

認知症およびフレイルに対する次世代テイラーメイド全人医療の開発  
(19-3)

主任研究者 里 直行 国立長寿医療研究センター 分子基盤研究部 (部長)

研究要旨

本研究では社会医学、臨床および基礎が三位一体となって高齢者で問題となる「認知症とフレイル」に対するテイラーメイド全人医療の開発を目指す。

① 運動の日常化を目指した、運動と日常生活動作をリンクさせる「マイエブリサイズ」の開発—認知症予防とフレイル予防の可能性

マルチドメインの介入は認知症リスク群の認知機能に保護的であることが知られているが運動の継続性を向上させるメソッドはまだない。本研究では運動と日常生活動作をリンクさせる「マイエブリサイズ」というオリジナルのメソッドのエビデンスを構築する。

② 認知症患者の家族の介護者に対する「コグニマップ」による介護負担度の軽減の検証  
認知症患者を家族が介護する場合、その家族が介護負担により、うつ傾向になったりと、ストレスを抱える。本研究では独自に開発した「コグニマップ」により、家族の介護負担度が軽減するか、検証を行う。

③ 危険因子による認知症発症機構の解明と血液バイオマーカーの探索

APP669-711/Aβ42 および Aβ40/Aβ42 は脳内 Aβ を反映する (文献1) が、これらと併せて認知症を予見できる血液バイオマーカーを探索する。危険因子による認知症発症機構の解明を行い「認知症=AβFactor X」となる血液バイオマーカーの候補 Factor X を得る。

さらに縦断的な研究を行う。将来的には根本的治療薬やマルチドメイン介入や「マイエブリサイズ」の介入前後で血液バイオマーカーの変化を見て、効果を判断できるようにしたい。本研究はAMED血中エクソソーム研究と連動させる。また糖尿病合併アルツハイマー病モデルにおいて寿命の短縮とフレイル様のフェノタイプを観察したのでさらに確認をし、分子メカニズムを明らかにしていく。

④ 「認知症×フレイル ウオーク！」におけるアンケート・データ解析

2019年9月に行ったイベント「認知症×フレイル ウオーク！」におけるアンケートのデータ解析を行う。認知症やフレイルの理解、運動や知的活動の頻度を層別 (性別・年齢) に集計し、2018年と比較して傾向を見る。本活動は毎年継続し、縦断的なデータ解析を行う。

⑤ 主観的もの忘れの高齢者に対する「コグニマップ」による展望記憶の補助の有効性 (ス

### トレス軽減)の検証

主観的もの忘れの高齢者では例えば、「本日の予定」などの展望記憶に自信がなくなり、ストレスを感じているのではないかと思われる。「コグニマップ」を用いて、日々の予定を書き込み、行動を行ったら印をつけることにより、展望記憶の補助と日常生活の充実度の向上となるかを検証する。

1. Nakamura A, et al. High performance plasma amyloid- $\beta$  biomarkers for Alzheimer's disease. Nature. 2018 Feb 8;554(7691):249-254.

#### 主任研究者

里 直行 国立長寿医療研究センター 分子基盤研究部 (部長)

#### 分担研究者

福森 亮雄 国立長寿医療研究センター 分子基盤研究部認知症病態解析室 (室長)

篠原 充 国立長寿医療研究センター 分子基盤研究部標的治療薬開発室 (室長)

田代 善崇 国立長寿医療研究センター 分子基盤研究部 (流動研究員)

斎藤 民 国立長寿医療研究センター 老年社会科学研究部 (部長)

櫻井 孝 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター (センター長)

安野 史彦 国立長寿医療研究センター 精神科 (医長)

## A. 研究目的

認知症およびフレイルは超高齢化社会における最重要課題であり、これらの解決を本研究の目的とする。しかし、問題の解決には高齢者およびその家族に対する全人的な医療が必要である。そこで本研究ではこれまで我々が行ってきた基礎的な研究に加え、社会医学および臨床が三位一体となって「認知症およびフレイルに対するテイラーメイドの全人医療」の開発を行うところが特色である。特に、我々が解析を行ってきた糖尿病合併アルツハイマー病モデルにおける「認知症とフレイル」の関係の検証とそのメカニズム解明、および独自に開発した「マイエブリサイズ」による運動の生活習慣化、同じように独自開発の「コグニマップ」による主観的もの忘れ患者の生活の質の改善と同法による介護者における介護負担度の軽減の検証を行うところが独創的である。

### ● 「マイエブリサイズ」について

認知症やフレイル予防に対する運動の重要性は様々な臨床研究により示唆されているがそれぞれが運動を日々継続することは困難である。我々は運動と日常生活をリンクさせる「マイエブリサイズ」という方法を独自に開発した（里、綿田、朝日新聞デジタル「糖尿病予防は認知症予防」）。本研究では「マイエブリサイズ」が運動継続性の向上に有効かを検証する。その前に運動継続性を評価する質問票（文献2）を和訳した日本語の質問票を作成し、さらにその和訳した質問票を英訳（back translation）したものをを用いて、まず質問票の評価 validation の臨床研究から行うところが特色である。

### ● 「認知症とフレイルの分子機構の解明とバイオマーカー検索」について

高齢者で問題となる認知症とフレイルの関係を明らかにすることは重要である。我々は従来より糖尿病とアルツハイマー病の関係について研究してきたがその途上で糖尿病合併アルツハイマー病マウス（APPKI;ob/ob マウス）の寿命が短くなること、ob/ob マウスに比し APPKI;ob/ob マウスのほうが体重が軽くなること、また外見がフレイル様になることを見出した（文献3）。本研究では上記のモデルマウスなどを用いて認知症とフレイルの関係の分子機構を明らかにするところが独創的である。またその分子機構の解明から、創薬や血液バイオマーカーとなる分子標的を同定しようとするところが特色である。

### ● 「コグニマップ」について

▶認知症患者さんを介護する家族は時に「うつ傾向」になったり、ストレスを抱えていることが問題であり、これを解決することが必要である。本研究で我々が独自開発した「コグニマップ」（旧名「マインドマップ×青山二郎の日記」（里、綿田、朝日新聞デジタル「糖尿病予防は認知症予防」添付資料））を用いて、介護の仕事だけでなく、自分のやりたいこともこれに書き加えることによって自分の時間や心のスペースを確保し、ストレスを軽減するかを検討しようとするところが独創的である。

▶主観的もの忘れの患者さんは自分が忘れるのではないかと心配になり、ストレスとな

る。上記と同じ「コグニマップ」を用いて主観的もの忘れの患者さんにおいてこのストレスを軽減できるか、検証しようとするところが独創的である。例えば、自分のその日一日の予定を書いて、それを行ったら、線を引く、というシンプルな方法で、ストレスを軽減しようとするところが特色である。

2. Prashanthi Vemuri, et al. Effect of lifestyle activities on Alzheimer disease biomarkers and cognition. *Ann Neurol.* 2012 Nov;72(5):730-8.
3. Shinohara M., Tashiro Y., Shinohara M., Hirokawa J., Suzuki K., Onishi-Takeya M., Mukouzo M., Takeda S., Saito T., Fukumori A., Saido T. C., Morishita R., Sato N. Increased levels of A $\beta$ 42 decrease the lifespan of ob/ob mice with dysregulation of microglia and astrocytes. *FASEB Journal* 2020, 34(2):2425-2435.

## B. 研究方法

本研究では社会医学、臨床および基礎が三位一体となって高齢者で問題となる「認知症とフレイル」に対するテイラーメイド全人医療の開発を目指す。

### ① 運動の日常化を目指した、運動と日常生活動作をリンクさせる「マイエブリサイズ」の開発—認知症予防とフレイル予防の可能性

マルチドメインの介入は認知症リスク群の認知機能に保護的であることが知られているが運動の継続性を向上させるメソッドはまだない。本研究では運動と日常生活動作をリンクさせる「マイエブリサイズ」というオリジナルのメソッドのエビデンスを構築する。

② 認知症患者の家族の介護者に対する「コグニマップ」による介護負担度の軽減の検証  
認知症患者を家族が介護する場合、その家族が介護負担により、うつ傾向になったりと、ストレスを抱える。本研究では独自に開発した「コグニマップ」により、家族の介護負担度が軽減するか、検証を行う。

### ③ 危険因子による認知症発症機構の解明と血液バイオマーカーの探索

APP669-711/A $\beta$ 42 および A $\beta$ 40/A $\beta$ 42 は脳内 A $\beta$  を反映する（文献1）が、これらと併せて認知症を予測できる血液バイオマーカーを探索する。危険因子による認知症発症機構の解明を行い「認知症=A $\beta$ Factor X」となる血液バイオマーカーの候補 Factor X を得る。

さらに縦断的な研究を行う。将来的には根本的治療薬やマルチドメイン介入や「マイエブリサイズ」の介入前後で血液バイオマーカーの変化を見て、効果を判断できるようにしたい。本研究はAMED血中エクソソーム研究と連動させる。また糖尿病合併アルツハイマー病モデルにおいて寿命の短縮とフレイル様のフェノタイプを観察したのでさらに確認をし、分子メカニズムを明らかにしていく。

### ④ 「認知症×フレイル ウオーク！」におけるアンケート・データ解析

2019年9月に行ったイベント「認知症×フレイル ウオーク！」におけるアンケートのデータ解析を行う。認知症やフレイルの理解、運動や知的活動の頻度を層別（性別・年齢）に集計し、2018年と比較して傾向を見る。本活動は毎年継続し、縦断的なデータ解析を行う。

## ⑤ 主観的もの忘れの高齢者に対する「コグニマップ」による展望記憶の補助の有効性（ストレス軽減）の検証

主観的もの忘れの高齢者では例えば、「本日の予定」などの展望記憶に自信がなくなり、ストレスを感じているのではないかと思われる。「コグニマップ」を用いて、日々の予定を書き込み、行動を行ったら印をつけることにより、展望記憶の補助と日常生活の充実度の向上となるかを検証する。

### （倫理面への配慮）

すべての基礎研究は事前に組み替え DNA および動物実験プロトコルなどが国立長寿医療研究センターで承認された後に開始する。組み換え DNA 実験に関しては平成 16 年 2 月に施行されたカルタヘナ法（遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律）を遵守し、規定に則った実験プロトコルを作成し遵守して研究を行う。加えて本研究のすべての動物実験は下記の国のガイドライン・法律などを遵守し、実施する。

「動物の愛護および管理に関する法律」（昭和 48 年法律第 105 号）

「厚生労働省の所管する動物実験等の実施に関する基本指針」（平成 18 年 6 月 1 日科発第 0601001 号厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知）

また、臨床試験およびヒト血液を用いた研究に関しては、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年度文部科学省・厚生労働省告示第 3 号）を遵守する。国立長寿医療研究センターでの倫理委員会にそれぞれの研究についての申請を行う。

## C. 研究結果

### 1. 運動の日常化を目指した、運動と日常生活動作をリンクさせる「マイエブリサイズ」の開発—認知症予防とフレイル予防の可能性

- 「マイエブリサイズ」の商標登録の以下の申請を行った。

商標：マイエブリサイズ；運動と日常生活動作をリンクさせ、運動を日々継続することを提唱することを目的として「マイエブリデイ・エクササイズ」を短縮して制作した造語。たとえば、朝夕の歯磨きの前後に 5 分ずつスクワットをすると 5 分×4 回＝20 分の運動が毎日できる、というもの。出願国：日本、指定商品【第 9 類】電子出版物、録音又は録画済みビデオディスク、ダウンロード可能なコンピューター用ソフトウェア、ビデオゲーム用のソフトウェア（09G53 11C01 24A01 24E02 26A01 26D01）【第 16 類】印刷物、書籍（26A01）【第 28 類】運動用具、ゲーム用具、玩具（24A01 24B01 24B02 24C01 24C03 24C04）【第 44 類】スポーツ又は知識の教授、フィットネスエクササイズに関する教授、運動方法の教授、体操の指導、スポーツトレーニングの指導、病気の予防に関する講演会・研修会・セミナーの企画・運営又は開催、病気の予防に関する講義の実施（41A01 41A03）【第 44 類】病気の予防に関する

助言、病気の予防に関する情報の提供、予防医学に基づく栄養の指導、高齢者のための医療情報の提供 (42V02 42V03)

- 「マイエブリサイズ」を検証するために使用する質問表の倫理申請「身体活動頻度についての英文質問紙の日本語版の再現性、妥当性を検証する試験」のリバイス中である。以下の研究を行う。

背景：身体活動を評価する方法として、質問紙法、動作計測法、行動記録法などがある。質問紙法は、簡便で安価である点で有用である。本研究の目的は、一般成人を対象とした、低強度を含めた身体活動の頻度を調査する質問紙を作成することである。

方法： Geda らの研究(Arch Neurol. 2010; 67(1): 80–86)で使用されている、身体活動の頻度についての自己記入式の英語質問紙(A)を用いる。

1. 日本語訳の正確性の評価：A を和訳したもの(B)と、B を再度英訳したもの(C)を作成する。英語を母語とする者 20 人に A と C それぞれに回答していただき、回答結果に差がないかどうかを級内相関係数によって評価する。

2. 日本語質問紙の再現性の評価：日本人 20 人に日本語質問紙 B を回答いただき、2 週間後に再度質問紙 B を回答いただく(test-retest 法)。確実な回収や記載漏れをなくすために、直接被験者のところに訪問して質問紙を配布し、その場で回答いただく。初回と 2 週間後で回答結果に差がないかどうかを級内相関係数によって評価する。

3. 日本語質問紙の妥当性の評価：多目的コホート研究(JPHC)の 10 年後調査で用いられた詳細版における身体活動度質問は、24 時間活動記録と比較することで妥当性が検証されている。上記 2.に参加する日本人 20 人に、質問紙 B の初回回答時に JPHC コホートの詳細版にも回答いただく。質問紙 B の回答結果と、JPHC コホートの詳細版での回答結果が相関するかどうか、相関分析で評価する。なお Geda らの質問紙および JPHC の質問紙はそれらの開発者から使用許諾をそれぞれ得ている。

## 2. 認知症患者の家族の介護者に対する「コグニマップ」による介護負担度の軽減の検証

「コグニマップ」の feasibility を検証するため、精神科の安野先生の外来にて 3 名の認知症患者の家族の介護者に対して、「コグニマップ」について説明し、1～3 か月間の試行を実施した（診療の範囲内）。その前後で Zarit の介護負担度検査を行った。介護負担の軽減傾向がみられたため、継続的に試行する。また、「コグニマップ」の有効性検証のために、チェックリスト形式との併用を導入する。

- 認知症介護指導者大府ネットワーク 2019 年度総会研修会で講演【暮らしの中でできること～マイエブリサイズとコグニマップ】を 5 月 16 日に行った。
  - 大府市ウエルネスフェスタにて講演【暮らしの中でできること～マイエブリサイズとコグニマップ】を 9 月 21 日に行った。
- ## 3. 危険因子による認知症発症機構の解明と血液バイオマーカーの探索
- 当センターの中村昭範先生らが明らかにしたアルツハイマー病の血液バイオマーカー APP669-711 のポリクローナル抗体の作製を行い、同ペプチドを認識する抗体を得た。

さらに富山大学磯部正治教授との共同研究にて同ペプチドに対するモノクローナル抗体の作製に着手し、断端特異的なクローンが得られた。

- 血中エクソソームを測定する最適プロトコールを決定するため、超遠心を含む8種類のプロトコールを用いてエクソソームの抽出を行った (AMED「ヒト脳由来エクソソームを利用した認知症患者を層別化する手法の開発研究」との連動)。
  - 糖尿病合併アルツハイマー病モデルの6か月齢と18か月齢の RNAseq を行い結果が出た。若齢群に比べて高齢群の方が、APPKI ob/ob で変動発現する遺伝子が多く、加齢依存的な変化を示す所見と思われた。現在、ケンブリッジ大学のバイオインフォマティクスの専門家に解析を依頼している。
  - 関連する糖尿病合併アルツハイマー病モデルの寿命に関する論文「Increased levels of A $\beta$ 42 decrease the lifespan of *ob/ob* mice with dysregulation of microglia and astrocytes」を FASEB J にリバイス投稿し採択された。
  - Factor X 探索の一環として、糖尿病合併アルツハイマー病モデルの寿命の短縮とあわせてフレイル様のフェノタイプを観察している。フレイル評価を行うため、マウスフレイル・インデックス (JC Whitehead et al., J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014 69(6):621-32.) を用いて、これを日本語化し評価を開始した。現在まで、若齢期から老齢期にかけて評価を取得しており、各群の n 数の取得も含め、継続して評価を行う。
  - さらなる Factor X 探索の一環として、糖尿病合併アルツハイマー病モデルにおける遺伝子発現の論文「Upregulation of a subset of gene expressions in APP; *ob/ob* mice implicates the interaction between obesity linked to diabetes and Alzheimer's disease」を投稿中である。
  - 神経変性のマーカーとして確立しつつある NfL(Neurofilament Light) の高感度 ELISA(SIMOA)による測定が可能となった。これによって当センターのさまざまな臨床研究の血液バイオマーカーの測定の準備が出来た。
  - 米国臨床データベースを用いて APOE 多型と糖尿病の認知機能低下に与える影響を明らかにし、論文「Interaction between APOE genotype and diabetes in cognitive decline: an analysis of NACC database」を Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring 誌に投稿し、採択された。
4. 「認知症×フレイル ウオーク！」におけるアンケート・データ解析
- 本年度の「認知症×フレイル ウオーク！」を9月14日に実施した。  
(備考)「認知症×フレイル ウオーク！」に関連したインターネット募金を行っている (2020年6月15日現在 寄付 総額 269,071円、人数 1,050人)。
  - 2018年9月に開催した第一回ならびに2019年9月に開催した第二回「認知症×フレイル ウオーク！」におけるアンケートのデータ解析を行った。認知症やフレイルの理解、運動や知的活動の頻度を年齢別に集計した。500枚強のアンケート解析を行った結果、イベントに参加した80歳以上の4人に1人は「認知症は薬で完治するようになった」と認識していることが判明した。年齢層別の解析では、勤労世代で運動頻度が低下

する様子がみられた。若年層は運動機会が多いが、勤労世代では多忙になるために頻度が減少し、定年後は時間に余裕ができて再び増加したものと考察できる。また、認知症やフレイルの関する知識は新聞などを読む頻度と相関することが明らかになった。

#### 5. 主観的もの忘れの高齢者に対する「コグニマップ」による展望記憶の補助の有効性（ストレス軽減）の検証

- 上述の通り、「コグニマップ」の feasibility を検証するため、精神科の安野先生の外来にて3名の認知症患者の家族の介護者に対して、「コグニマップ」について説明し、1～3か月間の試行を実施した。その前後で Zarit の介護負担度検査を行った。介護負担の軽減傾向がみられたため、継続的に試行する。また、「コグニマップ」の有効性検証のために、チェックリスト形式との併用を導入する予定である。

#### D. 考察と結論

##### ① 運動の日常化を目指した、運動と日常生活動作をリンクさせる「マイエブリサイズ」の開発—認知症予防とフレイル予防の可能性

「マイエブリサイズ」は特別な道具を何も必要としないため、開発途上国を含め、世界における認知症およびフレイルの予防に役立つ可能性があると考えられる。「身体活動に関する質問票に関しては、オリジナル作成したメイヨークリニックの Geda 博士と WEB meeting を重ねて、オリジナル版にはない時間の概念を入れ込むことが出来た。本質問票の質を高めることが出来たと考えられる。

##### ② 認知症患者の家族の介護者に対する「コグニマップ」による介護負担度の軽減の検証

「コグニマップ」の feasibility を検証するため、精神科の安野先生の外来にて3名の認知症患者の家族の介護者に対して、「コグニマップ」について説明し、1～3か月間の試行を実施し（診療の範囲内）、その前後で Zarit の介護負担度検査を行ったところ、介護負担の軽減傾向がみられたため、さらなる検証が期待される。また、「コグニマップ」の有効性検証のために、チェックリスト形式との比較を導入することによって、より公正な試験プロトコルが作成できると考えられる。

##### ③ 危険因子による認知症発症機構の解明と血液バイオマーカーの探索

APP669-711 に対する特異性の高いモノクローナル抗体が出来たので認知症の血液バイオマーカーの確立に一步前進したと考えられる。

米国臨床データベースを用いて APOE 多型と糖尿病の認知機能低下に与える影響を明らかにした論文「Interaction between APOE genotype and diabetes in cognitive decline: an analysis of NACC database」が Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring 誌に採択されたので、当センターにおけるもの忘れ外来や NLS-LSA の縦断研究における APOE 多型と糖尿病の認知機能低下や寿命に対する影響の解析を進めるが重要である。

糖尿病合併アルツハイマー病モデルの寿命に関する論文「Increased levels of Aβ42

decrease the lifespan of *ob/ob* mice with dysregulation of microglia and astrocytes」が FASEB J に採択されたが、さらに同モデルの 6 か月齢と 18 か月齢の RNAseq を行い、若齢群に比べて高齢群の方が、APPKI *ob/ob* で変動発現する遺伝子が多く、加齢依存的な変化を示す所見が得られた。現在、ケンブリッジ大学のバイオインフォマティクスの専門家に解析を依頼しているので新たな Factor X の候補が判明する可能性がある。さらに一細胞解析などより先端的な解析が期待される。

#### ④ 「認知症×フレイル ウオーク！」におけるアンケート・データ解析

本研究により、認知症やフレイルに関する知識は新聞などを読む頻度と相関することが明らかになったのでこれを論文化に向けてさらに進めて行くことが重要と考えられる。

#### ⑤ 主観的もの忘れの高齢者に対する「コグニマップ」による展望記憶の補助の有効性（ストレス軽減）の検証

「コグニマップ」の feasibility を検証するため、精神科の安野先生の外来にて 3 名の認知症患者の家族の介護者に対して、「コグニマップ」について説明し、1～3 か月間の試行を実施し（診療の範囲内）、その前後で Zarit の介護負担度検査を行ったところ、介護負担の軽減傾向がみられたため、さらなる検証が期待される。また「コグニマップ」の有効性検証のために、チェックリスト形式との比較を導入することによって、より公正な試験プロトコルが作成できると考えられる。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Shinohara M., Tashiro Y., Suzuki K., Fukumori A., Bu Guoju, Sato N. Interaction between APOE genotype and diabetes in cognitive decline. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*.2020, 12, e12006.
2. Shinohara M., Tashiro Y., Shinohara M., Hirokawa J., Suzuki K., Onishi-Takeya M., Mukouzono M., Takeda S., Saito T., Fukumori A., Saido T. C., Morishita R., Sato N. Increased levels of A $\beta$ 42 decrease the lifespan of *ob/ob* mice with dysregulation of microglia and astrocytes. *The FASEB Journal* 2020, 34(2), 2425-2435.
3. Shinohara M., Sato N. The Roles of Apolipoprotein E, Lipids, and Glucose in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Diabetes Mellitus, A risk factor for Alzheimer's Disease*. Eds: Yusaku Nakabeppu & Toshiharu Ninomiya. Springer Nature Singapore Pte Ltd. 85-101, 2019.
4. 里 直行, 認知症と血管因子の関連-最近の知見, 認知症の最新医療 第 9 巻 第 2 号 (通巻 33 号),2019 年発行.

5. 里 直行, 猪原 匡史、富本 秀和., 認知症と血管因子のホットトピックス (鼎談), 最新医学 第74巻 第6号,2019年6月10日発行.
6. 里 直行, 生活習慣病と認知症予防, カラントセラピー 通巻439号,2019年8月1日
7. 里 直行, 糖尿病による認知症促進機構, 老年精神医学雑誌 第30巻 第9号 通巻390号,2019年9月20日発行

## 2. 学会発表

1. 里 直行, 「糖尿病による認知症・アルツハイマー病促進のメカニズム」第116回日本内科学会総会・講演会 シンポジウム1, 2019年4月26日 名古屋市
2. Shinohara M., Tashiro Y., Shinohara M., Hirokawa J., Suzuki K., Onishi-Takeya M., Mukouzono M., Takeda S., Saito .T, Fukumori A., Saido T.C., Morishita R, and Sato N. "Increased Levels of A $\beta$ 42 Decrease the Lifespan of Ob/Ob Mice with Dysregulation of Microglia and Astrocytes", .Alzheimer's Association International Conference 2019 ポスター発表.July 16, 2019, Los Angeles, United States.
3. 篠原 充, 里 直行 他, 「ob/ob マウスにおける A $\beta$  42 の増加は寿命を短くさせる」第61回日本老年医学会学術集会 一般演題、口述 2019年6月7日 仙台市
4. 里 直行, 「アルツハイマー病の基礎研究」, 第13回老年医学サマーセミナー, 2019年8月30日 大府市
5. 里 直行, 「糖尿病と認知症の基礎研究の最近の進歩」, 第34回日本糖尿病合併症学会, 2019年9月27日 大阪市
6. Sato N. "Bidirectional interactions between obesity/diabetes and Alzheimer's disease.", Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities in Alzheimer's Disease., Oct.11,2019., Tokyo,Japan.
7. 里 直行, 「神経変性を予測する血液バイオマーカーとしての Neurofilament light(NFL)概説」, 第9回日本認知症予防学会学術集会, 2019年10月19日 名古屋市
8. 篠原 充, 田代 善崇, 鈴木 香, 竹屋-大西 美幸, 武田 朱公, 斉藤 貴志, 福森 亮雄, 西道 隆臣, 森下 竜一, 里 直行. 「ob/ob マウスにおける A $\beta$  42 の増加は寿命を短くさせる」, 第38回日本認知症学会学術集会 ポスター発表, 2019年11月7日, 東京都
9. Sato N. "Bidirectional interactions between obesity/diabetes and Alzheimer's disease", The 15th International Symposium on Geriatrics and Gerontology. 2020年2月15日, 大府市

## 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