

オレンジレジストリを活用した認知症予防とケアに関する研究 (30-1)

主任研究者 櫻井 孝 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター (センター長)

研究要旨

本研究班は、オレンジレジストリ (地域コホート班、MCI 班、ケア班) を活用して、認知症予防とケアに関するエビデンスを創出することを班全体の目的とする。12 の研究から構成されるが、①⑤⑥⑧⑨⑩が認知症リスクとして重要な糖尿病 (1 型糖尿病を含む) に関する研究、②は認知症の脳由来エクソソームの開発について、③血管病変・腸内フローラに関する研究、④地域連携、⑦早期認知症の人の心理的介入研究、⑪神経心理検査の研究、⑫は AI を用いた診断補助機器の開発という内容である。研究の個別の成果については本文を参照していただきたい。本研究班はオレンジレジストリの利活用という横櫛を通して行っている。加えて、高齢者糖尿病における認知障害・フレイルを予防するための多因子介入試験 (J-MIND-Diabetes) を班研究として行っており、①②⑤⑧⑨⑩⑪の分担研究者にも参加していただいた。

1. 高齢者糖尿病に合併する MCI の病態に関する研究 (徳田・櫻井)
2. 脳由来エクソソームを用いた認知症血液バイオマーカー開発 (滝川)
3. 認知症予防に関する研究開発 (佐治)
4. オレンジタウン構想・街づくりに関する研究 (堀部)
5. 高齢者糖尿病に合併する MCI の病態に関する研究 (羽生)
6. 1 型糖尿病の認知障害の機序 (森)
7. 早期認知症の人(early stage of dementia)の心理社会的側面に重点化した効果的な介入および評価手法の開発研究 (清家)
8. 糖尿病と認知症予防 (荒木)
9. インクレチンシグナル活性化と認知症発症抑制に関する臨床基礎研究 (山田)
10. 糖尿病と認知機能低下予防および糖尿病合併のケアに関する研究 (牧迫)
11. 認知症予防を評価するための神経心理検査に関する研究 (竹田)
12. 人工知能 (AI) を用いた認知症の診断補助に関する研究 (鳥羽)

主任研究者

櫻井 孝 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター（センター長）

分担研究者

徳田治彦 国立長寿医療研究センター 臨床検査部（部長）
滝川 修 国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進センター・開発・連携
推進部（部長）
佐治直樹 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター（副センター長）
堀部賢太郎 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター（連携システム室長）
羽生春夫 東京医科大学病院 高齢総合医学分野（主任教授）
森 保道 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 内分泌代謝科（部長）
清家 理 京都大学こころの未来研究センター 上廣寄付研究部門（特定講師）
荒木 厚 東京都健康長寿医療センター 糖尿病・代謝・内分泌内科（副院長）
山田祐一郎 秋田大学 内分泌・代謝・老年内科学（教授）
牧迫飛雄馬 鹿児島大学医学部保健学科 基礎理学療法学講座（教授）
竹田伸也 鳥取大学大学院医学系研究科 臨床心理学専攻（准教授）
鳥羽研二 東京都健康長寿医療センター 理事長

A. 研究目的

本研究班は、オレンジレジストリを活用して、認知症の予防・ケアに関するエビデンスを集積することを目的とする。認知症の予防法の開発、認知症との共生のための取り組み・認知症にやさしい地域づくりをゴールとする、以下 12 の研究から構成される。

1. 高齢者糖尿病に合併する MCI の病態に関する研究（徳田・櫻井）
2. 脳由来エクソソームを用いた認知症血液バイオマーカー開発（滝川）
3. 認知症予防に関する研究開発（佐治）
4. オレンジタウン構想・街づくりに関する研究（堀部）
5. 高齢者糖尿病に合併する MCI の病態に関する研究（羽生）
6. 1 型糖尿病の認知障害の機序（森）
7. 早期認知症の人(early stage of dementia)の心理社会的側面に重点化した効果的な介入および評価手法の開発研究（清家）
8. 糖尿病と認知症予防（荒木）
9. インクレチンシグナル活性化と認知症発症抑制に関する臨床基礎研究（山田）
10. 糖尿病と認知機能低下予防および糖尿病合併のケアに関する研究（牧迫）
11. 認知症予防を評価するための神経心理検査に関する研究（竹田）
12. 人工知能（AI）を用いた認知症の診断補助に関する研究（鳥羽）

【個別研究の目的】

高齢者糖尿病に合併する MCI の病態に関する研究

わが国では認知症が増加している。糖尿病は認知症の危険因子であり、高齢者糖尿病の有病率が今後も増加すると、認知症はさらに増加する。そこで本研究では、認知症リスクを有する高齢者糖尿病を対象に、糖尿病の管理、運動指導、栄養指導、社会参加から成る多因子介入（オープンラベルランダム化比較試験：RCT）を行い、認知障害の進行が抑制されることを明らかにする。本研究はパイロット研究であり、高齢者糖尿病における多因子介入の実現性を検証すること、効果量を明らかにする。

脳由来エクソソームを用いた認知症血液バイオマーカー開発

認知症のステージに応じた予防、早期発見、治療、ケアのためには、非侵襲的で簡便・安価に測定できる認知症の特異的な血液バイオマーカーの開発が求められる。本研究では、脳の病理学的変化を直接反映するとされる血液中の脳由来エクソソームの生化学的解析（脳リキッドバイオプシー）を行い、認知症の血液バイオマーカーを開発することを目的とする。2019 年度は前年度から引き続き血漿から高純度の脳神経細胞由来エクソソーム（NDE：neuron-derived exosomes）を再現性良く分離するプロトコールを確立し、NDE 中に含まれる病原性蛋白である A β 42 とリン酸化タウ（pTau）等の ELISA 測定系を開発する。

認知症予防に関する研究開発

オレンジレジストリ研究を基盤に、認知症の予防に資する臨床研究を実施する。認知症予防の視点からは、近年、話題になっている危険因子として、心房細動、腸内フローラ、難聴を取り上げ、認知機能との関連を解析する。心房細動の研究では、多施設共同研究の症例データを用いて横断解析を実施する。腸内フローラ研究では、腸内細菌を次世代シーケンサ解析によって詳細に解析し、認知症との関連を解明する。難聴研究では、聴力と認知機能の関連を解明する。

オレンジタウン構想・街づくりに関する研究

あいちオレンジタウン構想は、あいち健康の森とその周辺地域が一体となって、『認知症に理解の深いまちづくり』の先進モデルをめざすための取組である。中心となる北部知多地域は、県内でも比較的地域資源に恵まれるが、一方、不十分な公共交通機関、非効率な分散居住、疲弊した駅前地域など、地方都市の抱える課題に直面している。同地域において、「認知症にやさしい地域」の実現に際しどのような阻害因子があるかという観点からの課題抽出を行い、国内外の他地域と比較検討することで、実現性と具体性のある地域づくりへの提案を目指す。

高齢者糖尿病に合併する MCI の病態に関する研究

2型糖尿病 (DM) を伴う認知症の発症メカニズムとして、血管障害、アルツハイマー(AD) 病理、糖代謝異常に伴う神経障害などが関与しているものと推察されるが、その病態や背景病理は多様である。そこで、DM を伴い臨床的に AD と診断された症例についてアミロイド、タウ PET を施行し、それらの集積パターンから背景病理を推定するとともに、病型分類に基づいて臨床像、画像、検査所見を比較検討した。

1型糖尿病の認知障害の機序

1型糖尿病患者の認知機能に関して、若年者では様々な検討がなされているが、高齢者を対象にしたものはない。我々は先行研究において、実際に認知機能の低下しやすい65歳以上の高齢1型糖尿病患者の認知機能を評価し、アルツハイマー型認知症の頻度は2.6%と多くはないことを報告した。1型糖尿病患者が生涯にわたり自己血糖測定やインスリン自己注射の自己管理を行うためには、さらに高次の機能である遂行機能の評価も必要である。高齢1型糖尿病患者の認知機能、特に遂行機能を評価し、2型糖尿病との差異を検討することで、1型糖尿病患者の認知機能・高次脳機能の特徴を明らかにする。

早期認知症の人(early stage of dementia)の心理社会的側面に重点化した効果的な介入および評価手法の開発研究

早期認知症の人の心理社会的側面に重点化した効果的な介入方法の開発にあたり、効果的な介入方法の目途をつける下位研究を実施した。第一に Systematic Review では、早期認知症の人、家族介護者(以下、家族)ペアを対象とした心理社会的介入で効果があった介入内容と評価方法の探索を行った。第二に聞き取り調査では、早期認知症の人と家族の心理社会的ニーズ把握のために、半構造化面接を実施した。

糖尿病と認知症予防

糖尿病は認知症のみならず軽度認知障害（MCI）をきたしやすい。MCI のマーカーとして脳 MRI の拡散テンソル画像（DTI）における脳白質統合性異常が有用である。大脳白質病変は認知機能低下と関連する。DTI を用いた脳 MRI 画像解析は、大脳白質の統合性の異常を白質束ごとに検出できる点で有用である。われわれは高齢者糖尿病の低栄養や身体活動低下が大脳白質の統合性異常をきたし、これを介して認知機能低下に関与するという仮説を立てた。本研究では身体活動、栄養などの生活習慣やサルコペニアが脳の白質統合性異常にどのような影響を及ぼすかについて横断研究で検討する。

インクレチンシグナル活性化と認知症発症抑制に関する臨床基礎研究

インクレチンシグナルの活性化が MCI (mild cognitive impairment) の認知機能改善につながるの後ろ向き観察研究があるが、詳細な分子機構や不明である。本研究はオレンジレジストリを活用し、インクレチン薬である DPP-4 (dipeptidyl-peptidase IV) 阻害薬や GLP-1 (glucagon-like peptide-1) 受容体作動薬の処方の有無で認知機能の経年的変化を観察する。また、インクレチンシグナルを担う GIP (gastric inhibitory polypeptide) 受容体や GLP-1 受容体を欠損するマウスで認知機能や行動生理を解析する。

糖尿病と認知機能低下予防および糖尿病合併のケアに関する研究

高齢者糖尿病は認知症リスクが高く、末梢神経障害により身体機能の低下を加速させることが推察される。しかし、高齢期の身体機能や認知機能には年齢や性別の影響が大きく、これらの因子を考慮したうえで糖尿病の心身機能への影響を検討する必要がある。本研究では、地域コホート研究に参加した地域在住高齢者を対象に、年齢と性別を統制したうえで、糖尿病の有無と身体機能および認知機能との関連を検討する。一部の参加者については、身体活動量を 3 軸加速度計によって計測し、糖尿病の有無と身体活動量との関連を明らかにする。また、糖尿病を合併した認知症患者の家族介護者における介護負担感の状況を調査し、糖尿病による影響を検討する。

認知症予防を評価するための神経心理検査に関する研究

神経心理検査に求められる認知機能やコミュニケーションについての検査者の理解を促す神経心理検査研修プログラムを作成し、その有用性について検討する。有用性の評価に際しては、神経心理検査のフィディリティを主要評価項目とした。フィディリティとは、当該検査を手続き通りどの程度忠実に実施できているかという程度のことをいう。フィディリティを主要評価項目としたのは、フィディリティを評価することで神経心理検査の習得の程度を評価することができるので、本研修プログラムの有用性の評価項目として妥当であると考えたためである。

人工知能 (AI) を用いた認知症の診断補助に関する研究

認知症患者の診療に必要な頭部 MRI による認知症の画像鑑別を、人工知能 (AI) を用いて評価する方法を開発する。頭部 MRI での認知症の視覚的分類を、AI を用いて自動的に解析するツールを作成する。これにより、放射線診断にかかる時間の節約、効率化を目指す。従来は、白質病変や動脈瘤の発見に限られていたが、頻度の高い認知症に範囲を広げてい

ることが特色である。

B. 研究方法

高齢者糖尿病に合併する MCI の病態に関する研究

全国 15 施設の多施設共同研究。研究デザインは two arms の RCT。対象は 70 歳～85 歳の 2 型糖尿病（高齢者糖尿病診療ガイドライン 2017 のカテゴリー II）。カテゴリー II の定義は、認知障害（MoCA-J ≤ 25 かつ MMSE ≥ 21 ）、かつ BADL 自立（Barthel index > 80 ）。主要アウトカムは認知機能の変化（composite score）、副次アウトカムは、①認知機能検査での認知ドメインの変化、②ADL の変化、③フレイル・サルコペニアの変化、④併用薬の減少、⑤血液・尿検査の変化量である。目標症例数は 182 名。

介入方法：介入群では、血管障害の危険因子（糖尿病・高血圧・脂質異常）を、わが国の診療ガイドラインに準拠して管理する。糖尿病は高齢者糖尿病診療ガイドライン 2017 に沿った血糖管理に加え、FGM（Flash Glucose monitor）を用いた血糖モニタリングを行い、低血糖を少なくし、かつ食後高血糖を下げる治療を行う。

表 1

	介入群	対照群	モニタリング法
運動	2回/月 運動教室 （コグニサイズ・レジスタンス・有酸素・バランス運動を 組み合わせた複合的プログラム） 2～3/週 自宅での運動を推奨 # 行動変容を目的とした運動教室後の情報交換会	座学1回	身体活動量計 歩数を手帳に記録 教室参加はバリアンスを 記録
栄養	外来受診ごとに栄養指導 # フレイル予防 # 脳機能を守る栄養素・食事パターン	座学1回	吉村のFFQで栄養成分 を評価
社会参加	外出を推奨 # 情報交換会で語り合い、意欲を高める	座学1回	外出セルフモニタリング （コグニート）
啓発	MCIの啓発	座学1回	

ライフスタイルの指導は、運動、栄養、社会参画の指導と MCI に対する啓発を行う（表 1）。運動・栄養指導に関する介入方法を標準化するため、マニュアルを作成、2 回の研修会を行い、運動教室の DVD を作成した。

評価は登録時、6 か月、18 か月に行う。神経心理検査の標準化のため、各々の神経心理検査の実施マニュアルを作成し、3 回研修会を行い、検査者間の差を是正した。割り付けは、施設、年齢、重症低血糖が危惧される薬剤の有無、HbA1c を層別要因とした層別置換ブロック法を用いた。観察期間は 18 か月。

脳由来エクソソームを用いた認知症血液バイオマーカー開発

血漿中に含まれるエクソソームは全身の臓器や細胞由来のエクソソームから成る混合物であり、神経細胞由来エクソソーム(NDE)を NDE 表面にのみ存在する特異的表面マーカーに対する抗体（一次抗体）とその抗体に対する抗体（二次抗体）を結合した磁気ビーズ等で免疫沈降させる。血漿には高濃度の抗体（IgG）が含まれているため、二次抗体と反応さ

せる前に IgG を除去する前処理が必要である。2018 年度に前処理法を検討し、ExoEasy 法（カラム吸着法）、EVsecond 法及び qEV カラム法（分子ふるい法）が、IgG フリーの全血漿エクソソームの分離に適していること明らかにした。

2019 年度は上記の 3 方法で分離される全エクソソームや全エクソソーム中の NDE の性状解析を、SDS-PAGE 法や全エクソソームに共通マーカである CD63 や NDE に特異的な表面マーカである蛋白 X を Western blot (WB) で実施した。蛋白 X は大阪大学の工藤らが NDE 特異的なマーカとして最近見出した膜蛋白であり、工藤らとの共同研究の一環として解析を行った。

認知症予防に関する研究開発

1) 心房細動の研究：対象の登録は 2018 年度で終了。2019 年度にデータクリーニング・横断解析を行う。

2) 腸内フローラ研究では、2016 年から 2017 年にもの忘れ外来を受診した患者に、認知機能検査や頭部 MRI などを実施し、採便検体を冷凍保存した。T-RFLP 法を用いて腸内フローラを解析した。T-RFLP 法は、糞便から細菌由来の混合 DNA を抽出し細菌叢を網羅的に解析する手法である。

3) 難聴に関する研究では、臨床研究計画を策定し臨床研究を開始する。

オレンジタウン構想・街づくりに関する研究

大府・東浦地域を中心に「あいちオレンジタウン構想懇談会」における参加者調査等を通じ、地域における連携障壁や地域課題を抽出した、また、AAIC 及び ADI カンファレンス等における他地域の関係者との協議および情報収集を行った。2019 年度は、上記調査を継続するとともに、国内外からの情報を収集しつつ比較検討を行った。

高齢者糖尿病に合併する MCI の病態に関する研究

臨床的に DM を伴い probable または possible AD と診断された 72 例を対象とした。アミロイドは PiB を、タウは PBB3 を用い、PET 画像の SUVR から陽性、陰性を判定した。PET 検査の詳細は、既報 (Curr Alzheimer Res. 15: 1062-1069, 2018) のとおりである。認知機能は MMSE と MoCA から、持続血糖測定法は FreeStyle LibrePro (Abott Diabetes Care) を用いた。MRI による内側側頭葉萎縮 (MTA)、白質病変 (PVH, DWMH)、深部灰白質、白質の小梗塞数 (皮質枝領域の梗塞やラクナ以外の血管性病変は除外)、SPECT による頭頂側頭葉 (または後部帯状回) の血流低下の有無を比較した。

1 型糖尿病の認知障害の機序

当院外来通院中の 65 歳以上の 1 型糖尿病患者と、年齢・性別をマッチさせた 2 型糖尿病患者を対象とした。MMSE24 以下・認知症の診断、認知機能検査に影響を与える重篤な精神神経疾患、アルコール・薬物中毒、糖尿病以外の重篤な代謝疾患の患者は除外した。

また、基本的 ADL が保たれている患者に限定した。

対象患者に下記の神経心理学的検査を施行した。

・簡易知能評価スケール：MMSE、MoCA

- ・言語的記憶：WMS-R の倫理的記憶 II
- ・視覚性記憶：Rey Osterrieth の複雑図形
- ・うつの評価：GDS-15
- ・遂行機能：FAB、Trail Making test A・B、Stroop Test(加藤による日本語版) I・II、WAIS-IIIの符号・数唱、ADAS の観念運動、BADs の鍵探し検査・行為計画検査

2019 年追加の倫理委員会の承認を得て、白質脳症と神経心理学的検査の関連を検討するため頭部 MRI を施行、さらに、これらの所見と末梢血バイオマーカーとの関連を検討するために患者血漿を採取した。

早期認知症の人(early stage of dementia)の心理社会的側面に重点化した効果的な介入および評価手法の開発研究

本研究では、Systematic Review (研究 1)、早期認知症の人と家族 (当事者たち) の心理社会的ニーズ調査 (研究 2) を行った。

【研究 1】早期認知症の人と家族ペアを対象とした心理社会的介入の効果を示したエビデンス探索のために Systematic Review を実施した。発表演語は、日本語、英語。対象とする研究デザインは RCT、Non-RCT (quasi-experimental study)。検索データソースは、PubMed/MEDLINE、Web of Science, The Cochrane Library、医中誌 Web とした (1994 年～2019 年)。文献検索方法は、研究内容毎にキーワード、シソーラスを組み合わせた検索式を 2 名で独立に構築し最適な検索式を作成した。

“Dyadic-psycho-educational intervention for family caregivers and care receiver in early-stage dementia” という研究タイトルで PROSPERO (international database of prospectively registered systematic reviews in health and social care, welfare etc) に登録した (CRD42019126539)。Review question を” What are the effects of dyadic-psycho-educational intervention for treating and/or preventing dementia used for early stage of dementia?” と設定。検索式は以下の通りである。

項目	検索式
#1	"Dementia" [mesh] OR "Alzheimer Disease" [mesh] OR Dementia* [TIAB] OR Alzheimer Disease* [TIAB]
#2	"Caregivers" [mesh] OR caregiver* [TIAB]
	#1 AND #2
#3	Controlled Clinical Trials as Topic [mesh]
	#1 AND #2 AND #3
#4	psychosocial* [TIAB] OR nonpharmacological* [TIAB] OR education* [TIAB]
	#1 AND #2 AND #4
	#1 AND #2 AND #3 AND #4
#5	psychosocial* [All Fields] OR nonpharmacological* [All Fields] OR education* [All Fields]
	#1 AND #2 AND #3 AND #5

【研究 2】早期認知症の人と家族の心理社会的ニーズ把握のために、半構造化面接にてデータを収集した。早期認知症の人には、ライフエピソード、人生で主に担ってきた役割を、家族には、介護内容、介護に対する感情、社会活動状況 (介護以外の外出、自分自身の用務) を、両者に「認知症」に対するイメージや思い、家族以外の人との繋がりを聴取した。面接結果は逐語録を作成し、Self-regulatory model of illness behavior (Leventhal et

al.,2003. , 児玉 2009 を改変) をベースに内容分析およびカテゴリ別の生起率を算出した。早期認知症の人と家族の語りの生起率の差、早期認知症の人の BPSD の得点 (Dementia Behavior Disturbance Scale) と両者の語りカテゴリ生起率の関係性を検証した。

糖尿病と認知症予防

オレンジレジストリの候補となる高齢患者約 254 名を対象とした。脳 MRI 拡散テンソル画像によって脳局所の脳白質統合性異常のマーカー (FA 値と MD 値) と、①栄養状態、②身体活動量と坐位時間、③サルコペニア (AWGS 基準と EWGSOP2 基準) との関連を横断的に解析した。身体活動低下の指標として 1 日あたりの座位時間を調査した。栄養状態は MNA-SF、身体活動量と坐位時間は IPAQ を用いて評価した。

頭部 MRI の DTI を撮像し、白質統合性障害の指標として、FA 値と MD 値を、脳全体および 20 の白質束ごとに算出した。MNA-SF を ≤ 11 , ≥ 12 点, 座位時間を ≤ 5 時間, > 5 時間の 2 群にわけ、FA 値、MD 値を Mann-Whitney 検定で比較した。

インクレチンシグナル活性化と認知症発症抑制に関する臨床基礎研究

- ① オレンジレジストリ登録：臨床心理士による CDR、MMSE などの認知機能検査に加えて、基本的 ADL や手段的 ADL、血糖コントロール状態を評価するとともに、サルコペニアをインピーダンス法による筋肉量測定や握力測定などで評価し、糖尿病の薬物療法についても検討した。さらに、認知障害のタイプに応じた薬物指導を行い、糖尿病コントロールの維持を検討した。
- ② インクレチン受容体欠損マウスの解析：GIP 受容体欠損マウスの認知機能や行動生理を解析し、野生型と比較した。

糖尿病と認知機能低下予防および糖尿病合併のケアに関する研究

垂水研究 2018 に参加した 65 歳以上の地域在住高齢者を対象とした。中高齢者 1145 名が健診に同意して参加した。脳卒中やパーキンソン病、うつ病、認知症の既往歴がなく、データ欠損のない 741 名について、年齢と性別、身体活動量評価の有無を共変量に糖尿病の有無について統制 (傾向スコアマッチング) を行った 208 名を分析対象とした。

対象者は糖尿病の既往歴および現病歴について聴取し、基本情報や生活習慣に関する質問紙に回答してもらい、運動機能と認知機能について評価した。生体インピーダンス法にて四肢骨格筋量を計測し、身長で除した骨格筋指数 (skeletal muscle mass index: SMI) を算出した。SMI および体重あたりの握力について四分位で群分けし、四分位の下位 25% に該当する群を筋量低下群、筋力低下群と定義した。

身体活動量の調査には、3 軸加速度計 (Active style Pro HJA-750C, Omron) を使い、2 週間に装着。1 日 10 時間以上かつ 4 日間以上の装着があった日を採用した。208 名のうち身体活動量評価を行った 57 名について、糖尿病の有無について群間比較を行い、SMI や体重あたりの握力について身体活動量との関連性について検討した。

糖尿病を合併した認知症患者の家族の介護負担感の状況を調査では、65 歳以上の地域在住高齢者 2000 名に調査票を配布し、回答のあったデータを分析した。

認知症予防を評価するための神経心理検査に関する研究

対象は櫻井班が実施している Japan-Multidomain Intervention Trial for Prevention of Dementia in Older Adults with Diabetes (J-MIND-Diabetes) に、神経心理検査実施者として参加する 20 名である。平均年齢は 43.3 ± 10.4 歳、神経心理検査の経験年数は 5.4 ± 6.9 年。職種は、医師が 4 名、心理職が 13 名、研究補助員が 3 名であった。

神経心理検査研修プログラム：2019 年 1 月 26 日に、国立長寿医療研究センター・研修センターにて 4 時間にわたり研修を実施した。研修プログラムは、前半に「認知機能とコミュニケーション」を、後半に「神経心理検査」を扱った。「認知機能とコミュニケーション」では、記憶、遂行機能、注意機能など、神経心理検査でターゲットとなる代表的な機能を扱った。記憶では、即時記憶、近時記憶、遠隔記憶を整理し、ワーキングメモリーを解説した。ワーキングメモリーは、Baddeley (2000) のモデルを説明し、前頭葉に由来する機能であるため、近時記憶が保たれていてもワーキングメモリーが損なわれることがあることを強調した。遂行機能では、独立性をもつ認知機能をコントロールする高次の認知機能というイメージのもと、遂行機能のプロセスを「状況の把握」、「目標の設定」、「プランニング」、「計画の実行」、「結果の評価」の 5 つから説明した (Chan et al., 2008)。注意機能では、持続性注意、選択性注意、配分性注意、転換性注意の 4 つを概説した。いずれの認知機能も、対象者の理解を促すために、それぞれの機能が日常生活でどのように反映されるか具体例を示した。研修後半に解説する各神経心理検査がどの認知機能を評価しているかを概説した。コミュニケーションでは、被検者を不快にしない伝え方として、「ゆっくり伝える」、「これから何をするかを伝える」、「短く区切って 1 つずつ伝える」、「具体的に伝える」、「注意を引き付けて伝える」の 5 つのスキルについて解説した。これらの伝え方は、相手の自尊心を傷つけず、加齢による生理的衰えに対応した尋ね方となるので、高齢者にとって侵襲的ではなく、相手の認知機能を適切に評価することができることを、具体的な事例を交えながら解説した。

一方、「神経心理検査」では、J-MIND-Diabetes で用いる MMSE、MoCA-J、WMS-R 論理記憶、Rey 複雑図形検査、ADAS 単語再生、WAIS 数唱、Trail making test、letter fluency の各検査についてのマニュアルを作成し、実施法と採点法についての解説を行った。Rey 複雑図形検査は、模擬事例を用いて採点の演習を行った。

評価には以下の指標を用いた。このうち、a) は研修前の 1 度だけ、b) と c) については、研修前後及び研修終了 6 か月後の 3 時点で実施した。

a) 基本属性：年齢、神経心理検査の経験年数、職種

b) 神経心理検査のフィディリティ：主要評価項目として、各神経心理検査を実施する際に重要な点や間違いやすい点の成否を尋ねる 14 項目からなるフィディリティ・チェック表(以下、フィディリティ)を作成した(表 1)。それぞれ、正しいと思えば「○」に、間違っていると思えば「×」に、わからなければ「わからない」にチェックするよう求めた。このうち、正解を 1 点とし、不正解および「わからない」は 0 点とした。フィディリティの得

点範囲は、0～14点であり、得点が高いほど対象者の神経心理検査のフィディリティが高いことを表わす。

c) 神経心理検査に関する自己効力感： 副次評価項目として、神経心理検査に関する自己効力感を問う 6 つの質問項目を設けた。質問 1 は「高齢者臨床に関心がある（以下、高齢者臨床への関心）」、質問 2 は「神経心理検査で捉える基本的な認知機能について理解している（以下、認知機能の理解）」、質問 3 は「記憶や注意機能、遂行機能を捉える神経心理検査について理解している（以下、神経心理検査の理解）」、質問 4 は「1 つの神経心理検査を円滑に実施することができる（以下、一つの検査の円滑な実施）」、質問 5 は「被検者に嫌な思いをさせずに神経心理検査を実施することができる（以下、検査の非侵襲的实施）」、質問 6 は「複数の神経心理検査を組み合わせることで円滑に実施することができる（以下、複数の検査の円滑な実施）」を、それぞれ尋ねた。「全く当てはまらない（0 点）」から「とても当てはまる（4 点）」までの 5 件法で回答を求めた。

表 1 フィディリティ・チェック表

-
- ・MMSE の引き算課題は、途中で間違えると、その後正解してもそれらは正答とみなしてはならない。
 - ・MMSE の理解（三段階命令）課題は、3 つの命令課題を 1 度に教示せずそれぞれ分けて教示し、被検者がその指示に従うたびに次の指示を出すようにしなければならない。
 - ・MMSE の図形模写課題では、2 つの重なった五角形が 2 点で交わり、五角形で挟まれた間が四角形であることが採点基準となる。
 - ・MOCA-J の時計描画課題では、針が 1 1 時 1 0 分を示していれば、必ずしも数字を描く必要はない。
 - ・MOCA-J の遅延再生課題では、手がかりありによって再生できた回答は、採点対象としてはならない。
 - ・WMS-R の論理性記憶課題では、被検者は物語を自分の覚えやすい言葉に変換して覚えてよく、必ずしも言葉通りに覚えなくてもよい。
 - ・Rey 複雑図形検査では、最初の模写終了後に、後でまた描いてもらうことには触れない。
 - ・ADAS の単語再生課題は、1 0 個の単語を黙読した後に再生を求める。
 - ・ADAS の単語再生課題の採点は、3 回の施行を通して再生することができなかった単語の平均数を算出する。
 - ・文字流暢性課題は、特定の頭文字から始まる言葉をできるだけたくさん言う課題であり、人名等の固有名詞は含んでよいが、形容詞は含んではならない。
 - ・WAIS の符号課題は、数字と記号のマッチング課題であるが、被検者が間違った場合、その点を指摘して、正しく回答できた時間を計測しなければならない。
 - ・Trail Making Test は、始まりから終わりまでできるだけ早く線で結ぶことを求める課題であり、鉛筆を紙から浮かさずに実施しなければならない。
 - ・Trail Making Test の評価は、完成までの時間の計測であり、途中で間違ってもその
-

まま最後まで完遂した時間を計測しなければならない。

・WAIS の数唱課題は、同じ桁数のどちらかが間違った場合、次の桁数には進まずそこで終了となる。

統計解析：研修前、研修後、研修終了6か月後の各得点の変化を検討するために、一要因分散分析を行った。主効果を認めた場合、効果量としてイータ二乗値(η^2)を算出した。

人工知能 (AI) を用いた認知症の診断補助に関する研究

頭部 MRI での各認知症の典型例と診断根拠部位データを AI に学習させて、自動評価システムを作成する。

① 研究実施の場・セッティング (地域、施設、医療機関であれば外来・入院等)

東京都健康長寿医療センター放射線部 (もの忘れ外来症例)

国立長寿医療センター放射線診断部 (もの忘れセンター症例)

②対象者の選定方法 (包含基準、除外基準)

教師画像：あらかじめ臨床研究に同意を得ている症例で、認知症の鑑別診断がなされ、確実例を選択する。疑い例は除外。代表的認知症として、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭葉型認知症、脳血管性認知症、正常圧水頭症、皮質基底核変性症、嗜銀顆粒性認知症など各 10 例以上を収集する。

診断トライアル画像：あらかじめ臨床研究に同意を得ている症例で、認知症の鑑別診断がなされ、確実例 100 例を選択する。

(倫理面への配慮)

高齢者糖尿病に合併する MCI の病態に関する研究

ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、人を対象とする医学系研究、ヒトゲノム研究に関する倫理指針に従って行われる。参加全施設の IRB で承認を得た。

脳由来エクソソームを用いた認知症血液バイオマーカー開発

血漿中 NDE の分離法が確立した後、本研究の分担研究者である虎の門病院の森保道部長の研究課題「1型糖尿病の認知障害の機序」において、当該患者の血漿 NDE に含まれる A β 42 や pTau の病原性蛋白に加え、インシュリンシグナルに関係する蛋白分子の変動を解析する予定であるが、連結可能匿名化など患者の不利益にならないように配慮して研究を行う。本研究に関する研究倫理申請を虎の病院と NDE 解析の実施研究機関である豊橋技術科学大学との両方に行い両研究施設から承認を受けた。

認知症予防に関する研究開発

心房細動と腸内フローラに関する研究はすでに倫理審査を通過した。難聴に関する臨床研究は、倫理審査を受ける準備中であり、利益相反・倫理委員会の承認を受けて実施する。

オレンジタウン構想・街づくりに関する研究

該当しない

高齢者糖尿病に合併する MCI の病態に関する研究

本研究は東京医科大学医学研究倫理審査委員会の承認を得ている(SH3808、2019年4月3日)。

1 型糖尿病の認知障害の機序

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(平成26年12月22日制定、平成29年2月28日一部改正)を遵守して研究を施行した。

早期認知症の人(early stage of dementia)の心理社会的側面に重点化した効果的な介入および評価手法の開発研究

研究2は疫学研究に充当するため、「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省、平成20年7月31日全部改正)、「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省、平成20年12月1日一部改正)に則り、研究を遂行させた。また、研究対象者に対し、別に定める同意説明文書に基づいて、研究主旨と方法の説明を実施した。参加者が内容を理解したことを確認し、本調査への参加について自由意思による同意を文書で得た。同意取得日を記入した同意書を研究実施機関内にて施錠が可能な保管庫にて、主任研究者および分担研究者が一括管理した。データ管理は、個人情報が含まれるため、連結可能な匿名化状態でデータベース化した。匿名化データは、データファイルをパスワード管理した上で、外部記憶装置に保存し、主任研究者が、鍵のかかる保管庫(もの忘れセンターIT室内)にて一括管理した。以上により、個人情報漏洩を防御する策を講じた。

糖尿病と認知症予防

当センターの倫理委員会の承認のもと、文書での informed consent を得て行われた。

インクレチンシグナル活性化と認知症発症抑制に関する臨床基礎研究

オレンジレジストリについては、すでに施設の倫理委員会で承認されている。GIP受容体欠損マウスを用いた研究についても承認されている。

糖尿病と認知機能低下予防および糖尿病合併のケアに関する研究

鹿児島県垂水市をフィールドとした研究について、鹿児島大学疫学研究等倫理委員会の承認を得て実施した。

認知症予防を評価するための神経心理検査に関する研究

本調査で集計するデータは個人が特定されない形で解析を行うこと、同意者のみ調査対象とすること、調査協力への同意または不同意に伴う不利益は生じないこと、および本研究の趣旨について文書にて説明し同意を得た。鳥取大学医学部倫理審査委員会の承認を得て実施した。

人工知能(AI)を用いた認知症の診断補助に関する研究

集積するMRIデータが個人を特定できないように配慮する。

C. 研究結果

高齢者糖尿病に合併するMCIの病態に関する研究

- ① 登録状況：2020年3月までに154名を登録した（目標症例数の84.6%）。本研究では運動教室を行うが、現在の医療保険制度では糖尿病患者を対象とした運動教室に加算が認められていない。運動教室を遂行するためには、理学療法士などの多職種連携と場所の確保が必要であるが、登録できなかった施設では困難であった。高齢者糖尿病の治療には運動が必須であることに議論の余地はない。運動指導に加算のできる医療保険制度が望まれる。
- ② 運動指導：隔週での運動教室を行ったが、いったん開始できると順調に進行した（1クラスの参加人数は約5名）（図1）。2020年3月までに、有害事象が14件報告されたが、運動教室と直接関連する骨折・転倒例はない。参加者の満足度も高い。
- ③ 栄養指導：外来受診時毎に栄養指導を行った。フレイル予防、脳に優しい栄養を指導し、レシピや食材の提供を行い、モチベーションを高めている。
- ④ 神経心理検査の研修でのサブ研究：心理士が神経心理検査の理解と自信を深めるために、研修会では認知機能全般に関する知識を整理する講義を事前に行った。結果、神経心理

図1 運動介入の実際



士の検査に対する意欲と自信が高まることが示された（Takeda S et al. *Yonago Acta Medica*, 2019）。

- ⑤ データの登録状況：データ管理のためEDCを作成した。2020年3月までに登録時データは129件、6か月データが80件登録された。FGMセンサーでのモニタリングは106件で報告された。
- ⑥ アウトカムの検証：運動・栄養介入は登録が得られた者から順次開始し、参加者の多くは介入後6か月～18か月の途中にある。アウトカムの統計学的検証は介入終了後に行うため、中間解析は行っていない。

脳由来エクソソームを用いた認知症血液バイオマーカー開発

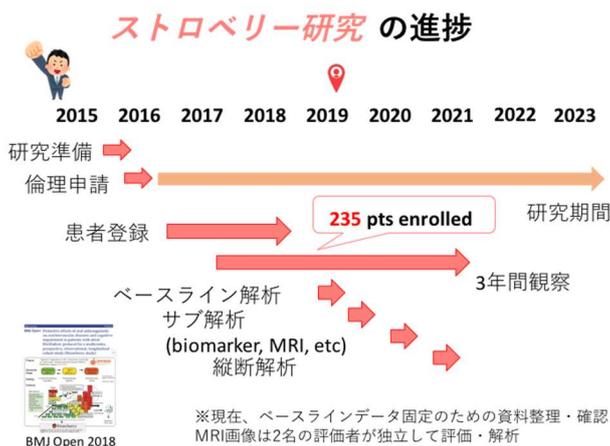
血漿全エクソソーム分離3法（ExoEasy法、EVsecond法、qEV法）で得られる全エクソソームのSDS-PAGEおよびWBによる性状解析

1) ExoEasy法について：ExoEasy法は高分子ポリマー分離法であるExoQuick法で見られたエクソソームの不可逆的な凝集が見られなかったが、EVsecond法およびqEV法（分子ふるい法：SEC法）に比較してアルブミン等の血漿中の夾雑蛋白の混入が多かった。また、特殊な樹脂カラムに吸着した全エクソソームを溶離する成分不開示のXEバッファーは抗原抗体反応を妨害する性質があり、NDE特異的な抗体で免疫沈降する前に、限外濾過あるいはSECで除去する必要があることを前年度の研究で明らかにしたが、Xバッファー除去処理によりエクソソームの回収率が著しく低下する傾向があり、NDE分離の前処理法として注意が必要であることが判明した。

2) EVsecondカラム法およびqEVカラム法について：SECに基づくEVsecondカラム法およびqEVカラム法について血漿中の夾雑蛋白の混入が少ないことをSDS-PAGEで確認した。また、両カラムから溶出される全エクソソーム分画についてエクソソームマーカーであるCD63とNDEマーカーである蛋白XをWBで解析したところ、その溶出パターンが一致し、NDEからSECカラム法でIgG等の血漿に大量に含まれる夾雑蛋白を除去できることが明らかになった。

認知症予防に関する研究開発

1) 心房細動に関する臨床研究は合計235名を登録した。2019年度は、ベースラインデータのクリーニングとデータ固定作業を実施したが、年度末までに完了しなかった。2020年度に引き続きデータクエリー作業を完了させて、データ固定して、横断調査を実施する。研究の概要を日本臨床薬理学会学術集会シンポジウム発表し、メディカルトリビューンにも掲載された。



2) 腸内フローラ研究(ギムレット研究)：認知症でない患者を解析対象として、腸内フローラの組成と軽度認知障害との関連を多変量ロジスティック解析で分析し、バクテロイデス優位（腸内細菌の30%以上）の有無に注目した。同意取得した181例のうち、適格

と判断された認知症でない患者82例を解析した（女性52.4%、平均年齢74歳、MMSE中央値27点、軽度認知障害61例）。軽度認知障害群では、バクテロイデス優位群が多かった（55.7% vs. 19.1%, $P=0.009$ ）。また、バクテロイデス有意群は、大脳白質病変が有意に多く（34.4% vs. 4.8%, $P=0.009$ ）、VSRADスコアも有意に高値であった（中央値0.96 vs. 0.52, $P = 0.01$ ）。多変量解析によって既知の危険因子を調整しても、バクテロイデス優位群は軽度認知障害の有意な独立した関連因子であった（オッズ比 5.36, 95%CI 1.30-28.7, $P=0.019$ ）。腸内フローラの組成変化は軽度認知障害と強く関連した。

ギムレット研究の進捗



3) 難聴に関する臨床研究計画が倫理委員会で承認され、臨床研究を開始した。2019年度末までに70名余の患者を登録した。2020年度も継続して患者を登録し、登録時の横断調査を予定している。

オレンジタウン構想・街づくりに関する研究

オレンジタウン構想第2回大府懇談会において地域調査アンケートを行うため、質問用紙案の作成している。また、当事者視線の地域課題抽出を行うための当事者グループを立ち上げるため、候補者募集の準備を開始した。また、地域のあり方と住民・そして当事者に関する情報収集のため、平成30年7月26日から29日まで米国シカゴで開かれた国際アルツハイマー病協会総会において、Dementia Alliance International 関係者及び日本認知症当事者ワーキンググループ、認知症の人と家族の会関係者からの情報収集等を行った。また、大府市担当部局（検討都市推進課）と認知症支援に係る高齢者ボランティア制度の設立に向けて検討協議を続け、その基本的構想の足場を築いた。

そして平成31年2月26日、大府市、知多郡医師会、認知症の人と家族の会愛知県支部との共催のもと、オレンジタウン構想大府懇話会を開催した。ここでは地域の様々な立場からの関係者が参集して白熱した議論が行われた。

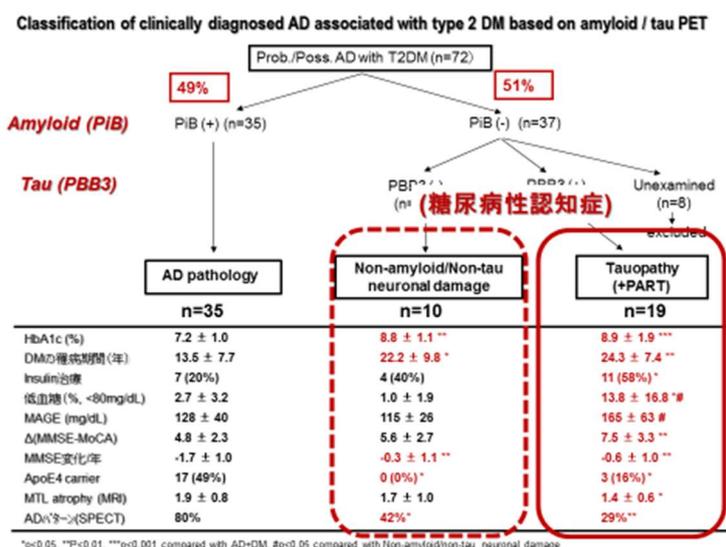
令和元年は、World Dementia Council の報告書作成に協力する形でHGPI（日本医療政策機構）とともにアジアにおける認知症施策推進の好事例収集を行った。

高齢者糖尿病に合併するMCIの病態に関する研究

AD72例中、PiB(アミロイド)陽性例は35例(49%)、陰性例は37例(51%)であった。PiB陽性例のうちPBB3(タウ)施行13例はすべて陽性となり、これまでの経験からアミ

ロイド陽性の認知症患者はすべてタウも陽性であったことから、PBB3 未施行の 22 例を併せた 35 例をアミロイド陽性/タウ陽性 (AD 病理) と判定した。PiB 陰性例のうち、PBB3 未施行の 8 例を除くと、19 例が PBB3 陽性 (アミロイド陰性/タウ陽性、タウオパチー)、10 例が PBB3 陰性 (アミロイド陰性/タウ陰性、非アミロイド/非タウ神経細胞障害) に分類された。

AD 病理群と比べて、タウオパチー群と非アミロイド/非タウ群は HbA1c が有意に高値、DM の罹病期間も有意に長く、タウオパチー群ではインスリン使用例も有意に多かった。血糖変動を示す MAGE はタウオパチー群で有意に高く、低血糖時間もタウオパチー群で有意に長かった。すなわち、タウオパチー群、非アミロイド/非タウ群は共に DM のコントロールが不良であるが、前者は高低血糖変動型を示し、後者は高血糖持続型を示すという相違がみられた。3 群間で MMSE、MoCA の総スコアの相違はみられなかったが、MMSE と MoCA の差は AD 病理群と比べてタウオパチー群で有意に大となった。これは、タウオパチー群では MMSE の遅延再生の課題が良好である一方、MoCA による前頭葉機能 (30 点満点中 10 点を占める) が低値傾向を示したためと解釈された。3 年間における MMSE の変化は AD 病理群と比べて、タウオパチー群、非アミロイド/非タウ群で有意に低値となり、認知症の進行がより緩やかであることが推測された。MRI 所見では、PVH, DWMH、梗塞数は 3 群間で相違を認めなかったが、MTA はタウオパチー群で有意に低値となり、海馬領域の萎縮が軽度であることが推測された。SPECT による AD パターン (頭頂側頭葉または後部帯状回の血流低下) はタウオパチー群、非アミロイド/非タウ型で有意に少なかった。



1 型糖尿病の認知障害の機序

・当院通院中の 41 例の 1 型糖尿病患者全例、年齢性別をマッチさせた 2 型糖尿病患者に研究参加を依頼し、神経心理学的検査を施行。解析対象は、1 型糖尿病患者 35 例、2 型糖尿病患者 27 例であった。

全般的認知機能・記憶(言語・視覚)に関して： MMSE (1 型 : 2 型 ; 28.1 ± 2.0 : 27.1 ± 2.0,

p=0.086)、MoCA (1型:2型; 26.1±2.8:24.5±3.2, p=0.045)で、1型糖尿病でMMSEの高得点傾向、MoCAでは有意な高得点を認め、全般的認知機能は1型糖尿病は2型糖尿病患者に比し保たれていた。MMSEの下位項目では両群で有意差のある項目はなかったが、MoCAの5単語の遅延再生が(1型:2型; 3.5±1.30:2.7±1.6, p=0.041)で、1型糖尿病で有意に高得点であった。

言語的記憶に関しWMS-Rの遅延再生で精査すると、論理的記憶(IIA+B)は素点(1型:2型; 17.2±6.8:16.6±8.1, p=0.73)、年齢別パーセンタイル値(1型:2型; 65.9±27.1:62.7±29.9, p=0.76)ともに、1型・2型糖尿病で両群間に有意差を認めなかった。年齢平均値の1.5SD以下となるMCI症例(論理的記憶IIA+B(合計/50点)の年齢別のパーセンタイル値10未満)は2型糖尿病で1例認めるのみであった。Rey Osterriethの複雑模写による視覚的記憶の結果は、両群間に有意差を認めなかった。

遂行機能に関して:FAB(1型:2型; 15.2±2.3:15.2±2.6, p=0.81)は両群で有意差を認めず、下位項目にも両群間に有意差を認めなかった。TMTはTMT-A(1型:2型; 50.5±18.9秒:39.63±11.4秒, p=0.001)、TMT-B(1型:2型; 147.4±58.1秒:125.6±58.7秒, p=0.014)で、TMT-A・Bともに1型糖尿病で有意に稚拙であった。70歳未満、70-80歳の年齢別に解析すると、70-80歳ではTMT-Bの1型・2型間の有意差は消失していた。

Stroopテストでは、part1の点の色名、Part2の非色単語の色プリント名、Part3の色単語のプリント名ともに1型・2型両群間で読み時間に有意差は認めなかったが、各パートで1型糖尿病では有意差はないものの、誤答数が多い傾向を認めた。

より実践的な遂行機能障害をあらわすBADSは行為計画のプロフィール得点(1型:2型; 3.68±0.63:3.93±0.27, p=0.061)、鍵探しのプロフィール得点(1型:2型; 2.17±0.86:2.26±1.06, p=0.78)(4点満点)であった。行為計画は1型糖尿病で劣る傾向にあったが、有意差は認めなかった。

符号の評価点(1型:2型; 11.7±2.2:12.5±2.7, p=0.235)、数唱の評価点(1型:2型; 13.8±3.2:12.9±3.4, p=0.263)ともに、両群間に有意差は認めなかった。数唱において、順唱の桁数は(1型:2型; 7.34±1.49:6.48±1.45, p=0.026)で、1型で有意に優れていたが、逆唱は(1型:2型; 4.91±1.60:4.52±1.16, p=0.282)で、両群間に有意差は認めなかった。

早期認知症の人(early stage of dementia)の心理社会的側面に重点化した効果的な介入および評価手法の開発研究

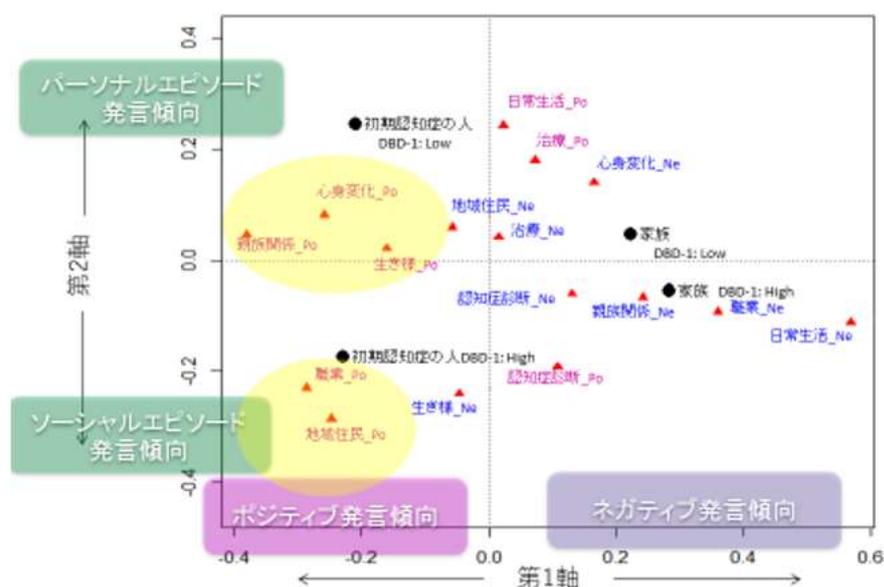
【研究1】各データベースの検索結果(PubMed 212、Cochran 430、Web of science 273:合計915件)から、Abstractの確認による1次スクリーニングを終えた結果、100件(PubMed 29、Cochran 59、Web of science 12)が2次スクリーニング候補となり、現在、精読を進めている。

【研究2】有効分析対象は10ペアであった。主な結果として、早期認知症の人の生起率が高かったカテゴリーは、家族への関わりに対する肯定的感情(いたわり、自らが守る責任

感)、過去の習慣や生き様に対する否定的な感情(無駄、意味がない、悔しい)であった。家族では、過去の当事者の習慣や生き様に対する否定的な感情(人が変わったみたい、信じられない、意味がない、駄目になった)であった。早期認知症の人と家族共に、過去の当事者の習慣や生き様に対する否定的な感情の生起率が高い結果となった。

一方、早期認知症の人の行動心理症状の出現状況を把握する DBD スケールの下位項目『同じことを何度も聞く』と両者の語りのカテゴリー生起率の関係性 Correspondence analysis した結果、『同じことを何度も聞く』のスコアが高い早期認知症の人は、肯定的な感情表出のトピックとして、昔の仕事の話、近隣や友人との関係性などソーシャルエピソードの発言傾向が見られた。逆に、『同じことを何度も聞く』のスコアが低い早期認知症の人は、肯定的な感情表出のトピックとして、今までの生き様、家族や親族との関係性、健康維持の努力などパーソナルエピソードの発言傾向が見られた。家族については、早期認知症の人の DBD スケールの下位項目得点の傾向に関係なく、早期認知症の人が肯定的感情を見せた全てのトピックスで、否定的感情を表出する傾向にあった【図1】。

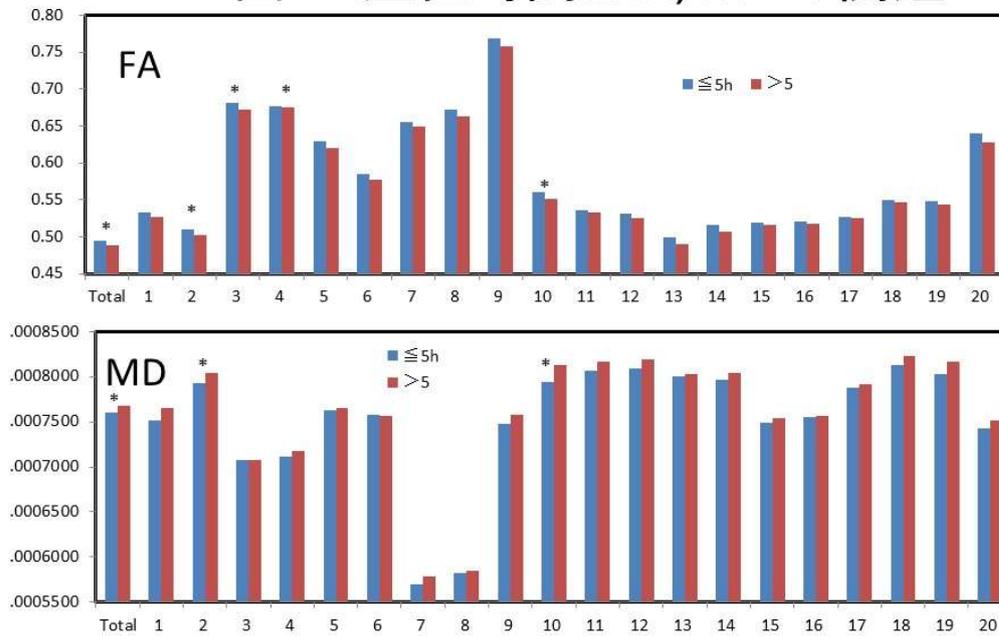
【図1】 DBD スケール下位尺度スコア×被験者の感情表出トピック生起率



糖尿病と認知症予防

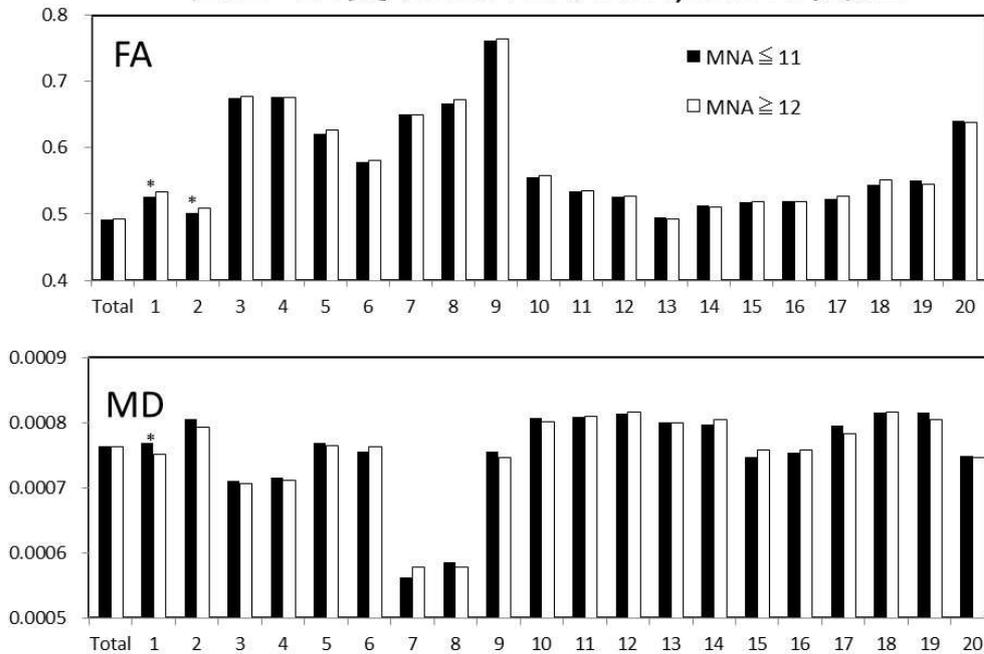
- 1) 対象の平均年齢は 78.7 歳、男性が 33.9%、平均 BMI は 23.2 kg/m²、平均 HbA1c は 6.6%。
- 2) 座位時間 ≥ 5 時間群では 5 時間未満の群と比べて、右前視床放線、左右皮質脊髓路、小鉗子(脳梁)で FA が有意に低値、右前視床放線と小鉗子で MD が高値であった(図 1)。
- 3) MNA-SF ≤ 11 点の低栄養リスク群では前視床放線で FA 低値と MD 高値(図 2)。
- 4) 糖尿病におけるサルコペニア群では、非合併群と比べて前視床放線等の FA 低値または MD 高値がみられた(図 3)。サルコペニア群では右下前後頭束と左鉤状束の FA 低値を認めた。

図1 座位時間とFA, MDの関連



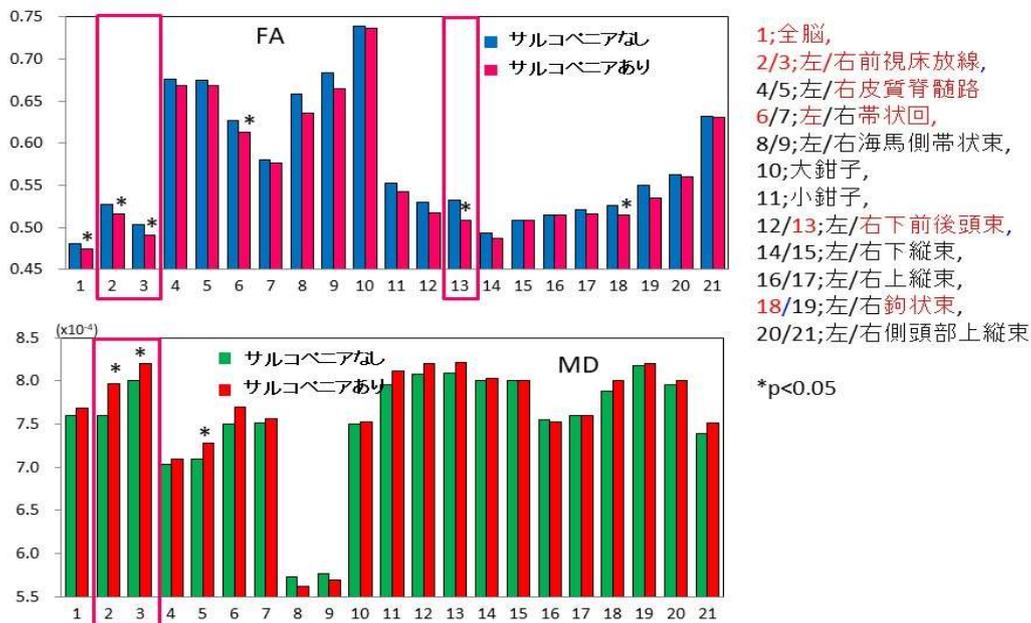
1/2;左/右前視床放線, 3/4;左/右皮質脊髓路, 5/6;左/右帯状回, 7/8;左/右海馬側帯状束, 9;大鉗子, 10;小鉗子, 11/12;左/右下前後頭束, 13/14;左/右下縦束, 15/16;左/右上縦束, 17/18;左/右鉤状束, 19/20;左/右側頭部上縦束, *p<0.05

図2 栄養(MNA-SF)とFA, MDの関連



1/2;左/右前視床放線, 3/4;左/右皮質脊髓路, 5/6;左/右帯状回, 7/8;左/右海馬側帯状束, 9;大鉗子, 10;小鉗子, 11/12;左/右下前後頭束, 13/14;左/右下縦束, 15/16;左/右上縦束, 17/18;左/右鉤状束, 19/20;左/右側頭部上縦束, *p<0.05

図3 糖尿病患者におけるサルコペニアとFA, MD



インクレチンシグナル活性化と認知症発症抑制に関する臨床基礎研究

- ① オレンジレジストリ登録：オレンジレジストリの登録に向けて、秋田大学医学部附属病院老年科（老年内科、糖尿病・内分泌内科）に通院中あるいは入院の糖尿病患者の認知機能検査を行った。経年的に評価を行い、薬物療法や血糖コントロールとの関連性を評価している。また、認知機能低下のタイプに応じた生活指導を行う基盤作りを行い、これらで糖尿病治療の効果が変化するかどうかを検討している。
- ② インクレチン受容体欠損マウスの解析：GIP 受容体欠損マウスの行動解析を行った。Roater rod test や Barnes maze test から、野生型マウスと比較して探索欲求が強い、活動量が多い、早期学習に優れているという結果が得られた。これらの変化は、体重の低下とは関連なく、GIP 作用が欠如している効果は中枢由来のものと考えられた。

糖尿病と認知機能低下予防および糖尿病合併のケアに関する研究

分析対象とした 208 名のうち、女性は 120 名 (57.7%)。糖尿病群 (104 名) と非糖尿病群 (104 名) で基本情報を比較すると、糖尿病群で内服薬数が有意に多かった (表 1)。身体機能については、歩行速度に有意な群間差は認めなかったが、糖尿病群では体重あたりの握力が有意に低かった (P=0.03) (表 1)。BMI や SMI は糖尿病群が高値であった (P<0.01)。筋量低下該当者は糖尿病群では非糖尿病群に比べて割合が少なかったが (P<0.01)、筋力低下該当者は糖尿病群では非糖尿病群に比べて割合が有意に高かった (P<0.01) (図 1)。糖尿病群と非糖尿病群で、認知機能を比較した結果、記憶の遅延再生で有意に低値を示したが (p=0.04)、注意機能、遂行機能、情報処理の成績に有意な差異は認めなかった (表 2)。

3 軸加速度計による身体活動量を計測した 57 名について、糖尿病群 (27 名) と非糖尿病

群 (30名) で日歩数 (steps/日)、1日あたりの中強度 (3MTEs) 以上の身体活動時間 (分/日)、低強度 (1.5~2.9METs) の身体活動時間 (分/日)、座位 (sedentary time: 1.4METs 以下) 時間 (分/日) を比較した結果、すべての項目で有意な群間差は認めなかったが、糖尿病群で日歩数が増加の傾向を示した ($p=0.08$) (表 3)。

認知症が疑われる 114 名のうち糖尿病を有する者は 15 名 (13.2%) であった。Zarit 介護負担感尺度により介護負担感を調べると、糖尿病群では 6 名 (40%)、非糖尿病群 (99 名) では 32 名 (32.3%) がカットオフ値 (13 点) 以上であり、若干糖尿病群が介護負担を感じる割合が高かった。糖尿病の有無で行動心理症状 (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia; BPSD) の観察評価である認知症行動障害尺度 (Dementia Behavior Disturbance Scale; DBD13) 下位項目の出現率を調べた結果、不適切な服装 (糖尿病あり群 70%, なし群 31%)、昼間寝てばかりいる (糖尿病あり群 85%, なし群 65%) において糖尿病あり群の割合が大きかった。

表 1. 糖尿病あり群と糖尿病なし群における基本情報、筋量、握力、歩行速度の比較

	全体 (n = 208)	糖尿病あり (n = 104)	糖尿病なし (n = 104)	p^a
年齢, mean \pm SD (years)	74.6 \pm 6.6	74.5 \pm 6.2	74.6 \pm 6.9	0.875
女性, n (%)	120 (57.7)	56 (53.8)	64 (61.5)	0.262
服薬数, mean \pm SD (number/day)	3.8 \pm 3.1	5.1 \pm 3.1	2.5 \pm 2.5	<0.001**
多剤併用 (5薬以上), n (%)	67 (32.2)	50 (48.1)	17 (16.3)	<0.001**
教育歴, mean \pm SD (years)	11.1 \pm 2.2	11.2 \pm 2.3	11.1 \pm 2.0	0.801
GDS-15, mean \pm SD (point)	2.2 \pm 2.3	2.3 \pm 2.3	2.2 \pm 2.3	0.612
うつ傾向 (5点以上), n (%)	29 (13.9)	15 (14.4)	14 (13.5)	0.841
体格指数 (BMI), mean \pm SD (kg/m ²)	23.6 \pm 3.7	24.6 \pm 3.6	22.6 \pm 3.6	<0.001**
骨格筋指数 (ASMI), mean \pm SD (kg/m ²)	6.5 \pm 1.0	6.7 \pm 0.9	6.3 \pm 1.1	0.001**
握力, mean \pm SD (kg)	25.1 \pm 7.8	25.4 \pm 7.8	24.8 \pm 7.7	0.599
握力/体重, mean \pm SD (kg/kg)	0.4 \pm 0.1	0.4 \pm 0.1	0.5 \pm 0.1	0.030*
10m歩行時間, mean \pm SD (sec)	8.4 \pm 1.8	8.6 \pm 1.8	8.2 \pm 1.7	0.141

*: $p<0.05$, **: $p<0.01$

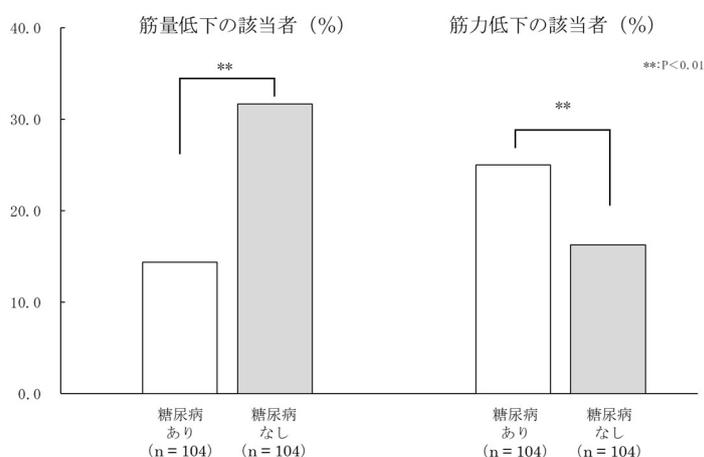


図 1. 糖尿病あり群と糖尿病なし群での筋力低下者および筋量低下者の割合

表 2. 糖尿病あり群と糖尿病なし群における認知機能の比較

	全体 (n = 208)	糖尿病あり (n = 104)	糖尿病なし (n = 104)	p^a
単語記憶(即時再認), mean ± SD (point)	7.3±1.5	7.2±1.4	7.4±1.6	0.345
単語記憶(遅延再生), mean ± SD (point)	4.1±2.1	3.8±2.1	4.4±2.2	0.039*
注意機能(達成時間), mean ± SD (sec)	25.4±18.0	26.1±22.0	24.7±12.9	0.575
遂行機能(達成時間), mean ± SD (sec)	55.4±47.3	56.0±47.6	54.9±47.3	0.869
情報処理, mean ± SD (point)	38.6±11.8	37.6±12.3	39.5±11.2	0.259
Mini-Cog, mean ± SD (point)	3.5±1.3	3.4±1.3	3.5±1.3	0.385

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

表 3. 糖尿病あり群と糖尿病なし群における身体活動指標の比較

	全体 (n = 57)	糖尿病あり (n = 27, 47.4%)	糖尿病なし (n = 30, 52.6%)	p^a
年齢, mean ± SD (years)	73.7±6.2	72.8±5.4	74.4±6.8	0.327
女性, n (%)	31 (54.4)	15 (55.6)	16 (55.3)	0.866
座位時間, mean ± SD (min/day)	303.7±106.4	288.5±118.0	317.4±94.6	0.310
低強度 (1.5~2.9METs), mean ± SD (min/day)	423.1±98.7	411.5±88.3	433.6±107.6	0.404
中強度 (3MTEs) 以上, mean ± SD (min/day)	45.2±28.3	44.5±27.4	45.8±29.6	0.861
歩数, mean ± SD (steps/day)	5143.5±2493.0	5756.1±2694.0	4592.2±2197.9	0.078

認知症予防を評価するための神経心理検査に関する研究

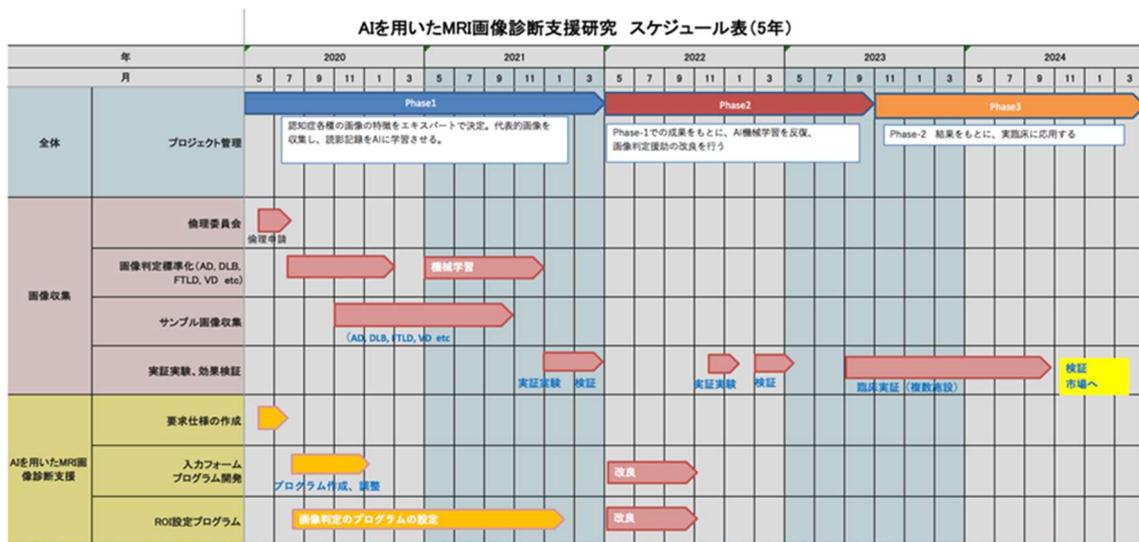
研修終了6か月後にこちらから郵送した調査票に、回答して返送した対象者は14名であり、回収率は70%であった。この14名を分析対象とした。14名の属性は、平均年齢は44.1±10.7歳、神経心理検査の経験年数は6.5±7.7年。

研修プログラム前後及び6か月後の3時点での各得点の変化では、「フィディリティ」得点は時期の主効果が有意であった ($F [1,13]=28.77, p < 0.001$)。効果量を算出したところ、 $\eta^2=0.69$ を示し大きな効果量が認められた。Bonferroniによる単純主効果検定を行ったところ、研修前と研修後及び研修前と6か月後の得点に有意差を認めた一方、研修後と6か月後の得点には有意差を認めなかった。

「高齢者臨床への関心」得点 ($F [1,13]=0.01, n.s.$)、「認知機能の理解」得点 ($F [1,13]=0.01, n.s.$)、「神経心理検査の理解」得点 ($F [1,13]=0.13, n.s.$)、「一つの検査の円滑な実施」得点 ($F [1,13]=0.09, n.s.$)、「検査の非侵襲的实施」得点 ($F [1,13]=0.09, n.s.$)、「複数の検査の円滑な実施」得点 ($F [1,13]=0.01, n.s.$) は、3時点の有意差はなかった。

人工知能 (AI) を用いた認知症の診断補助に関する研究

本年度は、学習すべき認知症疾患の区分、測定部位の議論を行い、疾患別の必要人数を検討した。倫理委員会に向け、課題を整理した。



D. 考察と結論

高齢者糖尿病に合併する MCI の病態に関する研究

高齢者糖尿病の認知障害の機序として、インスリン抵抗性や食後高血糖（血糖変動）の重要性が指摘されているが、糖尿病の薬物療法ではこれらの病態を顕著に改善することは容易ではない。適正な運動療法・栄養療法を含む非薬物療法の効果が期待される。これまで、糖尿病の運動療法・栄養療法の効果を多施設で前向きに検証した報告はわが国ではほとんどない。一方、認知症の視点からは、高齢者糖尿病における認知障害の抑制に、運動が重要であることを示す報告が数編あるが、効果については確定されていない。認知機能に有効な運動療法として、単に有酸素運動を行うのではなく、レジスタンス運動やバランス運動を含む運動を組み合わせること、また、認知課題と運動を同時に行う多重課題（コグニサイズを含む）に脳機能賦活効果が期待される。本研究は、高齢者糖尿病で、複合的運動プログラムに、栄養指導・社会参画を加えた多因子介入の認知障害の抑制効果を検証する世界でも初めての挑戦である。

- ① **Feasibility** : 研究開始当初から多くの課題に直面し、研究体制の整備に時間を要した。特に運動教室を行う指導スタッフや場所の確保が難しかった。様々な工夫により、多種職協働が可能な環境では、多因子介入は比較的スムーズに行いえることが示された。本研究では 154 名（目標の 84.6%）を登録し、多因子介入を遂行できている。
- ② 多因子介入の方法を確立し、実施マニュアルを作成し、MCI の啓発資料も整備した。これらの資料は、非糖尿病高齢者の認知症予防にも適応でき、日本版 FINGER 試験 (J-MINT) でも活用されている。
- ② サブ研究として神経心理検査の標準化の方法を検討した。個別の神経心理検査の手順の解説だけでなく、認知機能全般に関する知識を伝えることが重要であった。

今後の研究の進展について：解析可能な登録数を得たことから多因子介入を継続する。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の拡大のため、2020年3月より運動教室は中断している。感染予防対策、フィジカルディスタンスの確保を行い、多因子介入を再開する予定。

脳由来エクソソームを用いた認知症血液バイオマーカー開発

本研究では ExoQuick 法に代わる血漿全エクソソーム分離法として、ExoEasy 法（特殊樹脂カラム吸着法）と SEC 原理に基づく EVsecond カラム法および qEV カラム法を検討した。結果、SEC カラム法がより血漿夾雑蛋白の混入が少ない NDE 含有全血漿エクソソームの分離に適していることが明らかになった。2020 年度前期は、これら SEC 法で得られた全血漿エクソソームから抗蛋白 X 抗体に抗 IgG 抗体を結合した磁気ビーズ等を組み合わせた免疫沈降法で高純度な NDE を分離する方法を確立し、高純度の NDE 中の A β 42 とリン酸化タウ（pTau）等の病原性蛋白やインシュリンシグナル関連蛋白等の解析を進める計画である。

認知症予防に関する研究開発

もの忘れセンターの診療システムとオレンジレジストリ研究の研究基盤を活用して、認知症の発症リスク軽減を目指した臨床研究から得られたデータを解析し、2020 年度のエビデンス構築を目指したい。

オレンジタウン構想・街づくりに関する研究

認知症の当事者参加は、認知症に関わるアクションの企画立案・実施に際して欠かすことが出来ない。一方で当事者には少なからぬ負担を強いるものである。国の内外では単なるかけ声やアリの的な位置づけに堕しているケースも少なからずみられた。スコットランドでは、益のない参加招聘からいかに当事者を守るかという配慮も必要とされる。大府市とのオレンジタウン構想大府懇話会は成功裏に終わったが、その企画開催に際して、認知症の人に対する「客体」としての視線が関係者の間にみられる。行政・医療・介護・福祉系が集う場において、このような傾向が見られることは残念であり、いかに実りある地域づくりに繋げていけるか、分析が必要である。

高齢者糖尿病に合併する MCI の病態に関する研究

DM を伴う認知症の背景病理や病態は多様で、臨床的に AD と診断されても約半数はアミロイド陰性で AD 病理は否定的となった。これは、対象に possible 例が多く含まれていたことと、背景に DM が関与しているためと推測された。タウオパチー群、非アミロイド/非タウ神経細胞障害型は共に、糖尿病との関連が推測されたが、特に前者は、我々が提唱してきた糖尿病性認知症（Diabetes-related Dementia）の臨床像と一致していた。したがって、臨床的に診断されている AD 患者の中には糖尿病性認知症が存在していることが改めて確認することができた。その背景病理として、多くはタウオパチーが、一部アミロイドやタウを介さない神経細胞障害が関与しているものと推察された。特に血糖プロファイルから、食後高血糖、血糖の日内変動、低血糖はタウオパチーと、持続的な高血糖状態は非アミロイド/非タウ神経細胞障害と関連していることが示唆された。糖尿病を合併する認知

症に対する適切な治療やケアを考える上で、ADとは異なる背景病理からなる本症の存在を認識する必要がある。

1 型糖尿病の認知障害の機序

1 型糖尿病患者の認知機能に関して、20-40 歳の若年者ではメタアナリシスで非糖尿病患者に比し、mental speed や mental flexibility などの一部で有意に低下(0.3~0.7SD)していることが報告されている(Brands AM et al. Diabetes Care 2005)。平均年齢 60 歳の 1 型糖尿病患者 40 例の集団においても正常コントロールに比し、information processing test (TMT-A, Symbol Digit Substitution)のみ軽度低下を認めることが示されているが

(Augustina M.A et al. Diabetes 2006)、実際に認知機能が低下しはじめる 65 歳以上の高齢者ではこれまでに明らかでない。本研究では 65 歳以上の 1 型糖尿病 35 例と年齢・性別をマッチさせた 2 型糖尿病患者 27 例に神経心理学的検査を施行した。

全般的な認知機能に関し、1 型糖尿病では 2 型糖尿病に比し、MMSE で高得点傾向、MoCA で有意に高得点であった。下位項目でみると、MoCA の 5 単語の遅延再生が 1 型糖尿病で有意に高得点で優れており、言語的記憶に関し 1 型糖尿病で 2 型糖尿病に比し保たれる可能性があるが、WMS-R の遅延再生では両群間で有意差を認めなかった。Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative(ADNI)による WMS-R による教育年齢を加味した early MCI の診断基準をみたす例は 1 型で 10 例 28.6%、2 型で 9 例 33.3%、後期 MCI は 1 型で 8 例 22.9%、2 型で 29.6%で 2 型で多い割合ではあるが有意差は認めていない。1 型糖尿病での言語的記憶に関して 2 型糖尿病に比し、わずかに優れる可能性はあるが、残りの 2 型糖尿病 8 症例の検査を追加し再度検討を要する。

視覚的記憶に関し、Rey Osterrieth の複雑模写では、直後再生、遅延再生で本邦の標準集団、2 型糖尿病に比し、1 型糖尿病では平均得点は低いものの、有意差を認めず、1 型糖尿病での視覚的な記憶は有意な低下は認めないと考えられた。

遂行機能に関して、FAB では明らかな前頭葉機能低下を認めたのは 1 型 2 例 5.7%、2 型 2 例 7.4%と少数で、両群に有意差は認めなかった。TMT では TMT-A・B において、1 型糖尿病では 2 型糖尿病に比し、作業完了に要する時間の有意な延長を認め、1 型糖尿病患者での注意の持続性や、選択性、視覚・運動の協調性、情報処理能力の低下等を有する可能性が推察された。Stroop テストも同様に注意や情報処理能力を要する遂行機能検査ではあるが、Part1,2,3 とともに読み時間に有意な差はなかった。1 型糖尿病では有意差はないものの、平均誤答数が多く、1 型糖尿病の注意力低下に矛盾しない傾向を認めた。より実践的な遂行機能検査である BADS において、行為計画のプロフィール得点でも 1 型糖尿病で低得点傾向であった。また、WAIS-III の符号検査・数唱ともに 1 型・2 型とも低得点者はわずかで、両群間に有意な差は認めなかった。1 型糖尿病では数唱において、2 型に比し、順唱の達成桁数が有意に多かったが、逆唱では有意差は認めず、優れた聴覚的短期記憶を有するが、注意やワーキングメモリは同等であることが明らかとなった。以上より、明らかな認知症のない 1 型糖尿病患において、若年者の既報(記憶・学習は保たれるが、一部の遂行機能の軽

度低下)と同様の傾向を認めた。

2型糖尿病との比較では、言語的記憶・記憶容量に関しては2型糖尿病に比し、1型でわずかに優勢である可能性があるが、注意や作業記憶・作業スピードについては2型糖尿病と同等、もしくは一部では有意に2型糖尿病より低下しており、今後、残りの2型糖尿病患者の神経心理学的検査を追加し確定する必要がある。これまでの知見では2型糖尿病の認知・遂行機能が非糖尿病患者に比し低下していることを考慮すると、1型糖尿病の認知・遂行機能も低下している可能性があり、1型糖尿病患者の認知・遂行機能をより詳細に評価するために、2020年度は非糖尿病患者のコントロールを設定し神経心理学的検査を施行する予定である。さらに、採取した血漿にて末梢血神経細胞由来エクソソーム解析(エクソソーム中A β 42、総タウ蛋白質、リン酸化タウ蛋白質、総IRS-1・IRS-2、リン酸化IRS-1・リン酸化IRS-2を測定)や、頭部MRI結果の白質脳症・脳萎縮の解析を行い、各種検査所見との関連を明らかにしていく。

早期認知症の人(early stage of dementia)の心理社会的側面に重点化した効果的な介入および評価手法の開発研究

早期認知症の人と家族共に、過去の当事者の習慣や生き様に対する否定的な感情の生起率が高かった結果から、現在の状況を否定的に捉えていることに対するコーピングの表れと考えられた。また、DBDスケールの下位項目『同じことを何度も聞く』と早期認知症・家族の語りのカテゴリー生起率の関係性の分析結果では、「同じことを何度も聞く」という行動・心理症状の出現頻度が高い人ほど、ソーシャルエピソードといった社会と自己の関係性を語る傾向を示した。この結果は、認知症に伴う症状や機能低下を有する人が、社会的欲求や承認欲求を言語化しているとも言い換えることができる。

「同じことを何度も聞く」という行動・心理症状の背景について、認知症介護における既存の質的研究やノンフィクション書籍では、記憶力低下という器質性障害だけではなく、「忘れたという事実を認めたくないための取り繕い行動」「本人なりの精一杯の自尊感情維持のための行動」等、**person centered care**の理念に基づく「ケア側の推測の域」を出さない考察が記されている。本研究ではネガティブイメージを有する言葉で表現される認知症当事者の行動の裏にある心理社会的ニーズの存在をデータで示した。「ケア側の推測の域を出ない考察」があながち間違いではないことを示したと言える。

糖尿病と認知症予防

低栄養、身体活動低下、および糖尿病患者におけるサルコペニアが大脳白質の統合性異常に関与することが示された。前視床放線や上縦束のような前頭葉に投射する白質線維の障害は実行機能と歩行速度低下の両者と関連している(Poole VN, et al., 2018)。また、脳梁膝部におけるDTI異常が高齢者の歩行速度低下と関連したと報告されている(de Laat KF et al., 2011)。糖尿病患者におけるDTI異常とサルコペニアとの関連を検討した研究は本研究が初めてである。

前視床放線は遂行機能と歩行機能の両者にかかわる。前視床放線におけるDTI異常が遂行

機能障害と歩行機能障害を介して、筋肉の量や機能に影響を与えている可能性も考えられる。今後、糖尿病群での症例を増やしてさらなる詳細な検討が必要である。また、食物摂取頻度調査票（FFQ）による栄養成分と脳白質統合性異常との関連も今後検討する。

インクレチンシグナル活性化と認知症発症抑制に関する臨床基礎研究

高齢2型糖尿病では、高い頻度で認知機能が低下しており、血糖コントロールの悪化に繋がる可能性が考えられた。アルツハイマー型・血管性・糖尿病性のタイプでは、インスリンなどの指導法を変えて行い、血糖コントロールが持続できるかどうかを検討している。GIP受容体欠損マウスでは、認知機能がよくなる方向であり、カロリー制限マウスと類似していることを示した。この作用は中枢性と考えられるが、DPP-4阻害薬での改善とどのように関連すればいいかが重要であると考えられた。

糖尿病と認知機能低下予防および糖尿病合併のケアに関する研究

糖尿病を有する高齢者では、認知症の発症リスクが高く、フレイルによる要介護の発生リスクを増大させる。一方で、糖尿病に罹患した高齢者では肥満傾向であり、体格を示すBMIは高い（Gray N, et al. 2015）。しかし、糖尿病を有する施設入所高齢者では、筋量減少や筋力低下を示すサルコペニアを有する割合が増大することが報告されている（Velázquez-Alva MC, et al. 2019）。また、糖尿病にサルコペニアを合併する高齢者では、将来の死亡リスクが増大することが指摘されている（Beretta MV, et al. 2020）。

本研究の対象は、招聘型の健診に参加した者で自立度の高いことが推察され、年齢と性別を統制して比較した結果、糖尿病群では非糖尿病群に比べてBMIは高く、骨格筋量も多く、筋量低下に該当する割合も有意に低かった。しかし、糖尿病群では筋力低下が疑われ、筋量は維持されているものの、発揮できる筋力が低下していることが示唆された。高齢期における筋力低下は、筋量低下よりも将来の死亡リスクやADLの低下に影響を及ぼす危険が高いことが報告されており（Newman AB, et al. 2006）、糖尿病を有する高齢者で筋力低下を併発することは、さらに将来の有害事象のリスクを高めることが推察される。

また、高齢者糖尿病は、認知機能低下および認知症発症の危険因子となり得ることが示されており（Livingston G, et al. 2017）、糖尿病における認知症に至らない認知機能障害では、遂行機能、情報処理能力、注意力といった領域の障害が生じやすい。本研究では、記憶機能において糖尿病群で低下を認め、高齢期における糖尿病は認知機能に影響を及ぼし得る要因と考えられる。しかし、本研究では自己申告による糖尿病罹患の有無による群分けしており、血糖コントロールの影響などを考慮することができていない。本研究では2019年に垂水研究2019を継続して実施しており、40歳以上の市民1024名のデータを取得している。687名が65歳以上の高齢者であり、血液検査のデータとしてHbA1cを分析しており、自己申告による糖尿病罹患の有無に加えて、HbA1cによる血糖コントロールの状態を考慮した糖尿病と認知機能、身体機能との関連を検証していく予定である。

認知症に重度な糖尿病が合併すると、不適切な服装、昼間寝てばかりいるといった行動の異常が出現する可能性も示唆され、在宅での行動心理症状での支援の側面からも介護負

担の増大につながることを懸念される。糖尿病を合併した認知症患者の家族介護の実態やケアの在り方について調査を継続していく。

認知症予防を評価するための神経心理検査に関する研究

本研究の目的は、神経心理検査に求められる認知機能やコミュニケーションについての検査者の理解を促す神経心理検査研修プログラムを作成し、その有用性を検討することである。主要評価項目とした神経心理検査のフィディリティは、時期の主効果が有意であった。研修前と比べ研修後と6か月後では、フィディリティ得点が有意に向上していた。また、研修後と6か月後のフィディリティ得点には有意差を認めなかった。このことは、本研修プログラムによって対象者の神経心理検査フィディリティが高まり、それが半年間維持していたことを示唆している。また、効果量も大きかったことより、本研修プログラムは、検査者にとって神経心理検査の習得に有用である可能性が示唆された。

神経心理検査は、記憶や注意、遂行機能など様々な認知機能を対象とするため、検査構造が複雑なものが多い。神経心理検査で対象とする認知機能を、検査者があらかじめ理解することによって、神経心理検査の習得が促されやすくなる可能性があることが示された。高齢者では、様々な生理的衰えが神経心理検査の成績に影響し、検査成績が実際よりも低くなったり、誤った結論が出たりしやすい(Lezak, 1995)。また、神経心理検査は、認知症を患った被検者を対象とすることが多い。認知症では病初期において、今までできていたことができなくなるため自尊心が傷つく機会が増える。加えて、認知症の病初期ではうつ病を合併することも多い。したがって、神経心理検査を実施する際に、検査者は高齢者の生理的衰えを考慮して彼らの認知機能を十分に引き出すためのコミュニケーションスキルと、被検者を不快にさせないようなコミュニケーションスキルが求められる。本研修プログラムでは、被検者を不快にせず、加齢による生理的衰えに配慮したコミュニケーションとして5つのスキルに絞って解説した。身につけるスキルの数が多く難易度が高いと、習得に向けた動機づけが下がりやすい。今回研修で提示したコミュニケーションスキルは、対象者にとって習得するのに適切なレベルだったと思われる。

副次評価項目とした神経心理検査に関する自己効力感は、いずれの質問でも時期の主効果を認めなかった。つまり、研修前と研修後および6か月後で自己効力感得点に有意差を認めなかった。自己効力感とは、“自分はその行動をうまく行うことができる”という自信の程度を表し、行動変容に最も強く関連する要因であることが明らかにされている。

Bandura(1997)は、自己効力感を高める情報源として、成功体験と代理経験を重視している。代理経験とは、自分と同じ立場にある者が、当該行動を実行するのを見聞きすることをいう。今回の調査対象者は、いずれも研究協力機関において一人で神経心理検査を行っており、他者から検査の成功に対するフィードバックを受けたり、他者が神経心理検査を実施しているのを見聞きする機会がなかった。すなわち、Banduraのいう自己効力感を高める情報源が十分得られない環境にいた。このことが、神経心理検査に関する自己効力感を高めなかった可能性が考えられる。

人工知能（AI）を用いた認知症の診断補助に関する研究

MRI 画像の個人情報管理のため、AI 学習は、病院で行う必要がある。教師画像による判定と、機械学習は別概念であり、並行して行う必要がある。

E. 健康危険情報

高齢者糖尿病に合併する MCI の病態に関する研究

2020 年 3 月までに有害事象が 14 件報告されたが、運動教室と直接関連する骨折・転倒例はなかった（報告済み）

脳由来エクソソームを用いた認知症血液バイオマーカー開発

なし

認知症予防に関する研究開発

なし

オレンジタウン構想・街づくりに関する研究

なし

高齢者糖尿病に合併する MCI の病態に関する研究

なし

1 型糖尿病の認知障害の機序

なし

早期認知症の人(early stage of dementia)の心理社会的側面に重点化した効果的な介入および評価手法の開発研究

なし

糖尿病と認知症予防

なし

インクレチンシグナル活性化と認知症発症抑制に関する臨床基礎研究

なし

糖尿病と認知機能低下予防および糖尿病合併のケアに関する研究

なし

認知症予防を評価するための神経心理検査に関する研究

なし

人工知能（AI）を用いた認知症の診断補助に関する研究

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujisawa C, Umegaki H, Nakashima H, Kuzuya M, Toba K, Sakurai T: Complaint of poor night sleep Is correlated with physical function Impairment in mild Alzheimer's disease patients. *Geriatr Gerontol Int.* 19(2):171-172, 2019.
- 2) Saji N, Niida S, Murotani K, Hisada T, Tsuduki T, Sugimoto T, Kimura A, Toba K, Sakurai T: Analysis of the relationship between the gut microbiome and dementia: a cross-sectional study conducted in Japan. *Sci Rep.* 9(1):1008, 2019. doi: 10.1038/s41598-018-38218-7.
- 3) Saji N, Hisada T, Tsuduki T, Niida S, Toba K, Sakurai T: Proportional changes in the gut microbiome: a risk factor for cardiovascular disease and dementia? *Hypertens Res.* 42(7):1090-1091, 2019. doi: 10.1038/s41440-019-0218-6.
- 4) Shigemizu D, Akiyama S, Asanomi Y, Boroevich KA, Sharma A, Tsunoda T, Matsukuma K, Ichikawa M, Takizawa S, Sakurai T, Ozaki K, Niida S: Risk prediction models for dementia constructed by supervised principal component analysis using miRNA expression data. *Commun Biol.* 2019 Feb 25;2:77. doi: 10.1038/s42003-019-0324-7. eCollection 2019.
- 5) Ogama N, Sakurai T, Kawashima S, Tanikawa T, Tokuda H, Satake S, Miura H, Kokubo M, Shimizu A, Niida S, Toba K, Umegaki H, Kuzuya M: Association of Glucose Fluctuations with Sarcopenia in Older Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Med.* 2019 Mar 6;8(3). pii: E319. doi: 10.3390/jcm8030319.
- 6) Sonoda T, Matsuzaki J, Yamamoto Y, Sakurai T, Aoki Y, Takizawa S, Niida S, Ochiya T: Serum miRNA-based risk predication for stroke. *Stroke.* 2019 Jun;50(6):1510-1518. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023648.
- 7) Sugimoto T, Ono R, Kimura A, Saji N, Niida S, Toba K, Sakurai T: Impact of glycemic control on daily living activities over 1-year follow-up in memory clinic patients with diabetes *J Am Med Dir Assoc.* 2019 Jun;20(6):792-794. doi: 10.1016/j.jamda.2019.03.008.
- 8) Kawashima K, Hirashiki K, Nomoto K, Kokubo M, Shimizu A, Sakurai T, Washimi Y, Arai H, Toba K, Murohara T: Peak work rate during exercise could detect frailty status in elderly patients with stable heart failure. *Int Heart J.* 60(6):1366-1372, 2019. doi: 10.1536/ihj.19-120. [Epub ahead of print]
- 9) Ishihara M, Saito T, Sakurai T, Osawa A Ueda I, Kamiya M, Arai H: Development of the Positive Photo Appreciation for Dementia program for people with mild cognitive impairment and early - stage Alzheimer's disease: A feasibility study. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2019;19:1064-1066.

- 10) Kimura A, Sugimoto T, Kitamori K, Saji N, Niida S, Toba K, Sakurai T: Malnutrition is associated with behavioral and psychiatric symptoms of dementia in older Women with mild cognitive impairment and early-stage Alzheimer' s disease. *Nutrients*, 2019 Aug 20;11(8). pii: E1951. doi: 10.3390/nu11081951.
- 11) Sugimoto T, Ono R, Kimura A, Saji N, Niida S, Toba K, Sakurai T: Cross-sectional association between cognitive frailty and white matter hyperintensity among memory clinic patients. *J Alzheimers Dis*. 2019;72(2):605-612. doi: 10.3233/JAD-190622.
- 12) Kawaharada R, Sugimoto T, Matsuda N, Tsuboi Y, Sakurai T, Ono R: Impact of loss of independence in basic activities of daily living on caregiver burden in patients with Alzheimer' s disease: a retrospective cohort study. *Geriatr Gerontol Int*. 2019 Oct 22. doi: 10.1111/ggi.13803.
- 13) Shigemizu D, Akiyama S, Asanomi Y, Boroevich KA, Sharma A, Tsunoda T, Matsukuma K, Ichikawa M, Sudo H, Takizawa S, Sakurai T, Ozaki K, Ochiya T, Niida S: A comparison of machine learning classifiers for dementia with Lewy bodies using miRNA expression data. *BMC Medical Genomics* volume 12, Article number: 150, 2019 Oct 30;12(1):150. doi: 10.1186/s12920-019-0607-3
- 14) Omura T, Tamura Y, Yamaoka T, Yoshimura Y, Sakurai T, Umegaki H, Kamada C, Iimuro S, Ohashi Y, Ito H, Araki A; the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Research Group: Assessing the association between optimal energy intake and all-cause mortality in older patients with diabetes mellitus using the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int*. 2020 Jan : 20 (1) 59-65. doi :10.1111/ggi.13820. Epub 2019 Dec 10.
- 15) Takeda S, Banno Y, Sugimoto T, Fujii F, Kimura A, Sakurai T: The Usefulness of a Training Program on Neuropsychological Tests in Promoting the Understanding of Cognitive Functions and Communication. *Yonago Acta Medica* 2019 Oct 25;62(4):278-284. doi: 10.33160/yam.2019.11.003. eCollection 2019
- 16) Saji N, Murotani K, Hisada T, Tsuduki T, Sugimoto T, Kimura A, Niida S, Toba K, Sakurai T: The relationship between the gut microbiome and mild cognitive impairment in patients without dementia: a cross-sectional study conducted in Japan. *Sci Rep*. 2019 Dec 18;9(1):19227. doi: 10.1038/s41598-019-55851-y.
- 17) Kawaharada R, Sugimoto T, Matsuda N, Tsuboi Y, Sakurai T, Ono R: Delving into the caregiver burden associated basic activity of daily living disability among caregivers of patients with mild to moderate Alzheimer' s disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2020 Mar;20(3):263-265. doi: 10.1111/ggi.13862.

- 18) Kim W, Tokuda H, Kawabata T, Fujita K, Sakai G, Nakashima D, Tachi J, Kuroyanagi G, Matsushima-Nishiwaki R, Tanabe K, Otsuka T, Iida H, Kozawa O: Enhancement by HSP90 inhibitor of PGD₂-stimulated HSP27 induction in osteoblasts: suppression of SAPK/JNK and p38 MAP kinase. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2019;1;143:106327. doi: 10.1016/j.prostaglandins. 2019. 03. 002.
- 19) Fujita K, Otsuka T, Kawabata T, Sakai G, Kim W, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Tokuda H: Wnt3a downregulates thyroid hormone-induced osteocalcin expression in osteoblasts. *Exp. Ther. Med.* 2019; 18:1921-1927.
- 20) Kawabata T, Tokuda H, Fujita K, Matsushima-Nishiwaki R, Sakai G, Tachi J, Hioki T, Kim W, Iida H, Otsuka T, Kozawa O. HSP90 inhibitors diminish PDGF-BB-induced migration of osteoblasts via suppression of p44/p42 MAP kinase. *Biomed. Res.* 2019; 40: 169-178.
- 21) Kito Y, Iida M, Tanabe K, Onuma T, Tsujimoto M, Nagase K, Tokuda H, Iwama T, Kozawa O, Iida H. Smoking cessation affects human platelet activation induced by collagen. *Exp Ther. Med.* 2019;18:3809-3816.
- 22) Tokuda H, Kusunose M, Senda K, Kojima K, Onuma T, Kojima A, Mizutani D, Enomoto Y, Iwama T, Iida H, Kozawa O. The release of phosphorylated-HSP27 from activated platelets of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients. *Respir. Investig.* 2020; 58: 117-127.
- 23) Mizutani D, Onuma T, Tanabe K, Kojima A, Uematsu K, Nakashima D, Doi T, Enomoto Y, Matsushima-Nishiwaki R, Tokuda H, Ogura S, Iida H, Kozawa O, Iwama T. Olive polyphenol reduces the collagen-elicited release of phosphorylated HSP27 from human platelets. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2020; 84: 536-543.
- 24) Kawabata T, Tokuda H, Kuroyanagi G, Fujita K, Sakai G, Kim W, Matsushima-Nishiwaki R, Iida H, Yata K, Wang S, Mizoguchi A, Otsuka T, Kozawa O. Incretin accelerates platelet-derived growth factor-BB-induced osteoblast migration via protein kinase A: The upregulation of p38 MAP kinase. *Sci Rep.* 2020 11;10:2341. doi: 10.1038/s41598-020-59392-7.
- 25) 櫻井 孝：認知症概要 認知症の人への歯科診療治療ガイドライン 編集：一般社団法人 日本老年歯科医学会 医歯薬出版株式会社 P7-13 2019年6月10日発行
- 26) 櫻井 孝：認知症のアセスメント 認知症の人への歯科診療治療ガイドライン 編集：一般社団法人 日本老年歯科医学会 医歯薬出版株式会社 P29-31 2019年6月10日発行
- 27) 櫻井 孝：動脈硬化診療のすべて「血管性認知症」日本医師会雑誌 148 (2): 289-291, 2019 2019年10月15日発行

- 28) 櫻井 孝：認知症の診断 臨床的視点から 平成 30 年度長寿科学振興財団業績集「認知症の予防とケア」69-80, 2019 (発刊日_平成 31 年 3 月)
- 29) 櫻井 孝：日本人の食事栄養摂取基準 (2020 年版) 「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書 令和 2 年 1 月 厚生労働省
- 30) Inoue H, Matsushige T, Ichiyama T, Okuno A, Takikawa O, Tomonaga S, Anlar B, Yüksel D, Otsuka Y, Kohno F, Hoshide M, Ohga S, Hasegawa S. Elevated quinolinic acid levels in cerebrospinal fluid in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neuroimmunol.* 18:3391, 2019.
- 31) Saji N, Murotani K, Hisada T, Tsuduki T, Sugimoto T, Kimura A, Niida S, Toba K, Sakurai T. The relationship between the gut microbiome and mild cognitive impairment in patients without dementia: a cross-sectional study conducted in Japan. *Sci Rep.* 2019 Dec 18;9(1):19227. doi:10.1038/s41598-019-55851-y.
- 32) Saji N, Hisada T, Tsuduki T, Niida S, Toba K, Sakurai T. Proportional changes in the gut microbiome: a risk factor for cardiovascular disease and dementia? *Hypertens Res.* 2019 Jul;42(7):1090-1091. doi: 10.1038/s41440-019-0218-6.
- 33) 佐治直樹. 高齢者における認知機能低下. 特集/記憶障害のリハビリテーション診療-私のアプローチ-. *MB Med Reha No.* 246:27-31, 2020.
- 34) 佐治直樹. 腸内細菌と認知機能. *BRAIN and NERVE-神経研究の進歩.* 72 (3): 241-250, 2020.
- 35) 佐治直樹. 腸内細菌と認知機能. *イルシー (ILSI JAPAN機関誌).* 141: 3-11, 2020.
- 36) 佐治直樹. 第1章栄養療法の基本 3腸管の役割. *脳卒中の栄養療法.* p38-44. 2020. 分担執筆. 羊土社. 2020/02/21.
- 37) 佐治直樹. 耳鼻咽喉科としての認知症への対応 認知症医療における耳鼻咽喉科診療の意義と展望. *日本耳鼻咽喉科学会会報*122: 1214-1220, 2019.
- 38) 佐治直樹. 診断・特集: 動脈ステイッフネスと認知症. *最新医学.* 大阪. 74巻6号. p58-65. 最新医学社. 2019/6/10.
- 39) 佐治直樹. 第3章1. 脳血管障害とCAVI . CAVIから眺める血管機能学. p60-63. 特定非営利活動法人日本血管健康増進協会. 2019. 5. 20.
- 40) 佐治直樹. 高齢者における抗血栓・抗凝固療法. 5. 心房細動と認知症.-抗凝固薬の使い方と展望- *Geriatric Medicine.* 57(2): 129-133, 2019.
- 41) Hanyu H. Diabetes-related dementia. *Diabetes mellitus. A risk factor for Alzheimer' s disease.* *Adv Exp Med Biol* 2019;1128:147-160.

- 42) Takenoshita N, Shimizu S, Kanetaka H, Sakurai H, Suzuki R, Miwa T, Odawara M, Ishii K, Shimada H, Higuchi M, Suhara T, Hanyu H. Classification of clinically diagnosed Alzheimer disease associated with diabetes based on amyloid and tau PET results. *J Alzheimers Dis* 2019;71:261-271.
- 43) Ogawa Y, Shimizu S, Takenoshita N, Kaneko Y, Sato T, Hanyu H. Ambulatory glucose profile in diabetes-related dementia. *Geriatr Gerontol Int* 2019; 19:282-286.
- 44) Takenoshita N, Shimizu S, Fukasawa R, Sato T, Kanetaka H, Sakurai H, Ishii K, Hanyu H. Amyloid burden in diabetes-related dementia. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;19:1066-1068.
- 45) 羽生春夫. 糖尿病。認知症の予防とケア。柳澤信夫、鈴木隆雄、櫻井孝 監修 長寿科学振興財団 2019, p119-126.
- 46) 羽生春夫. 糖尿病と認知症予防、進行抑制。 *Medical Science Digest* 2019; 45: 64-66.
- 47) 羽生春夫. 糖尿病と認知症—その「危険な関係」を知る—。 *月間糖尿病* 2019; 11:5
- 48) 竹野下尚仁、羽生春夫. 糖尿病性認知症の臨床と病態。 *月間糖尿病* 2019;11:62-69.
- 49) 羽生春夫. 糖尿病と認知症。 *日内会誌* 2019;108:1747-1753.
- 50) 羽生春夫. もの忘れ外来における認知症と糖尿病。 *老年精神医誌* 2019;30:1006-1013.
- 51) 清家 理, 竹内さやか, 鳥羽研二, 櫻井 孝 他. 軽度認知障害および早期認知症をもつ人への心理的アプローチによる当事者・家族介護者相互効果検証研究. *長寿科学の最前線* vol16. 43-51. 2019.
- 52) 清家 理. つながりの可能性：誰もが誰かをケアしている. 第一生命経済研究所(編) 『人生100年時代の「幸せ戦略」』. 東洋経済新報社. p133 - p136. 2019
- 53) 清家 理, 櫻井 孝. 認知症の家族教室. *治療101*(10). 1179-1183. 南山堂. 2019.
- 54) 竹内さやか, 萩原淳子, 猪口里恵子, 清家 理, 遠藤英俊. パーソン・センタード・ケア. *治療101*(10). 1208-1212. 南山堂. 2019.
- 55) 清家 理 (分担執筆). 第5章 地域で支える取り組み・連携 - 治し・支える医療にむけて-. 荒井秀典 他監修. *生活習慣病と健康長寿・フレイル対策*. 先端医学社. (印刷中)
- 56) Aya Seike. Self-awareness. In Srikanta Patnaik (Eds.) *Self-management*. London, UK: SPNINGER NATURE. (印刷中)
- 57) Aya Seike. Sayaka Takeuchi. Teamwork skills. In Srikanta Patnaik (Eds.) *Self-management*. London, UK: SPNINGER NATURE. (印刷中)

- 58) A.Seike, C.Sumigaki, S.Takeuchi. J.Hagihara, N.Mizuno, C.Becker, K.Toba, T.Sakurai. Effectiveness of Group-based Education for Informal Caregivers of People with Dementia in Japan: a randomized controlled study. *Geriatric and Gerontology International*.2020. (提出中)
- 59) Horikawa C, Kamada C, Tanaka S, Tanaka S, Araki A, Ito H, Matsunaga S, Fujihara K, Yoshimura Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Sone H; Japan Diabetes Complications Study Group. Meat intake and incidence of cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes: analysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). *Eur J Nutr* 2019;58:281-290.
- 60) Toba A, Ishikawa J, Suzuki A, Tamura Y, Araki A, Harada K. Orthostatic blood pressure rise is associated with frailty in elderly patients. *Geriatr Gerontol Int* 2019 Jun;19(6):525-529.
- 61) Horikawa C, Aida R, Kamada C, Fujihara K, Tanaka S, Tanaka S, Araki A, Yoshimura Y, Moriya T, Akanuma Y, Sone H, Japan Diabetes Complications Study Group. Vitamin B6 intake and incidence of diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes: analysis of data from the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). *Eur J Nutr* 2019; May 31. doi: 10.1007/s00394-019-02014-4.
- 62) Hatano Y, Araki A, Matsumoto M, Ishibashi S. Low hemoglobin A1c and low body mass index are associated with dementia and activities of daily living disability among Japanese nursing home residents with diabetes. *Geriatr Gerontol Int*. 2019 Sep;19(9):854-860.
- 63) Omura T, Tamura Y, Yamaoka T, Yoshimura Y, Sakurai T, Umegaki H, Kamada C, Iimuro S, Ohashi Y, Ito H, Araki A; Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Research Group. Assessing the association between optimal energy intake and all-cause mortality in older patients with diabetes mellitus using the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int*. 2020 Jan;20(1):59-65.
- 64) Sugimoto K, Rakugi H, Kojima T, Ishii S, Akishita M, Tamura Y, Araki A, Kozaki K, Senda K, Fukuoka H, Satake S, Arai H. Chapter 4 Frailty and specific diseases. *Geriatr Gerontol Int* 2020 Feb;20 Suppl 1:25-37.
- 65) Oba K, Chiba Y, Matsuda Y, Kumakawa T, Aoyama R, Akahoshi M, Hashimoto S, Tachibana A, Toyoshima K, Kodera R, Toyoshima K, Tamura Y, Nagata T, Yamazaki Y, Sasano

- H, Araki A. Primary Aldosteronism Associated with Multiple Adrenocortical Micronodules in a Patient with Renal Cell Carcinoma. *Case Reports in Endocrinology* Volume 2020, Article ID 2808101, 6 pages.
- 66) Omura T, Araki A, Shigemoto K, Toba K. Geriatric practice during and after the COVID-19 pandemic. *Geriatr Gerontol Int.* 2020 May 19. doi:10.1111/ggi.13958. Epub ahead of print. PMID: 32428997.
- 67) Makizako H. Frailty and sarcopenia as a geriatric syndrome in community-dwelling older adults. *Int J Environ Res Public Health*; 16(20). pii: E4013. 2019.
- 68) Kume Y, Takahashi T, Itakura Y, Lee S, Makizako H, Ono T, Shimada H, Ota H. Characteristics of mild cognitive impairment in northern Japanese community-dwellers from the ORANGE registry. *J Clin Med*, 8(11). pii: E1937, 2019.
- 69) 牧迫飛雄馬. 加齢に伴う運動器の変化に対する理学療法の重要性. *理学療法*36(9), 845-854, 2019.
- 70) The Effectiveness of Training Programs on the Fidelity of Neuropsychological Tests. Shinya Takeda, Yuka Banno, Taiki Sugimoto, Fumi Fujii, Ai Kimura, Takashi Sakurai. *Yonago Acta Medica* 2019;62(4):278-284.
- 71) Saji N, Murotani K, Hisada T, Tsuduki T, Sugimoto T, Kimura A, Niida S, Toba K, Sakurai T. The relationship between the gut microbiome and mild cognitive impairment in patients without dementia: a cross-sectional study conducted in Japan. *Sci Rep.* 2019 Dec 18;9(1)
- 72) Sugimoto T, Ono R, Kimura A, Saji N, Niida S, Toba K, Sakurai T. Cross-Sectional Association Between Cognitive Frailty and White Matter Hyperintensity Among Memory Clinic Patients. *J Alzheimers Dis.* 2019;72(2):605-612
- 73) Kimura A, Sugimoto T, Kitamori K, Saji N, Niida S, Toba K, Sakurai T. Malnutrition is Associated with Behavioral and Psychiatric Symptoms of Dementia in Older Women with Mild Cognitive Impairment and Early-Stage Alzheimer's Disease. *Nutrients.* 2019 Aug 20;11(8).
- 74) Ohshima H, Takeuchi S, Miyake A, Fujisaki A, Okubo N, Mimura E, Hisada M, Mizuno N, Iguchi R, Sakurai T, Toba K. Clinical classification of fall risk using visually obtained information at a memory clinic. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* 2019;56(2):164-170.

2. 学会発表

- 1) 櫻井 孝 認知症と正しく向き合うために—予防と治療の進歩— 第30回日本医学会総会2019 中部 (2019.4.27~29.名古屋)
- 2) Takashi Sakurai: Prevention of cognitive decline in older adults with diabetes mellitus. 第62回日本糖尿病学会 (2019.5.25~5.25.仙台) Symposium 23: Perspective of diabetes from aging science
- 3) 櫻井 孝 認知症リスク因子の管理と予防への取り組み第61回日本老年医学会学術総会 (2019.6.6~8.仙台) ジョイントシンポジウム
- 4) 藤沢知里、梅垣宏行、小宮仁、中島宏貴、山田洋介、渡邊一久、柳川まどか、葛谷雅文、山森有夏、櫻井 孝 もの忘れ外来患者における低ナトリウム血症と歩行障害 第61回日本老年医学会学術総会 (2019.6.6~8.仙台)
- 5) 木村藍、杉本大貴、佐治直樹、新飯田俊平、山森有夏、櫻井 孝 軽度認知障害及び認知症患者の栄養状態に関する検討 第61回日本老年医学会学術総会 (2019.6.6~8.仙台)
- 6) 杉本大貴、小野玲、木村藍、佐治直樹、新飯田俊平、山森有夏、櫻井孝 軽度認知障害における配偶者との死別とADL及び認知機能低下との関連性 第61回日本老年医学会学術総会 (2019.6.6~8.仙台)
- 7) 櫻井 孝 Orange 研究: 認知症レジストリ登録事業 第61回日本老年医学会学術総会 (2019.6.6~8.仙台) シンポジウム
- 8) Takashi Sakurai: Obesity and body composition change in older adults with cognitive decline. NIPS International workshop (2019.7.7~8.Okazaki)
- 9) Takashi Sakurai: Japan-multimodal intervention Trial for prevention of dementia (J-MINT). WW-FINGERS Network Meeting (2019.7.12, Los Angeles)
- 10) 櫻井 孝 アルツハイマー病の体組成変化と認知機能に及ぼす効果 生理学研究所研究会 (2019.9.21) 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
- 11) 櫻井 孝 認知症予防のエビデンス (オーバービュー) 第9回日本認知症予防学会学術集会 (2019.10.18~20・名古屋) 大会長講演
- 12) 杉本大貴、櫻井 孝 認知症における身体機能の低下、身体的フレイル 第9回日本認知症予防学会学術集会 (2019.10.18~20・名古屋) (HOT TOPICS)
- 13) 鄭 丞媛、三浦聖子、櫻井 孝、鈴木隆雄 認知症高齢者における徘徊の発生予測に関する研究 第9回日本認知症予防学会学術集会 (2019.10.18~20・名古屋) シンポジウム
- 14) 三浦聖子、鄭 丞媛、鈴木隆雄、櫻井 孝 家族の視点からの見守りに関する研究 第9回日本認知症予防学会学術集会 (2019.10.18~20・名古屋) シンポジウム
- 15) 竹内さやか、清家理、萩原淳子、猪口里永子、水野伸枝、梶野陽子、繁定裕美、鳥羽研二、櫻井 孝 やってみよう!認知症家族介護者向けの教室: 運営と人材育成 第

- 9 回日本認知症予防学会学術集会 (2019. 10. 18~20・名古屋) ワークショップ
- 16) 清家 理、竹内さやか、梶野陽子、繁定裕美、猪口里永子、萩原淳子、水野伸枝、鳥羽 研二、櫻井 孝 疲れない認知症家族介護向けの教室：ワークショップ『プログラム体験』 第9回日本認知症予防学会学術集会 (2019. 10. 18~20・名古屋) ワークショップ
- 17) 櫻井 孝 日本版 FINGER 研究の挑戦～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 (J-MINT 研究) 第9回日本認知症予防学会学術集会 (2019. 10. 18~20・名古屋) ワークショップ
- 18) 竹田伸也、坂野優香、加川栄美、杉本大貴、藤井英美、木村 藍、櫻井 孝 認知機能の理解を促す神経心理検査研修プログラムの有用性 第9回日本認知症予防学会学術集会 (2019. 10. 18~20・名古屋)
- 19) 杉本大貴、小野 玲、木村 藍、佐治直樹、新飯田俊平、鳥羽研二、櫻井 孝 軽度認知障害における配偶者との死別と認知機能低下との関連性：後ろ向きコホート研究 第9回日本認知症予防学会学術集会 (2019. 10. 18~20・名古屋)
- 20) 杉本大貴、小野 玲、木村 藍、佐治直樹、新飯田俊平、鳥羽研二、櫻井 孝 認知的フレイルと大脳白質病変の関連性 第9回日本認知症予防学会学術集会 (2019. 10. 18~20・名古屋)
- 21) 木村 藍、杉本大貴、佐治直樹、新飯田俊平、鳥羽研二、櫻井 孝 軽度認知障害 (MCI) 及びアルツハイマー型認知症患者 (AD) におけるサルコペニア有症率及び構成因子に関する検討 第9回日本認知症予防学会学術集会 (2019. 10. 18~20・名古屋)
- 22) 木村 藍、杉本大貴、佐治直樹、新飯田俊平、鳥羽研二、櫻井 孝 認知症高齢者における栄養状態に関する記述疫学的検討 第9回日本認知症予防学会学術集会 (2019. 10. 18~20・名古屋)
- 23) 石原眞澄、斎藤 民、櫻井 孝、島田裕之、荒井秀典 高齢者のうつ予防：ポジティブな対話型写真鑑賞プログラムの気分改善効果 第9回日本認知症予防学会学術集会 (2019. 10. 18~20・名古屋)
- 24) 林 浩靖、櫻井 孝、杉本大貴 A 病院が行うオレンジ倶楽部(認知症カフェ)の認知症予防効果 第9回日本認知症予防学会学術集会 (2019. 10. 18~20・名古屋)
- 25) Sugimoto T, Sakurai T, Arai H.: Clinical impact and underlying mechanisms of frailty & sarcopenia among memory clinic Populations. 5th ASIAN CONFERENCE for FRAILTY AND SARCOPENIA(October 22-24, 2019) Symposium 4 :Intervention for Frailty and Sarcopenia
- 26) 杉本 大貴、櫻井 孝 認知症とフレイル 第38回日本認知症学会学術集会 (2019. 11. 7~9・東京) シンポジウム1
- 27) 櫻井 孝 高齢者糖尿病における認知症予防への挑戦 第38回日本認知症学会学術集会 (2019. 11. 7~9・東京) シンポジウム2

- 28) 清家理、竹内さやか、梶野陽子、猪口里永子、荻原淳子、水野伸枝、荒井秀典、鳥羽研二、櫻井 孝 PDCA サイクルから見る認知症介護教室：国立長寿医療研究センターを例に 第 38 回日本認知症学会学術集会（2019. 11. 7～9・東京） シンポジウム 29
- 29) 馬場千紗、岩田香織、加藤隆司、中島和敬、木村泰之、櫻井 孝、遠藤英俊、鷺見幸彦、伊藤 健吾、中村昭範、MULNIAD study group アルツハイマー病の病態進行における J A R T スコアの意義 第 38 回日本認知症学会学術集会（2019. 11. 7～9・東京）
- 30) 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 腸内フローラの組成変化は軽度認知機能障害の独立した関連因子である 第 38 回日本認知症学会学術集会（2019. 11. 7～9・東京）
- 31) 大釜典子、遠藤英俊、新飯田俊平、鳥羽研二、櫻井 孝 認知症高齢者における歩容特徴と転倒 第 38 回日本認知症学会学術集会（2019. 11. 7～9・東京）
- 32) 真野濤、谷川隆久、川嶋修司、徳田治彦、荒井秀典 高齢者糖尿病における DASC-8 を使用したカテゴリー分類別の使用薬剤調査. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会、仙台、2019 年 5 月 23 日.
- 33) 徳田治彦、藤田和彦、新飯田俊平、小澤修 骨芽細胞においてストレス蛋白質 (HSP)90 は トロンビンによるインターロイキン (IL)-6 産生を制御する - p 38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) の関与- 第 61 回日本老年医学会学術集会、仙台、2019 年 6 月 7 日.
- 34) サブレ森田さゆり、谷川隆久、川嶋修司、徳田治彦、荒井秀典 高齢者糖尿病患者の足病変とサルコペニアおよびダイナペニアの検討 第 61 回日本老年医学会学術集会、仙台、2019 年 6 月 7 日.
- 35) 滝川 修、「脳リキッドバイオプシー（脳由来エクソソーム解析）による精神神経疾患の予防・診断・治療」、第 29 回日本臨床精神神経シンポジウム、令和 1 年 10 月 11 日、福岡
- 36) 第 40 回日本臨床薬理学会学術総会. 2019 年 12 月 4 日. 東京. シンポジウム 6 抗血栓薬と出血性有害事象. 抗凝固薬から展望する認知症予防：心房細動と認知症. 佐治直樹.
- 37) 高齢者医療を考える. 2019 年 11 月 14 日. 名古屋. 心房細動と脳卒中・認知症：認知症予防への古くて新しいアプローチ. 佐治直樹.
- 38) 第 38 回日本認知症学会学術集会. 2019 年 11 月 8 日. 東京. シンポジウム 18 アルツハイマー病における血管性危険因子. アルツハイマー病と心房細動. 佐治直樹.
- 39) 第 64 回日本聴覚医学会総会・学術講演会. 2019 年 11 月 7 日. 大阪. 教育セミナー 2. 難聴と認知症に関する臨床研究の最近の話題.
- 40) 第 9 回日本認知症予防学会学術集会. 2019 年 10 月 20 日. 名古屋. シンポジウム.

腸内フローラと認知症：認知症予防にむけて。佐治直樹。

41) 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。シンポジウム。心房細動と認知症：認知症予防への古くて新しいアプローチ。佐治直樹。

42) 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。シンポジウム。難聴と認知症に関する臨床研究について最近の話題と今後の展望。佐治直樹。

43) 第6回沖縄脳卒中診断・治療研究会。2019年9月13日。那覇。認知症臨床研究の最近の話題：心房細動と腸内細菌。佐治直樹

44) Saji N, et al. Relationship between the gut microbiome and dementia: a cross-sectional study conducted in Japan. Symposium: Nutrition and Cognition, Asian Congress of Nutrition 2019. August 7, 2019, Bali.

45) 第10回日本脳血管・認知症学会。YIA 審査講演。2019年8月3日。東京。YIA-1 腸内細菌は脳小血管病と関連し、軽度認知障害の独立した関連因子である。佐治直樹

46) 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会。2019年7月12日。京都。シンポジウム10 脳循環障害は認知症の原因か そのメカニズム update。動脈ステイフネスと認知症。佐治直樹。

47) 第28回日本脳ドック学会総会。2019年6月22日。松江。シンポジウム6 高次脳機能障害と脳ドック。脳ドックから見えてくるフレイル。佐治直樹。

48) 第4回 Cerebral Circulation Conference。2019年6月14日。福岡。認知症臨床研究の最近の話題：心房細動と腸内細菌。佐治直樹

49) 第14回 Japan Heart Colloquium。2019年6月1日。新神戸。脳小血管病からみえてくる認知症。佐治直樹

50) Catheter Ablation Course for AF (CACAF)。市民公開講座。2019年5月16日。高槻。今、話題になっている！心房細動と認知症。佐治直樹

51) 第120回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会。2019年5月10日。大阪。シンポジウム5 耳鼻咽喉科としての認知症への対応。認知症医療と研究に関する最近の話題：オレンジレジストリ研究と感覚機能。佐治直樹

52) 難聴と補聴器に関する国際ワークショップ2019。2019年4月21日。東京。高齢者の聴覚障害と総合機能・認知機能の包括的評価：難聴補正による認知症予防を目指した研究。佐治直樹

53) The 5th NCGG-ICAH Symposium。2019年4月11日。Analysis of the relationship between the gut microbiome and dementia. Naoki Saji.

54) 羽生春夫。教育講演。糖尿病診療に必要な知識 糖尿病と認知症。第53回糖尿病学の進歩 2019/3/2 (青森)

55) 羽生春夫。シンポジウム 糖尿病と認知症。生活習慣・生活習慣病と認知症・アルツハイマー病。第116回日本内科学会総会 2019/4/26 (名古屋)

56) 羽生春夫。シンポジウム 糖尿病と認知症。脳画像からみた糖尿病に伴う認知症

- の病型分類と対応。第 34 回日本糖尿病合併症学会 2019/9/27 (大阪)
- 57) 羽生春夫. シンポジウム 糖尿病と認知症。糖尿病を背景とした認知症のアミロイド・タウ PET を用いた病型分類。第 9 回日本認知症予防学会学術集会 2019/10/18 (名古屋)
- 58) Hanyu H. KeyNote Lecture Diabetes-related dementia. IAGG(International Association of Geriatric and Gerontology) 2019 2019/10/24(Taipei)
- 59) 羽生春夫. 会長講演 糖尿病性認知症一病態・診断から治療・ケアまで。第 38 回日本認知症学会学術集会 2019/11/7 (東京)
- 60) 清家 理. 医療臨床における保健・医療・福祉政策. 信州大学 (長野県) .2019.
- 61) 清家 理. 家族・介護者のケア. 老人保健施設管理医師研修会講演. 東京都. 2019.
- 62) 清家 理. 疲れない認知症家族介護者向けの教室. 第 9 回認知症予防学会講演. 愛知. 2019
- 63) 清家 理. PDCA サイクルから見る認知症介護教室. 認知症学会講演. 東京. 2019.
- 64) A.Seike, S.Takeuchi, R.Inoguchi, A. Takeda, H. Endo, K.Toba, T.Sakurai. Mix-methods of “ecological approach” and “stress, appraisal, and coping theory” promotes stress management of informal caregivers of people with dementia (Oral Session). The 34th International Conference of ADI. Singapore. 2020.3.18 (COVID-19 により 2020.12.10 順延)
- 65) 荒木 厚: 健康長寿を目指した高齢者糖尿病の栄養療法—メタボ対策からフレイル対策へ。日本医学会連合加盟学会連携フォーラム。第 73 回日本栄養・食糧学会, 静岡, 5 月 17 日, 2019.
- 66) 荒木 厚: (ランチョンセミナー) 高齢者糖尿病における合併症としての感染症。第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会, 仙台, 5 月 24 日, 2019.
- 67) 荒木 厚: (教育講演) 高齢者の糖尿病。第 7 回日本糖尿病療養指導学術集会。福岡, 7 月 21 日, 2019.
- 68) 荒木 厚: フレイルを考慮した高齢者糖尿病の食事療法。日本臨床栄養学会 2019 年度認定臨床栄養研修会。東京, 7 月 21 日, 2019.
- 69) 荒木 厚: 血糖降下薬と認知症。(シンポジウム 1) 合併症からみた血糖降下薬。第 34 回日本糖尿病合併症学会。大阪, 9 月 27 日, 2019.
- 70) 荒木 厚: 糖尿病における認知機能障害の特徴、評価法、危険因子。(シンポジウム 2) 糖尿病と認知症。第 9 回日本認知症予防学会。名古屋, 10 月 18 日, 2019.
- 71) 荒木 厚: (ランチョンセミナー) 高齢者糖尿病と肥満症の管理。第 9 回日本認知症予防学会。名古屋, 10 月 18 日, 2019.
- 72) 荒木 厚: (ランチョンセミナー) サルコペニア・フレイルを考慮した高齢者糖尿病。第 57 回日本糖尿病学会九州地方会。佐賀, 10 月 26 日, 2019.
- 73) 荒木 厚: (Meet The Expert21) 高齢者糖尿病 --- 最適な治療目標をどこに求め

るか？ 日本内分泌学会臨床内分泌代謝 Update. 高知, 11月30日, 2019.

74) 富岡一俊, 牧迫飛雄馬, 中井雄貴, 谷口善昭, 木山良二, 和田あゆみ, 佐藤菜々, 窪園琢郎, 竹中俊宏, 大石充. 地域在住高齢者における身体活動量と身体・認知機能および身体組成との関連性. 第6回日本地域理学療法学会学術大会, 2019年12月(京都).

75) Tomioka K, Makizako H, Nakai Y, Taniguchi Y, Sato N, Wada A, Kiyama R, Kubozono T, Takenaka T, Ohishi M. Diabetes mellitus in community-dwelling older adults is associated with decreased walking speed and higher prevalence of dynapenia. The 5th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia, 2019年10月(Taipei, Taiwan).

76) 赤崎雄一, 窪園琢郎, 池田義之, 富岡一俊, 桑波田聡, 竹中俊宏, 牧迫飛雄馬, 大石充. 血圧・血圧変動とサルコペニア・軽度認知機能障害の関係ー垂水研究ー. 第61回日本老年医学会学術集会, 2019年6月(宮城).

77) 竹田伸也, 坂野優香, 加川栄美, 杉本大貴, 藤井芙美, 木村藍, 櫻井孝. 認知機能の理解を促す神経心理検査研修プログラムの有用性. 第9回日本認知症予防学会学術集会. 2019.10.18

78) 竹田伸也:神経心理検査のスキルを高めるために押さえておきたい話.. 第9回日本認知症予防学会学術集会. 2019.10.18

79) 鳥羽研二:第三十八回認知症学会 特別講演 認知症社会に備える 2019年11月9日、京王プラザホテル、新宿

80) 鳥羽研二:第9回日本認知症予防学会基調講演 認知症予防は共生と共通の理念で並走する 2019年10月19日、名古屋国際会議場、名古屋

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得(出願中)

1) 認知症(にんちしょう)の検(けん)出(しゅつ)のためのキット(きつと)又(また)はデバイス(でばいす)及び方法

発明の名称: 認知症の検出のためのキット又はデバイス及び方法

国際出願番号: PCT/JP2019/004832

特許の基礎出願日は H30.2.13

PCT 出願日 H31.2.12

国立長寿医療研究センター 重水大智、新飯田俊平、櫻井 孝

東レ株式会社 先端融合研 鈴木佳奈、河内淳平、須藤裕子、吉本真紀子

東レ株式会社 新事業開発部門 小園聡子、近藤哲司

2) 特許番号: 特許第 6616983 号

登録日: 令和1年11月15日

発明の名称：軽度認知障害を検査する方法

発明者：新飯田俊平、滝川 修、桧垣小百合、松本健治、茅野光範

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし