

高齢者糖尿病における糖・インスリン代謝異常が認知機能及び脳構造変化に及ぼす影響  
(20-22)

主任研究者 杉本 大貴 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター 研究員

研究要旨

全糖尿病患者の約75%は60歳以上であり、糖尿病は、認知症の発症リスクを約2倍に高める。しかし、HbA1cを指標として血糖コントロールを適正に行っても、認知機能低下を抑制したとの報告はみられない。この背景には、HbA1cが適正範囲であっても、低血糖や食後高血糖、血糖変動が認知機能に影響を及ぼす可能性を検討されていないことが考えられる。持続血糖モニタリング(Continuous Glucose Monitoring: CGM)を用いた“質の高い血糖管理”が認知機能に及ぼす作用を明らかにすることが必要である。しかし、CGMで捉えることが可能となる高血糖や低血糖の持続、血糖変動などの血糖異常が、認知機能低下、脳構造に及ぼす影響は明らかでない。また、高齢者の食生活、身体活動や睡眠などの生活習慣要因と血糖異常との関連も明らかでない。上記背景より、本研究班は、高齢者2型糖尿病を対象とした24ヵ月間の前向き観察研究を行うことで高齢者糖尿病の認知症予防のエビデンスを集積することを目的として、以下の5つの研究項目を実施する。

1. 糖・インスリン代謝異常が認知機能及び脳構造の変化に及ぼす影響に関する研究(櫻井・杉本)
2. 糖・インスリン代謝異常の生活習慣要因の探索(安藤・杉本)
3. 糖・インスリン代謝異常がフレイルに及ぼす影響に関する研究(徳田・杉本)
4. 高齢者糖尿病の血糖コントロール目標の臨床的意義に関する研究(川嶋・杉本)
5. 高齢者糖尿病レジストリの構築(徳田・杉本)

2020年度は、上記研究の実施体制の構築(研究協力者への依頼、研究補助員の雇用等)を行った。また、研究計画書の作成を行い、倫理・利益相反委員会の承認後(受付番号No.1439)、研究計画に沿って国立長寿医療研究センター代謝内科の外来通院患者を対象にリクルートおよび初期評価を開始した。

主任研究者

杉本 大貴 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター (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 (センター長)

安藤 貴史 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター (外来研究員)

徳田 治彦 国立長寿医療研究センター 臨床検査部 (部長)

川嶋 修司 国立長寿医療研究センター 長寿検診部 (部長)

## A. 研究目的

本研究は、高齢者2型糖尿病を対象とした24ヵ月間の前向き観察研究を行うことで高齢者糖尿病の認知症予防のエビデンスを集積することを目的として、以下の5つの研究項目を実施する。

### 【個別研究の目的】

#### 糖・インスリン代謝異常が認知機能及び脳構造の変化に及ぼす影響に関する研究

現在最も広く使用されている血糖指標であるHbA1cを基準として、厳格に血糖コントロールを行っても、認知機能低下を抑制することはできない(Tuligenga RH. *Endocr Connect.* 2015;4:R16-24.)。この背景には、高齢者糖尿病の特徴として、HbA1cが適正であっても、CGMを用いて24時間持続的に血糖測定を行うと、食後高血糖や低血糖などの血糖変動を起こしていることが挙げられる(Munshi MN, et al. *Arch Intern Med.* 2011.)。近年、この血糖変動が、脳萎縮や脳小血管病と関連し認知機能低下をきたすことが明らかにされている。しかし、脳萎縮や脳小血管病などの病変が、頭部MRI画像上で視覚的に認識されるより以前に、既に神経線維の連絡路である大脳白質の微細構造には異常が生じている(Sanjari Moghaddam H, et al. *Front Neuroendocrinol.* 2019.)。つまり、糖尿病に合併する認知症を予防するためには、脳微細構造の異常を早期から捉え、その進展を抑制・改善する必要がある。しかし、高血糖や低血糖、血糖変動などの血糖異常が脳微細構造に及ぼす影響は明らかでない。

本研究ではCGMによって評価した糖・インスリン代謝異常と認知機能及び脳構造の変化(脳萎縮、脳小血管病、白質、深部灰白質を含む灰白質の微細構造)の関連を明らかにする。

#### 糖・インスリン代謝異常の生活習慣要因の探索

近年、血糖変動が、脳萎縮や脳小血管病、認知機能低下と関連することが報告されており、糖尿病に合併する認知症を予防するためには血糖変動を抑制・改善する必要がある。また、2019年に国際コンセンサスグループによりCGMによる血糖コントロールの指針が示された(Battelino T et al. *Diabetes Care.* 2019;42:1593-1603)。この指針では、血糖値の適正域(Time in range: TIR)、高血糖域(Time above range: TAR)、低血糖域(Time

below range: TBR) を設定し、それぞれが占める割合の推奨値が示された。これまでに、TIR の関連因子としては、罹病期間や糖尿病性末梢神経障害、TBR の関連因子としては HbA1c、SU 剤、グリニド薬、インスリンなどの重症低血糖が危惧される薬剤の使用が報告されたが (Kuroda N, et al. J Diabetes Investig. 2021;12:244-253.)、高齢者の食生活、身体活動や睡眠などの生活習慣要因と血糖異常との関連は明らかでない。

本研究は、認知症予防を目指した糖・インスリン代謝異常に対する非薬物的介入手段開発のための基礎的データを得るために、糖・インスリン代謝異常に関連する生活習慣要因 (身体活動、睡眠、食事要因) を探索的に調査する。

#### 糖・インスリン代謝異常がフレイルに及ぼす影響に関する研究

高齢者糖尿病では、大血管障害や細小血管障害などの合併症に加え、近年では様々な老年症候群、特にフレイルや認知障害をきたしやすいことが明らかになってきた。フレイルには、身体的フレイル、認知的フレイル、社会的フレイルなどの多面性があることが知られる。近年ではオーラルフレイルの概念も提唱され、それぞれのフレイルについて要介護状態や認知症の発症リスクの増加と関連することが報告されている。

血糖コントロールとフレイル、特に身体的フレイルの関連については、高血糖と低血糖、いずれもが身体的フレイルと関連するとするエビデンスが蓄積されている。加えて、高齢者糖尿病の糖代謝異常の特徴として、食後高血糖や低血糖を含む血糖変動をきたしやすいことが挙げられ、近年、血糖変動がフレイル、特に身体的フレイルに及ぼす影響について関心が高まっている。

本研究では CGM によって評価した糖・インスリン代謝異常と様々なフレイル (身体的フレイル、認知的フレイル、社会的フレイル、オーラルフレイル) との関連を明らかにする。

#### 高齢者糖尿病の血糖コントロール目標の臨床的意義に関する研究

現在最も広く使用されている血糖指標である HbA1c を基準として、厳格な血糖コントロールを行うことで認知機能低下を抑制できるとするエビデンスはない。厳格な血糖コントロールは、低血糖のリスクを上昇させるが、低血糖の既往は認知症の発症リスクを上昇させる。また、高齢者糖尿病において厳格な血糖コントロールは心血管疾患の合併症の抑制にはつながらず、かえって死亡のリスクを増加させることも明らかになっている。わが国では、2016 年に「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標 (HbA1c 値)」が提唱され、高齢者の身体機能、認知機能、使用薬剤に応じて目標の上限値に加えて、重症低血糖が危惧される薬剤を使用している場合には、目標値の下限値が設定された。我々は、もの忘れ外来に通院する糖尿病患者を対象として、これらの目標値に則って定義した高血糖群、低血糖群の両者が、適正群と比較して 1 年後の日常生活動作の障害リスクが高いことを明らかにした (Sugimoto T, et al. J Am Med Dir Assoc. 2019.)。しかし、認知機能低下への影響は明らかになっていない。

本研究では、ガイドラインで提唱された目標値を達成することで、認知機能低下を抑制できるかどうかを観察研究により明らかにする。

### 高齢者糖尿病レジストリの構築

本研究班の最終目標は、観察研究によって集積されたエビデンスをもとに介入研究を実施し、高齢者糖尿病の認知症発症を抑制するための予防法を開発することである。先の介入研究を見据えた高齢者糖尿病のレジストリを構築する。

### B. 研究方法

本研究は、認知症のない高齢者 2 型糖尿病（70 歳以上 85 歳以下）100 名を対象とした 24 ヶ月間の前向き観察研究である。図 1 に研究スケジュールを記載する。

項目	2020年度												2021年度												2022年度												2023年度											
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3
研究計画立案																																																
倫理・利益相反委員会	承認																																															
リクルート																																																
評価	← 初期評価 (2021年10月～2022年2月)   12ヵ月時評価 (2022年2月～2022年2月)   24ヵ月時評価 (2023年2月～2023年2月) →																																															
統計解析および脳画像解析																																																
成果発表	横断解析の成果報告 (2022年2月)   中間報告 (2022年2月)   縦断解析の成果報告 (2023年2月)																																															

図 1 研究スケジュール

また、評価スケジュールを表 1 に示し、主要な評価項目について記載する。

表 1. 評価スケジュール

	初回評価	12 ヶ月時評価	24 ヶ月時評価
研究への同意取得	●		
バイオバンク事業への同意取得	●		
血糖指標および CGM	●	●	●
神経心理検査	●	●	●
総合機能評価	●	●	●
頭部 MRI 撮像	●		●

- 血糖指標および CGM：HbA1c、空腹時血糖、インスリンの評価、CGM を実施する。CGM は、Freestyle リブレ Pro（アボット社）のセンサーを 14 日間、非利き手の上腕部に装着する。平均血糖、血糖変動（%CV）など血糖変動の指標を算出する。また、2019 年

に、示された CGM を使用した血糖コントロールの指針に沿って(Battelino T, et al. Diabetes Care. 2019.)、血糖値の適正域、高血糖域、低血糖域を設定し、それぞれが 1 日に占める割合(%) を算出する。

- 神経心理検査：全般的認知機能 (MoCA-J)、記憶 (10 単語記銘)、情報処理速度 (符号)、注意/遂行機能 (Trail Making Test)、言語流暢性 (単語想起課題) を評価後、それぞれ Z スコア化し、鋭敏な指標とされるコンポジットスコアを算出する。
- 総合機能評価：3 軸加速度計 2 種 (オムロン活動量計 Active style Pro HJA-750C; アクチグラフ wGT3X-BT) の装着、身体測定 (身長、体重、BMI、血圧、脈拍)、身体機能検査 (握力、歩行速度、椅子立ち座り試験、片脚立位) に加えて、糖尿病、ライフスタイル、日常生活活動、フレイル、食多様性、栄養状態、食欲、身体活動、生活のひろがり、転倒・転倒スコア、睡眠、ソーシャルネットワーク、社会参加、聴覚障害に関する質問紙調査を行う。
- 頭部 MRI 撮像：ベースラインおよび 24 ヶ月後に、3D-T1, T2, 3D-FLAIR, T2\*, DWI 画像を撮像する。

以下、個別研究の方法について記載する。

#### 糖・インスリン代謝異常が認知機能及び脳構造の変化に及ぼす影響に関する研究

CGM によって評価した糖・インスリン代謝異常と認知機能及び脳構造の変化 (脳萎縮、脳小血管病、白質、深部灰白質を含む灰白質の微細構造) の関連を明らかにする。撮像した画像をもとに、自動解析システムによる脳実質や大脳白質病変の体積の定量化、またラクナ梗塞、微小出血などの脳小血管病を評価し、脳小血管病スコアを算出する。さらに、DKI を解析することで、脳全体や関心領域の微細構造を Mean kurtosis 値 (MK 値) として算出する (図 2)。白質の障害によって MK 値は減少し、灰白質の変性により MK 値は上昇するとされる。



横断解析では、重回帰分析により、初回登録時の高血糖や低血糖、血糖変動などの血糖異常と脳微細構造や認知機能との関連を明らかにする。縦断解析では、初回登録時の血糖異常が、脳微細構造や認知機能の経時的変化に及ぼす影響を線形混合効果モデルにより明らかにする。また、初回登録時から 24 ヶ月時までの血糖異常の変化と、脳微細構造や認知機能の変化との関連を重回帰分析により明らかにする。加えて、APOE 遺伝子や AD 病理の有無により層別化解析を行うことで糖・インスリン代謝異常と認知機能低下の関連の機序を明らかにする。

#### 糖・インスリン代謝異常の生活習慣要因の探索

3軸加速度計2種の解析することで、エネルギー消費量(kcal/day)、歩数(step/day)、運動強度別の活動時間(min/day)、睡眠時間や睡眠の質、中途覚醒回数などの評価を行う。横断解析では、重回帰分析により、初回登録時の各血糖異常と生活習慣要因との関連を明らかにする。縦断解析では、初回登録時から24ヵ月時までの生活習慣要因の変化と、血糖異常の変化との関連を重回帰分析により明らかにする。以上の解析により、血糖異常を抑制するための生活習慣への介入手段開発のための基礎的データを得る。

#### 糖・インスリン代謝異常がフレイルに及ぼす影響に関する研究

高齢者糖尿病では、様々なフレイルを合併することが多く、認知症のリスクが高くなる。身体的フレイルは、Friedらの基準に従い、体重減少(6か月間での2~3kgの減少)、活力低下(この2週間わけもなく疲れた感じがする)、握力低下(女性18kg未満、男性28kg未満)、歩行速度の低下(1.0m/秒未満)、活動度の低下(軽い運動・体操、運動・スポーツをしていない)を判定の要素とし、1~2個該当する者をプレフレイル、3個以上該当する者をフレイルと判定する。社会的フレイルは、独居、外出頻度、友人宅を訪れる、家族や友人の役に立っている、誰かと毎日会話をしている、などの5つの項目を判定の要素とし、1つに該当する場合を社会的プレフレイル、2つ以上を社会的フレイルと判定する。オーラルフレイルは、堅いものが食べにくくなった、むせ、義歯の使用、口腔内の乾燥、歯磨き等の8項目を判定の要素とし、オーラルフレイルの判定を行う。認知的フレイルは、身体的フレイルに加えて、軽度認知障害を有する場合に認知的フレイルと判定する。

横断解析は、高齢者糖尿病における各フレイルの有症率を明らかにし、高血糖や低血糖、血糖変動などの血糖異常と各フレイルとの関連をロジスティック回帰分析等で明らかにする。縦断解析では、高血糖や低血糖、血糖変動などの血糖異常の変化が、各フレイルの進展、あるいは改善と関連するかどうかを明らかにする。

#### 高齢者糖尿病の血糖コントロール目標の臨床的意義に関する研究

我が国の「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標(HbA1c値)」では、高齢者の身体機能、認知機能、使用薬剤に応じて目標の上限値に加えて、下限値が設定されている。本研究では、目標値を達成することで、認知機能低下を抑制できるかどうかを明らかにする。

研究参加者を、認知機能、ADL、併存疾患等で3つのカテゴリに分類する(カテゴリⅠ:認知機能正常かつADL自立;カテゴリⅡ:軽度認知障害~軽度認知症または、手段的ADL低下、基本的ADL自立;カテゴリⅢ:中等度以上の認知症、または基本的ADL低下、または多くの併存疾患や機能障害)。さらに、各カテゴリにおいて、目標値を参考に、対象者の血糖コントロール状況(HbA1c)によって、①適正群、②高血糖群、③低血糖群に分類し、その後の認知機能低下、ADLの低下との関連を線形混合効果モデルによって明らかにする。

## 高齢者糖尿病レジストリの構築

本研究班の最終目標は、観察研究によって集積されたエビデンスをもとに介入研究を実施し、高齢者糖尿病の認知症発症を抑制するための予防法を開発することである。そのため、先の介入研究を見据えた質の高いレジストリを構築するため、高齢者総合機能評価による包括的な評価を実施する。加えて、研究参加の同意取得後、バイオバンク事業への参加同意を可能な限り取得し、参加者から血液検体約 20ml を採取し、その後、血液検体・情報をバイオバンクに保存する。

### (倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に則り計画され、国立研究開発法人国立長寿医療研究センターの倫理・利益相反委員会の承認を得たうえで行われる(承認番号: No. 1439)。特に以下の項目に関しては、以下の対策を講じることとする。

#### ● 同意取得の手続きについて

申請者は、患者が本研究に参加するかどうかを意思決定するために、説明文書を用いて説明し、研究参加への検討をするための十分な時間を設けたうえで、自由意思による研究参加への同意を患者から文書により得る。同意はいつでも任意に撤回できる。説明は、研究の目的を明らかにし、平易な言葉で十分な理解が得られるまで行う。

#### ● 研究対象者から取得された個人情報及び試料について

個人情報は匿名化(初回登録時に被験者識別コードを付する)することで、個人を特定し得ない状態で取り扱う。匿名化の情報は、被験者識別コード対応表等を用いて管理する。匿名化されたデータの保存媒体は、アクセス制御により管理し、専用のコンピュータ端末には盗難防止、ウイルス対策措置をとる。

研究によって得られた結果については、個人が特定できない形で国内外の学会等での発表、英文誌を含む医学雑誌への投稿を行う。

## C. 研究結果

2020年度は、研究実施体制の構築(研究協力者への依頼、研究補助員の雇用等)を行い、総合機能評価、神経心理検査、血液・尿検査などの検査項目、脳画像撮像のシークエンスを決定した。決定した項目をもとに研究計画書の作成を行い、2020年9月15日に倫理・利益相反委員会の承認を得た(受付番号 No. 1439)。また、研究計画について臨床試験登録システム UMIN-CTR へ登録を完了し(UMIN000042181)、リクルートを開始した。しかし、新型コロナウイルス感染症の拡大に伴い、当初予定していた症例登録期間である2021年3月31

日までに予定の登録数を達成することが困難と判断し、症例登録期間を2021年12月31日までに延長、これに伴い、研究終了時期についても2023年3月31日から2024年3月31日へ延長し、2021年2月17日に倫理・利益相反委員会の承認を得た（受付番号 No. 1439-2）。

2020年8月24日～8月28日に、岩手医科大学医歯薬総合研究所、超高磁場MRI診断・病態研究部門を訪問し、本研究で撮像するDKIの解析手法について学ぶ機会を得た。糖尿病では、大脳白質の微細構造の異常が生じているとされ、これまで拡散強調画像（Diffusion Weighted Imaging: DWI）や拡散テンソル画像（Diffusion Tensor Imaging: DTI）により評価されてきた。DWIやDTIは、生体内の水分子が自由拡散することを前提として得られる画像であるが、実際の生体内での水分子の拡散は、細胞膜や細胞内小器官などの組織構造の障壁によって制限をうけるため、白質線維が交差する部位や神経細胞が集まる灰白質などの描出には限界があるとされてきた。一方で、DKIは、水分子の拡散運動が脳内の組織構造の障壁によって制限される度合いを画像化したものであり、DKIの解析により脳微細構造、つまり白質における軸索の完全性（脱髄や軸索変性）に加えて、DWIやDTIでは検出できなかった灰白質の微細構造の変化（神経細胞変性やグリオーシス）を捉えることができる。今後は、岩手医科大学より提供を受けたDKIの解析ソフトを導入し、本センターにおける解析環境を整えていく予定である。

また、2020年10月以降、研究計画に沿って国立長寿医療研究センター代謝内科の外来通院患者を対象にリクルートを開始し、2021年3月現在、43例の同意取得（内バイオバンク事業への同意取得は37例）が得られ、初期評価を開始している。

#### D. 考察と結論

新型コロナウイルス感染症の拡大のため、症例登録期間を延長する必要があったが、順調に症例登録ができており、延長後の2021年12月31日までには、目標の登録数100名を達成できる見込みである。

本研究の遂行により、高齢者糖尿病に合併する認知症の発症機序の解明、特に糖・インスリン代謝異常の関与について高齢者糖尿病診療ガイドラインに資する成果を提供できる。また、本研究は、高齢者糖尿病の認知症を抑制させるための介入手段開発のための準備研究と位置付けられ、糖・インスリン代謝異常に対する、身体活動や睡眠、食事など非薬物的要因が明らかになれば、糖・インスリン代謝異常を抑制するための介入手段開発の基礎的なデータを提供できるとともに、国民の行動変容につながる情報を提供できる。

加えて、総合機能評価、神経心理検査、脳画像、バイオマーカーなど包括的な評価を実施した高齢者糖尿病のレジストリを構築することにより、認知症を問わず高齢者糖尿病を対象とした研究を加速させることが可能となると期待される。



## E. 健康危険情報

なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Röhr S, Arai H, Mangialasche F, Matsumoto N, Peltonen M, Raman R, Riedel-Heller SG, Sakurai T, Snyder HM, Sugimoto T, Carrillo M, Kivipelto M, Espeland MA; World - Wide FINGERS Study Group. Impact of the COVID-19 pandemic on statistical design and analysis plans for multidomain intervention clinical trials: Experience from World-Wide FINGERS. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2021 Mar 11;7(1):e12143.
- 2) Saji N, Murotani K, Hisada T, Tsuduki T, Sugimoto T, Kimura A, Niida S, Toba K, Sakurai T. The Association between Cerebral Small Vessel Disease and the Gut Microbiome: A Cross-Sectional Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021 Mar;30(3):105568.
- 3) Fujisawa C, Umegaki H, Sugimoto T, Samizo S, Huang CH, Fujisawa H, Sugimura Y, Kuzuya M, Toba K, Sakurai T. Mild hyponatremia is associated with low skeletal muscle mass, physical function impairment, and depressive mood in the elderly. *BMC Geriatr*. 2021 Jan 6;21(1):15.
- 4) Murata S, Ono R, Sugimoto T, Toba K, Sakurai T. Functional Decline and Body Composition Change in Older Adults With Alzheimer Disease: A Retrospective Cohort Study at a Japanese Memory Clinic. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2021 Jan-Mar 01;35(1):36-43.
- 5) Shigemizu D, Akiyama S, Higaki S, Sugimoto T, Sakurai T, Boroevich KA, Sharma A, Tsunoda T, Ochiya T, Niida S, Ozaki K. Prognosis prediction model for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease created by integrative analysis of multi-omics data. *Alzheimers Res Ther*. 2020 Nov 10;12(1):145.
- 6) 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.
- 7) Saji N, Murotani K, Hisada T, Kunihiro T, Tsuduki T, Sugimoto T, Kimura A, Niida S, Toba K, Sakurai T. Relationship between dementia and gut microbiome-associated metabolites: a cross-sectional study in Japan. *Sci*

Rep. 2020 May 18;10(1):8088.

- 8) 杉本大貴. 認知機能低下、認知症予防における個人差. 自動車技術 74(11), 34-40, 2020.
- 9) 杉本大貴、荒井秀典、櫻井孝. 認知症予防のための多因子介入. 老年内科 2(4):431-440, 2020.
- 10) 杉本大貴、櫻井孝. 中年期から高齢期の肥満と脳萎縮, アルツハイマー病. 肥満研究 26(2), 231-237, 2020.
- 11) 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-Maggiora 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;16(7):1078-1094 doi: 10.1002/alz.12123.
- 12) 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 doi:10.1016/j.brainresbull.2020.04.022
- 13) Araki A, Umegaki H, Sakurai T, Mizuno Y, Miyao M, Imori M, Suzuki S, Goren A, Cambron-Mellott J, Yokote K, Onuma T, Yokono K. Determinants and impact of physical impairment in patient-reported outcomes among older patients with type 2 diabetes mellitus in Japan Curr Med Res Opin 2020 Nov 23;1-20. doi: 10.1080/03007995.2020.1846170
- 14) 安藤貴史、櫻井孝 アルツハイマー病の体重減少と認知機能 科学評論社「糖尿病・内分泌代謝科」第51巻第1号P.78~82 2020年7月発行
- 15) 来住 稔、櫻井孝 特集／認知症の予防「糖尿病の管理」老年内科 p.386-392 Vol.2 No.4 2020年10月28日発行
- 16) 櫻井孝 糖尿病と認知症の関係 第4章 認知症の危険因子と予防 認知症ハンドブック p.186-201 第2版 2020年11月1日
- 17) 櫻井孝 高齢者の糖尿病診療 ～QOLの維持を目標に～ 興和株式会社

- 18) Onuma T, Iida M, Kito Y, Tanabe K, Kojima A, Nagase K, Uematsu K, Enomoto Y, Doi T, Tokuda H, Ogura S, Iwama T, Kozawa O, Iida H. Cigarette smoking cessation temporarily enhances the release of phosphorylated-HSP27 from human platelets. *Intern. Med.* 2020;59(15):1841-1847.
- 19) Kim W, Tanabe K, Kuroyanagi G, Matsushima-Nishiwaki R, Fujita K, Kawabata T, Sakai G, Tachi J, Hioki T, Nakashima D, Yamaguchi S, Otsuka T, Tokuda H, Kozawa O, Iida H. Tramadol enhances PGF2 $\alpha$ -stimulated osteoprotegerin synthesis in osteoblasts. *Heliyon.* 2020;6(8):e04779.
- 20) Nakashima D, Onuma T, Tanabe K, Kito Y, Uematsu K, Mizutani D, Enomoto Y, Tsujimoto M, Doi T, Matsushima-Nishiwaki R, Tokuda H, Ogura S, Iwama T, Kozawa O, Iida H. Synergistic effect of collagen and CXCL12 in the low doses on human platelet activation. *PLoS One.* 2020;15(10):e0241139.
- 21) Hioki T, Kawabata T, Sakai G, Fujita K, Kuroyanagi G, Matsushima-Nishiwaki R, Kim W, Otsuka T, Iida H, Tokuda H, Kozawa O. Resveratrol suppresses insulin-like growth factor I-induced osteoblast migration: Attenuation of the p44/p42 MAP kinase pathway. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2020;84(12):2428-2439.
- 22) Tachi J, Tokuda H, Onuma T, Yamaguchi S, Kim W, Hioki T, Matsushima-Nishiwaki R, Tanabe K, Kozawa O, Iida H. Duloxetine strengthens osteoblast activation by prostaglandin E1: Upregulation of p38 MAP kinase. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2020;151:106481.
- 23) Hioki T, Tokuda H, Nakashima D, Fujita K, Kawabata T, Sakai G, Kim W, Tachi J, Tanabe K, Matsushima-Nishiwaki R, Otsuka T, Iida H, Kozawa O. HSP90 inhibitors strengthen extracellular ATP-stimulated synthesis of interleukin-6 in osteoblasts: Amplification of p38 MAP kinase. *Cell Biochem. Funct.* 2021;39(1):88-97.
- 24) Kuroyanagi G, Sakai G, Otsuka T, Yamamoto N, Fujita K, Kawabata T, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Tokuda H. HSP22 (HSPB8) positively regulates PGF2 $\alpha$ -induced synthesis of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in osteoblasts. *J. Orthop. Surg. Res.* 2021;16(1):72.
- 25) Lim WS, Liang CK, Assantachai P, Auyeung TW, Kang L, Lee WJ, Lim JY, Sugimoto K, Akishita M, Chia SL, Chou MY, Ding YY, Iijima K, Jang HC, Kawashima S, Kim M, Kojima T, Kuzuya M, Lee J, Lee SY, Lee Y, Peng LN, Wang NY, Wang YW, Won CW, Woo J, Chen LK, Arai H. COVID-19 and older people in Asia: Asian

Working Group for Sarcopenia calls to actions. *Geriatr Gerontol Int.* 2020 Jun;20(6):547-558.

- 26) 日本老年医学会 CGA ツール選定・最適化 WG, 小宮 仁, 梅垣 宏行, 川嶋 修司, 小島 太郎, 竹屋 泰. 高齢者総合機能評価 (CGA) ツールを利用する際の著作権侵害の問題. 日本老年医学会雑誌. 2021 年 58 巻 1 号 p. 1-12.
- 27) 安藤貴史. 認知症でみられる栄養障害. (有) 科学評論社, 老年内科, 2 (4), 2020.
- 28) 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
- 29) 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) 杉本大貴, 荒木厚, 石田岳史, 稲垣暢也, 梅垣宏行, 大石充, 加藤順一, 来住稔, 鴻山訓一, 小林一貴, 鈴木進, 竹屋泰, 徳田治彦, 山田祐一郎, 綿田裕孝, 浅原哲子, 島田裕之, 本田佳子, 野間久史, 櫻井孝. 高齢者 2 型糖尿病における認知症予防のための多因子介入研究—パイロット研究— (J-MIND Diabetes) : 進捗報告. 第 63 回日本糖尿病学会年次学術集会 (ポスター発表)
- 2) 岸野義信, 杉本大貴, 櫻井孝, 島田裕之, 鈴木啓介, 近藤和泉, 赤津裕康, 道川誠, 木下文恵, 梅垣宏行, 葛谷雅文, 芳野弘, 武地一, 鈴木宏幸, 藤原佳典, 鈴木裕子, 若山聡夢, 荒井秀典; J-MINT investigators. 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) : 進捗報告. 第 39 回日本認知症学会学術集会 (ポスター発表)
- 3) 櫻井孝, 杉本大貴. コグニティブフレイルのピットフォール. 第 7 回日本サルコペニア・フレイル学会 (シンポジウム)
- 4) 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)
- 5) 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 回日本老年医学会学術集会 (口述発表)
- 6) 藤沢千里, 梅垣宏行, 杉本大貴, 黄継賢, 三溝哲, 大西丈二, 小宮仁, 鈴木裕介, 葛谷雅文, 櫻井孝. 高齢者のフレイルと軽度低ナトリウム血症の関係. 第 62 回日本老年医学会学術集会 (誌上発表)
- 7) Takashi Sakurai, Ai Kimura, Takafumi Ando, Taiki Sugimoto. Weight Loss and

Nutritional Changes in the older adults with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. The 6th ICAH-NCGG Symposium (2020. 10. 21~22・WEB) 口演

- 8) 櫻井孝. シンポジウム6 「コグニティブフレイル」コグニティブフレイルのピットフォール. 第7回日本サルコペニア・フレイル学会大会 (2020. 11. 14~15・WEB/東京)
- 9) 櫻井孝, 尾崎浩一. シンポジウム19 血管性認知症のニューフロンティア 大脳白質病の臨床的意義とリスク 第39回日本認知症学会 学術集会 (2020. 11. 26~28・名古屋)
- 10) 徳田治彦, 川端哲, 新飯田俊平, 小澤修. ストレス蛋白質 (HSP)90 は骨芽細胞において血小板由来増殖因子 (PDGF-BB)により惹起される細胞遊走を促進的に制御する-p44/p42 mitogen-activated protein kinase (MAPK)経路の関与-. 第62回日本老年医学会学術集会、2020年8月4-6日、誌上发表
- 11) 川村皓生, 大沢愛子, 伊藤直樹, 谷本正智, 植田郁恵, 牧賢一郎, 神谷正樹, 鈴木彰太, 佐藤健二, 小島由紀子, 村田璃聖, 尾崎健一, 川嶋修司, 島田裕之, 木下かほり, 佐竹昭介, 近藤和泉, 前島伸一郎, 荒井秀典. COVID-19拡大による社会活動制限に伴うフレイル予防のための在宅活動ガイド(HEPOP2020)作成に向けた取り組み. 第7回日本理学療法予防学会. 2020年9月
- 12) 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-ε4 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)

#### 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