

## 特集 2 うつ病や認知症予防を食生活や環境から考える

## 3. 教育と認知症：アミロイド / タウイメージングからの視点

安野 史彦\*

**抄録：**高齢者において、教育歴の高い群で AD 発症の頻度が低いことが示されている。教育が実際に AD 病理にどのように影響を及ぼしているのか、筆者らは PET 分子画像データに基づく一連の検討を行った。アミロイド PET を用いた健常高齢者の教育歴と A $\beta$  集積の関係についての研究で、筆者らは、教育が高齢者の A $\beta$  集積を低減することを示した。また、タウ PET を用いた高齢者のタウ病理に及ぼす教育歴、職業歴、社会経済状態の影響に関する研究において、筆者らは、教育がタウ集積による認知機能の低下を減少させることを明らかにした。タウ病理と職業歴・社会経済指標との間に有意な関係性を認めなかった。AD 発症における教育の影響には、教育が脳の病理に対する耐性機能を高めることで発症の引き金となるアミロイド  $\beta$  病理を抑制する効果と、認知予備能を高めることで、タウ病理がもたらす認知機能の破綻が代償されることが共に関与している可能性が示された。

日本生物学的精神医学会誌 31 (1) : 35-39, 2020

**Key words :** Alzheimer disease (AD), amyloid, tau, brain resistance, cognitive reserve, educational status, positron-emission tomography (PET)

## はじめに

AD 病理を抑制する要因、およびその症状への影響発現を妨げる要因を理解することが、疾患予防のために重要である。疫学的研究によって、健常高齢者において、教育歴の高い群で AD 発症の頻度が低いことがわかり、人生早期段階の教育が AD に対して抑止的に働くことが示されている<sup>2)</sup>。教育が AD 発症を抑制する機序における有力な仮説として、認知予備能 (cognitive reserve) 仮説がある。この仮説においては、教育歴の高い被験者の AD 発症リスクの低減は、高い教育に関連した認知予備能を反映したものであり、疾患病理によって起こる機能の破綻を認知予備能が代償することで AD の臨床症状の発現が遅れるとするものである。この仮説に基づけば、同程度の認知機能を有する高齢者では、教育歴の高い者はより AD 病理が進行しても認知機能の低下が現れないために、結果として AD 病理の集積は大きくなることが予想される。

一方で、人生早期から中期にかけての認知活動が

活発であった群は、そうでない群に比較して、アミロイド  $\beta$  (A $\beta$ ) の集積がより低いとする報告がある。また生涯を通じた活発な認知活動が、遺伝負因を有する者についても、AD 病理の進行を抑えることが報告されている<sup>3)</sup>。教育歴の高い人間は生涯を通じた活発な認知活動の機会が多いと思われ、結果として教育が AD 病理の進行に対して抑止的に働くことが考えられる。すなわち、教育が AD 病理に対する脳耐性機能 (brain resistance) を高めると仮定することができる。この仮説に基づけば、教育歴の高い者で AD 病理の集積が抑制されることが予想される。

人生早期段階での教育の AD 発症抑制効果について、上記の要因が実際に AD 病理にどのように影響を及ぼしているのか、筆者らは PET 分子画像データに基づく一連の検討を行っており、ここにまとめてみたい。

Educational status and the pathology of Alzheimer's disease: investigation with amyloid and tau positron-emission tomography (PET) imaging

\* 国立長寿医療研究センター精神科 (〒474-8511 愛知県大府市森岡町7-430) Fumihiko Yasuno : National Hospital for Geriatric Medicine, National Center for Geriatrics and Gerontology, 7-430, Morioka-cho, Obu-shi, Aichi 474-8511, Japan)

【安野 史彦 E-mail : yasunof@ncgg.go.jp】

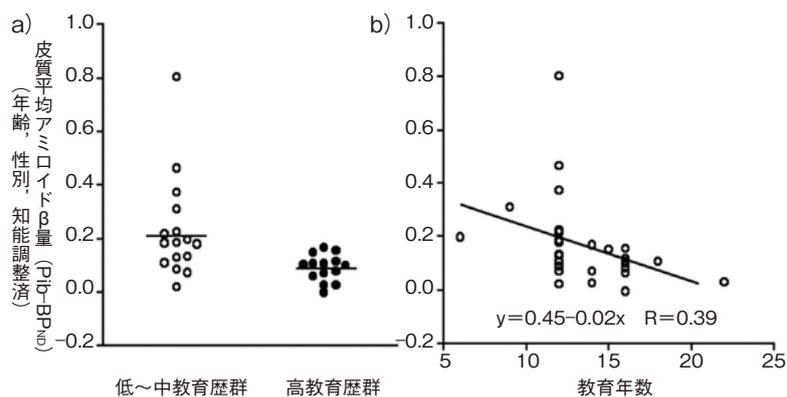


図1 教育年数と皮質アミロイドβ集積の関係

- a) 低～中教育歴群と高教育歴群それぞれの皮質平均PiB-BP<sub>ND</sub>の散布図  
年齢、性別、知能 (RCPM得点) を共変量とした分散分析において、高教育歴群が低～中教育歴群に比較して、有意に皮質平均PiB-BP<sub>ND</sub>が低い
- b) 皮質平均PiB-BP<sub>ND</sub>と教育年数の間の有意な負の相関 ( $r = -0.58$ ,  $P = 0.001$ )

(文献5を改編)

## 1. 健常高齢者における教育歴とAβ集積の関係： アミロイドPET画像研究

筆者らは、30人の健常被験者に対して、 $[^{11}\text{C}]$  PiBを用いたアミロイドPET画像検査を実施し、教育歴と脳内Aβ集積の関係について検討を行っている。被験者のうち16人を低～中教育歴群 (教育年数：12年以下)、14人を高教育歴群 (教育年数：13年以上) に分類した。小脳を参照部位とした定量モデルによって、各脳領域のAβ集積をbinding potential (PiB-BP<sub>ND</sub>) として定量化し、教育歴とAβ集積の関係について検討を行った<sup>5)</sup>。

図1aは低～中教育歴群と高教育歴群それぞれの皮質平均PiB-BP<sub>ND</sub>の散布図を示している。年齢、性別、知能 [Raven Colored Progressive matrices (RCPM) 得点] を共変量とした分散分析において、高教育歴群が低～中教育歴群に比較して、有意に皮質平均PiB-BP<sub>ND</sub>が低いことが明らかになった。また、皮質平均PiB-BP<sub>ND</sub>と教育年数の間には有意な負の相関がみられた ( $r = -0.58$ ,  $P = 0.001$ ; 図1b)。全脳ボクセル解析による低～中教育歴群が高教育歴群よりもPiB-BP<sub>ND</sub>が有意に高い領域を図2に示した。全脳ボクセル解析において、高教育歴群でPiB-BP<sub>ND</sub>が有意に高い領域は存在しなかった。

筆者らの結果は、人生早期段階での教育が、健常高齢者のAβ集積を低減させる方向で働くことを示した。この結果は、教育がAD病理に対する脳耐性機能 (brain resistance) を高める仮定に一致している。近年、脳梗塞患者の発作後のAβ集積の変化についての筆者らの研究において、高教育歴群は、低

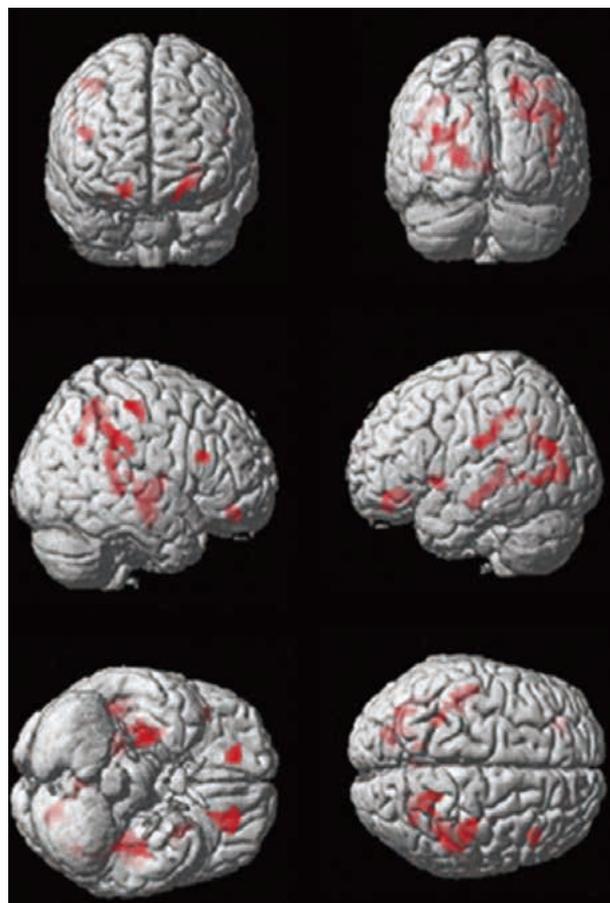


図2 全脳ボクセル解析：低～中教育歴群が高教育歴群よりもPiB-BP<sub>ND</sub>が有意に高い領域  
(文献5を改編)

教育歴群に比較して、Aβ集積の増大が抑制される結果が示されており、教育がAβ病理を抑止する脳耐性機能を高めるという筆者らの仮説は別の方向からも示されている<sup>4)</sup>。しかしながら、このことは認

表1 教育歴/職業歴/社会経済指標とタウ集積 (AV1451 SUVR) との偏相関解析結果\*

	r	P
教育歴		
Braak 1/2_AV-1451_SUVR (側頭葉内側)	0.26	0.003**
Braak 3/4_AV-1451_SUVR (辺縁系領域)	0.15	0.10
Braak 5/6_AV-1451_SUVR (新皮質領域)	0.06	0.51
職業歴		
Braak 1/2_AV-1451_SUVR (側頭葉内側)	0.10	0.27
Braak 3/4_AV-1451_SUVR (辺縁系領域)	-0.003	0.97
Braak 5/6_AV-1451_SUVR (新皮質領域)	-0.07	0.47
社会経済指標 (Hollingshead Index of Social Status)		
Braak 1/2_AV-1451_SUVR (側頭葉内側)	0.16	0.07
Braak 3/4_AV-1451_SUVR (辺縁系領域)	0.05	0.62
Braak 5/6_AV-1451_SUVR (新皮質領域)	-0.03	0.73

\* 共変量: 年齢, 性別, 臨床状態, ADAS得点

\*\* $P < 0.0125$  (0.05/4)

知予備能 (cognitive reserve) 仮説を否定するものではない。教育歴が高い群が AD 発症前の段階で A $\beta$  集積を低減させることと、同時に、教育によってもたらされる認知予備能の増大により、認知症の症状が顕在化するのに、より大きな病理変化が必要であることは、相互に排他的な現象ではないからである。

この問題を考えるにあたり、A $\beta$  は AD 発症の引き金として働くが、それ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対してより本質であるとする見方が有力であることは重要である。疾患病理によって起こる機能の破綻の代償が認知予備能の本質であるならば、教育歴とタウ病理の関係を調べる必要がある。また、教育歴に関連した要因には人生早期段階での遺伝/環境要因と、中年期以降の環境要因の両者が含まれ、いずれがより本質的な影響をもたらすのかも、前項の研究では明らかでない。筆者らはこれらの問題について、タウ PET 画像データを用いてさらなる検討を行っている。

## 2. 早期 AD 病理に及ぼす教育歴, 職業歴, 社会経済状態の影響について: タウ PET 画像研究

近年、タウに結合する放射性薬剤の開発によって、生体内におけるタウ病理のイメージングも可能になっている。一方、教育歴以外の要因として、職業歴および社会経済状態が認知予備能に影響を及ぼす

表2 ADAS得点を従属変数としたステップワイズ法に基づく重回帰分析結果

変量	t	$\beta$	P
年齢	1.80	0.14	0.07
臨床状態	2.76	0.23	0.007
Braak12_AV-1451 SUVR	4.43	0.55	<0.001
Braak12_AV-1451 SUVR $\times$ 教育歴	-4.07	-0.48	<0.001
F			11.90
df			4, 122
P			<0.001
調整済み R <sup>2</sup>			0.26
モデルから除外された変量			性別 教育歴

ことが示唆されている。教育歴は人生早期段階での遺伝・環境要因を反映するのに対し、職業歴と社会経済状態は中年期以降の環境要因に直接的に影響を及ぼすと考えられる。筆者らは米国 ADNI データベースにおけるタウ PET 画像検査の結果を用い、これらの病理に対する教育歴、職業歴、社会経済状態の影響について検討を行った。

筆者らは、米国 ADNI データベースから、抗認知症薬、抗精神病薬、抗うつ薬の服用歴のない、タウイメージング (AV-1451) を行っている 127 名の健康高齢者 (101 名) と 26 名の軽度認知障害 (24 名) / AD 患者 (2 名) を抽出し検討を行っている。教育歴、職業歴および社会経済状態は Hollingshead Index of Social Status<sup>1)</sup> によって定量化を行った。

教育歴、職業歴、社会経済状態とタウイメージングの結果について、年齢、性別、臨床状態、ADAS 得点を共変量とした偏相関分析で検討したところ、Braak stage 1/2 領域 (側頭葉内側領域) におけるタウ集積と教育歴が有意な正相関を示した。それ以外の有意な関係を認めなかった (表 1) 年齢、性別、臨床状態、ADAS 得点を共変量とした共分散分析において、高教育歴群で、有意に高い Braak stage 1/2 領域のタウ集積を認めた。ステップワイズ法に基づく重回帰分析によって、Braak stage 1/2 領域でのタウ集積と教育歴の交互作用が、実際に認知機能の低下に影響を及ぼすことが示された (表 2)。ここでは、高教育歴群に比較して、低～中教育歴群でタウ集積の認知機能低下に及ぼす影響がより大きくなることが明らかになった (図 3)。

筆者らの結果は、AD 病理の早期段階において、教育がタウ集積による認知機能の低下を減少させることを明らかにした。このことは、教育が認知予備能を高めることで、タウ病理がもたらす認知機能の

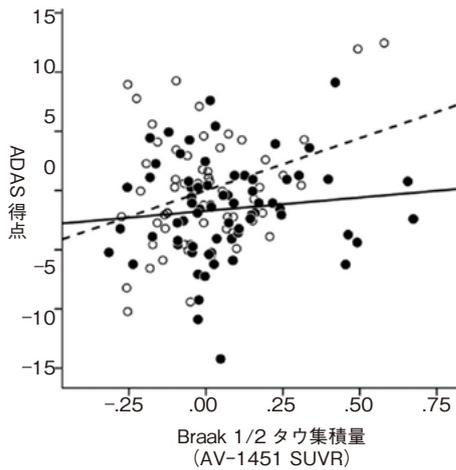


図3 低教育群 (○) と高教育歴群 (●) の Braak 1/2 タウ集積量 (AV-1451 SUVR) と ADAS 得点の 散布図  
高教育歴群 (実線) に比較して、低～中教育歴群 (破線) でタウ集積の認知機能低下に及ぼす影響がより大きい

破綻を代償する仮説に一致している。一方で、タウ病理と教育歴・社会経済指標との間に有意な関係性を認めなかった。高度な職業歴と社会経済指標を有する人は、中年期以降によりよい環境を手にする機会に恵まれると思われるが、これらの要因は AD 病理による認知機能低下に対し、保護的な効果をもたらさない。これらの結果を考慮すると、認知予備能は主に人生初期段階の遺伝・環境要因によって決定され、中年期以降の環境要因の影響は、相対的に小さいことが疑われるが、このことについては、今後さらなる検討が必要である。

## おわりに

AD 発症における人生早期の教育の影響の背景には、教育が脳耐性機能を高めることで発症の引き金となる A $\beta$  病理を抑止する効果と、認知予備能を高めることで、タウ病理がもたらす認知機能の破綻が代償されることが共に関与しているものと考えている。後者の認知予備能については、職業歴や社会経済的状況のような人生中期以降の要因の影響は相対的に小さいようであるが、その脳耐性機能への影響などは未だ明らかでなく、さらなる研究が必要である。

著者は開示すべき利益相反はない。

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。

## 文 献

- 1) Hollingshead AB (1957) Two-factor index of social position. New Haven, USA.
- 2) Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, et al (1994) Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. JAMA, 271 : 1004-1010.
- 3) Wirth M, Villeneuve S, La Joie R, et al (2014) Gene-environment interactions : lifetime cognitive activity, APOE genotype, and  $\beta$ -amyloid burden. J Neurosci, 34 : 8612-8617.
- 4) Yasuno F, Kajimoto K, Ihara M, et al (2019) Amyloid beta deposition in subcortical stroke patients and effects of educational achievement : a pilot study. Int J Geriatr Psychiatry, 34 : 1651-1657.
- 5) Yasuno F, Kazui H, Morita N, et al (2015) Low amyloid-beta deposition correlates with high education in cognitively normal older adults : a pilot study. Int J Geriatr Psychiatry, 30 (9) : 919-926.

**■ ABSTRACT****Educational status and the pathology of Alzheimer's disease :  
investigation with amyloid and tau positron-emission tomography (PET) imaging**

Fumihiko Yasuno

*National Hospital for Geriatric Medicine, National Center for Geriatrics and Gerontology*

Several epidemiological studies have found a lower incidence of Alzheimer's disease (AD) in highly educated populations, but the protective mechanism of education against the disease is still unclear. Our objective was to investigate the association between education and the pathology of Alzheimer's disease with positron emission tomography (PET). In the investigation of the association between the education and A $\beta$ , our findings indicated a reduced amyloid pathology in highly educated participants, which leads to the proposal that education may have an inhibitory effect on A $\beta$  pathology. The education may increase the brain resistance against the A $\beta$  pathology. On the contrary, in the investigation of the association between the tau pathology and the education, our findings indicate that education exert its beneficial effect by reducing the adverse cognitive consequences of tau aggregation. We found no significant relationship between the tau pathology and the occupation and SES. The education may increase the cognitive reserve which compensate the damage due to tau pathology. The results of these studies extends previous findings of a lower incidence of AD in highly educated populations, suggesting that education provides protection against the disease. People with more education might be prone to have a greater inhibitory effect against A $\beta$  deposition due to the increase of the brain resistance, and, at the same time, they have greater reserve capacity : requiring greater tau pathological changes for dementia to manifest.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 31 (1) : 35-39, 2020)