

環境：教育歴と認知症：  
アミロイド/タウイメーキングからの視点

国立長寿医療研究センター  
精神科 物忘れセンター  
安野 史彦

アルツハイマー病に対する根治的治療法は確立されておらず、認知症の病態修飾薬の開発は難渋しており、認知症の予防、つまり"認知症のリスク低減"に関心が集まっている。

科学的根拠に基づいた適切な取り組みが最も重要な戦略と考えられている。

### ■認知症のリスクを下げる要因・上げる要因の例



#### 認知症のリスクを下げる要因 (防御因子)

- 運動 (体をよく動かす)
- 知的活動 (頭を使う) ● 人との交流
- 食事 ● 趣味・好奇心・生きがい
- 教育



#### 認知症のリスクを上げる要因 (危険因子・促進因子)

- 糖尿病・高血圧・肥満など (生活習慣病)
- 社会的孤立 ● 喫煙 ● 加齢 ● 睡眠障害
- 運動不足 ● 抑うつ ● 聴力低下
- 遺伝的要因



2015年3月、WHO(国際保健機構)の認知症に関する保健大臣級会合では、認知症は少なくとも部分的には予防可能であり、Good for Heart, Good for Brainという合い言葉で、危険因子の関与を紹介した

環境因子に起因するADの割合

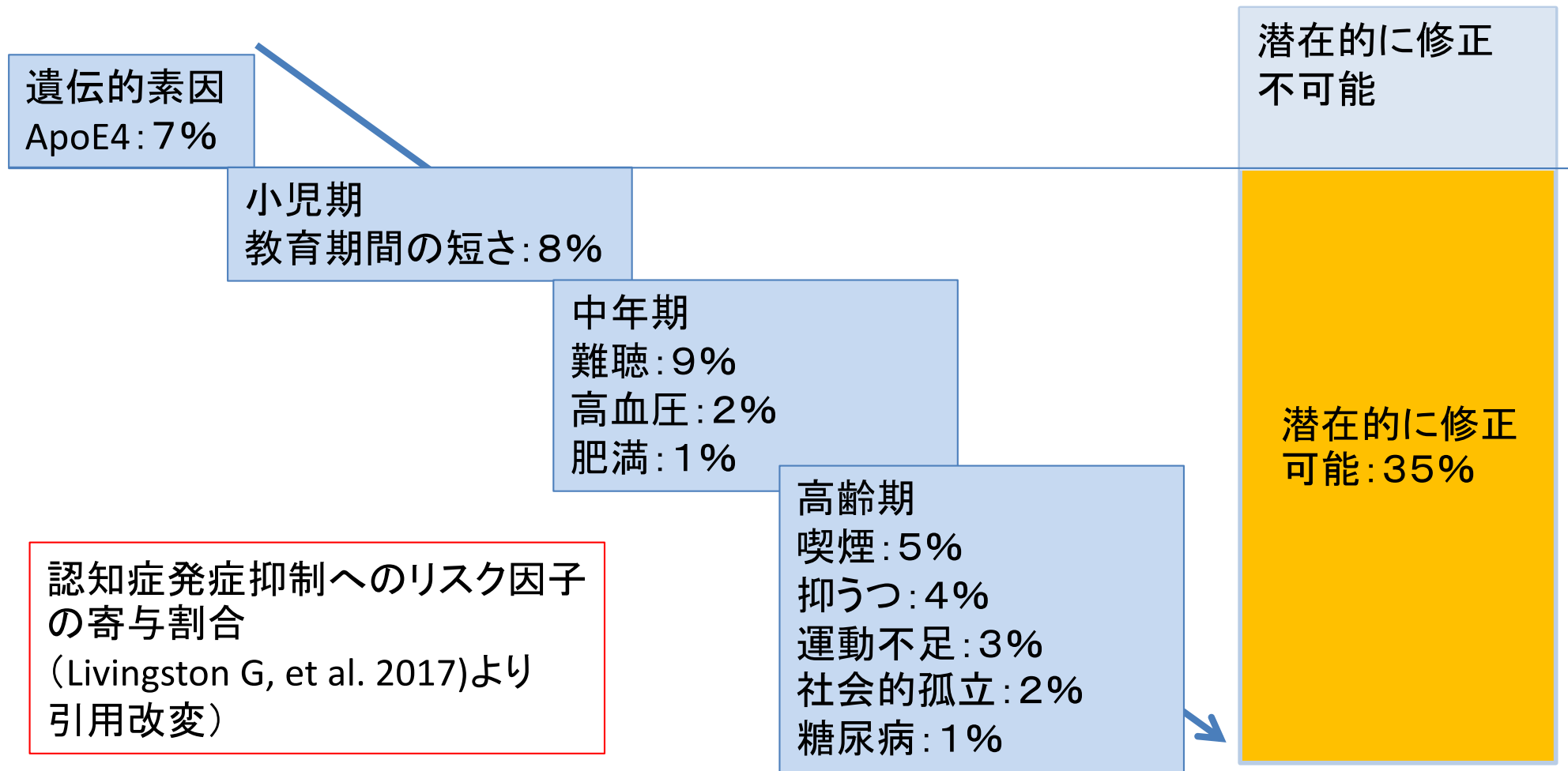
(Bames & Yaffe: Lancet Neurol 2011;10(9):819-28より作成)

- 2% 糖尿病
- 2% 中年期の肥満
- 5% 中年期の高血圧
- 10% うつ
- 13% 身体活動不活発
- 14% 喫煙
- 19% 知的活動少ない、教育歴短い

欧州の一部でアルツハイマーの年齢調整発症頻度が下がり始めたこと、認知症の危険性のある正常高齢者に対する、生活習慣病コントロール、身体活動・知的活動賦活、食事など多因子への同時介入によって、トータルの認知機能がコントロール群に比べ改善したFINGER研究などを根拠

# 認知症、あるいはアルツハイマー型認知症に対する危険因子は単一の因子ではない。多数の危険因子が長い人生のさまざまな時期に関与

Lancetの“Dementia Commission from the Lancet journal”（認知症予防・介入・ケア委員会）の見解をまとめ、認知症に関して「生涯を通じて9つのリスク因子をコントロールし、脳の健康状態を改善できれば、認知症の35%は予防できる可能性がある」とする包括的レビューが報告



## 2019年には世界保健機関(WHO)が、認知機能低下・認知症のリスク低減のガイドラインを公表

- ・身体活動による介入：認知機能正常成人に推奨される、軽度認知障害で推奨してもよい
- ・栄養的介入：健康的でバランスの取れた食事は全成人で推奨される  
地中海食は、認知機能正常または軽度認知障害の成人に対し推奨可
- ・禁煙による介入、アルコール使用障害への介入：認知機能低下と認知症のリスクを低減する可能性があり、行われるべき
- ・認知的介入：認知トレーニングは、認知機能正常または軽度認知障害の高齢者に対して行ってもよい
- ・社会活動：十分なエビデンスはない
- ・体重管理：中年期の過体重、または肥満に対する介入は行ってもよい。
- ・高血圧、糖尿病、脂質異常症の管理：行っても良い
- ・うつ病への対応、難聴の管理：を推奨するエビデンスは不十分

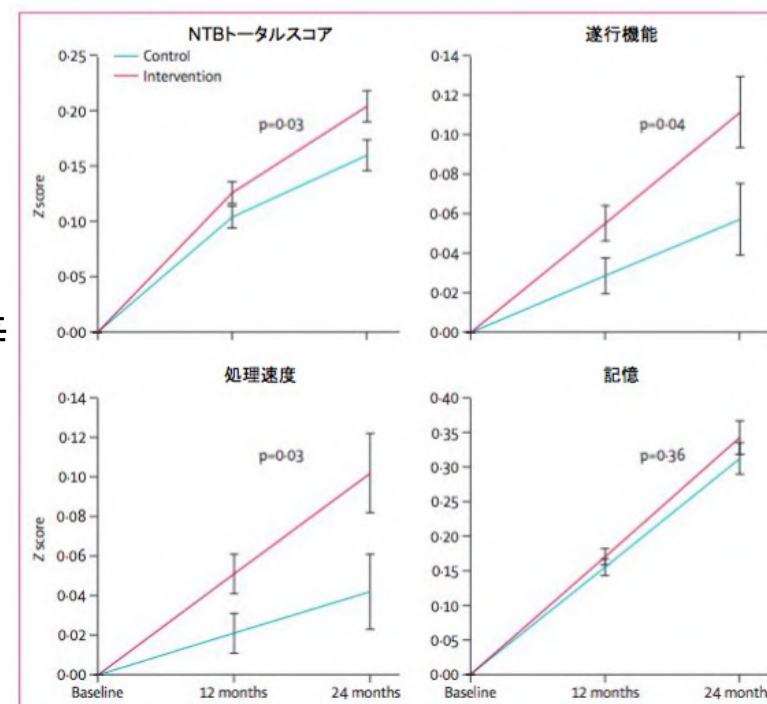
危険因子に個別に介入しても認知機能障害・認知症の抑制効果は限られている。  
そこで、認知症リスクに総合的に介入する多因子介入試験が始まっている

## 多因子介入試験の先駆け:FINGER研究

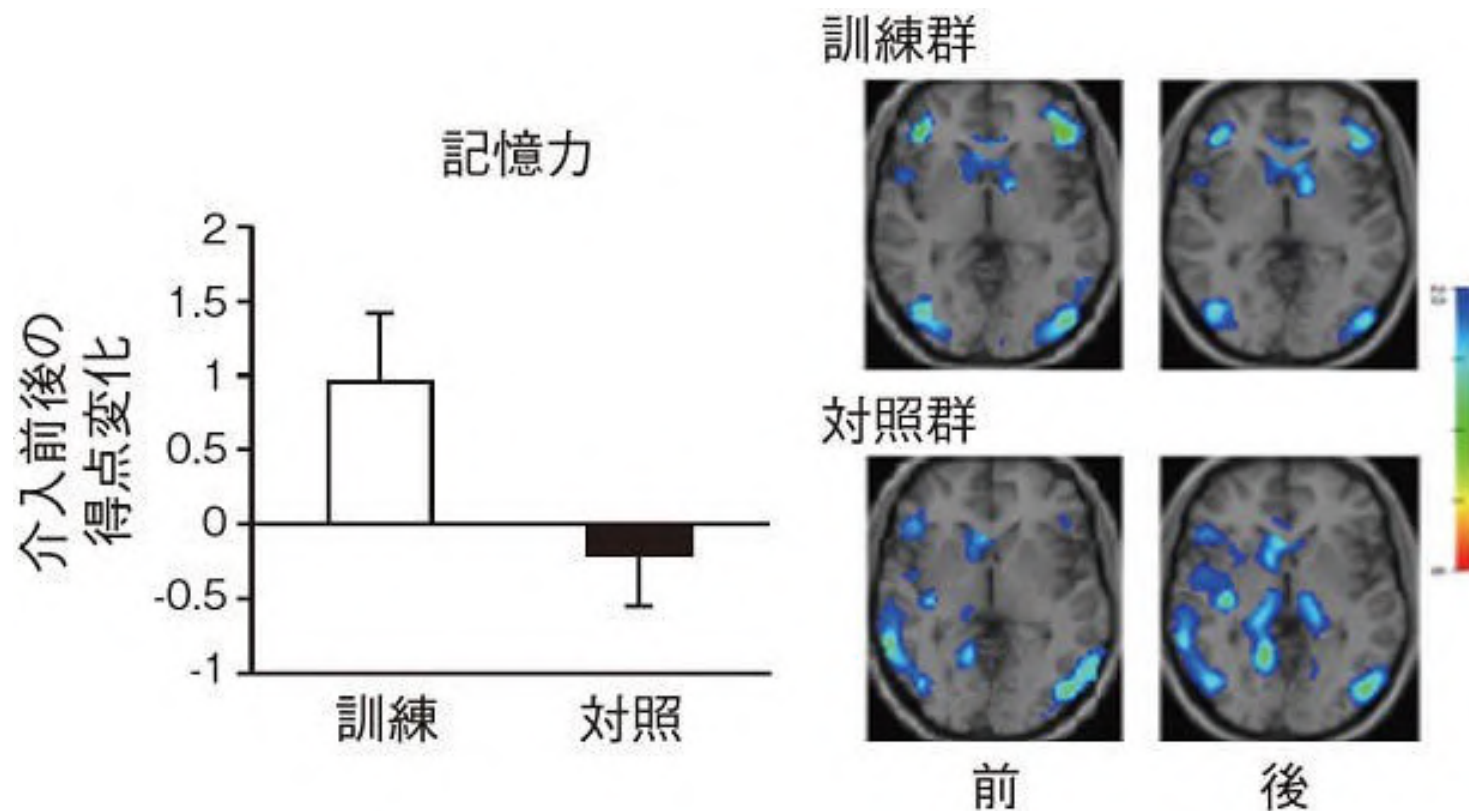
認知症発症リスクのある患者(軽度認知機能障害、MCIの状態)を  
対象に運動・食事・認知トレーニング・血管リスク管理を行った2年間の大規模ランダム化  
試験

「認知症は多くの因子が関係する多因子疾患であり、多因子への介入を同時に行うべきである」という仮説に基づき、2009年9月7日から2011年11月24日までの約2年間、2654名のスクリーニングを行い、MCIと診断された1260名を対象にした長期間、大規模な認知症予防の介入研究

- ・実施群で対照群と比較して全認知機能25%もの改善
- ・遂行機能は83%、処理速度にいたっては150%の改善
- ・記憶は改善の傾向



国立長寿医療研究センター:コグニサイズ研究  
運動や知的刺激のデュアルタスクが、軽度認知障害(MCI)の脳の萎縮を  
遅らせ、認知機能低下を防いだ



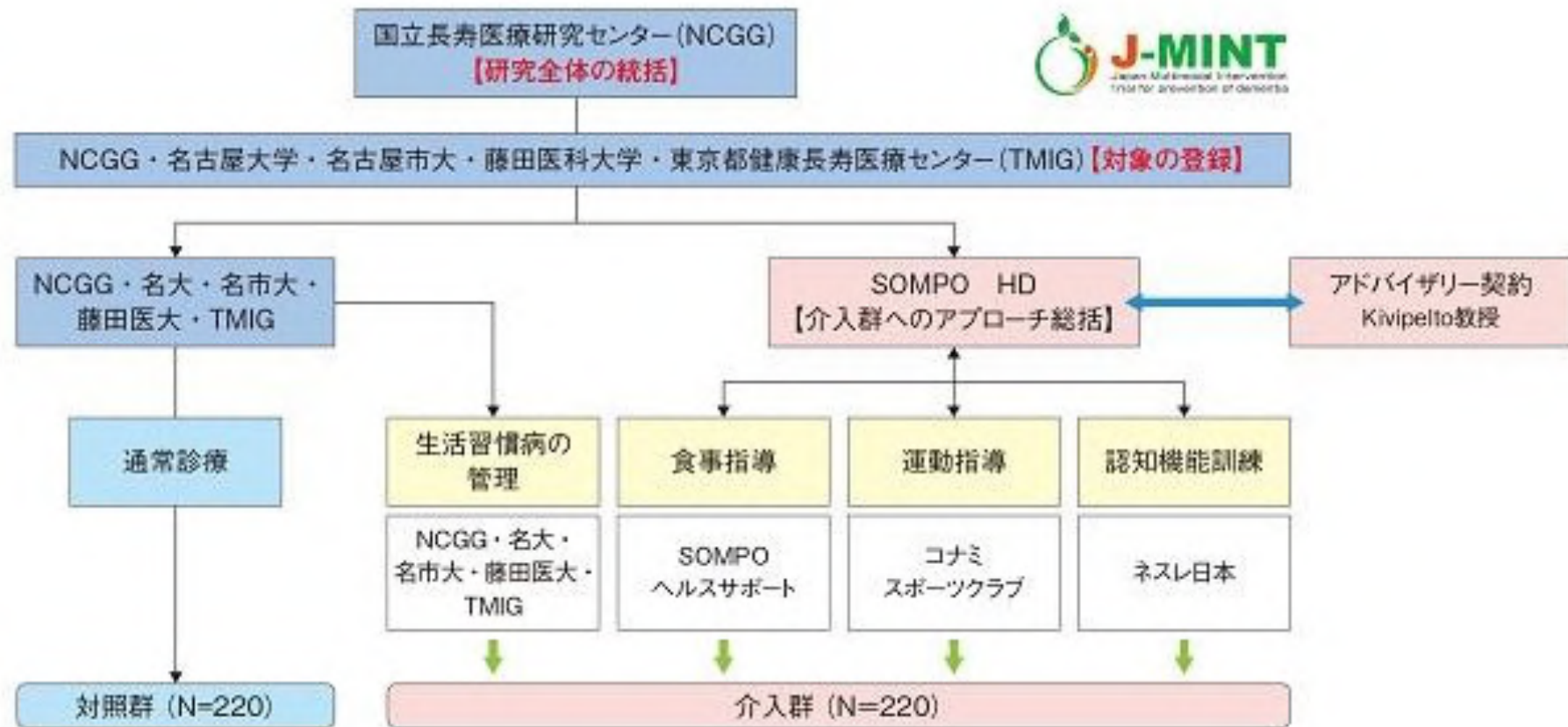
運動と知的刺激のデュアルタスクは軽いもの忘れの記憶力を改善し、脳萎縮を防ぐ  
(Suzuki T, et al.,20132)より引用改変)

運動が認知機能にいいか、無作為対照群を置いた研究(RCT)

# 認知症予防をめざした多因子介入によるランダム化比較試験 (J-MINT研究 研究代表:荒井秀典)

認知症ハイリスク高齢者を対象として、生活習慣病の管理、運動および栄養の指導、  
認知機能訓練による多因子介入

18か月までの観察期間で認知機能障害の進行が抑制されるか検証する多施設共同研究

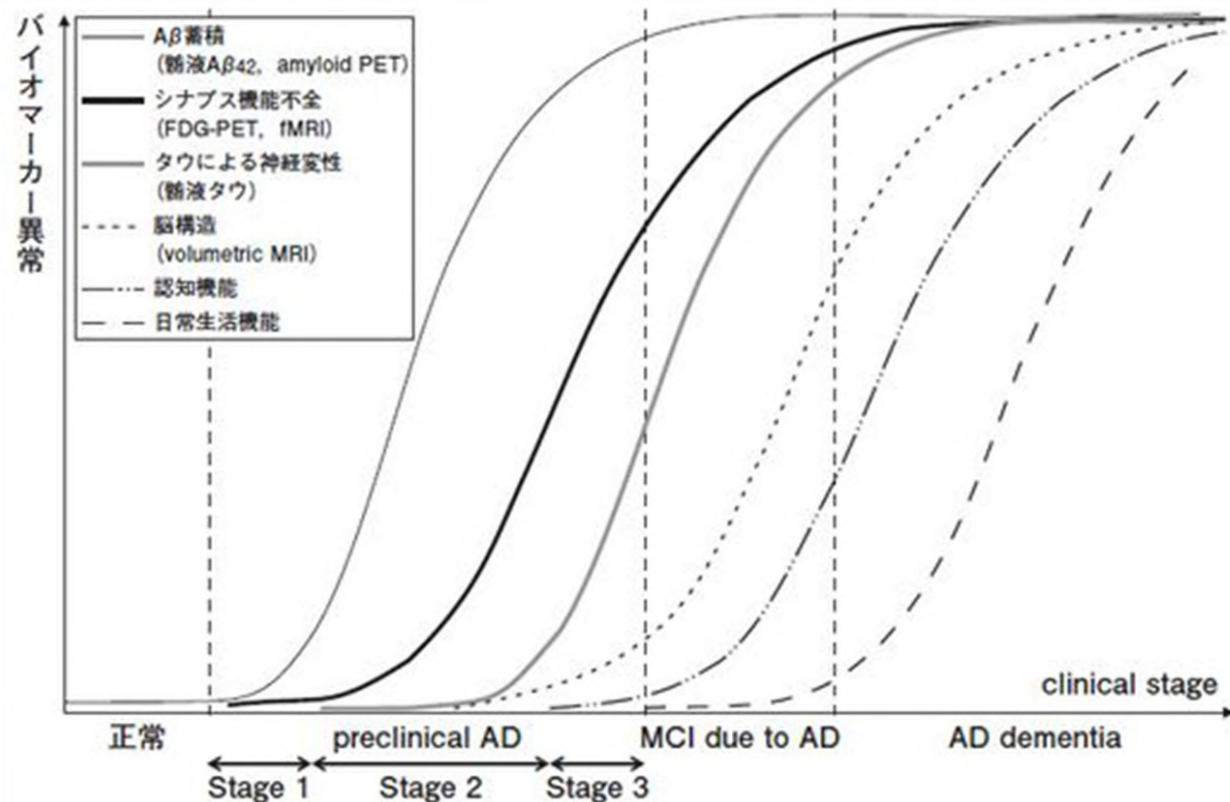




## 認知症リスク因子における疫学的研究のまとめ

- 1) 認知症の病態修飾薬の開発は難渋しており、認知症の予防、つまり"認知症のリスク低減"に関心
- 2) 多数の危険因子が長い人生のさまざまな時期に関与
- 3) 単独ではなく、遺伝要因など相乗的にはたらく因子があり、個々の因子を別個に検討しても本来の影響はわからないことに注意が必要
- 4) 危険因子に個別に介入しても認知機能障害・認知症の抑制効果は限られている。そこで、認知症リスクに総合的に介入する多因子介入試験が世界で進行中

疫学研究から各リスク要因が認知症発症に影響することがわかったがAD病理との関連は？リスク因子の発症に対する促進的なメカニズムは十分に明らかでない。



認知症発症の約15年前から脳内のアミロイドの集積ははじまっている

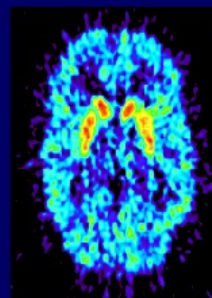
認知機能の正常な健常者においても、20-30%の割合で有意に高いアミロイドの集積が示されている。

健常高齢者におけるAD病理の差異に関連する要因の理解が、疾患の予防に重要な結果をもたらすと思われる。

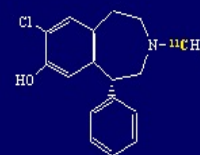
生体内における脳AD病理を定量的に評価する必要があるが、その方法は？

# Positron emission tomography (PET) は生体の脳内AD病理を定量できる

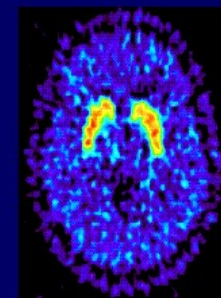
D<sub>1</sub> dopamine



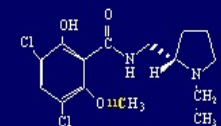
[<sup>11</sup>C]SCH23390



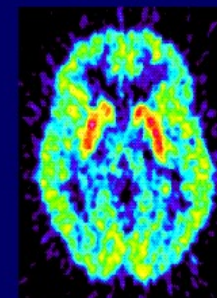
D<sub>2</sub> dopamine



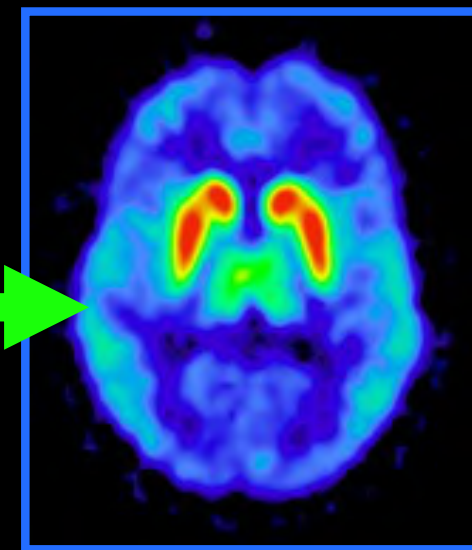
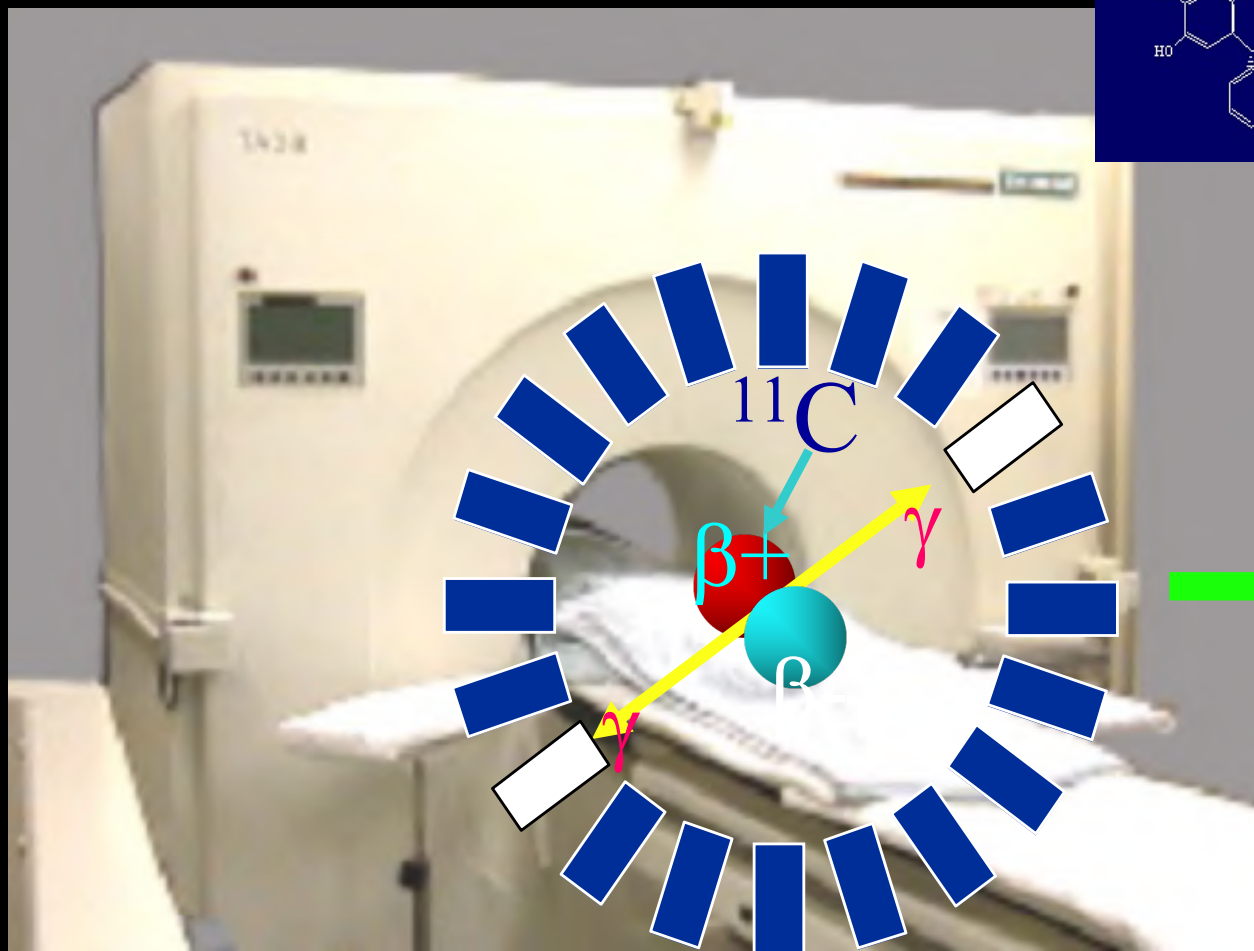
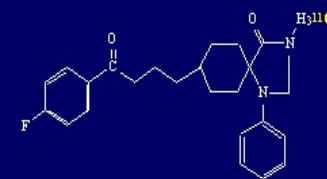
[<sup>11</sup>C]raclopride



5-HT<sub>2</sub> serotonin  
D<sub>2</sub> dopamine



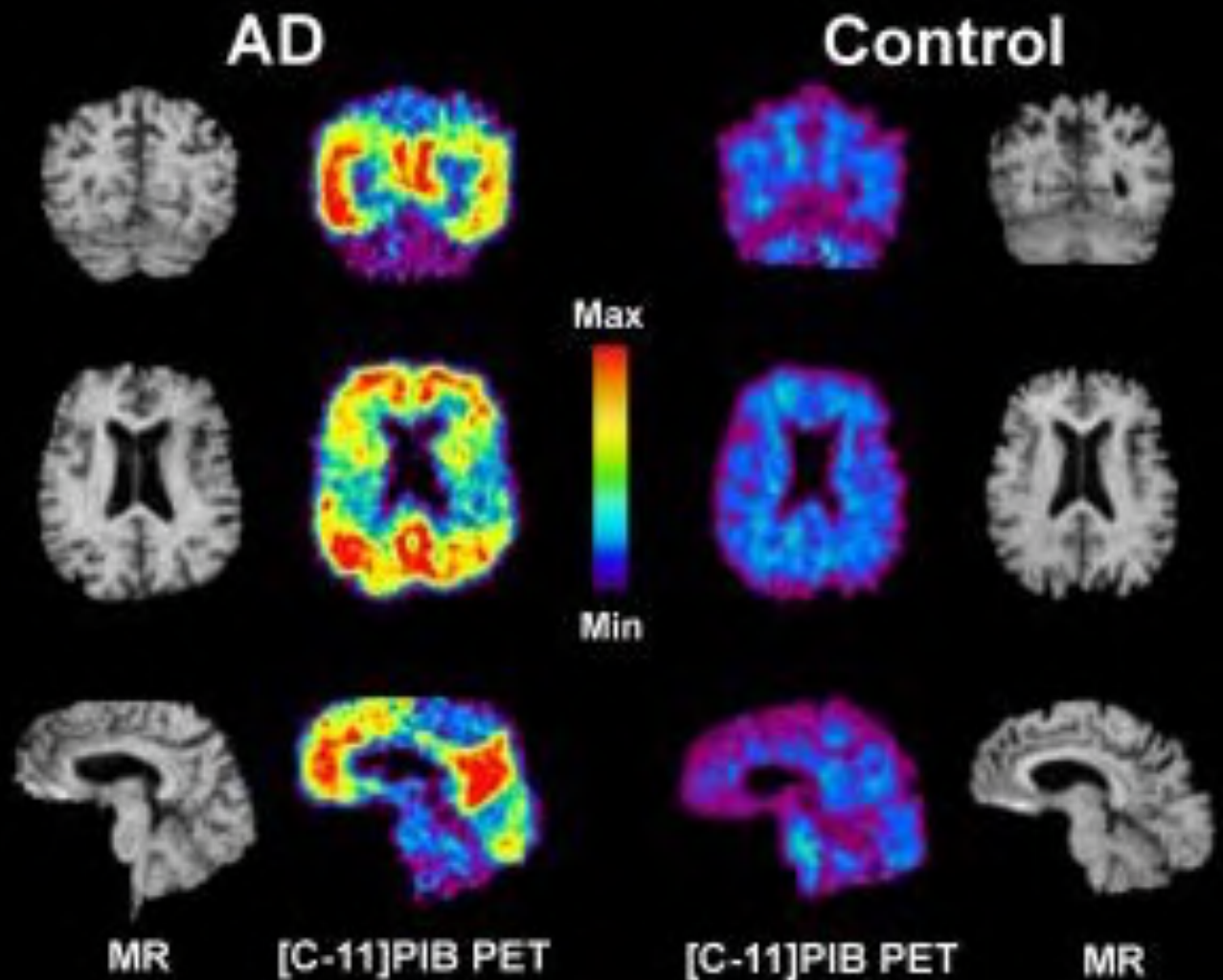
[<sup>11</sup>C]NMSP



## PIB-PET画像

図に示したようにADと正常被験者の間でPIB集積の有意な差異が見出されている。

ADに移行が予測される軽度認知障害においてもAD同様の高集積が報告されている



## 生体内AD病理と、リスク因子の関係を検討するにあたり、教育歴に注目

教育期間の長さあるいは教育歴が小児期(～成人期)の重要な因子  
教育期間は、定量的で客観な指標であり、その数値の信頼性が高い

教育歴、特に集団における教育歴の変動が認知症有病率の変動に関係していることが欧米の比較的規模の大きなコホート研究から相次いで報告 (Satzabal CL et al, 2016, Langa KM et al.,2017)

定量的に評価されたAD病理と、ADリスク因子との関連をみるうえでその信頼性と、リスクとしての影響の大きさから、教育歴はリスク要因の中でも検討のうえで適性があると思われた

## 教育歴

教育歴の高い被験者⇒AD発症率が低い、  
教育＝疾患に対する防御的因子 (Stern, et al. 1994)

## 教育歴の発症抑制機構

### 仮説A

疾患病理の影響を代償し、ADの臨床症状発現を遅らせる、「**認知予備能**」  
(cognitive reserve) (Stern 2006)

### 仮説B

若年から中年期にかけての認知的活動が高い被験者⇒ $[^{11}\text{C}]$ PIB集積が低い  
(Landau, et al. 2012)

遺伝負因(+)被験者:

生涯における認知活動が高い⇒AD病理が抑制される (Wirth, et al. 2014)

(高い教育歴⇒高い認知活動⇒ $A\beta$ 集積が抑制?) (brain reserve)

健常老齢被験者における、教育歴の高い健常被験者は、より低い教育歴の被験者に比較して、脳内 $[^{11}\text{C}]$ PIB集積の程度が異なることを予想

認知機能の正常な健常被験者に対して、 $[^{11}\text{C}]$ PIB-PET検査を実施した。異なる教育歴を有する健常被験者において、皮質領域での $A\beta$ 集積について検討を行った。

(Yasuno F et al. Int J Geriatr Psychiatry. 2015)

## 被験者

30人の認知機能の正常な健常被験者

13年未満の教育歴を有する16人:低/中教育歴群

13年以上の教育歴を有する14人:高教育歴群

Characteristic/Test	Low/ middle-education	High- education	t <sub>28</sub> or $\chi^2$	P
No.	16	14		
Sex M/F	7/9	11/3	3.77	0.05
Age, y	70.3 ± 5.6	68.7 ± 8.2	0.60	0.55
Education, y	11.4 ± 1.6	16.1 ± 2.0	6.95	0.0001*
MMSE	29.3 ± 1.2	29.6 ± 0.6	1.07	0.29
ADAS-C	3.6 ± 1.3	3.7 ± 1.7	0.12	0.90
RCPM	32.5 ± 2.6	34.4 ± 2.2	2.18	0.04*

2群間で年齢:有意差なし、性別:有意ではない。

MMSE、ADAS-Cog、およびRCPMで評価される認知機能、知的機能:  
両群はいずれも異常を示さず、正常範囲

両群間の比較において、RCPMを除き、有意差なし。  
RCPMの得点は、高等教育群で有意に高い。



## 中等教育以下群と、高等教育群の間でのPIB-BP<sub>ND</sub> 値の比較

Region	$BP_{ND}$ values (mean $\pm$ SD) <sup>a, b</sup>		Analysis of covariance	
	Low/middle education (n = 16)	High education (n = 14)	$F_{1, 25}$	$P$
Prefrontal cortex	0.24 $\pm$ 0.18	0.11 $\pm$ 0.19	3.40	0.08
Lateral temporal cortex	0.12 $\pm$ 0.16	-0.03 $\pm$ 0.16	5.64	0.03 *
Parietal cortex	0.19 $\pm$ 0.18	0.06 $\pm$ 0.18	3.40	0.08
Anterior cingulate cortex	0.30 $\pm$ 0.18	0.14 $\pm$ 0.18	4.82	0.04 *
Posterior cingulate cortex	0.30 $\pm$ 0.18	0.16 $\pm$ 0.18	3.87	0.06
Global cortical mean	0.23 $\pm$ 0.16	0.09 $\pm$ 0.16	4.90	0.04 *

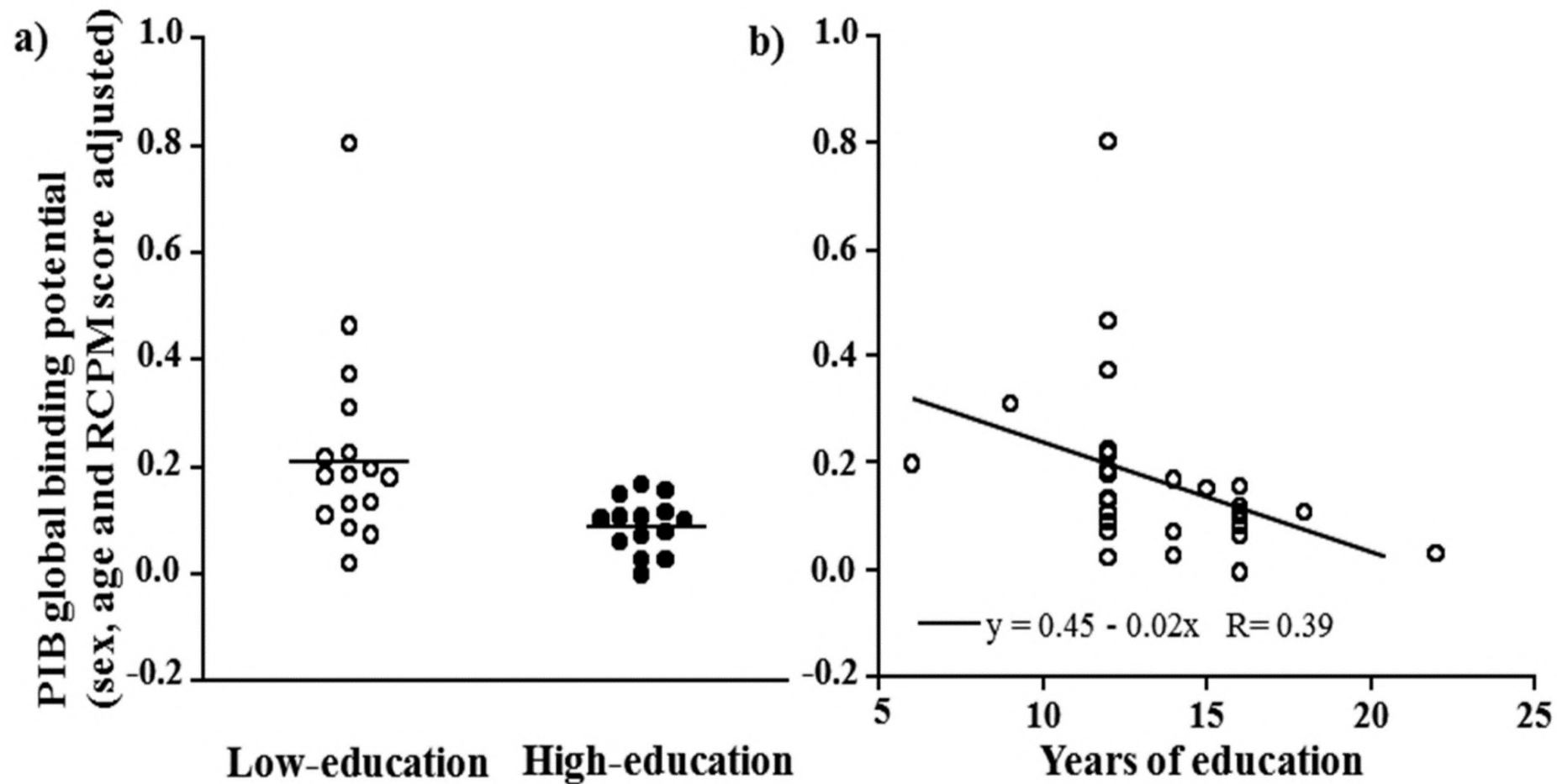
<sup>a</sup> Values were adjusted for age and sex.  
<sup>b</sup> Repeated measures of analysis of covariance with age, sex, and RCPM score as covariates revealed a significant main effect of education ,  
\*  $p < 0.05$

年齢、性別、RCPM値を共変量としたANCOVA

教育歴がPIB-BPND に有意な影響:

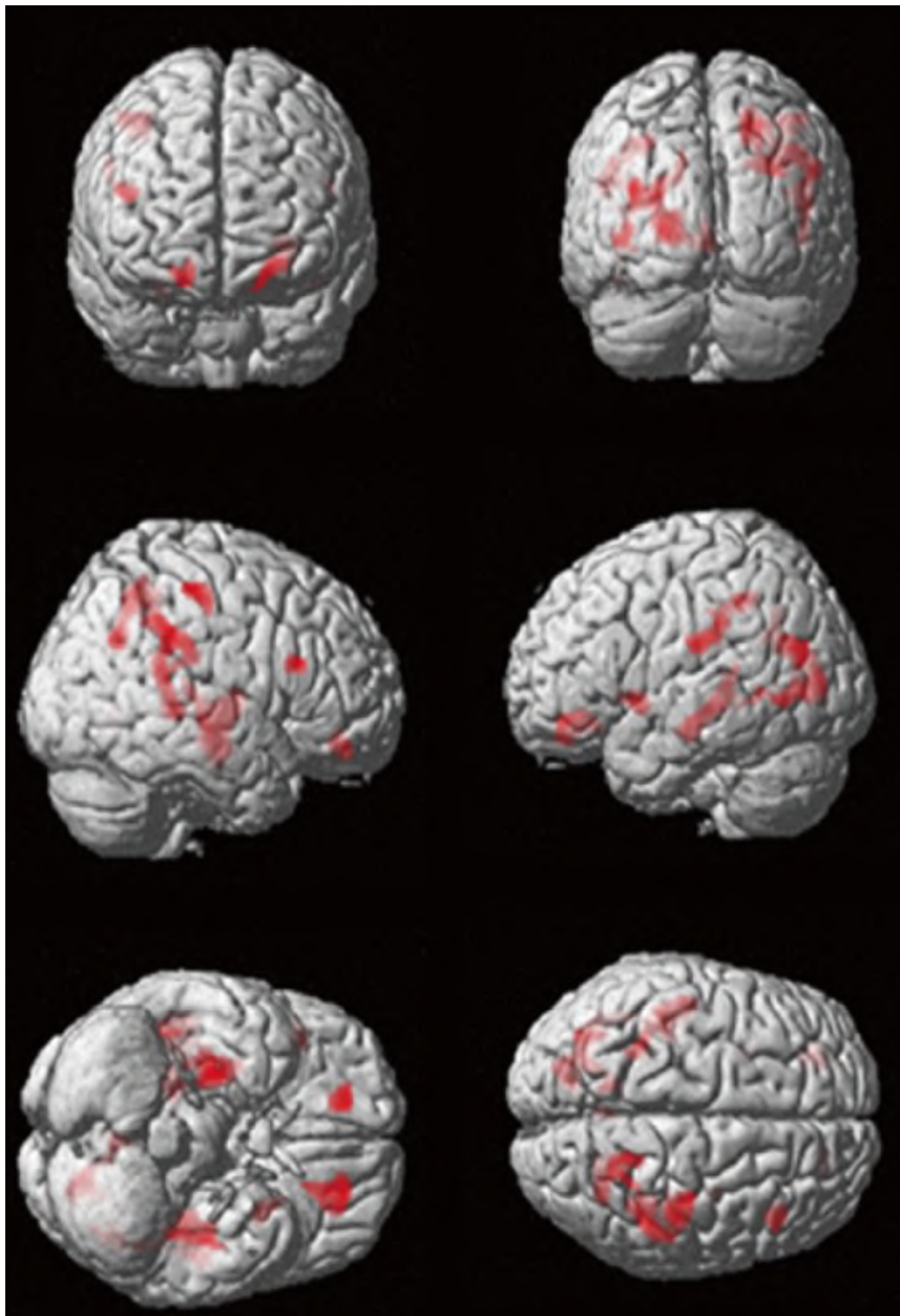
中等教育以下群で外側側頭葉および前部帯状回でPIB-BPND値が高い





a) 皮質領域全体平均アミロイド集積：高等教育群＜中等教育以下群 (p=0.04)

b) 被験者全体での、教育年数と全皮質領域PIB-BP<sub>ND</sub>値の間に、有意な正の相関 (r = -0.58, p = 0.001).



ボクセルレベルでの PIB- $BP_{ND}$  値の2群間の比較:  
中等教育以下群⇒  
広範な皮質領域にわたり  
アミロイド集積が高い

### 結論

中等教育以下群が、高等教育群に比較して、皮質 PIB-BPND が有意に高い:  
皮質アミロイド集積が大きい

⇒

a) 人生早期の教育が皮質アミロイド集積に関連する

b) 教育がAD病理に対して抑止的な効果を有する

## 中間のまとめと考察

認知的に正常な被験者群:

中等教育以下群が、高等教育群に比較して、皮質PIB-BP<sub>ND</sub>が有意に高い:  
皮質アミロイド集積が大きい

⇒人生早期段階の教育がアミロイドβの集積に対して抑止的な効果

認知予備能仮説:「高等教育群が、より大きな認知機能の予備能力を有する」  
に反するものではない。

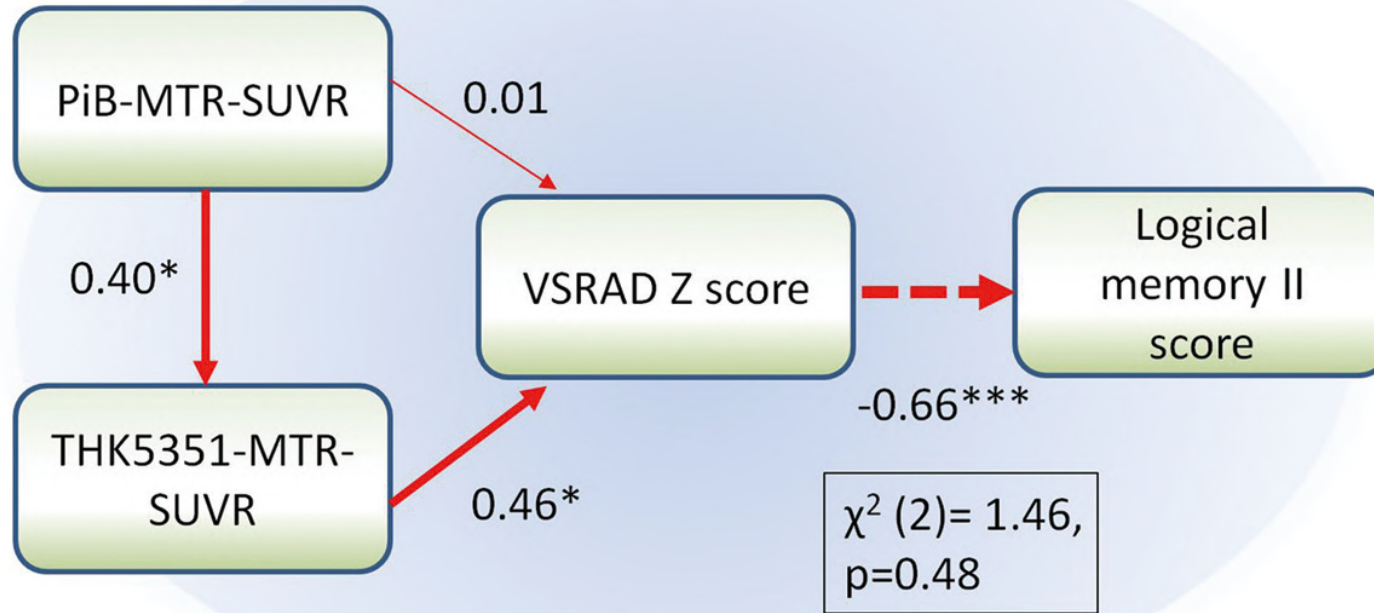
高い教育を有する者は、

1) 発症以前の段階において、Aβ集積に対する抑止的な効果を有すると

同時に、

2) 認知予備能が大きく、認知症の臨床症状発現には、より大きな病理変化が必要と考えられる。

# 疑問1



Negative	Path Coefficients	Positive
----->	<.25	←-----
----->	.25 -.50	←-----
----->	.50 <	←-----

\*\*\* P<0.001, \*\* P<0.01, \* P<0.05

AD病理と海馬萎縮、  
 記銘力低下の  
 パス解析：  
 アミロイドβ自体の  
 神経に対する  
 毒性は比較的  
 小さく  
 リン酸化タウ蛋白  
 凝集が  
 認知機能低下に  
 にとって本質である  
 (Yasuno F et al.,  
 Psychogeriatrics, 2020)

認知予備能仮説: 高等教育群で、より大きな認知機能の予備能力  
 →  
 タウ蛋白の異常と凝集こそが、認知機能低下の直接の要因であり、  
 認知予備能との関連もタウにおいて見出せるのではないか？

## 疑問2

### 教育のAD病理に対する抑止的効果の説明

高等教育⇒人生長期におよぶ心理的な刺激が存在

教育歴が高い人は、様々な経験を得るための知識や機会を多く有する  
探究的な心を有し、想像力や知的能力を発達させるより大きなチャンス

⇒

その結果、人生長期にわたり高い神経活動を必要とする認知的な刺激にさらされる可能性が高い。

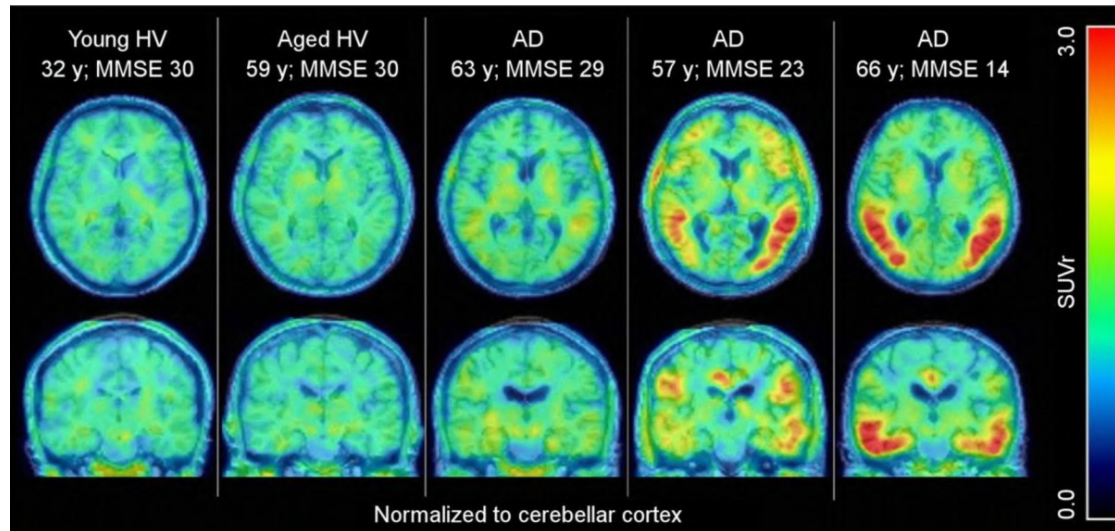
各種の認知的に刺激に満ちた活動に関わる個人は、より高度の神経活動を導き、結果としてADの発症を遅らせる

→

本当なのか？

教育のAD病理に対する効果の本質は、  
遺伝的要因と、人生早期段階での環境要因  
and /or 中年期以降の環境要因？ いずれが大きい影響？

これらの疑問に答えるべく、次のステップとして、  
1) AV-1451-PETによる皮質のタウ凝集と



Barret O, J Nucl Med 2017;  
58:1124–1131

2) 教育歴および、職業歴、さらに、それらを統合した社会経済指標との  
関連について検討。

(Yasuno F et al., Psychogeriatrics 2020)

### Hollingshead Index of Social Status (HI) < Hollingshead AB. 1957>

教育レベル: 最終的な教育年数によって、1から7点に分類

職業レベル: 職種をそこから得られる報酬によって1から9点に分類

Hollingshead Index of Social Status (HI) (社会経済的指標):

:  $HI = \text{education level} * 3 + \text{occupation} * 5.$

# Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) database から、服薬のない、アミロイドとタウイメージングの両者を1年以内に行っている被験者を抽出

**Table 1: Descriptive Characteristics of CN and MCI/AD groups [mean  $\pm$  SD (min-max)]**

Characteristic /Test	All	CN	MCI /AD	t or $\chi^2$	P
No.	127	101	26 (MCI 24, AD 2)		
Gender M/F	62/65	46/55	16/10	2.12	0.15
Age, yr	72.4 $\pm$ 4.6 (61-80)	72.1 $\pm$ 4.5 (61-80)	73.3 $\pm$ 5.1 (61-80)	1.13	0.26
Education, yr	16.9 $\pm$ 2.4 (12-20)	17.0 $\pm$ 2.2 (12-20)	16.3 $\pm$ 2.8 (12-20)	1.23	0.23
Education (grade 1-7)	6.2 $\pm$ 1.0 (4-7)	6.3 $\pm$ 0.9 (4-7)	6.0 $\pm$ 1.1 (4-7)	1.34	0.18
Occupation (grade 1-9)	7.5 $\pm$ 1.5 (2-9)	7.7 $\pm$ 1.3 (3-9)	7.0 $\pm$ 1.9 (2-9)	1.61	0.12
Hollingshead Index of Social Status (HI)	56.4 $\pm$ 9.5 (22-66)	57.2 $\pm$ 8.5 (30-66)	53.2 $\pm$ 12.3 (22-66)	1.57	0.13
MMSE <sup>a</sup>	29.1 $\pm$ 1.3 (23-30)	29.2 $\pm$ 1.0 (26-30)	28.6 $\pm$ 2.1 (23-30)	1.49	0.15
ADAS-13 <sup>b</sup>	12.2 $\pm$ 4.9 (2.00-29.67)	11.3 $\pm$ 3.8 (2.00-20.33)	15.6 $\pm$ 6.9 (3.00-29.67)	3.01	0.005 *
Cortical AV-45_SUVr	1.11 $\pm$ 0.16 (0.90-1.71)	1.10 $\pm$ 0.15 (0.90-1.71)	1.14 $\pm$ 0.21 (0.92-1.66)	0.91	0.37
Braak 1/2_AV-1451_SUVr (transentorhinal)	1.27 $\pm$ 0.21 (0.93-1.94)	1.24 $\pm$ 0.18 (0.93-1.89)	1.41 $\pm$ 0.28 (1.08-1.94)	2.97	0.006 *
Braak 3/4_AV-1451_SUVr (limbic)	1.39 $\pm$ 0.17 (1.07-2.03)	1.36 $\pm$ 0.15 (1.07-2.03)	1.50 $\pm$ 0.18 (1.29-1.97)	3.74	0.0003 *
Braak 5/6_AV-1451_SUVr (neocortical)	1.44 $\pm$ 0.16 (1.13-2.09)	1.42 $\pm$ 0.15 (1.13-2.09)	1.53 $\pm$ 0.15 (1.25-1.96)	3.23	0.002*

<sup>a</sup> Mini-mental state examination, <sup>b</sup> Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale

\* p<0.05

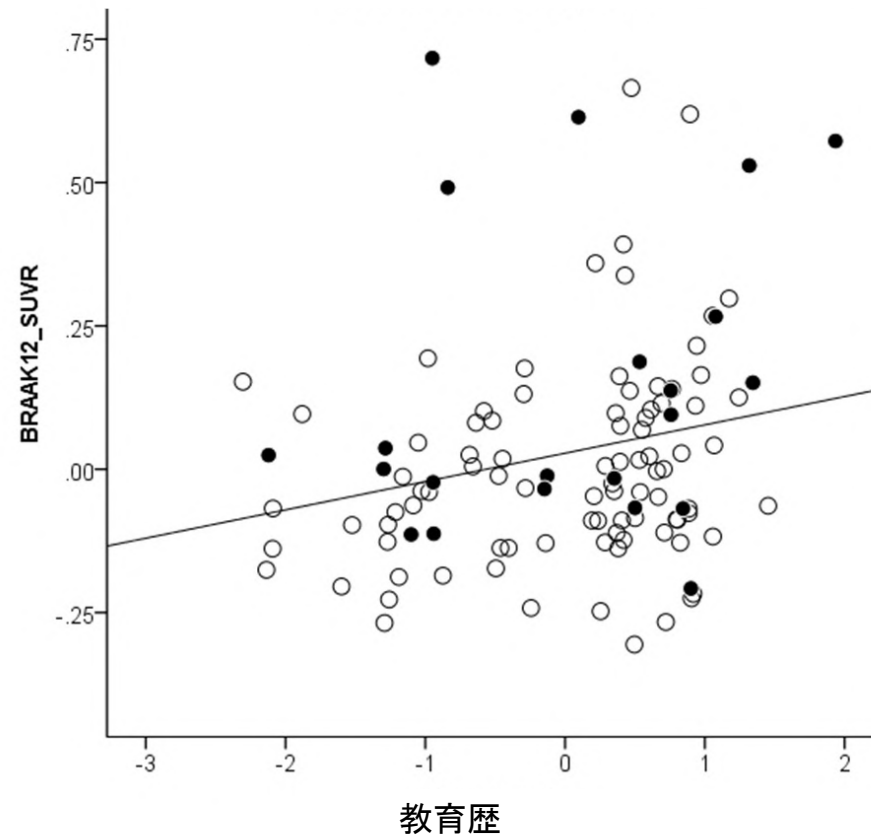
# 年齢、性別、およびADAS-13得点を共変量とした アミロイド/タウ集積と教育歴の偏相関

Table 2: Partial Correlation between education /occupation and AV45/AV1451 SUVR<sup>a</sup>

	r	p
Education (SES score)		
Cortical AV-45_SUVR	0.08	0.37
Braak 1/2_AV-1451_SUVR (transentorhinal)	0.26	0.003 *
Braak 3/4_AV-1451_SUVR (limbic)	0.15	0.10
Braak 5/6_AV-1451_SUVR (neocortical)	0.06	0.51
Occupation (SES score)		
Cortical AV-45_SUVR	0.09	0.30
Braak 1/2_AV-1451_SUVR (transentorhinal)	0.10	0.27
Braak 3/4_AV-1451_SUVR (limbic)	-0.003	0.97
Braak 5/6_AV-1451_SUVR (neocortical)	-0.07	0.47
Hollingshead Index of Social Status (HI)		
Cortical AV-45_SUVR	0.10	0.27
Braak 1/2_AV-1451_SUVR (transentorhinal)	0.16	0.07
Braak 3/4_AV-1451_SUVR (limbic)	0.05	0.62
Braak 5/6_AV-1451_SUVR (neocortical)	-0.03	0.73

\* p < 0.0125 (0.05/4)

<sup>a</sup> Partial correlation with age, gender, clinical status and ADAS score as covariates.



年齢、性別、およびADAS-13得点を  
同じとみなした場合の  
タウ集積と教育歴の関係についての散布図  
○: CN, ●: MCI



# 教育歴、職業歴、社会経済的指標の高低で2群に分類し、ADAS-13得点の違いを補正した際のアミロイド/タウ凝集の群間差

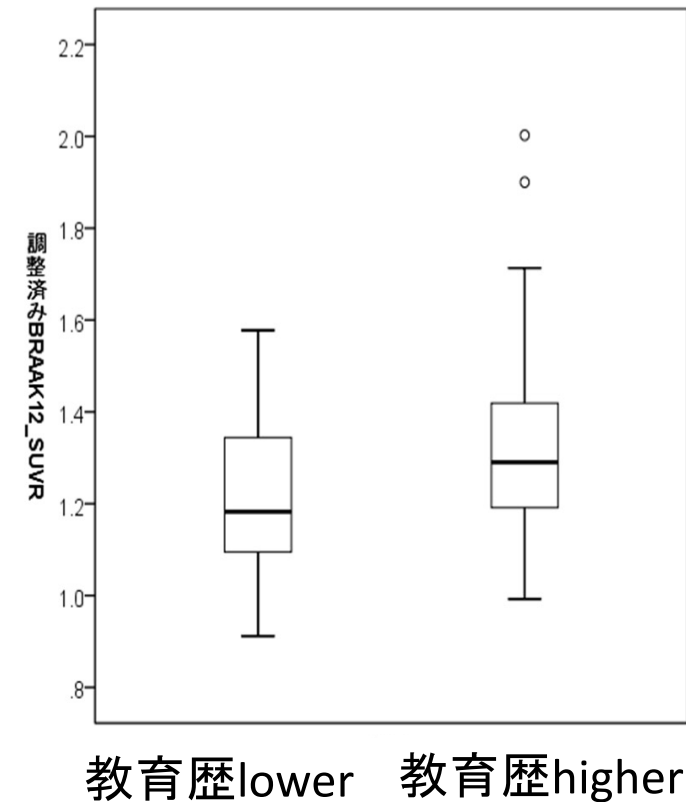
Table 3. Comparison of SUVR values between the groups of lower and higher education / occupation with age, gender, clinical status and ADAS-13 score as covariates

Region	SUVR values (mean±SE) <sup>a, b</sup>		Analysis of covariance	
	Education-lower (n=58) (SES score 4-6, education year 12-16)	Education-higher (n=69) (SES score 7, education year 17-20)	F (df=1, 121)	P
Cortical AV-45_SUVR	1.09±0.15	1.12±0.15	1.12	0.29
Braak 1/2_AV-1451_SUVR (transentorhinal)	1.22±0.18	1.31±0.18	7.45	0.007 *
Braak 3/4_AV-1451_SUVR (limbic)	1.37±0.15	1.41±0.15	2.57	0.11
Braak 5/6_AV-1451_SUVR (neocortical)	1.43±0.14	1.45±0.14	0.49	0.49
	Occupation-lower (n=55) (SES score 2-7)	Occupation-higher (n=72) (SES score 8)		
Cortical AV-45_SUVR	1.11±0.16	1.10±0.15	0.04	0.85
Braak 1/2_AV-1451_SUVR (transentorhinal)	1.27±0.19	1.27±0.19	0.01	0.93
Braak 3/4_AV-1451_SUVR (limbic)	1.41±0.16	1.38±0.15	0.91	0.34
Braak 5/6_AV-1451_SUVR (neocortical)	1.47±0.15	1.43±0.14	2.28	0.13
	HI-lower (n=48) (HI grade 1-3)	HI-higher (n=79) (HI grade 4)		
Cortical AV-45_SUVR	1.09±0.15	1.12±0.15	1.28	0.26
Braak 1/2_AV-1451_SUVR (transentorhinal)	1.25±0.19	1.29±0.19	1.14	0.29
Braak 3/4_AV-1451_SUVR (limbic)	1.39±0.15	1.39±0.15	0.04	0.84
Braak 5/6_AV-1451_SUVR (neocortical)	1.45±0.15	1.44±0.14	0.41	0.52

\* p < 0.0125 (0.05/4)

<sup>a</sup> Analysis of covariance with age, gender, clinical status and ADAS score as covariates

<sup>b</sup> SUVR values were adjusted with age, gender, clinical status and ADAS score

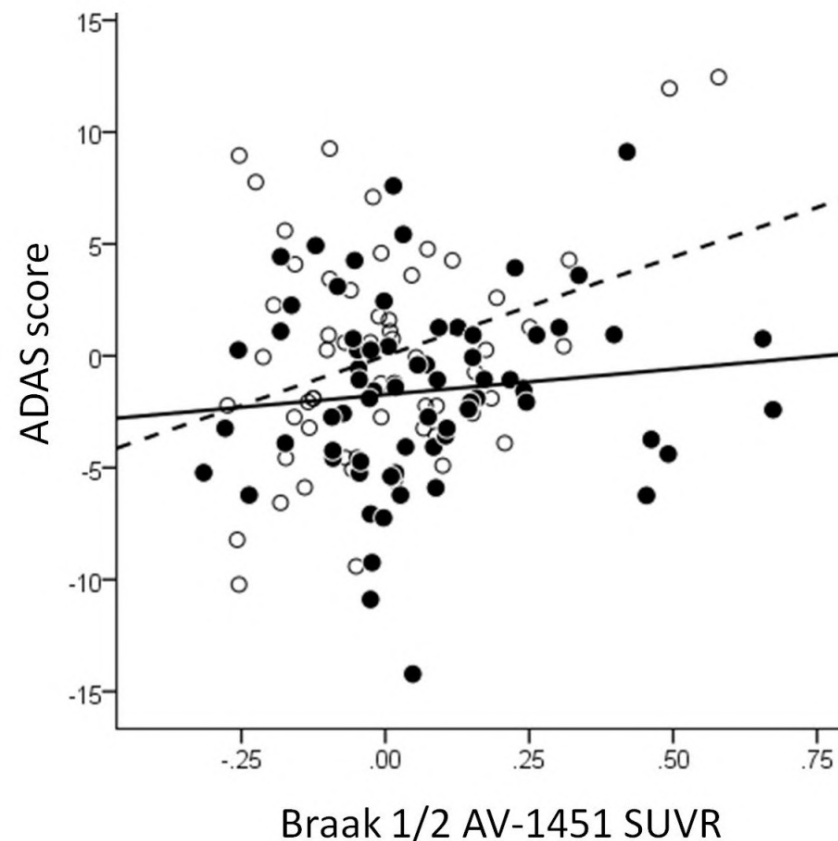


認知機能が同一であるならば、教育歴が高い群で、側頭葉内側を中心としたタウ集積は大きい

ステップワイズ法に基づく重回帰分析  
 ADAS得点を従属変数  
 独立変数: 年齢、性別、臨床診断(CN/MCI)、  
 タウ、教育歴、タウ × 教育歴

Table 4. Results of Stepwise Multiple Linear Regression Analysis Predicting ADAS score

Variables	t	$\beta$	P
age	1.80	0.14	0.07
Clinical state	2.76	0.23	0.007
Braak12_AV-1451 SUVR	4.43	0.55	<0.001
Braak12_AV-1451 SUVR ×Education (SES score)	-4.07	-0.48	<0.001
F			11.90
df			4, 122
p			<0.001
Adjusted R2			0.26
Variable Excluded of the model		Gender	
		Education (SES score)	



○: 教育歴↓ ●: 教育歴↑  
 年齢、性別、臨床診断を調整  
 教育歴↓群でタウ集積とともに  
 認知機能低下がより顕著である

## タウと教育歴と認知機能の関連についてのまとめ

1) 認知機能が同程度である条件下で、側頭葉内側部のタウ集積と、教育歴の間で有意な正の相関関係

2) 認知機能が同程度である条件下で、教育歴が高い群で側頭葉内側部のタウ集積の程度が有意に高い

3) 認知機能に及ぼす影響について、タウと教育歴の間に有意な交互作用があり、教育歴が高い群では、タウが認知機能低下に及ぼす影響がより小さい。

↓

「認知予備能」(cognitive reserve):

教育歴は、タウ凝集に基づく疾患病理の影響を代償し、ADの臨床症状発現を遅らせる

とする見解に一致する。

## 認知症リスク因子：教育歴のAD病理への影響のまとめ

高い教育を有する者は、

1) 発症以前の段階において、A $\beta$ 集積に対する**抑止的な効果を有する (Brain reserve)**と同時に

2) **認知予備能 (Cognitive reserve)**が大きく、認知症の発現にはより大きなタウ病理変化を有する

3) 認知予備能は、**主に遺伝的要因と、人生早期段階での環境要因**がその大きさに影響する可能性がある

PETイメージングに基づく生体内AD病理と、認知症リスク因子との関連を検討することで、リスク因子の発症に対する促進的なメカニズムの解明が期待される