

## 長寿医療研究開発費 平成23年度 総括研究報告

### NILS-LSAの認知症研究への活用(22-15)

主任研究者 下方 浩史 国立長寿医療研究センター 予防開発部長

#### 研究要旨

本研究では「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)」の参加者を対象に、加齢に伴う認知機能障害の危険因子を横断的および縦断的に明らかにしていく。その上で中高年期における認知機能の維持のための新たなストラテジーの開発を目指す。NILS-LSA は平成9年度に開始された縦断的疫学研究である。対象は無作為抽出された地域住民（観察開始時年齢 40 歳から 79 歳まで）約 2,300 名である。施設内に設けた検査センターで年間を通して毎日7名に対し、医学・心理学・運動生理学・栄養学・遺伝子解析などの千項目以上にも及ぶ学際的かつ詳細な検査・調査を行っている。調査は2年ごとに繰り返し実施されており、老化による様々な変化をとらえている。現在、第7次調査を実施中である。心理調査は3名の心理学者と、8名の臨床心理士が担当し、面接や質問紙調査により認知機能を含む様々な心理データの収集を行っている。一般住民を対象にして加齢による認知機能障害とその要因に関連したこれほど大量の縦断的データ蓄積は世界的にもほとんどないと思われる。日本人中高年者の認知機能維持に関して総合的かつ先進的な成果が期待できる。

#### 主任研究者

下方浩史 国立長寿医療研究センター 予防開発部長

#### 分担研究者

安藤富士子 愛知淑徳大学 教授

#### A. 研究目的

認知症、特にアルツハイマー病には現在のところ根本的な治療法、予防法がなく、病状は長期にわたって慢性に進行して重症に至ることが多い。このため介護や医療に対する費用負担が大きい。認知症の出現頻度は高齢になるほど高くなるので、日本の社会の高齢化にともなって今後急速に患者数が増大し、介護や医療のための費用負担が急騰することが予想される。

認知症は、単一の遺伝子変異によって引き起こされる一部の家族性早発性アルツハイマー病を除いて、数多くのリスクが集積した結果として発症する多因子の疾患である。ライフスタイルや環境要因の影響も大きく、生活習慣病のひとつとも考えられる。認知症の危険因子を明らかにすることは、認知症の予防法を開発することにつながる。

本研究では、NILS-LSA 参加者を対象に、加齢に伴う認知機能障害の危険因子を横断的および

び縦断的に明らかにしていく。その上で中高年期における認知機能の維持のための新たなストラテジーの開発を目指した。

## B. 研究方法

対象は長寿医療研究センター周辺（愛知県大府市および知多郡東浦町）の地域住民からの無作為抽出者（観察開始時年齢 40-79 歳）である。調査内容資料の郵送後、参加希望者には調査内容に関する説明会を開催し、文書による同意（インフォームド・コンセント）の得られた者を対象としている。対象者は 40、50、60、70 歳代男女同数とし一日 7 名、1 年間で約 1,200 人について多数の老化関連要因の調査を年間を通して行い、2 年ごとに追跡観察を行っている。追跡中のドロップアウトは、同じ人数の新たな補充を行い、定常状態として約 2,400 人のダイナミックコホートとすることを目指している。NILS-LSA のデータから、ウェイス成人知能検査（WAIS-R-SF）、生きがい、性格検査（NEO-FFI）、退職などのデータを用いて、知能に関する縦断的な検討を行った。

### （倫理面への配慮）

本研究は、国立長寿医療研究センターにおける倫理委員会での研究実施の承認を受け、「疫学的研究に関する倫理指針」および、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、対象者全員に半日間の調査説明を行い、インフォームド・コンセントを得て調査を実施している。

## C. 研究結果

### ①生きがいと知能

高齢期に生きがいを持つことのその後の 6 年間の知能の経時変化に与える影響は、性別、生きがいの内容や知能の側面によって異なることが示された。

### ②開放性性格と知能

一般的な知識の量には、全ての年代、性別で、開放性の高低が強く関連していたが、6 年間の経時変化への影響が確認されたのは高年男性のみであった。

### ③余暇活動と知能

中高年者の余暇の過ごし方は、年代によって異なることが示された。さらに、50 代から 70 代では、読書や芸術鑑賞などの文化教養活動を行うことが知能の全ての側面と関連し、80 代では、物書きや和裁・絵画などの創作活動が一般的な知識量や視覚的長期記憶の想起と照合の能力と関連するなど、余暇活動と知能との関連は活動の内容や年代により異なることが明らかとなった。

### ④抑うつが知能の変化に及ぼす影響

高齢者で抑鬱があると、その後の 4 年間で情報処理能力としての知能が有意に低下する。中年では鬱の有無による知能の変化はみられなかった。

#### ⑤身体活動と認知機能

2.5Mets 以上の仕事身体活動が毎日 150 分未満である女性高齢者は、認知機能の低下リスクが約 2 倍になる可能性が示唆された。

#### ⑥頭部 MRI 所見の変化と認知機能

頭部 MRI による脳萎縮、白質病変、無症候性梗塞の有無がその後の 6 年間の認知機能低下に関連することを明らかにした。

### D. 考察

NILS-LSA では調査開始当初より、多数の心理学者や臨床心理士による知能、情動、パーソナリティ、自律・依存、ストレス、ライフイベントなど多彩な心理調査を行うとともに、調査参加者のほぼ全員からの血液サンプルを用いて DNA を自動抽出装置で抽出し蓄積している。きわめて多数の心理学的背景因子が詳細に検討されていると同時に、一般住民の DNA 検体がすぐに解析できる形で手元に保存されている。さらに頭部 MRI や頸動脈内中膜肥厚、腹部 CT、視聴覚機能などを含む数多くの医学検査、薬物服用歴や既往歴の調査、計量記録や写真撮影を併用した詳細な栄養調査、一週間のモーションカウンタ装着による運動量評価、生活習慣調査などを行っており、医学、栄養、心理、運動、身体組成などの分野においても、その内容および規模ともに世界に誇ることのできるデータが蓄積されている。

施設内に専用の検査センターを設け、年間を通して毎日調査とデータ収集を行っていくことは、大学や民間の施設ではほとんど不可能である。無作為抽出された数千人の一般住民を対象とした、詳細で長期にわたる縦断的データを使用した解析は他の施設では行うことが難しく、これらの貴重なデータを活用した中高年者の認知機能に関する研究は当センターで実施していくべき重要な課題と考える。

本研究では、さまざまな社会的背景因子、飲酒、喫煙、身体活動、食事などの生活習慣、肥満、痩せなどの体格、MRI による脳所見、頸動脈および眼底動脈の硬化性変化、血圧、血清脂質などの医学的背景因子と、認知機能障害についての関連を、横断的にまた縦断的に明らかにすることを目指している。本年度の研究では、これらの分野で多くの成果をあげることができた。来年度は加齢による認知機能障害に関連する個人差の要因として遺伝子多型についても検討を加え、その原因あるいはマーカーとなる遺伝子多型を明らかにする。そして、これらの研究結果をふまえて、個人の生活要因、遺伝的素因などのリスク評価に基づいて、中高年期における認知機能維持を目的としたストラテジー開発を目指す。

### E. 結論

「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」で行われている縦断調査結果をもとに、地域在住中高年者の知能の縦断変化の様相や関連要因について検討した。その結果、知能・認知機能の加齢変化と、社会的背景や生活習慣などの影響

を明らかにした。また、血中脂肪酸濃度が知能や認知機能に与える影響も検討し、DHA や EPA だけでなく、アラキドン酸も知能に良い影響を与える可能性を見出した。さらに、頭部 MRI による変化が知能・認知機能の低下を予測できることがわかった。

#### F. 研究発表

各分担研究報告書に記載した。

#### G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし