

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 26 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500953

研究課題名(和文) 途上国における食と生活習慣によるアルツハイマー病発症のリスク評価と予防法の構築

研究課題名(英文) Evaluation and prevention of Alzheimer's disease associated with lifestyle and dietary habit factors in the developing country.

研究代表者

翠川 薫 (Midorikawa, Kaoru)

三重大学・医学(系)研究科(研究院)・リサーチ・アソシエイト

研究者番号：20393366

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：開発途上国ラオスの主要疾患は、感染症が上位を占めているが、近年、生活習慣病が増加している。2005年からラオス住民の健康調査を実施し、認知症や生活習慣病の実態を調べてきた。本研究では首都近郊の2農村で5年後の健康調査を実施・比較した結果、5年間でサルモネラ保菌率は減少したが、糖尿病、肥満が顕著に増加していた。認知症患者は病院統計では依然現れないが、先進国同様に生活習慣病の増加とともに将来増加するのか、今後の調査継続が重要と考える。

研究成果の概要(英文)：Infectious disease is the majority in the developing country, Laos. But recently, non-communicable diseases are increased. We have investigated a situation of dementia and non-communicable disease, via hospital statistics and health examination of the villagers in Laos since 2005. In 2012 and 2013, we conducted health studies in the 2 villages near the capital to judge the change of the disease structure during a 5-year period. Although the carriage rate of Salmonella is decreased, the number of people at high risk for diabetes and obesity are notably increased. We could not find dementia patients in the hospital. Continuous investigation is important to judge whether the dementia will be increased with increasing non-communicable disease, as same as advanced countries.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：生活科学 ・ 食生活学

キーワード：アルツハイマー 生活習慣 途上国 ラオス

### 1. 研究開始当初の背景

我が国は男女とも世界の最長寿国の1つであるが、近年人口の高齢化と共に生活習慣病や認知症のリスクが高まってきている。生活習慣が原因と考えられる疾患は、先進国が共通に抱える問題であり、その発症のメカニズムや根本的な治療法はまだ十分に確立されていない。中でも、深刻な社会問題である老人性痴呆症、特にアルツハイマー病(以下、AD)有病率は急増しており、国際AD協会によると2030年には患者数が世界で6570万人になると予測された。今後高齢化が進み、日本でもその数が増加すると考えられる。このような世界的に問題となっているADについて、開発途上国での現状を調査した研究はまだ少ない。申請者は、我が国と同様に米が主食の東南アジアで、生活習慣および遺伝子解析から、AD発症メカニズムを解明することを課題として取り組んできた。経済援助により、近年特に経済成長が目覚ましいラオスでは、10年前の調査開始当初は感染症リスクが高く、メコン川の洪水が起こる度にコレラによる多くの死者が出ていたが、この数年間でインフラが整い始め、洪水によるコレラ感染は減少傾向にある。しかしマラリアなどの感染症リスクは依然として高く、それに加えて、糖尿病などの生活習慣病が増加の傾向にあることが調査により明らかになってきた。糖尿病や心疾患はAD発症の危険リスクが高いと言われており、糖尿病患者の増加にともないラオスでもAD患者が増加する可能性がある。その他にも飲料水の有害金属汚染(砒素、アルミニウム等)など様々な問題が見つかっており環境因子によるAD発症の可能性も検証が必要である。ラオスでは、AD患者が通院することは殆どなく病院統計に現れていない。実際に患者が潜在するのか、今後患者が増加するのか、また発症が少ない原因に食生活や生活スタイルが関係しているのか、前向きコホートとして、発症リスクを特定する為に、長期継続調査していくことが重要であると考え、本研究を取り組むに至った。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、先進国で増加し深刻な社会問題となっているADが、途上国においても将来同様に増加していくのか、食生活、環境因子、遺伝子、人種差、生活習慣病などの複合因子がどのように関与しているのか、これまでの知見を検証しながら途上国での発症リスク評価を行う。特にAD危険因子の一つとしてApoE遺伝子があるが、食生活や環境などによって発症に差があり、原因は未だ解明されていない。実験と疫学的手法の両面から、AD発症のリスク評価と前向きコホートによる疫学的検証を行い、予防法を確立する。

### 3. 研究の方法

#### (1) MOU締結と倫理委員会の承認

ラオス国立マホソート病院 Douangdao 副院長をカウンターパートとして、本研究をラオス保健省に申請しMOUを締結した。また、人を対象にした疫学調査と遺伝子解析に関してラオス保健省倫理委員会(National Ethics Committee for Health Research)と三重大学の倫理委員会の承認を得た。

#### (2) 疫学データの収集(病院)

ラオスにおける死亡原因および疾病の医療統計調査を行った。(国立マホソート病院統計局のサイアムコン氏、保健局統計課スワディ氏、アタプー県などの地方病院)

国立マホソート病院精神科医師ビーカム氏とこれまでの研究で導入した痴呆症患者の判定スコアを用いて認知症患者の診断を行う。診断を受けた患者のうちインフォームド・コンセントで同意を得られた者より、医師が血液を採取、食生活の特徴を見るため栄養調査を行う。

#### (3) 疫学データの収集(フィールド調査)

首都ビエンチャン近郊農村(パイロン村・コクサ村)の健康診査を行った。項目は体重(デジタルヘルスメーターHD654:TANITA)、身長(メジャー:KDS)、血圧・脈拍数(上腕血圧EW3106:松下電工)、血糖値(ブリーズ2:バイエル薬品)、HbA1c(A1CNowプラス:バイエル薬品)、医師による問診と生活に関するアンケートである。調査は、マホソート病院検査部長Amphay氏の研究スタッフ、医師、看護師および保健省の精神科医師Bouavanh氏と共に行った。

調査対象者のうちヘルシンキ宣言に従って、インフォームド・コンセントで同意の得られた者より、血液採取を行った。

健診の結果、生活習慣病の疑いのある者については、医師が問診と生活改善指導を行った。

認知症の疑いのある住民には、痴呆症判定スコアを実施する。

健診日に希望者から検便を収集し、サルモネラの保菌率を調べた。

#### (4) 血液サンプルの分析

血糖値簡易測定キット・ブリーズ2(バイエル薬品)で血糖値を測定し潜在的な糖尿病患者のスクリーニングとHbA1cを測定し、結果は問診時に医師が住民に還元し、適切なアドバイスを行った。

FTAカード(Whatman)で採取した血液はリアルタイムPCR(ABI社)を用いた遺伝子解析によりApoE遺伝子型の判定を行った。

#### (5) 健康調査対象(ラオス首都近郊2農村)

パイロン村(2012年実施)  
人口1558人、世帯数297、参加者136人(30歳以上の体格解析人数109人)

コクサ村（2013年実施）  
人口 1502 人、世帯数 288、参加者 169 人（30 歳以上の体格解析人数 167 人）

(6)環境調査と毛髪検査

井戸水のヒ素汚染（2011年実施）  
パイロン村で、これまでの調査より確認されたヒ素検出井戸の使用状況と水質検査（ヒ素・COD・大腸菌群・亜硝酸・硝酸・塩分濃度・アルカリ・リン・アンモニウム性窒素・pH）を行った。

井戸所有者の毛髪検査  
ヒ素が検出された井戸の所有者の家族から同意を得て提出された毛髪を「ら・べるびい株式会社」に委託して残留有害金属の検査を行った。

4. 研究成果

本研究において、開発途上国であるラオスは、経済発展が進む5年の間に、確実に生活習慣病、特に糖尿病と肥満が増加していることが明らかになった。

ラオス統計局の疾病統計 IPD (Indoor Patient Department) (図1) や、国立マホソート病院の疾病統計 (図2) において、 Dengue 熱や下痢、マラリアなどの感染症が依然トップ10の上位を占めている。しかし1994年の統計 (data not shown) にはなかった高血圧などの生活習慣病が増加傾向にあることがわかる。ラオスの経済はこの20年で約3倍に増加しており、人々の生活習慣や食習慣に影響が現れていると考えられる。2012年にパイロン村で行った家電・自動車等の保有率調査を2005年の調査結果と比較すると (図3)、家電製品とバイク・自動車の保有率が増加している。特に、テレビ、冷蔵庫、バイクは8割以上の高い保有率であることがわかった。

2007年と2008年に健康調査した首都ビエンチャン近郊の2農村で、その後の5年間に生活習慣病のリスクが増加したか、その変化を調べるために、2012年と2013年にそれぞれの村で、健康診査の再調査を実施した。

その結果、図4-1, 4-2に示すように、パイロン村ではBMI25以上の「肥満」が男女ともに有意に増加し、18.5未満の「やせ」は男性で減少傾向にあった。随時血糖値 200mg/dL 以上は女性で有意に増加しており、男性も増加傾向であった。近隣のコクサ村もほぼ同様で、男性でBMI25以上が有意に増加し、18.5未満が減少傾向にあった。(図5-1, 5-2)。血圧に関しては、高血圧がラオスの統計局の疾病トップ10に入っていたにも関わらず、村の調査では5年間で減少傾向にあり、唯一パイロン村の女性が、やや増加傾向であった。問診の結果から、パイロン村では、5年のうちに高血圧と糖尿病を発症した人が35人(32.5%)いた。そのうち薬を飲んでいないと答え、正常範囲を超えている人が11人、薬を飲んでると答えているが、正常範囲を超えている人が15人いた。糖尿病や高血圧

である知っているにもかかわらず、約70%以上の方が、実際には薬をきちんと飲んでいないと考えられる。

感染症の指標として糞便中のサルモネラの陽性率を5年前と比較したところ、パイロン村は36.9%から12.6%、コクサ村では、14%から9.1%に、いずれも減少していた (data not shown)。

最終年度に、マホソート病院と並ぶラオスの基幹病院であるセタティラ病院で、認知症患者の動向について調査したが、マホソート病院と同様、精神科における認知症患者は、ほとんどいないことを確認した。

これまでの我々の調査で、パイロン村に井戸のヒ素汚染が確認されている地点があり、本研究期間で、井戸水と使用者の毛髪のヒ素を測定した (表1)。特に井戸水・毛髪とも汚染が高かったが、我々の情報提供により所有者は2011年にその井戸を閉じ、新しい井戸を引くようになった。新しい井戸はヒ素の検出はなく、毛髪のヒ素濃度も激減した。また住民がヒ素問題を深刻に受けとめ、保健省への上水道導入願いの運動がおこった。我々のデータを保健省へ提出し、保健省副大臣との懇談を行った。健康問題として我々が取り組んだ水質調査の一つが、住民の健康意識の向上と行動を促したことは、公衆衛生活動として大変意義があると考えられる。同様に生活習慣病への意識の向上へつながることが今後期待される。

ADのリスクファクターの一つであるApoEの遺伝子型について解析を行った。2007 + 2008年と2012 + 2013年の結果を検定後 (Chi-square test)、平均をとったものを表2に示す。ラオ族の母集団数が532人となり、各遺伝子型の割合は、人数の少なかったこれまでの結果と大差なく、4/4を持つラオ族は、ホモで約1%と日本人に近いが、ヘテロは約20%で日本人よりも頻度が高かった。本研究により、ラオスは経済成長とともに、ゆるやかではあるが、人々の生活が変化しており、それに伴い生活習慣病、特に肥満と糖尿病が増加していることが明らかになった。ADを含む認知症は、依然とした病院統計に現れないが、今後引き続き認知症の発症原因の解明を目指すために、継続調査をしていくことは、重要である。

図1. ラオス統計局による疾病件数トップ10  
統計局トップ10(IPD) 2009-2010

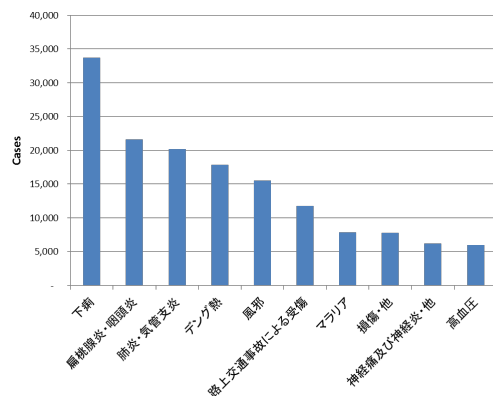


図 2. マホソート病院の疾病件数トップ 10

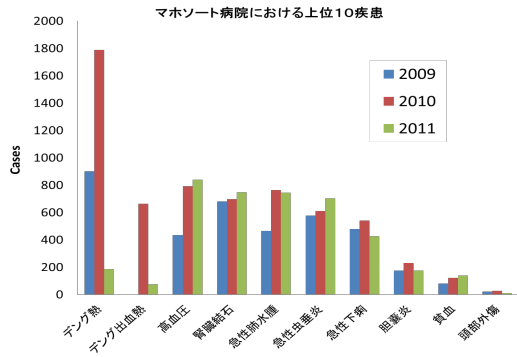


図 3. 家電・自動車等の保有率の年次推移

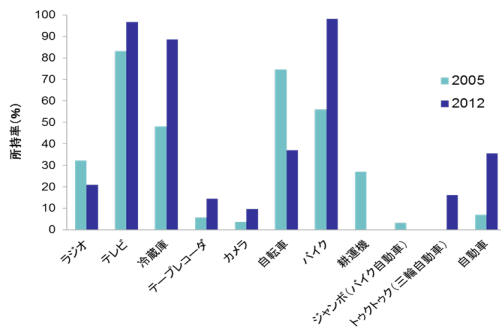


図 4-1. バイロン村 5 年比較 (男性)

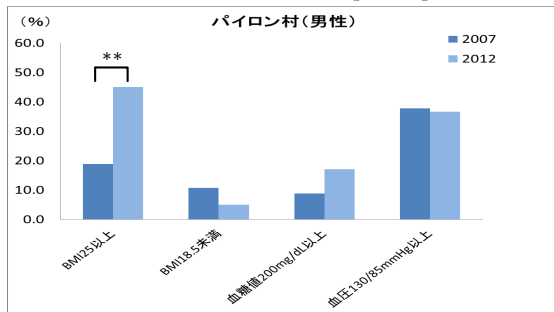


図 4-2. バイロン村 5 年比較 (女性)

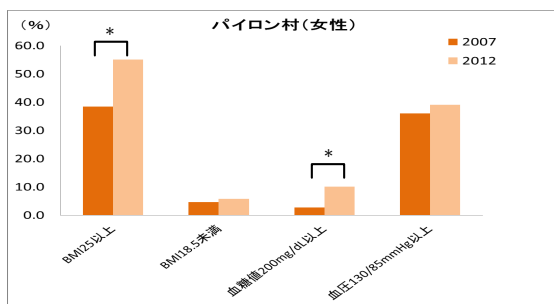


図 5-1. コクサ村 5 年比較 (男性)

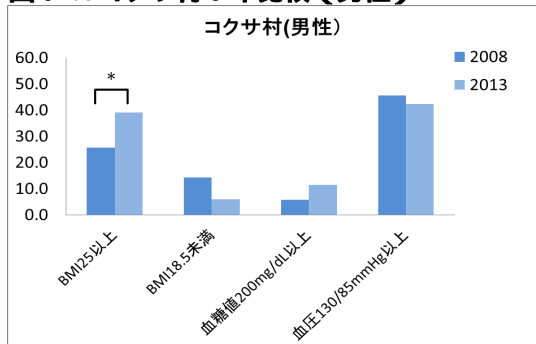
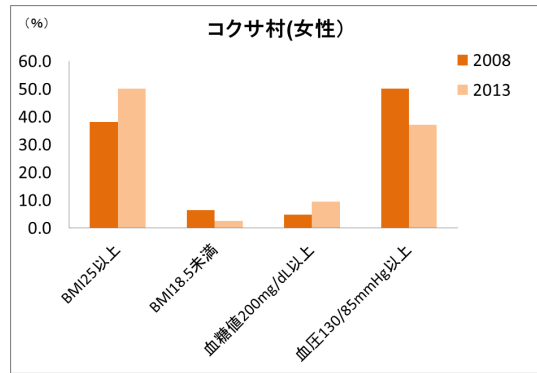


図 5-2. コクサ村 5 年比較 (女性)



(\*; p<0.05, \*\*; p<0.01, Chi-square test)

表 1. 井戸水と毛髪中のヒ素汚染(2011, 2008)

	①	②	③	④	⑤	⑥
Water (mg/L)	0.1	0.25	0.025	0.1	0.05	0.015
Hair (ppb)	483	362	50	32	107	128

	⑦	
Water (mg/L)	2008	2011
	0.25	0
Hair (ppb)	2275	295

表 2. ラオ族の ApoE 遺伝子型

Genotype	2007+2008		2012+2013		Total Average %
	Number	%	Number	%	
E3/E3	125	56.6	182	58.5	57.5
E3/E4	43	19.5	73	23.5	21.5
E2/E3	33	14.9	38	12.2	13.6
E2/E2	5	2.3	6	1.9	2.1
E2/E4	13	5.9	12	3.9	4.9
E4/E4	2	0.9	0	0.0	0.5
Total	221	100	311	100	100

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 2 件)

Y. Midorikawa, S. Nakamura, R. Phetsouvanh, K. Midorikawa, Detection of Non-Typhoidal Salmonella using a mechanism for controlling hydrogen sulfide production, Open Journal of Medical Microbiology, 2014, 4, 90-95, 査読有

M. Murata, K. Midorikawa, Oxidative DNA damage and mammary cell proliferation by alcohol-derived salsolinol. Chem Res. Toxicol. 2013 Oct 21;26(10):1455-1463, 査読有

〔学会発表〕(計 8 件)

翠川薫, 東南アジアにおける生活習慣病の現状について: その 5 年後, 第 83 回日本衛生学会学術総会, 2013 年 3 月 26 日, 金沢 翠川裕, 中村哲, 東南アジア、ラオス国に

おける感染症リスクとその管理、第 83 回日本衛生学会学術総会、2013 年 3 月 25 日、金沢

村田真理子、シンポジウム 2 健康長寿社会における学会活動の方向性、がんとエピジェネティクス、第 83 回日本衛生学会学術総会、2013 年 3 月 25 日、金沢

中村哲、ラオス国ピエンチャン首都近郊の一農村の寄生虫感染の現状と保健対策について、第 82 回日本衛生学会学術総会、2012 年 3 月 26 日、京都大学吉田キャンパス

翠川薫、ラオスにおける山岳少数民族と首都圏多数民族の小児の身体発育の現状、第 82 回日本衛生学会学術総会、2012 年 3 月 26 日、京都大学吉田キャンパス

S.Nakamura, Y.Midorikawa 以下 2 名  
Antibiotic susceptibility of coliform bacteria recovered from the samples of environmental water in Lao P.D.R.: Preliminary observation on antibiotic susceptibility to Klebsiella spp. The 10<sup>th</sup> International Symposium on Southeast Asian Water Environment., Hanoi, Vietnam, 8-10 November, 2012.

翠川薫、ラオス少数民族の子供をとりまく感染症リスクと身体発育の現状、第 81 回日本衛生学会学術総会、2011 年 3 月 27 日、東京・昭和大学

S.Nakamura, 以下 9 名 ( Y.Midorikawa, K.Midorikawa ) Enteric pathogens, especially Vibrios and Entamoeba species detected from environmental water in Lao PDR. The 16th International Symposium on Health-Related Water Microbiology, Rotorua, New Zealand, 18-23 September, 2011.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

翠川 薫 (MIDORIKAWA, Kaoru)  
三重大学・大学院医学系研究科・リサーチ  
アソシエイト  
研究者番号：20393366

(2) 研究分担者

村田 真理子 (MURATA, Mariko)  
三重大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：10171141

翠川 裕 (MIDORIKAWA, Yutaka)  
鈴鹿医療科学大学・保健衛生学部・准教授  
研究者番号：10209819

中村 哲 (NAKAMURA, Satoshi)  
独立行政法人国立国際医療研究センター・  
マラリア熱帯医学研究部・室長  
研究者番号：40207874

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

Douangdao SOUKALOUN  
Deputy Director, Mahosot hospital

Oudayvone RATTANAVONG  
Head of Administration, Mahosot hospital

Rattanaphone PHETSOUVANH  
Head of microbiology laboratory, Mahosot  
hospital

Seng-Khygnavong VIKHAM  
Deputy Chief, Mahosot hospital

Saymongkhonh SAYASITHSEN  
Chief of statistic unit, Mahosot hospital

Amphay PYALUANGLATH  
Chief of Clinical Laboratory Department,  
Mahosot hospital,

Boukong SYHAVONG  
Vice minister, Ministry of Health

Bouavanh SOUTHIVONG  
Technical staff, Ministry of Health