

氏名（本籍）	文 鐘玉
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博甲第 7451 号
学位授与年月	平成 27 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	A combination of nutrients and exercise for prevention of Alzheimer's disease (複数の栄養素投与と運動のアルツハイマー型認知症への予防効果)
主査	筑波大学教授 医学博士 玉岡 晃
副査	筑波大学教授 Doctor of Public Health 我妻 ゆき子
副査	筑波大学准教授 博士（医学） 笹原 信一郎
副査	筑波大学教授 医学博士 田宮 菜奈子

論文の内容の要旨

(目的)

認知症罹患者の増加は世界的な問題となっている。我が国では平成 22 年時点で 65 歳以上の認知症有病者は約 439 万人、有病率約 15%と推計されている。認知症は認知機能の低下にとどまらず、生活・医療全般に甚大な影響を及ぼす。アルツハイマー型認知症（AD）は全認知症の 6-8 割を占めると言われ、その予防効果を探ることは大変重要である。これまで世界中で様々な研究がなされてきたが、確実な効果を認められた予防法は一つもない。複数の栄養素の摂取と運動は観察研究で前向きな結果が比較的多く報告されているものの、介入研究では検証されていない。そこで本研究では、茨城県利根町において、複数の栄養素内服と運動の AD に対する予防効果を探ることを目的とした介入研究を行った。

(対象と方法)

2001 年時点で同町在住の 65 歳以上の全住民を対象とした。研究参加に同意した住民中、ベースラインで認知機能が正常で、かつ最低 1 回はフォローアップに参加した人を解析対象とした。ベースラインの評価は 2001 年から 2002 年まで行われた。認知機能の評価は、すでに妥当性・信頼性が確認されている各認知ドメインの検査を 5 つ組み合わせて独自の検査バッテリーを作成して実施した。これらの結果からベースラインでの認知機能正常者を絞り込んだ。AD の診断は、同バッテリーから認知症が疑われる

人をスクリーニングし、その他の情報を総合し、国際的な診断基準に沿って診断した。さらに基本属性、抑うつ状態、アポリポタンパク E の ε4 アリルの有無なども評価した。抑うつ状態は老年期うつ病評価尺度簡易版を使用した。同様の評価を 2004 年から 2005 年、2008 年から 2009 年の計 2 回のフォローアップにて行った。研究デザインはオープンラベル、非無作為化である。介入の希望者は原則全員参加が可能で、不参加者を対照群とした。栄養介入では、n-3 多価不飽和脂肪酸、イチョウの葉エキス、リコピンを含むサプリメントを毎日、3 年間で内服した。新しいボトルに交換する度に残ったカプセルを数えてアドヒアランスを計算した。運動介入は町のコミュニティセンターにて、独自の体操を核とした約 1 時間のプログラムを月に 6 回、計 2 年間行った。参加者は自宅でもその体操を毎日するよう求められ、その他の運動も含めて記録をつけ、その記録を基に 1 日の平均運動介入量を算出した。解析は Complementary Log Log モデルを用いて生存分析を行い、栄養・運動各介入の AD 新規発症に対する予防効果を検討した。

(結果)

介入参加者は不参加者より若干若く、教育年数が多く、既婚率が高く、抑うつ傾向が低かった。Complementary Log Log モデルを用いた共変量を調整しない解析では、栄養・運動介入ともに AD 予防効果が認められた。栄養介入のハザード比 (HR) は、内服 1000 錠毎に 0.65 (95%信頼区間 [CI] 0.45-0.83, $p=0.004$) であった。運動介入では毎日の運動 10kcal 毎の HR は 0.79 (95%CI 0.61-0.96 $p=0.04$) であった。共変量を全て投入した調整後のモデルでも栄養介入の予防効果は同様に認められ、その HR は 0.69 (95%CI 0.47-0.92, $p=0.03$) であった。一方運動介入ではその予防効果は失われ、HR は 1.04 (95%CI 0.81-1.24, $p=0.71$) であった。

(考察)

本研究により、n-3 多価不飽和脂肪酸、イチョウの葉、リコピンの合剤の AD への予防効果が示唆された。複数の栄養素を投与した介入研究でこのような予防効果を認めたとする報告は初めてと思われる。今後はランダム化比較試験など、より厳密な方法での評価が望まれる。また、栄養素内服の至適時期と期間、用量などに関する検討や、効果発現のメカニズムについての研究も必要だろう。運動介入は調整後のモデルでその予防効果が消失した。理由として介入期間・強度・介入時期が最適でなかったかもしれない。また運動介入不参加者の運動量の評価ができておらず、レポーティングバイアスやリコールバイアスが存在した可能性もある。

さらに栄養・運動介入ともに選択バイアスが存在した可能性、無情報センサーの前提が崩れている可能性があり、これらにより結果がゆがめられた恐れがある。

審査の結果の要旨

(批評)

本研究は、栄養介入、運動介入の AD 発症予防効果を検討したものであり、調整後の解析では運動介入の予防効果は認められなかったものの、複数の栄養素投与による AD 発症予防効果を明らかにした点は高く評価できる。本研究デザインに起因するバイアスやその他の問題が結果を歪めた可能性があり、今後さらに厳密な方法での評価や、そのメカニズムについての研究が望まれた。

平成 26 年 12 月 17 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定し

た。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。