、アルブミンの低下に伴って反応時間が遅延する明らかな傾向が認められた。

2. 研究の目的

地域在住の健常中高年者を対象に、3 年間継続して以下の認知機能スクリーニング検査を行う: Stroop color word conflict 検査、Rivermead の行動記憶検査、言語流暢性 (category および letter)、数字抹消検査。なお交絡要因と考えられる Mini-mental 検査と PGC モラルスケールもあわせて調査する。また生活習慣病リスク要因として、血清脂質やアルブミンなど通常の健診項目に追加して、以下のマーカーを血清または尿検体を用いて 3 年間継続して測定する: NO_x 、8-iso-PGF $_{2a}$ 、superoxide dismutase、各種カロテノイド類と抗酸化ビタミン類、アディポネクチン、血清脂肪酸 (n-3 系と n-6 系を数種類)。そして両者の断面的関連性を統計解析する。また対象者の 6 割ほどは 3 年間継続して調査に参加することが見込まれるので、それらの対象者からは値の変動要因を解析する。

3. 研究の方法

対象地域は北海道二世郡八雲町である (面積 956km 2 、人口は約 18,500 人、酪農業と漁業を主産業とする) 本報告では 2012 年 8 月 24~26 日に住民を対象として実施した 557 人の健診受診者のうち、informed consent が得られ解析に必要なデータが得られた 505 名 (男性 210 名、女性 295 名) の検体を分析対象とした。健診受診時には生活習慣に関する自記式アンケートの確認と回収を行った。測定に用いた血清はプレーンの試験管で採血された後、遠心分離して血清と血球を分離

し、 -80°C で保存された。脂肪酸の測定には Fatty Acid Methylation Kit (ナカライテック株式会社) と gas chromatography を用い、ピーク面積から各種脂肪酸の構成割合 (%) を算出した。脂肪酸との生体指標との関連を明らかにするために、炎症指標 (高感度 CRP)、動脈硬化指標 (IMT) および eGFR との関連を解析した。次いで記憶力と注意力の結果にもとづいて集団を 2 群に分け (正常 vs 機能低下)、脂肪酸割合の上昇による影響評価をオッズ比と 95%信頼区間を求めて行った。

統計学的解析には、各脂肪酸構成割合を正規化変換し、高感度 CRP、IMT、eGFR との関連については一般線形回帰モデルを、記憶力、注意力との関連については多重 logistic 回帰モデルを用いた。調整要因はいずれも年齢、body mass index、平均血圧 ((最高血圧+最低血圧) $\times 2$) $\div 3$)、トリグリセリド、LDL コレステロール、HDL コレステロール、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、治療中の生活習慣病 (高血圧、狭心症、心筋梗塞、糖尿病、高脂血症、脳卒中) の有無を用いた。また、分析は男女別に行い、女性では閉経も調整要因に加えた。統計解析にはフリーソフト R 3.0.0 を用い、データの正規化と標準回帰係数の計算には R ライブラリ QuantPsyc を用いた。有意水準は $p < 0.05$ とした。なお、血清検体を用いた解析では、疾患による炎症亢進状態の疑いを除外するため、高感度 CRP $< 1.0\text{mg/dl}$ に対象を限定した。

4. 研究成果

高感度 CRP において、男性では、各血清脂肪酸構成割合との間に有意な傾向はみられなかった。女性では、 α -リノレン酸で減少傾向、エイコサトリエン酸で増加傾向が有意であった。IMT において、男性では EPA、DHA、イワシ酸、n-3 PUFA で有意な増加傾向がみられ、リノール酸と n-6/n-3 比で有意な減少傾向がみられた。女性ではほとんど傾向はみられず、エイコサトリエン酸で弱い減少傾向がみられた。eGFR において、男性では、リグノセリン酸、イワシ酸で有意な増加傾向がみられ、リノール酸と n-6 PUFA で減少傾向がみられた。女性では、EPA で有意な増加傾向がみられ、バクセン酸、イワシ酸、リノール酸、アラキドン酸、n-6 PUFA、n-6/n-3 比で有意な減少傾向がみられた。

認知機能との関連では、女性でイワシ酸が注意力低下と負の関連性を、DHA とは有意ではないが弱い負の関連性を示したが、EPA とは関連を示さなかった。また男性では類似の関連性は認められなかった。

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 17 件)

1. Tamura T, Morita E, Kondo T, Ueyama J, Tanaka T, Kida Y, Hori Y, Inoue S, Tomita K, Okada R, Kawai S, Hishida A, Naito M, Wakai K, Hamajima N. Prevalence of *Helicobacter Pylori* infection measured with urinary antibody in an urban area of Japan, 2008–2010. Nagoya J Med Sci 査読有 2012;74:63–70.
2. Tamura T, Kurata M, Kondo T, Goto Y, Kamiya Y, Kawai S, Mitsuda Y, Hamajima N. Preventive medical services uncovered by public health insurance at Daiko Medical Center in Japan, 2004–2011. Nagoya J Med Sci 査読有 2012;74:115–121.
3. Ueyama J, Saito I, Kondo T, Taki T, Kimata A, Saito S, Ito Y, Murata K, Iwata T, Goto M, Shibata E, Wakusawa S, Kamijima M. Urinary concentrations of organophosphorus insecticide metabolites in Japanese workers. Chemosphere 査読有 2012;87: 1403–1409.
4. 鈴木岸子, 玉腰浩司, 星野純子, 塚本早苗, 近藤高明, 榊原久孝, 堀容子. 女性家族介護者の筋骨格系症状に関連する生活習慣要因. 日本看護医療学会雑誌 査読有 2012;14:13–22.
5. Ohgami N, Kondo T, Kato, M. Effects of light smoking on extra-high-frequency auditory thresholds in young adults. Toxicol Ind Health 査読有 2011;27: 143–147.
6. Kataoka R, Kimata A, Yamamoto K, Hirose N, Ueyama J, Kondo T, Okada R, Kawai S, Hishida A, Naito M, Morita E, Wakai K, Hamajima N. Association of UGT1A1 *Gly71Arg* with urine urobilinogen. Nagoya J Med Sci 査読有 2011;73:33–40.
7. Tamura T, Kurata M, Inoue S, Kondo T, Goto Y, Kamiya Y, Kawai S, Hamajima N. Improvement in *Helicobacter pylori* eradication rate through CYP2C19 genotyping at a clinic. Nagoya J Med Sci 査読有 2011;73:25–31.
8. Kondo T, Ueyama S. Lifestyle characteristics of dietary supplement users from a Japanese civil servant population. Bull Soc Med 査読有 2011;28:57–64.
9. 星野純子, 堀容子, 近藤高明, 玉腰浩司, 大西丈二, 豊嶋英明, 榊原久孝. 介護と高血圧との関連: 横断調査による検討. 日本循環器病予防学雑誌 査読有 2011;48:180–190.
10. Kato M, Iida M, Goto Y, Kondo T, Yajima I. Sunlight exposure-mediated DNA damage in young adults. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 査読有 2011;20:1622–1628.
11. Morita E, Hamajima N, Hishida A, Aoyama K, Okada R, Kawai S, Tomita K, Kuriki S, Tamura T, Naito M, Kondo T, Ueyama J, Kimata A, Yamamoto K, Hori Y, Hoshino J, Hamamoto R, Tsukamoto S, Onishi J, Hagikura S, Naito H, Hibi S, Ito Y, Wakai K. Study profile on baseline survey of Daiko Study in the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study (J-MICC Study). Nagoya J Med Sci 査読有 2011;73:187–195.
12. 鈴木洋子, 堀容子, 星野純子, 濱本律子, 杉山晃子, 岡田武, 永井邦芳, 近藤高明, 玉腰浩司, 岡本和士, 長澤伸江, 豊嶋英明, 榊原久孝. 女性における家族介護者の高血圧自覚の有無による血圧管理状況. 日本公衆衛生学会雑誌 査読有 2011; 58: 1016–1025.
13. Tamakoshi A, Yatsuya H, Lin Y, Tamakoshi K, Kondo T, Suzuki S, Yagyu K, Kikuchi S for the JACC Study Group. Body mass index and all-cause mortality among Japanese older adults: findings from the Japan Collaborative Cohort Study. Obesity 査読有 2010;18:362–369.
14. Naito M, Eguchi H, Goto Y, Kondo T, Nishio K, Ishida, Kawai S, Okada R, Hishida A, Wakai K, Hamajima N. Associations of plasma IL-8 levels with *Helicobacter pylori* seropositivity, gastric atrophy, and IL-8 *T251A* genotypes. Epidemiol Infect 査読有 2010;138:512–518.
15. Ueyama J, Satoh T, Kondo T, Takagi K, Shibata E, Goto M, Kimata A, Saito I, Hasegawa T, Wakusawa S, Kamijima M. β -Glucuronidase activity is a sensitive biomarker to assess low-level organophosphorus insecticide exposure. Toxicol Lett 査読有 2010;193:115–119.
16. Ueyama J, Kamijima M, Kondo T, Takagi K, Shibata E, Hasegawa T, Wakusawa S, Taki T, Gotoh M, Saito I. Revised method for routine determination of urinary dialkyl phosphates using gas chromatography-mass spectrometry. J Chromatogr B 査読有 2010;878: 1257–1263.
17. 大賀英史, 大森豊緑, 近藤高明, 小山修.

地域単位のソーシャル・キャピタルの測定尺度の妥当性に関する検討 エコ・メトリックな環境測定を行う「近隣効果尺度」と地域の健康。厚生学の指標 査読有 2010;57:32-39.

[学会発表] (計 12 件)

1. 岡村雪子, 玉腰浩司, 星野純子, 森祥子, 近藤高明, 榊原久孝, 塚本早苗, 牧野史子, 濱田有希, 徳永嶺, 堀容子. 日本多施設共同コホート研究に参加した家族介護者における心身の健康状態. 第 14 回日本看護医療学会学術集会. 2012 年 9 月 8 日. 名古屋
2. 渡邊美貴, 立石多貴子, 松尾恵太郎, 細野覚代, 尾瀬功, 加藤久登, 田中英夫, 近藤高明. ヒト集団におけるドコサヘキサエン酸 (DHA) 摂取と血漿、赤血球膜組織リン脂質の脂肪酸構成との関連. 第 58 回東海公衆衛生学会学術大会. 2012 年 7 月 21 日. 津
3. 井村陽介, 近藤高明, 田中哲也, 喜田優人, 上山純, 富岡沙紀, 長谷川直美, 深見明希, 鈴木康司, 井上孝, 伊藤宜則, 浜島信之. 健常成人集団での血清脂肪酸構成とカロテノイドとの関連. 第 58 回東海公衆衛生学会学術大会. 2012 年 7 月 21 日. 津
4. 近藤高明, 田中哲也, 喜田優人, 井村陽介, 上山純, 富岡沙紀, 長谷川直美, 深見明希, 市野直浩, 刑部恵介, 杉本恵子, 鈴木康司, 井上孝, 伊藤宜則, 浜島信之. 健常成人集団での血清脂肪酸構成と動脈硬化指標との関連. 第 58 回東海公衆衛生学会学術大会. 2012 年 7 月 21 日. 津
5. 田中哲也, 近藤高明, 喜田優人, 上山純, 鈴木康司, 井上孝, 伊藤宜則, 若井建志, 浜島信之. 血清脂肪酸 (FA) と FA 摂取量およびメタボリックシンドローム (MetS) リスク. 第 82 回日本衛生学会学術総会. 2012 年 3 月 25 日. 京都
6. 近藤高明, 田中哲也, 喜田優人, 井村陽介, 富岡沙紀, 長谷川直美, 深見明希, 上山純, 鈴木康司, 井上孝, 伊藤宜則, 浜島信之. 健常成人集団での血清脂肪酸構成と低度炎症マーカーとの関連. 第 57 回東海公衆衛生学会学術大会. 2011 年 7 月 23 日. 大府
7. 田中哲也, 近藤高明, 喜田優人, 井村陽介, 富岡沙紀, 長谷川直美, 深見明希, 上山純, 鈴木康司, 井上孝, 伊藤宜則, 若井建志, 浜島信之. 健常成人集団における血清脂肪酸構成割合と食習慣および metabolic syndrome (MetS) との関連. 第 57 回東海公衆衛生学会学術大会. 2011 年 7 月 23 日. 大府
8. 田中哲也, 近藤高明, 喜田優人, 上山純,

浜島信之, 鈴木康司, 井上孝, 倉岡光穂, 王音倩, 蓮井恵子. 一般健常集団における血清中脂肪酸とメタボリックシンドローム診断項目との関連. 第 81 回日本衛生学会総会. 2011 年 3 月 27 日. 東京

9. 近藤高明, 加藤千秋, 喜田優人, 田中哲也, 上山純. 問診票による身体活動量推定量と血圧や血清生化学検査値との関連. 第 81 回日本衛生学会総会. 2011 年 3 月 27 日. 東京
10. 田中哲也, 近藤高明, 喜田優人, 一ノ谷英憲, 山本佳那実, 鈴木麻予, 服部由花, 木全明子, 上山純. 健常成人集団での血清 carotenoid 値と metabolic syndrome 診断項目集積数との関連. 第 56 回東海公衆衛生学会学術大会. 2010 年 7 月 28 日. 岐阜
11. 喜田優人, 近藤高明, 田中哲也, 中川優子, 木下香織, 鈴木麻予, 服部由花, 一ノ谷英憲, 倉岡光穂, 木全明子, 上山純, 森田えみ, 田村高志, 栗木砂家加, 富田耕太郎, 岡田理恵子, 川合紗世, 菱田朝陽, 内藤真理子, 若井建志, 浜島信之. 非喫煙成人女性での尿中コチニン値と受動喫煙との関連. 第 56 回東海公衆衛生学会学術大会. 2010 年 7 月 28 日. 岐阜
12. 森田えみ, 若井建志, 栗木砂家加, 富田耕太郎, 田村高志, 青山京子, 伊藤宜則, 岡田理恵子, 川合紗世, 菱田朝陽, 内藤真理子, 浜島信之, 大西丈二, 堀容子, 塚本早苗, 濱本律子, 杉山晃子, 近藤高明, 上山純, 木全明子, 山本佳那実, 廣澤奈緒子, 一ノ谷英憲, 喜田優人, 田中哲也. 日本多施設共同コホート研究 (J-MICC Study) 大幸研究ベースライン調査の概要. 第 17 回日本がん予防学会. 2010 年 7 月 15 日. 札幌

[その他]

ホームページ等

<http://homepage2.nifty.com/takaaki/environ.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

近藤 高明 (Kondo Takaaki)

名古屋大学・医学系研究科 (保健)・教授
研究者番号: 00195900

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者

伊藤 恵美 (Ito Emi)

名古屋大学・医学系研究科 (保健)・講師
研究者番号: 00314021