

健忘型軽度認知障害におけるエネルギー消費量・摂取量及び食欲調査（20－56）

主任研究者 木村 藍 国立長寿医療研究センター 特任研究員

研究要旨

認知症発症の前段階として緩やかな体重減少が報告されており（Johnson et al. Arch Neurol. 2006），食事摂取量の低下などが考えられるが，認知機能の推移とともに縦断的にエネルギーバランスの規定因子であるエネルギー消費量や摂取量，食欲などを調査した研究はない．先行研究において，横断的にエネルギー消費量や摂取量を調査した研究はあるが，極めて小規模の調査が多く，研究の精度・確度ともに疑問の余地があり，再検討が必要と考える．また，軽度認知機能障害や認知症患者におけるエネルギー吸収率を測定した先行研究は無く，極めて新規性が高い．

本研究の目的は，1) 軽度認知障害におけるエネルギー消費量や摂取量の代表値（平均値）の調査及び体格や年齢を基にした推定式の検討をおこなうこと（**安藤分担研究**），2) 軽度認知障害において，ミニメンタルステート検査，日本語版MoCAや各ドメインの認知機能と，エネルギー消費量（基礎代謝量や身体活動）・摂取量，食欲，および身体組成との関連を横断的に調査すること（**木村担当分**），3) エネルギー消費量や摂取量，食欲の個人差がその後の体重及び認知機能の変化に及ぼす影響を調査する前向きコホート研究（4年間のフォローアップ期間）のベースライン調査としての役割を持つこと（**木村担当分**），4) もの忘れ外来患者における横断・縦断的な体重・食欲変化と認知機能の関連を調査すること（**櫻井分担研究**），であった．

本研究は，横断的かつ縦断的に調査するため，体重変化との関連や認知機能との関連を評価できることに特徴がある．また，本研究では，4つの研究目的を達成するために，1) 軽度認知機能障害におけるエネルギーバランス構成要素の横断的・縦断的調査（研究1），2) もの忘れ外来患者における縦断的な体重・食欲変化と認知機能の関連の調査，の異なるプロトコルを持つ研究を実施する（研究2）．

本研究の成果は，認知症発症メカニズムの推察や，認知機能低下の抑制に貢献できる可能性があり，特に，認知機能低下と特に吸収率に関連があることが明らかになると，薬剤などによる解決法の糸口を求めやすいと考えられ，波及効果が高い（ブレイクスルーになる）ことが予想される．

主任研究者

木村 藍 国立長寿医療研究センター 特任研究員

分担研究者

櫻井 孝 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター長

安藤 貴史 国立長寿医療研究センター 外来研究員

A. 研究目的

研究の目的は、1) 軽度認知障害におけるエネルギー消費量や摂取量の代表値（平均値）の調査及び体格や年齢を基にした推定式の検討をおこなうこと（**安藤分担研究**）、2) 軽度認知障害において、ミニメンタルステート検査、日本語版 MoCA や各ドメインの認知機能と、エネルギー消費量（基礎代謝量や身体活動）・摂取量、食欲、および身体組成との関連を横断的に調査すること（**木村担当分**）、3) エネルギー消費量や摂取量、食欲の個人差がその後の体重及び認知機能の変化に及ぼす影響を調査する前向きコホート研究（4年間のフォローアップ期間）のベースライン調査としての役割を持つこと（**木村担当分**）、4) もの忘れ外来患者における横断・縦断的な体重・食欲変化と認知機能の関連を明らかにすること（**櫻井分担研究**）、であった。

B. 研究方法

1) 全体計画

本研究は、4つの研究目的を達成するために、以下の2つの異なる研究を実施する。

研究1) 軽度認知機能障害におけるエネルギーバランス構成要素の横断的・縦断的調査

研究2) もの忘れ外来患者における縦断的な体重・食欲変化と認知機能の関連の調査

研究内容詳細

研究1)

対象者：もの忘れ外来で診察を受けている65-85歳の健忘型軽度認知障害罹患患者200名
（健忘型軽度認知障害の診断はWechsler記憶検査を用いる）

ベースライン測定

測定項目：

エネルギー消費量測定：

1) 基礎代謝量：早朝空腹時にフード法を用いて、仰臥位で10分の安静状態後に20分間の呼気ガス採取を行う。なお、基礎代謝量の体格補正のために、二重エネルギーx線吸収測定（DXA）法を用い、身体組成計測を行う。

2) 身体活動量：手首・腰装着型活動量計を2週間装着していただき身体活動量を計測す

る。なお、装着妥当性の評価のために、同意を得られた対象者において3日間の活動記録及び活動量計脱着記録をつけていただき、活動量計の結果と合わせ装着妥当性があるかの確認をする。

エネルギー摂取量調査：3日間、秤量法による食事記録をつけていただき、食事摂取量を評価する。評価項目は、エネルギー摂取量と主要栄養素（炭水化物、脂質、たんぱく質）の摂取量とする。

食欲調査：Council on Nutrition Appetite Questionnaire を用い食欲状態を評価する。

その他：生活習慣病やその他の病態を把握するため及び栄養状態を把握するための血液や尿マーカーの調査をおこなう。

フォローアップ測定

2年に一度、ベースライン測定を行なった対象者において、食欲、身体活動、体重、認知機能のフォローアップ測定を行う。4年後のフォローアップまで、対象者に対し計2度のフォローアップ測定を行うことを目標とする。

※ベースラインにおいて、軽度認知機能障害であったものの約半数は4年後までに認知症を発症すると考えられ、認知症発症リスクとしての、エネルギーバランス構成要素の個人差を特定するための、統計パワーは充分にある。

研究2)

もの忘れ外来患者における縦断的な体重・食欲変化と認知機能の関連の調査

(2) 年度別計画

2020年度

研究1)

- ・研究分担者や協力者と研究プロトコルや測定・分析場所の検討を行う
- ・倫理委員会に諮り、順次測定を開始する。
- ・50名を目標としベースライン測定を実施する

研究2)

- ・もの忘れ外来患者における調査のプロトコル作成や必要に応じて新規データ取を行う。
- ・データセット作成を行い、順次解析を行う。

2021年度

研究1)

- ・150名を目標としベースライン測定を実施する。
- ・測定完了済みのデータを用い ICN2021 で発表する。

・全ての測定が完了し次第，論文にて研究結果を広く公開する。

研究 2)

・もの忘れ外来患者における調査の解析が終了し次第，ICN などにおいて学会発表や論文報告を行う。

2022 年度～2025 年度

研究 1) のフォローアップ測定：

2 年に一度，ベースライン測定を行なった対象者のフォローアップ測定を行う。4 年後のフォローアップまで，対象者に対し計 2 度のフォローアップ測定を行うことを目標とする。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては，人を対象とする医学系研究に関する倫理指針及びヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づく，国立長寿医療研究センターの倫理・利益相反委員会及び，必要に応じて，実験試料を分析・解析する国立健康栄養・研究所・産業技術総合研究所の審査の上，全ての対象者においてインフォームド・コンセントを実施し，同意が取れた対象者のみにおいて，研究を実施する。

C. 研究結果

研究 1 (木村・安藤担当分) は，呼気ガスや糞尿等の採取が必要なため，高齢者および測定スタッフの COVID-19 の感染拡大防止を考慮し，2021 年の初めから測定を開始することとし，研究開始に向け倫理委員会への提出に向け資料の作成等調整を図った。また，本研究の実施にブーストをかけるため，科研費等外部研究資金の獲得を狙った。

測定に向け，(国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所のエネルギー代謝研究室吉村英一室長との連携構築を行なった。11 月初旬には，分担研究者の安藤が，(国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所のエネルギー代謝研究室を訪れ，糞便によるエネルギー吸収率測定について議論をしてきた。12 月には糞便の分析体制構築に向け，分析機のメーカー(島津製作所や IKA) とともに再度議論をおこなった。また，研究において MRI による脳画像解析も追加して行う予定で，8 月に岩手医科大学において行われた脳 MRI 画像の解析手法の研修会に，もの忘れセンター特任研究員の松本奈々恵先生にご参加いただいた。しかしながら，本研究のうちきりや新規研究費の獲得失敗のため，本研究の実施を断念した。

研究 2 (櫻井担当分) は，もの忘れ外来患者における体重と認知機能，認知機能に関連する遺伝子の関連についての調査研究をおこなった。軽度認知障害及びアルツハイマー型認知症患者の体重及び体組成を認知機能正常者と比較し，病型間での違いを検討した。男性ではアルツハイマー型認知症患者において body mass index (BMI) ，fat-free mass index (FFMI) が低値を示し，女性では fat mass index (FMI) が低値を示した。また体組成へ影

響を与える関連因子に、アルツハイマー型認知症発症に強く関連する apolipoprotein E ε 4 (APOE4) 遺伝子が、女性の FM と関連することを明らかにした。

	Female			Male		
	B	95% CI	P value	B	95% CI	P value
FM						
APOE	-1.042 ± 0.392	-1.811 - -0.272	.008	-0.2 ± 0.481	-1.145 - 0.745	.678
Height	0.188 ± 0.036	0.117 - 0.259	<.001	0.152 ± 0.038	0.077 - 0.227	<.001
Age	-0.06 ± 0.039	-0.137 - 0.017	.125	0.062 ± 0.045	-0.028 - 0.151	.175
Education	-0.249 ± 0.1	-0.445 - -0.054	.012	0.073 ± 0.085	-0.093 - 0.24	.385
MMSE	0.13 ± 0.048	0.035 - 0.225	.008	0.06 ± 0.056	-0.05 - 0.17	.284
BI	-0.123 ± 0.046	-0.214 - -0.033	.007	-0.069 ± 0.063	-0.193 - 0.055	.274
GDS-15	-0.099 ± 0.063	-0.222 - 0.025	.119	-0.056 ± 0.085	-0.223 - 0.111	.512
DBD	-0.009 ± 0.022	-0.051 - 0.034	.684	-0.044 ± 0.026	-0.096 - 0.007	.093
Drinking status						
≥43.2g/d	-2.661 ± 3.1	-8.745 - 3.422	.391	0.925 ± 1.234	-1.498 - 3.349	.454
<43.2g/d	0.798 ± 0.452	-0.09 - 1.686	.078	0.664 ± 0.48	-0.279 - 1.607	.167
never	ref			ref		
Smoking status	-0.534 ± 1.205	-2.897 - 1.829	.658	0.375 ± 0.727	-1.054 - 1.803	.607
Hypertension	1.989 ± 0.396	1.213 - 2.765	<.001	1.392 ± 0.48	0.449 - 2.335	.004
Dyslipidemia	0.876 ± 0.389	0.113 - 1.639	.024	1.297 ± 0.516	0.283 - 2.311	.012
Diabetes mellitus	2.122 ± 0.485	1.171 - 3.073	<.001	2.135 ± 0.552	1.051 - 3.219	<.001

この報告を 8 月に国内学会で公表しており (木村ら、老年医学会 2020)、現在論文投稿中である。また、12 月生理学研究所研究会において、本研究報告をおこなった。今後、この論文の結果を深掘するために、食事に関連する質問紙や食欲、体重の縦断的な解析に移行する予定である。

D. 考察と結論

APOE4 は高齢かつ認知機能が低下している女性において、認知機能の低下とは独立して体重減少のリスク遺伝子になる可能性があり、APOE4 を保有する女性においては、中年期以降の栄養管理・サポートの重要性が明らかになった。今後、縦断的な検討や、エネルギー代謝研究を通してそのメカニズム等の検討が必要と考える。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Sugimoto T, Ono R, Kimura A, Saji N, Niida S, Sakai T, Rakugi H, Toba K, Sakurai T. Impact of Cognitive Frailty on Activities of Daily Living, Cognitive Function, and Conversion to Dementia Among Memory Clinic Patients with Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis* 2020;76(3):895-903.

- 2) Saji N, Murotani K, Hisada T, Kunihiro T, Tsuduki T, Sugimoto T, [Kimura A](#), Niida S, Toba K, [Sakurai T](#). The relationship between dementia and metabolites attribute to gut microbiome: a cross-sectional sub-analysis study conducted in Japan. *Sci Rep*. 2020 May 18;10(1):8088.
- 3) [安藤貴史](#). (有) 科学評論社, 認知症でみられる栄養障害, 老年内科, 2 (4), 2020.
- 4) [安藤貴史](#), [櫻井孝](#). (有) 科学評論社, アルツハイマー病の体重減少と認知機能, 糖尿病・内分泌代謝科 (内分泌・糖尿病・代謝内科), 51 (1), 2020.
- 5) Kivipelto M, Mangialasche F, Snyder H, Allegri R, Andrieu S, Arai H., Baker L, Brodaty H, Brucki S, Calandri I, Caramelli P, Chen C, Chertkow H, Chew E, Crivelli L, De La Torre R, Espeland M, Feldman H, Du Y, Hartmanis M, Hartmann T, Heffernan M, Hong CH, Jeong JH, Henry CJ, Choi SH, Håkansson K, Jimenez-Maggiore G, Iwatsubo T, Koo EH, Launer LJ, Lehtisalo J, Lopera F, Martínez-Lage P, Martins R, Middleton L, Molinuevo JL, Moon SY, Pérez KM, Nitrini R, Nygaard HB, Park YK, Peltonen M, Qiu C, Quiroz YT, Raman R, Rao N, [Sakurai T](#), Ravindranath V, Rosenberg A, Salinas RM, Scheltens P, Sevlever G, Soininen H, Sosa AL, Suemoto CK, Cuezva TM, Velilla L, Wang Y, Whitmer R, Xu X, Bain LJ, Solomon A, Ngandu T, Carrillo MC. World-Wide FINGERS Network: A Global Approach to Risk Reduction and Prevention of Dementia. *Alzheimers Dement*. 2020 Jul 5.
- 6) Wang X, Hu X, Zhang L, Xu X, [Sakurai T](#). Nicotinamide mononucleotide administration after severe hypoglycemia improves neuronal survival and cognitive function in rats. *Brain Res Bull*. 2020 Jul; 160: 98-106, 2020
- 7) Yasuno F, Nakamura A, Kato T, Iwata K, [Sakurai T](#), Arahata Y, Washimi Y, Hattori H, Ito K. An evaluation of the amyloid cascade model using in vivo positron emission tomographic imaging. *Psychogeriatrics* 2020 Aug 11
- 8) Shigemizu D, Mori T, Akiyama S; Higaki S, Watanabe H, [Sakurai T](#), Niida S, Ozaki K. Identification of potential blood biomarkers for early diagnosis of Alzheimer's disease through RNA-sequencing analysis. *Alzheimer's Research & Therapy* 2020 Jul 16;12(1):87
- 9) Murata S, Ono R, Sugimoto T, Toba K, [Sakurai T](#). Functional decline and body composition change in older adults with Alzheimer's disease: A retrospective cohort study at a Japanese memory clinic. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2020 Dec doi: 10.1097/WAD.0000000000000426.
- 10) Basolo A*, [Ando T*](#), Chang D, Hollstein T, Krakoff J, Piaggi P, Votruba SB. Reduced albumin concentration predicts weight gain and higher ad libitum energy intake in humans. *Front Endocrinol*. In press. *equal contribution

11) Basolo A, Parrington S, Ando T, Hollstein T, Piaggi P, Krakoff J. Procedures for Measuring Excreted and Ingested Calories to Assess Nutrient Absorption Using Bomb Calorimetry. *Obesity*. In press.

2. 学会発表

1) 木村藍, 杉本大貴, 安藤貴史, 佐治直樹, 新飯田俊平, 櫻井孝. 軽度認知障害・アルツハイマー型認知症患者における体組成の変化と関連因子. 第 62 回日本老年医学会 (WEB 発表)

2) 杉本大貴, 木村藍, 安藤貴史, 佐治直樹, 新飯田俊平, 櫻井孝. 軽度認知障害におけるサルコペニアと ADL 及び認知機能低下との関連性. 第 62 回日本老年医学会学術集会 (誌上発表)

3) 櫻井孝. シンポジウム 7 「認知症研究の最前線」 認知症予防を目指した多因子介入によるランダム化比較試験. 第 62 回日本老年医学会学術集会 (WEB)

4) 篠崎未生, 山本成美, 橋爪美春, 高橋智子, 村瀬薫, 山岡朗子, 佐竹昭介, 櫻井孝, 近藤和泉, 新畑豊. 高齢入院患者の心理的フレイルと退院後の意欲改善および移動能力改善との関連. 第 62 回日本老年医学会学術集会 (WEB 誌上)

5) Weight Loss and Nutritional Changes in the older adults with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. Takashi Sakurai, Ai Kimura, Takafumi Ando, Taiki Sugimoto The 6th ICAH-NCGG Symposium (WEB)

6) 腸内細菌の代謝産物は認知症の関連因子である 佐治直樹, 室谷健太, 久田貴義, 都築毅, 杉本大貴, 木村藍, 新飯田俊平, 鳥羽研二, 櫻井孝 第 39 回日本認知症学会学術集会

7) 安藤貴史, 木村藍, 杉本大貴, 櫻井孝. 軽度認知障害から中期のアルツハイマー型認知症患者における APOE-ε 4 と体格・身体組成の関連. 2020 年度 生理学研究所 研究会-運動器/代謝系連関による生体機能制御とその変容の仕組み- (WEB)

8) 安藤貴史, 佐藤稔久, 崔多美, 北崎智之. 体格と自動車運転中の障害物回避動作パフォーマンスの関連. 第 41 回日本肥満学会, オンライン, Mar 20, 2021.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし