

## 研究課題

# 軽度認知障害を有する地域在住高齢者への運動が、認知機能および軽度認知障害のバイオマーカーに及ぼす影響について

運動機能科学領域 大木 雅隆

### 1. 研究課題

軽度認知障害を有する地域在住高齢者への運動が、認知機能および軽度認知障害のバイオマーカーに及ぼす影響について

### 2. 研究実施期間

2022年10月1日から2024年3月31日

### 3. 研究概要

#### ①どのような目的で

運動による認知機能の改善が報告されている軽度認知障害のバイオマーカーの血中濃度に着目し、地域在住高齢者を対象に、運動がこれらの物質の血中濃度と認知機能に及ぼす影響を明らかにすることを目的とする。

#### ②どのような研究を行い

地域在住の軽度認知障害を有する高齢者を対象に、約3ヶ月間の運動教室を行い、介入前後の認知機能、バイオマーカーの測定などを行う。

#### ③期間内に何を明らかにするのか

介入前後の認知機能およびバイオマーカーの変化が、運動群とコントロール群において違いが見られるか否かを明らかにする。

#### ④それによってどのようなことがわかるのか

運動が特定のバイオマーカーに影響を与えるのか、またこれらの物質の変化と認知機能の変化との関係が明らかになる。

### 4. 研究の背景と目的

#### ①本研究の学術的背景・関連文献

我が国の高齢社会白書によれば、日本の高齢化率は

28.9%と報告されており（令和4年度版，高齢社会白書）、世界を見ても類を見ない速さで高齢化が進行している。人口の高齢化に伴い生じる問題の1つに認知機能の低下が増加することが挙げられる。認知症の高齢者人口は、2025年には、675万人、2040年には802万人、2060年には850万人に達すると推計されている（二宮 利治，厚生労働省報告書，2014）。

この認知症に対する疾患修飾療法は、薬物療法、非薬物療法ともに確立されていないため、その予防が重要であり、認知症の前段階と言われる軽度認知障害（Mild Cognitive Impairment: MCI）の段階で介入する必要があると考える。認知症予防のための副作用、経済的コストが少ない非薬物療法の1つに、運動がある。運動は、認知予備力を高め、脳へのダメージ（血管、神経毒性、酸化ストレスなど）を軽減させることなどにより、認知症発症のリスクを減少させることが報告されている（Livingstone, Lancet, 2017）。さらに、認知症などの臓器特異的加齢性疾患の一因と考えられている炎症性サイトカインの増加（Inflammageing）に対して、運動は保護的な作用を持つことも報告されている（Bautmans, Exp Gerontol, 2021）。

運動の種類としては、有酸素運動、抵抗運動、バランス運動を含むマルチコンポーネント介入が、MCIを有する対象者の認知機能を改善し（Huang, J Sport Health Sci, 2022）、認知症に対する保護的効果があることが報告されている（Hamer, Psycho Med, 2009）。

MCIの有無を明らかにするためのバイオマーカーとして、amyloid  $\beta$  クリアランス作用を促進する3種類のタンパク質 - アポリポ蛋白（ApoA-1）、トランスサイレチン（TTR）、補体タンパク質（C3） - の変化が報告されている（Uchida, Alzheimers Dement, 2015）が、運動と認知機能との間に、これらの物質が関わっているかは明らかでない。

#### ②本研究の目的および学術的独自性と意義

本研究では、MCIのバイオマーカーとして報告されているApoA-1、TTR、C3の血中濃度に着目する。MCIを有する地域在住の高齢者を対象とした運動介入が、認知機

能とバイオマーカーへの効果が明らかとなった場合、認知症予防のための運動効果と生理物質との関係における新規性の点で、学術的独自性があると考ええる。

また、今後 MCI への運動療法を立案する場合のバイオマーカーとしての意義も高いと考える。

### ③本研究の着想に至った経緯

運動が MCI を有する対象者の認知機能を改善するメカニズムは不明である。MCI を高い精度で識別することが報告されているバイオマーカーとして、ApoA-1、TTR、C3 が報告されているが、これらのマーカーが運動によりどのように変化するか、認知機能の変化と関連があるかどうかは明らかでない。そこで、運動が認知機能に影響を及ぼす機序の解明の 1 つとして MCI のバイオマーカーに着目した。

## 5. 研究対象と方法

### ①対象

例年、貝塚市で開催されている健康チェックに参加している地域在住高齢者、かつ ACE-III のスコアが 83-88 点で、MCI の疑いのある方、40 名を対象とする。

### ②方法

#### [場所]

大阪河崎リハビリテーション大学大学院棟フロンティアセンターで実施する。

#### [運動指導者および測定者]

本研究に携わる研究者、ボランティア等。

#### [評価項目]

基本情報：年齢、性別、ApoE のタイピングなどの情報を収集する。

体組成測定：体組成測定装置 (InBody) で体重、身長、体脂肪率、部位別骨格筋量などを測定する。

質問紙：質問項目は、教育歴、病歴 (高血圧、糖尿病など)、難聴、喫煙習慣、運動習慣、知的活動、職業、中年期の飲酒歴など。また、抑うつの評価として Geriatric Depression Scale (GDS) -15 を用いる。

運動機能評価：30 秒椅子立ち上がりテスト、Timed up and go (TUG) Test、10m 歩行テストで下肢機能を評価する。

認知機能評価：Addenbrooke's Cognitive Examination-III (ACE-III) で評価する。

活動量の測定：3 ヶ月間、参加者全員に活動量計を装着していただく。

生理物質の測定：採血の 2 時間前より絶食をお願いし、医師の監視下で看護師により採血を行う。測定 (ApoA-1、TTR、C3、アルブミン) は日本臨床に依頼する。

#### [参加者へのフィードバック]

検査結果については、個別にフィードバックを行う。

#### [介入群の割り付け]

対象を介入群、コントロール群に無作為に各群 20 名ずつ割り付ける。

#### [運動教室の内容]

- ・頻度・期間：1 セッション 60 分を週 2 回、3 ヶ月間。
- ・強度：Borg Scale 11 ~ 13 を目安に負荷をモニタリングする。
- ・内容：(1)認知課題 (5 分) ⇨(2)ストレッチなどのウォームアップ (5 分) ⇨(3)エラストリックバンドなどを利用した抵抗運動 (10 分) ⇨休息⇨(4)ウォーキングなどの有酸素運動 (10 分) ⇨休息⇨(5)片足立ちなどのバランス運動 (10 分) ⇨(6)クールダウン (5 分)

### ③人権保護および法令等の遵守への対応

研究の全ては、「ヘルシンキ宣言」に従って行なうものとし、大阪河崎リハビリテーション大学の研究倫理委員会の承認を受ける。また、本研究は介入研究であるため、研究開始前に UMIN 臨床試験登録システム (UMIN-CTR) への登録を行う。申請者は、研究倫理教育を受講済みである。コロナ禍において本研究の実施の有無は「大阪河崎リハビリテーション大学新型コロナウイルス感染防止に関する行動指針」に従って決定する。運動教室では、感染予防に十分配慮する。

## 6. 期待される成果

- ・運動によりバイオマーカーと認知機能に変化が見られた場合、MCI を有する対象者に対し、バイオマーカーを指標とした認知症予防のための運動プログラムの確立に有用となる可能性がある。
- ・MCI を有する入院患者に対し、認知症発症予防の観点から、運動療法を提供することに繋がる可能性がある。

## 7. これまでの準備状況及び研究スケジュール

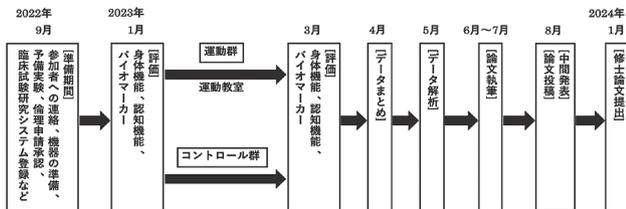
### ①本研究を実施するために使用する研究施設・設備・研究資料・現在の研究環境の状況

新設された大学院研究棟 1 階のフロンティアセンターを使用する予定である。堺景子医師に協力を頂き、フロンティアセンターを診療所として開設する許可を岸和田保健所より得る。資料の管理は、5 号館 2 階倉庫のロッカー内で保管する。運動教室のためのスペースや測定のための測定機器などの研究環境の準備は整っている。

### ②研究着手に向けての状況および、共同研究者との連絡調整の状況

夏の「つげさん健康ヘルスチェック」参加者から、本研究への参加者を募集している状態である。また、学内の様々な教員より助言を頂くことを調整しているところである。

### ③スケジュール



## 8. 研究実施場所、使用設備等

研究実施場所：大学院リハビリテーション研究棟1階のフロンティアセンター

使用設備：体組成計測装置、血圧計

#### 【研究後の機器の管理】

体組成計測装置、血圧計は、フロンティアセンターにて管理する。その他、ヨガマットや採血セットに関しては、5号館2階倉庫で保管する。

## 9. 成果発表予定

認知症関係の国際雑誌への投稿や、Cognition & Rehabilitation での論文発表を予定している。また、認知症予防学会などへの学会発表を予定している。さらに、河崎病院リハビリテーション科の学術ミーティングや、地域在住高齢者を対象とした運動教室などで結果を報告する。

