

長寿医療研究開発費 2020年度 総括研究報告

老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）の活用と追跡調査（19-10）

主任研究者 大塚 礼

国立長寿医療研究センター 老年学・社会科学研究センター
NILS-LSA 活用研究室（室長）

研究要旨

「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）」第1次-第7次調査、その後の追跡調査で収集したデータを十分に活用し、老化の進行過程、老化要因、老年病の発症要因などを疫学的手法により明らかにすることを目的とした研究を実施する。特に本課題では、「課題1. NCGG内外の研究者とのNILS-LSAデータを活用した共同研究推進のための基盤作り」と、「課題2. NILS-LSA既存試料・情報を活用した脳局所容積、認知機能低下、サルコペニア・フレイル予防に関する疫学研究」の2課題を重点化する。

2020年度は、NCGG内外の研究者とのNILS-LSAデータを活用した共同研究遂行を推進するとともに、14編の原著、17編の総説、16編の著書を発表し、27件の学会発表、16件の講演会・セミナー、24件のメディアでの広報を行った。センターHPを介して、一般向けに「すこやかな高齢期をめざしてワンポイントアドバイス」を3件発信し、研究成果の積極的還元にも努めた。

主任研究者

大塚 礼 国立長寿医療研究センター 老年学・社会科学研究センター
NILS-LSA 活用研究室 室長

分担研究者

下方浩史 名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科 教授
国立長寿医療研究センター 老年学・社会科学研究センター
NILS-LSA 活用研究室 客員研究員

A. 研究目的

「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）」の目的は、加齢変化を医学・心理学・運動生理学・栄養学等の広い分野から長期的に調査することにより、日本人の老化に関する基礎的データを得ること、そして加齢に伴う心身機能の変化および老年病罹患状況を把握することにより老化・老年病の発症促進因子・抑制因子を横断的・縦断的に明らかにし、その成果の公表・提供を通して国民全体の保健や医療・福祉の向上に

寄与することである。

本研究課題では、NILS-LSA の情報・試料を活用し、下記「課題 1. NCGG 内外の研究者との NILS-LSA データを活用した共同研究推進のための基盤作り」と、「課題 2. NILS-LSA 既存試料・情報を活用した脳局所容積、認知機能低下、サルコペニア・フレイル予防に関する疫学研究」の 2 課題を重点化し、研究を行う。

B. 研究方法

課題 1 複数の共同研究を効率的に運用するためには、NILS-LSA 事務局機能の強化および、倫理的側面（倫理申請）への対応やデータ管理手法、研究成果発表の方法に関する、NCGG 内での議論を踏まえた上での体制づくりが必須である。そのため NILS-LSA 研究推進委員会（月 1 回開催）の協力を得て、NILS-LSA データのオープン化と、共同研究推進のための NCGG 内基盤作りを進めた。

課題 2 2018 年 10 月より開始した NILS-LSA 第 9 次調査「脳とこころの健康調査Ⅱ」（頭部 MRI 検査および認知機能・身体機能検査を主体とする追跡調査）は、NCGG 認知症先進医療開発センター脳機能画像診断開発部の協力を得て、週に 2 日、1 日に 6-7 名のペースで調査を進めており、2020 年 1 月までは予定通り調査を遂行した。しかし 2020 年 2 月以降は新型コロナウイルス感染拡大の影響を受け、調査のキャンセルや延期が増えたため、2021 年 3 月末の時点で計 1244 名（最終登録予定数 1500-1600 名程度）の追跡調査を完了するに留まった。このように追跡調査遂行については調査開始時の予定から遅れが生じているが、NILS-LSA 既存データと、所定の手続きを経て地方自治体から提供される要介護情報等、転帰に関わる情報は予定通り収集できたため、これらの情報を用いた老化・老年病予防に関する研究を遂行した。

（倫理面への配慮）

NILS-LSA 全調査は倫理・利益相反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」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し行ってきた。NILS-LSA 第 9 次調査についても、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、全対象者から書面による同意を得て調査を遂行している（倫理・利益相反委員会承認番号：899-6）。

一方、NILS-LSA 既存データを用いる NCGG 所属研究者間での共同研究に関しては、2019 年度中に倫理・利益相反委員会および治験・臨床研究推進センターの指導・助言を得て、倫理的手続きの見直しを図り、適正かつ迅速な手続きを行える体制を構築した。2020 年度では、新たに 23 件の NILS-LSA データ活用研究について当センター倫理・利益相反委員会での研究実施承認を得た。

C. 研究結果

2020年度は、4大学、4企業と当センター間でそれぞれ共同研究（一部受託研究）契約に基づき、NILS-LSA データを活用した研究を進めた。この他、6 ナショナルセンター（6NC）疾患横断的コホート研究情報基盤整備事業への参画、東北メディカル・メガバンク機構とのメタボローム解析事業、長寿コホートの総合的研究（ILSA-J）への参画、NCGG バイオバンク事業、台湾高齢・健康整合研究センター（ICAH）との共同研究を通して、NCGG 外の公的研究機関およびNCGG 老化疫学研究部・コホート連携推進研究室との連携により、NILS-LSA データのオープン化を図り、老化・老年病予防に資する研究を推進した。更なるデータのオープン化および新規共同研究の開拓につなげる目的で、2020年秋にはNILS-LSA データカタログ（一般公開用）をHPに掲載した。これによりNILS-LSA の基幹変数（既存情報）の詳細がHPを介して参照可能となった。また、現在の共同研究先（大学あるいは公的機関のみ）と課題名もHPで公開した。

NCGG 内外の複数の研究者により、NILS-LSA 既存試料・情報が活用され、2020年度は、NCGG 内外の研究者とのNILS-LSA データを活用した共同研究遂行により、14編の原著、17編の総説、16編の著書を発表し、27件の学会発表、16件の講演会・セミナー、24件のメディアでの広報を行った。

脳局所容積に関する研究成果では、食多様性の高さが海馬萎縮抑制と関連すること（論文10, Eur J Clin Nutr (in press))、海馬容積の縦断変化（学会22, 第39回日本認知症学会学術集会2020, 学会奨励賞）、感覚器フレイルと脳局所容積の関連（学会5, The 6th ICAH-NCGG Symposium 2020）やサルコペニアと脳局所容積の関連（学会6, The 6th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia 2020）等を発表した。

認知機能に関しては、補聴器使用と認知機能に関する観察研究（論文13, JAMDA (in press))、1日1杯以上の緑茶摂取がその後の認知機能維持と関連すること（論文1, Public Health Nutr 2020）、リジン、スレオニン、アラニンなどのアミノ酸摂取量が多群では少群に比し、認知機能低下が抑制されたこと（論文8, J Nutr Health Aging 2021）を明らかにした。

サルコペニアに関しては、たんぱく質摂取、特に昼食のたんぱく質の高摂取が筋量低下予防に有用である可能性（論文2, Public Health Nutr 2020）や大腿四頭筋と筋力や歩行速度との関連性（論文4, J Frailty Aging 2020）、ILSA-Jプロジェクトでの歩行速度や握力の時代的推移（論文9, Rejuvenation Res 2021）、朝昼夕食のアミノ酸スコアと握力との関連（学会4, The 6th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia 2020）について報告した。

フレイルに関しては、フレイルの類型化（フレイルの進行パターン抽出）と転帰との関連（論文5, J Cachexia Sarcopenia Muscle 2020）や身体機能および体力測定結果の縦断変化（論文6, Res Q Exerc Sport 2020）、フレイルの者では血清n-3系多価不飽和脂肪酸濃度が低いこと（論文12, J Frailty Aging）、ILSA-Jプロジェクトでのフレイル有症率の時代的推移（論文11, J Frailty Aging (in press)）を報告した。

その他、食多様性の多寡（論文 3, *Nutrients* 2020）やイソフラボン摂取量（論文 14, *Eur J Clin Nutr* (in press)）と総死亡リスクの関連、中年期から高齢期にかけての幸福感の変化（論文 7, *Int J Behav Dev* 2021）等も発表した。

またセンターHP を介して、一般向けに「すこやかな高齢期をめざしてワンポイントアドバイス」を 3 件発信し、研究成果の積極的還元にも努めた。

D. 考察と結論

NILS-LSA は国立長寿医療研究センターが 1997 年から実施してきた老化に関するコホート研究であり、老化・老年病に関する医学・栄養学・運動生理学・心理学データが揃う学際的研究である。データには未活用の部分もあり、多領域の研究者による十分な活用が課題として残されている。本研究開発費課題（19-10）では前課題（28-40）に続き、老年学・老年医学に関する多彩な研究者が集まる当センターの強みを生かし、NCGG 内外の研究者との NILS-LSA データを活用した共同研究推進のための基盤作りを重点化している。特に 2020 年度は、23 件の新規課題について倫理承認を得た。一方で、今後の更なるデータのオープン化に向け、特に国外の研究者との試料・情報共有についての取り扱い、営利団体との共同研究における試料・情報共有についての取り扱い等、倫理的な側面への対応に関して更なる検討が必要であり、また倫理指針が「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」として新たに制定されたことから、この新指針を参照し、効率的な運用に向けた体制作りと、新規共同研究先の開拓を行うことが必要である。

NILS-LSA は長期縦断疫学研究であり、コホートを完全に閉じるまで、個人の健康状態（疾患や死亡を含む）の定期的な把握と名簿情報の更新作業、対象者対応が必要である。これらの転帰情報を得てこそ、第 1 次～第 7 次調査で収集した膨大なデータ（既往歴、バイオマーカー、各種生活習慣）を活用し、日本人の健康長寿社会の構築に資する疫学的知見を明らかにすることができるため、引き続き地方自治体等の協力を得て要介護認定に関する情報や、死因（人口動態統計の二次利用）等の新たな転帰情報を得る予定である。

NILS-LSA は 1997 年の開始から約 22 年が経過した長期コホート研究であるが、継続的に参加している対象者 2,433 名（「脳とこころの健康調査Ⅱ」を開始した 2018 年 10 月 1 日時点で 47 歳から 97 歳）のうち、47 歳から 64 歳が 1,059 名、65 歳以上が 1,374 名と幅広い年齢層を含んだコホートである。今後もこれらの者の転帰を追うとともに、75 歳以上の後期高齢者にもフォーカスを当てた縦断解析を実施する予定であり、NCGG から健康長寿に資する研究成果を豊富に創出できる見込みである。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shirai Y, Kuriki K, Otsuka R, Kato Y, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Imai T, Ando F, Shimokata H: Green tea and coffee intake and risk of cognitive decline in older adults: The National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging. *Public Health Nutr*, 23: 1049-1057, 2020.
- 2) Otsuka R, Kato Y, Tange C, Nishita Y, Tomida M, Imai T, Ando F, Shimokata H, Arai H: Protein intake per day and at each daily meal and skeletal muscle mass declines among older community dwellers in Japan. *Public Health Nutr*, 23: 1090-1097, 2020.
- 3) Otsuka R, Tange C, Nishita Y, Kato Y, Tomida M, Imai T, Ando F, Shimokata H: Dietary diversity and all-cause and cause-specific mortality in Japanese community-dwelling older adults. *Nutrients*, 12: 1052 (12pages), 2020.
- 4) Tsukasaki K, Matsui Y, Arai H, Harada A, Tomida M, Takemura M, Otsuka R, Ando F, Shimokata H: Association of muscle strength and gait speed with cross-sectional muscle area determined by mid-thigh computed tomography- A comparison with skeletal muscle mass measured by dual-energy X-ray absorptiometry. *J Frailty Aging*, 9: 82-89, 2020.
- 5) Huang ST, Tange C, Otsuka R, Nishita Y, Peng LN, Hsiao FY, Tomida M, Shimokata H, Arai H, Chen LK: Subtypes of physical frailty and their long-term outcomes: A longitudinal cohort study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 11: 1223-1231, 2020.
- 6) Kozakai R, Nishita Y, Otsuka R, Ando F, Shimokata H: Age-related changes in physical fitness among community-living middle-aged and older Japanese: A 12-year longitudinal study. *Res Q Exerc Sport*, 91: 662-675, 2020.
- 7) Nakagawa T, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Kinoshita K, Otsuka R, Ando F, Shimokata H: Stability and change in well-being among middle-aged and older Japanese. *Int J Behav Dev*, 45: 78-88, 2021.
- 8) Kinoshita K, Otsuka R, Takada M, Tsukamoto-Yasui M, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Shimokata H, Kuzuya M, Imaizumi A, Arai H: The association between dietary amino acid intake and cognitive decline 8 years later in Japanese community-dwelling older adults. *J Nutr Health Aging*, 25: 165-171, 2021.
- 9) Suzuki T, Nishita Y, Jeong S, Shimada H, Otsuka R, Kondo K, Kim H, Fujiwara Y, Awata S, Kitamura A, Obuchi S, Iijima K, Yosimura M, Watanabe S, Yamada M, Toba K, Makizako H: Are Japanese older adults rejuvenating? Changes in health-related measures among older community dwellers in the last decade. *Rejuvenation Res*, 24: 37-48, 2021.

- 1 0) Otsuka R, Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Iwata K, Tange C, Tomida M, Kinoshita K, Nakagawa T, Ando F, Shimokata H, Arai H: Dietary diversity is associated with longitudinal changes in hippocampal volume among Japanese community dweller. *Eur J Clin Nutr* (in press).
- 1 1) Makizako H, Nishita Y, Jeong S, Otsuka R, Shimada H, Iijima K, Obuchi S, Kim H, Kitamura A, Ohara Y, Awata S, Yoshimura N, Yamada M, Toba K, Suzuki T: Trends in the prevalence of frailty in Japan: A meta-analysis from the ILSA-J. *J Frailty Aging* (in press).
- 1 2) Kinoshita K, Otsuka R, Tange C, Nishita Y, Tomida M, Ando F, Shimokata H, Arai H: Relationship between serum fatty acids and physical frailty in community-dwelling older Japanese adults. *J Frailty Aging* (in press).
- 1 3) Uchida Y, Mise K, Suzuki D, Fukunaga Y, Hakuba N, Oishi N, Ogawa T, Takahashi M, Takumi Y, Fujimoto S, Maeda Y, Nishizaki K, Noda T, Komune N, Matsumoto N, Nakagawa T, Nishita Y, Otsuka R, Maegawa A, Kimizuka T, Miyata A, Gonda A, Ishikawa K, Higashino Y, Murakami S: A multi-institutional study of older hearing aids beginners- a prospective single-arm observation on executive function and social interaction. *JAMDA* (in press).
- 1 4) Nakamoto M, Otsuka R, Tange C, Nishita Y, Tomida M, Imai T, Sakai T, Ando F, Shimokata H: Intake of isoflavones reduces the risk of all-cause mortality in middle-aged Japanese. *Eur J Clin Nutr* (in press).

2. 学会発表

- 1) Nishita Y: Association between sarcopenia and brain structure: A voxel-based morphometric study. The 6th ICAH-NCGG Symposium, Oct, 21st, Hsinchu, Taiwan, 2020.
- 2) Otsuka R: Dietary intake and the development of cognitive impairment and physical frailty: Findings from the NLS-LSA study. The 6th ICAH-NCGG Symposium, Oct, 21st, Hsinchu, Taiwan, 2020.
- 3) Matsui Y: Assessment of muscle quantity and quality. The 6th ICAH-NCGG Symposium, Oct, 21st, Hsinchu, Taiwan, 2020.
- 4) Kinoshita K, Otsuka R, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Ando F, Shimokata H, Arai H: Association between amino acid score at regular three meals and muscle strength in community-dwelling Japanese older adults: An 8-year longitudinal study. The 6th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia, Oct, 30th, Hong Kong, 2020.
- 5) Nakamura A: Links between sensory deterioration and changes in regional brain

- volume after middle age. The 6th ICAH-NCGG Symposium, Oct, 21st, Hsinchu, Taiwan, 2020.
- 6) Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Otsuka R, Arai H: Links between sarcopenia and brain structure: Results from a community-based large-scale cohort study using MRI. Symposium 5: Muscle and brain crosstalk. The 6th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia, Oct, 31st, Hong Kong, 2020.
 - 7) Otsuka R, Zhang S, Arai H: Key dietary factors modulate physical frailty and sarcopenia in a Japanese community. Symposium 8: Nutrition, frailty and sarcopenia. The 6th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia, Oct, 31st, Hong Kong, 2020.
 - 8) Otsuka R, Nishita Y, Kato T, Nakamura A: Brain imaging study of NLS-LSA cohort. The NCGG-UCSF 1st meeting, Mar, 25th, Japan-USA, 2021.
 - 9) 木下かほり: 高齢者皮膚と栄養管理. シンポジウム4: 高齢者皮膚の治療管理. 第4回日本老年薬学会学術集会, 6月29日, 神戸, 2020.
 - 10) 木下かほり, 大塚礼, 高田理浩, 安居昌子, 西田裕紀子, 丹下智香子, 下方浩史, 葛谷雅文, 今泉明, 荒井秀典: 食事中的アミノ酸摂取量と将来の認知機能の関連-NILS-LSA 縦断研究-. 第62回日本老年医学会学術集会, 8月4-6日, 東京, 2020.
 - 11) 大塚礼, 西田裕紀子, 中村昭範, 加藤隆司, 岩田香織, 丹下智香子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史, 荒井秀典: 食品摂取の多様性は海馬容積の変化に影響する: 地域住民における2年間の検討. 第62回日本老年医学会学術集会, 8月4日, 東京, 2020.
 - 12) 富田真紀子, 西田裕紀子, 丹下智香子, 中川威, 大塚礼, 安藤富士子, 下方浩史: 有職女性のワーク・ファミリー・バランスと更年期症状の関連-ワーク・ファミリー・コンフリクトとワーク・ファミリー・ファシリテーションに着目して-. 日本心理学会第84回大会, 9月8日, 東京, 2020.
 - 13) 中川威, 西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 大塚礼, 安藤富士子, 下方浩史: ポジティブ感情は死亡と疾患に影響するか?-19年間の縦断研究-. 日本心理学会第84回大会, 9月8日, 東京, 2020.
 - 14) 丹下智香子, 西田裕紀子, 富田真紀子, 中川威, 大塚礼, 安藤富士子, 下方浩史, 荒井秀典: 地域在住フレイル高齢者の総死亡リスクに対するソーシャルサポートの緩衝効果: 縦断的検討. 日本心理学会第84回大会, 9月8日, 東京, 2020.
 - 15) 内田育恵: 難聴と脳の萎縮. シンポジウム2: 聴覚・平衡感覚の維持・アンチエイジング. 第20回日本抗加齢医学会総会, 9月25日, 東京, 2020.
 - 16) 内田育恵: 聴力と認知予備能. 教育セミナー1. 第65回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 10月8日, 名古屋, 2020.
 - 17) 西田裕紀子: 日常社会の中のパーソナリティ特性. シンポジウム7. 日本心理学会第

- 84 回大会, 10 月 10 日, 東京, 2020.
- 1 8) 西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 大塚礼, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住中高年者における Purpose in life と余暇活動の関連. 第 27 回日本未病学会学術総会, 10 月 31 日, 東京, 2020.
 - 1 9) 内田育恵: 補聴器と認知症予防. 専門医講習会. 第 34 回日本耳鼻咽喉科学会, 11 月 8 日, 大阪, 2020.
 - 2 0) 杉浦彩子: 一般地域住民における難聴と認知機能との関連—NILS-LSA における検討—。ネクストジェネレーションセッション. 第 30 回日本耳科学会総会・学術講演会, 11 月 14 日, 北九州, 2020.
 - 2 1) 富田真紀子, 大塚礼, 丹下智香子, 西田裕紀子, 木村友美, Stoelzel Matthias, 田中敬子, 下方浩史, 寺内公一: 地域在住中高年女性のホットフラッシュと不眠症状および抑うつ傾向の関連: 老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA) から. 第 35 回日本女性医学学会学術集会, 11 月 21 日, 東京, 2020.
 - 2 2) 西田裕紀子, 中村昭範, 大塚礼, 加藤隆司, Kersten Diers, 岩田香織, 丹下智香子, 安藤富士子, 下方浩史, 荒井秀典: 地域一般住民における海馬容積の加齢変化と APOE ϵ 4 の影響: 10 年間の追跡. 第 39 回日本認知症学会学術集会, 11 月 26 日, 名古屋, 2020.
 - 2 3) 大塚礼: 老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA) からみた認知症予防. シンポジウム 13: 臨床疫学的見地からみた認知症予防の可能性. 第 39 回日本認知症学会学術集会, 11 月 27 日, 名古屋, 2020.
 - 2 4) 大塚礼: How to ~地域での栄養評価. Meet the Expert 2. 第 7 回日本サルコペニア・フレイル学会大会, 12 月 1-15 日, 東京, 2020.
 - 2 5) Mizuno T, Matsui Y, Hiraiwa H: Assessment of muscle mass and quality by cross-sectional computed tomography scan of quadriceps. JOSKAS-JOSSM 2020 (第 12 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会/第 46 回日本整形外科スポーツ医学会学術集会), 12 月 18 日, 神戸, 2020.
 - 2 6) 大塚礼, 西田裕紀子, 中村昭範, 加藤隆司, 丹下智香子, 富田真紀子, 張姝, 木下かほり, 安藤富士子, 下方浩史, 荒井秀典: 地域住民の 2 年間の灰白質萎縮に対する食事・運動・睡眠・飲酒・喫煙・社会活動の影響. 第 31 回日本疫学会学術集会, 1 月 28 日, 佐賀, 2021.
 - 2 7) 幸篤武: フレイル・サルコペニアの疫学. シンポジウム II: 身体活動によるフレイル・サルコペニア予防のための生理学、疫学、応用科学とその融合. 第 28 回日本運動生理学会大会, 3 月 5 日, 名護, 2021.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願中

発明者：伊藤礼（大塚礼） 木下かほり 荒井秀典（国立長寿医療研究センター）、
高田理浩 安居昌子 近藤寛子 今泉明（味の素株式会社）
発明の名称：認知機能に関する食物の評価方法
出願番号：2019-191495（基礎出願：2019-113231）
出願日：2019年10月18日（基礎出願の出願日：2019年6月18日）
出願人：国立長寿医療研究センター、味の素株式会社