

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。10 の研究から構成されるが、①⑥⑦⑨⑩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、⑤AI を用いた診断補助機器の開発、⑧早期認知症の人の心理的介入研究 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、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、①⑥⑨⑩の分担研究者が参加した。また、「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」（鳥取大学・竹田）は令和 2 元年度に終了、「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」は山田の移動により、後任の藤田浩樹（秋田大学）に変更され、J-MIND-Diabetes 研究に参加した。

1. 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（J-MIND-Diabetes 研究）
2. 脳由来エクソソーム解析による認知症バイオマーカー開発
3. 認知症予防に関する研究開発
4. オレンジタウン構想・街づくりに関する研究
5. 人工知能（AI）を用いた認知症の診断補助に関する研究
6. 高齢者糖尿病に合併する MCI の病態に関する研究
7. 1 型糖尿病の認知障害の機序
8. 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
9. 糖尿病と認知症予防
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

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）

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）

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）

鳥羽研二 東京都健康長寿医療センター（理事長）（2019 年度～2020 年度）

加藤 順一 兵庫県立リハビリテーション西播磨病院（病院長）（2020 年度）

稲垣 暢也 京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学（教授）
（2020 年度）

大石 充 鹿児島大学 大学院 医歯学総合研究科心臓血管・高血圧内科学（教授）
（2020 年度）

本田 佳子 女子栄養大学 栄養学部・医療栄養学研究室（教授）（2020 年度）

石田 岳史 社会医療法人 さいたま市民医療センター内科（副院長）（2020 年度）

小林 一貴 地方独立行政法人 総合病院 国保旭中央病院 糖尿病代謝内科（部長）
（2020 年度）

来住 稔 西脇市立西脇病院 診療局（診療局長・内科主任部長）（2020 年度）

杉本 一博 一般財団法人 太田総合病院附属 太田西ノ内病院 糖尿病センター
（センター長）（2020 年度）

鴻山 訓一 独立行政法人国立病院機構兵庫中央病院 糖尿病内科（医長）（2020 年
度）

梅垣 宏行 東海国立大学機構 名古屋大学 大学院医学系研究科 地域在宅医療
学老年学科（准教授）（2020 年度）

野間 久史 法人情報・システム研究機構 統計数理研究所
データ科学研究系計量科学グループ（准教授）（2020 年度）

藤田 浩樹 秋田大学 大学院医学系研究科 内分泌・代謝・老年内科学（准教授）
（2020 年度）

滝川 修 国立長寿医療研究センター 研究所（研究員）

（2018 年度～2019 年度、2020 年度は研究協力者）

山田祐一郎 秋田大学 内分泌・代謝・老年内科学（教授）（2018 年度～2019 年度）

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）
（2018 年度～2019 年度）

研究期間 2018 年 4 月 1 日～2021 年 3 月 31 日

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 10 の研究から構成される。個別研究の目的は以下の通りであるが、①認知症リスクを有する高齢者の認知障害の予防のための研究、特に、リスクとして糖尿病に着目した研究（J-MIND-Diabetes 研究ほか）、心房細動・難聴の研究、腸脳連関の研究、②脳由来エクソソームから新たなバイオマーカーの開発を目指す研究、③AI を用いた診断補助技術の開発研究、④本人・家族への心理的介入法についての研究、⑤認知症にやさしい街づくりの研究を行った。

1. 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（J-MIND-Diabetes 研究）
（櫻井ほか）
2. 脳由来エクソソーム解析による認知症バイオマーカー開発 （櫻井・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. 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）
6. 高齢者糖尿病に合併する MCI の病態に関する研究（羽生）
7. 1 型糖尿病の認知障害の機序（森）
8. 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（清家）
9. 糖尿病と認知症予防（荒木）
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）

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（J-MIND-Diabetes 研究）

高齢者糖尿病診療ガイドライン 2017 で提唱されたカテゴリー II に属する高齢者糖尿病を対象（軽度認知障害（MCI）相当）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（RCT）を多施設で行い、認知障害の進行が抑制されることを検証することが目的である。COVID19 による研究中断のため、症例数は目標症例数の 70% に減少したが、本研究はパイロット研究であり、高齢者 2 型糖尿病における認知症予防のための各介入の実現性、効果量を示す。

脳由来エクソソーム解析による認知症バイオマーカー開発（櫻井・滝川）

全研究期間を通じて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方法（SOP：standard operation protocol）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）、インスリンシグナル等のELISA測定系を開発することを目的とした。

認知症予防に関する研究開発（佐治）

最近の認知症予防の視点から、生活習慣病や難聴、栄養など複合的な要素が認知症の発症に影響していると考えられる。認知症の危険因子として、心房細動、腸内細菌、難聴を取り上げる。

- ① 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行う。
- ② 腸内細菌の研究では、腸内細菌やその代謝産物と認知症との関連を解明する。
- ③ 難聴研究では、もの忘れ外来の患者にて聴力と認知機能との関連を解明する。

オレンジタウン構想・街づくりに関する研究（堀部）

「認知症にやさしい地域づくり」は、世界的にみても市区町村等の自治体ベースに進められるものが多い。本研究の目的は、大府・東浦等の北部知多地域において、「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、という一面ネガティブな観点からの課題抽出を行い、それを国内外の他地域と比較検討すること等を通じ、綺麗事に終わらず、実現性と具体性のある地域づくりへの提案を目指すことである。

人工知能（AI）を用いた認知症の診断補助に関する研究（鳥羽）

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、頻度の高い認知症の原因病態に範囲を広げていることが特色。

高齢者糖尿病に合併するMCIの病態に関する研究（羽生）

2型糖尿病は認知症の発症リスクを高めるが、その背景病理や病態は多様である。多くはAD病理や血管病理が主となるが、AD変性や循環障害の関与が軽微で、糖毒性など糖代謝異常が深く関与している病型が約10%存在し、我々は糖尿病性認知症という新たな臨床病型を提唱してきた。本研究では、糖尿病性認知症の背景病理や病態を明らかにするため、アミロイド、タウPETおよび脳脊髄液検査を解析し、血糖プロファイルとの関連やその臨床経過についても縦断的に検討した。

1 型糖尿病の認知障害の機序（森）

1 型糖尿病患者の認知能に関して、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 1 例（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、非糖尿病・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目的で本研究を行った。

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（清家）

本研究の目的は、早期認知症の人（people with early stage of dementia、以下 PESD）の心理社会的側面に重点化した介入効果の実証である。

2018-2019 年度は、早期認知症の人の心理社会的側面に特化した効果的な支援方法の開発をおこなう第一段階として、効果的な支援方法の目途をつけるため、Systematic Review および聞き取り調査を実施した。Systematic Review の目的は、早期認知症の人と家族の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である。聞き取り調査の目的は、対象とした早期認知症の人と家族の心理社会的ニーズを探索し、両者の共通項および差異の明確化を図ることである。

2020 年度は、2019 年度までの研究結果をベースに試作化した早期認知症の人と家族ペアに対する心理社会的介入プログラムの実現可能性を検証した。

糖尿病と認知症予防（荒木）

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。糖尿病における MCI では記憶力、実行機能、注意力、情報処理能力などの領域の軽度の認知機能が障害されやすい。MCI のマーカーとして脳 MRI の拡散テンソル画像における脳白質統合性異常が有用である可能性がある。脳白質統合性異常は認知機能障害だけでなく、サルコペニアとの関連が報告されているが、縦断調査において、フレイル発症との関連をみた報告は乏しい。本研究では高齢者の横断調査と縦断調査により脳 MRI で評価した脳局所の白質統合性異常がフレイルと関連するか検討を加えた。

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（牧迫）

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、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。HbA1c 値を基に糖尿病のリスクを有する者として前糖尿病群を設定し、非糖尿病群、糖尿病群に分類して、認知機能、身体機能、骨格筋量の差異を比較、また一部の参加者では、身体活動量を 3 軸加速度計によって計

測し、日常での歩数のほか、強度別の身体活動量を算出し、糖尿病の有無と身体活動量との関連を調べる。さらに、血管拡張機能に差異があるとされるアンジオテンシン変換酵素（ACE）遺伝子多型が糖尿病のリスクとなるかを調べる。

糖尿病を合併した認知症患者では、在宅でのケアにおいて家族介護者に対する負担の程度の影響が異なることが想定される。そこで、家族介護者における介護負担感の状況を調査し、糖尿病を合併することによる影響を検討する。

B. 研究方法

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(J-MIND-Diabetes研究)

Two arms の RCT（1.5 年の観察期間）を行う多施設共同研究。対象は、70 歳～85 歳の高齢者 2 型糖尿病で、高齢者糖尿病のカテゴリー II（MCI～軽度認知症）カテゴリー II の基準は、認知障害（MoCA-J ≤ 25 かつ MMSE ≥ 21 ）、BADL 自立（Barthel index > 80 ）。主要アウトカムは、認知機能の低下（composite score）。副次アウトカムは、認知機能（認知ドメイン）、ADL 低下、フレイル・サルコペニア、併用薬の減少、血液・尿検査の変化量。

糖尿病、高血圧、脂質異常の管理は、ガイドラインに準拠する。介入群では FGM (Flash Glucose monitor) を用いた血糖の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運動指導では、2 回/月 PT による運動教室（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）を行う。行動変容を目的とした運動教室後の情報交換会を行う。栄養指導では、外来受診ごとに、栄養士による栄養指導を行い、低栄養やサルコペニア・フレイル予防を指導する。

脳由来エクソソーム解析による認知症バイオマーカー開発（櫻井・滝川）

血漿中の NDE 分離法は、Fiandaca らにより最初に報告されたが（Alzheimers Dement. 11:600-607, 2014）、その方法は特殊な高分子ポリマーを使用した ExoQuick（SBI 社、品番 EXQ5-1）で全エクソソームを濃縮し、次に抗 L1CAM 抗体を加えて免疫沈降で分離する方法である。その再現性を検討するとともに、全エクソソーム分離法として、特殊樹脂カラム吸着法である ExoEasy キット法（QIAGEN 社）と分子ふるい分離法（SEC 法: size-exclusion chromatography）に基づく EVsecond カラム法（GLサイエンス社）および qEV カラム法（IZON 社）を検討した。NDE の粒子径及び濃度測定には qNano（IZON 社）を使用した。NDE の蛋白定量は BCA 法（TaKaRa 社）により行った。

認知症予防に関する研究開発（佐治）

- ① 心房細動に関する臨床研究は患者登録を2018年度で終了した。2019年度にデータクリーニング・横断解析を実施し、2020年度に解析結果を学会発表する。

- ② 腸内細菌については、検体収集を終了して主解析やサブ解析を実施した。2019年度から横断解析の論文・学会発表を実施し、2020年度に縦断解析の予定も検討する。
- ③ 難聴については、2018年度に地域在住高齢者のデータを調査し、2019年度にデータ解析、2020年度に学会・論文発表した。病院外来通院患者については、2019年度に研究登録し、2020年度も前向き調査を継続する。

オレンジタウン構想・街づくりに関する研究（堀部）

（１）全体計画：初年度と第２年度は大府東浦地域における地域課題の抽出、及び国内外における調査を行い、第３年度にそれを分析、実現性と具体性のある地域づくりへの提案を行う。

（２）年度別計画

初年度：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、また米国シカゴで行われる 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。

第２年度：上記の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。

第３年度：前年度調査と並行し、類似課題を有する他地域の事例を収集し、分析、実現性と具体性のある地域づくりへの提案を目指す。

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）

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）

1）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。疑い例は除外する。最初に微小出血画像を収集する。

代表的認知症（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

2）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

高齢者糖尿病に合併する MCI の病態に関する研究（羽生）

2 型糖尿病を伴い臨床的に probable または possible AD と診断された 72 例についてアミロイド PET を施行し、このうち 12 例については脳脊髄液検査によりリン酸化タウ、アミロイド β 40/42 比、脳脊髄液/血清アルブミン比を解析した。我々が提唱してきた糖尿病性認知症の臨床診断基準に該当した 21 例については、タウ PET も施行し、アミロイド、タウの集積パターンを解析した。さらに、背景病理の明らかとなった対象患者について、持続血糖測定法（Libre Pro）を用い血糖プロファイルを調べるとともに、平均 2.6 年間の臨床経過を検討した。

1 型糖尿病の認知障害の機序（森）

【対象】当院外来通院中の 65 歳以上の 1 型糖尿病患者と、コントロールとして年齢・性別をマッチさせた非糖尿病、2 型糖尿病患者を対象とした。MMSE24 以下の認知機能低下が明らかな例・すでに認知症と診断されている例、認知機能検査に影響を与えう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。

【神経心理学的検査】

- ・簡易知能評価スケール：MMSE、MoCA
- ・言語的記憶：WMS-R（倫理的記憶Ⅱ、遅延再生のみ）
- ・視覚性記憶：Rey Osterrieth の複雑図形
- ・うつの評価：GDS
- ・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

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（清家）

Phase1：Systematic Review（SR）

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 SR を実施した。「システマティックレビューおよびメタアナリシスのための優先的報告項目」に準じ、PICO（Patients, Intervention, Comparison, Outcome）に基づく包括的な文献検索を行った。発表言語は、日本語、英語。対象とする研究デザインは RCT、Non-RCT とした。検索データソースは、PubMed/MEDLINE、Web of Science、The Cochrane Library、医中誌 Web とした。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。

Phase2：早期認知症の人と家族に対する学びや社会参加に対するニーズ調査

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、家族：介護内容、介護に対する感情、社会活動状況。両者共通に、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とした。面接結果は逐語録を作成し、Self-regulatory model of illness behavior をベースに内容分析およびカテゴリー別の生起率の算出を実施した。早期認知症の人と家族の語りの生起率の差（t-test）、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ー生起率の関係性（Correspondence analysis）を検証した。

Phase 3：早期認知症の人と家族介護者ペア集団に対する心理社会的介入プログラムの試作化

Phase 4：試作プログラムの実現可能性を被験者の脱落度、満足度で把握するフィージビリティスタディ実施

対象は、在宅生活継続中の早期認知症の人（65 歳以上 90 歳未満）および家族（20 歳以上 90 歳以下）10 ペアである。主要評価項目は家族の抑うつ状態（CES-D）とし、介入開始時と最終介入時（12W）の変化で介入効果をみた。副次評価項目は以下の通り。

早期認知症の人：基本属性、認知機能評価（MMSE-J・CDR-J）、日常生活動作機能（Lawton IADL、Barthel Index）、家族との関係満足度（VAS）、参加状況評価（出席率・参加満足度 VAS）、プログラムの質的評価（半構造化面接）

家族：主観的介護負担感（J-ZBI）、認知症の人との関係満足度（VAS）、参加状況評価（出席率・参加満足度 VAS）、プログラムの質的評価（半構造化面接）

介入プログラムの試作は、Phase1 と Phase2 の結果を踏まえ、学術的要素（理論・先行研究）と臨床的要素（介入対象者のニーズ）を融合させた。①早期認知症の人と家族が主体的に参画可能、②社会的欲求や承認欲求の充足が可能、かつ自尊感情の維持が図れる、③ライフリテラシー、ヘルスリテラシー、ストレスコーピングスキルを獲得できる多要素プログラム構成、以上を試作プログラムの方針とした。試作プログラムは、医学・ケア・心理・福祉領域で構成される、演習中心の集団型マルチコンポーネントプログラム（90 分 /Session×6session, 3 ヶ月完結型）とした。

本研究では試作プログラムのフィージビリティ（実現可能性）を確認するため、参加者の脱落率が 25%未満、6 セッション平均参加満足度（VAS）スコアが 50 以上と基準を設定した。

糖尿病と認知症予防（荒木）

MCI の患者を含むフレイル外来に通院中の 65 歳以上の患者 485 名（平均年齢 79 歳、男 166 名、女 319 名）を横断調査の対象とした。縦断調査ではベースラインでフレイルがな

く、2年間追跡できた117名を対象とした。フレイルはJ-CHS指標で評価した。脳白質の統合性障害の指標として、頭部MRIの拡散テンソル画像を撮像し、白質統合性障害の指標として、FA(Fractional Anisotropy)値とMD(Mean diffusivity)値を、脳全体および20の白質束ごとに算出した。

2群間の白質束のFA値、MD値の比較はMann-Whitney検定で比較した。フレイル発症を結果変数、年齢、性、BMI、収縮期血圧、eGFR、GDS15、MMSE、IPAQ、DTIのFA値またはMD値を説明変数とした多変量ロジスティック回帰分析を行った。

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（牧迫）

【2018年度】鹿児島大学が実施した地域コホート研究（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。垂水研究2018では、40歳以上の中高齢者1145名が健診に同意して参加した。65歳以上の高齢者で3軸加速度計による2週間の身体活動量の計測を実施した277名（女性59.9%）を分析対象とした。糖尿病の既往歴および現病歴について面接で聴取し、その他の基本情報や生活習慣に関する質問紙に回答してもらい、運動機能や認知機能検査による評価した。認知機能検査は、NCGG-FATで行い、単語記憶（即時再認、遅延再生）、注意機能、遂行機能、情報処理を評価した。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（SMI）を算出した。身体活動量の調査には、3軸加速度計（Active style Pro HJA-750C, Omron）を用い、健診受診日以降の2週間に装着してもらった。これらの評価から身体的フレイル（J-CHS基準）およびサルコペニア（AWGSによる基準）を判定した。

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に関する調査については、65歳以上の地域在住高齢者の家族2000名に調査票を配布し、回答のあったデータを分析した。

【2019年度】垂水研究2018に参加した65歳以上の高齢者で、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傾向スコアマッチングを行った208名を分析対象とした。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介護者における介護負担感の状況に関する調査については、65歳以上の地域在住高齢者の家族2000名に調査票を配布して回答のあったデータのうち、認知症が疑われる114名について、糖尿病の合併の有無と認知症行動障害の出現の関連を分析した。

【2020年度】垂水研究2019では、40歳以上の中高齢者1024名が健診に同意して参加した。65歳以上の高齢者623名を対象とした。対象者は、HbA1cの値と糖尿病の治療歴によって、非糖尿病群（HbA1c≤5.6%）、前糖尿病群（HbA1c5.7—6.4%）、糖尿病群（HbA1c

≥6.5%および糖尿病治療中)の3群に分類した。認知機能は、NCGG-FATを用いた。身体機能は、握力、5回椅子立ち座りテストで評価した。綿棒を用いて対象者の口腔内から口腔粘膜を採取し、ACE遺伝子多型(II型/ID型/DD型)を同定した。

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については、もの忘れや認知症の疑いのある高齢者の家族3000名に調査票を配布し、回答のあった212名の糖尿病合併の有無と認知症初期症状や電化製品等の使用間違いとの関連を調べ、さらに糖尿病合併者43名のうちインスリン治療の有無による前述の関連を分析した。

(倫理面への配慮)

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(J-MIND-Diabetes研究)

本研究はヘルシンキ宣言を遵守して実施する。口頭および書面での説明に同意の得られた者を対象とする。参加全施設で倫理委員会の承認を得た。

脳由来エクソソーム解析による認知症バイオマーカー開発(櫻井・滝川)

本研究において血漿中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「高齢者1型糖尿病患者の認知機能の臨床的特徴に関する検討・特に遂行機能について」において、当該患者の血漿NDEに含まれるAβ42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た研究計画を作成した。なお、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(佐治)

心房細動、腸内細菌、難聴に関する研究はいずれも国立長寿医療研究センターの倫理審査で承認されヘルシンキ宣言に準拠して実施し、UMINにも研究登録した。

オレンジタウン構想・街づくりに関する研究(堀部)

該当なし

人工知能(AI)を用いた認知症の診断補助に関する研究(鳥羽)

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。

高齢者糖尿病に合併するMCIの病態に関する研究(羽生)

本研究は東京医科大学医学研究倫理委員会の承認を得て、同意の得られた被験者および代諾者には、文書による同意を得て行われた。

1 型糖尿病の認知障害の機序（森）

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。本研究は虎の門病院 研究倫理審査委員会の承認を得た（承認番号 1517）。

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（清家）

本研究は、「臨床研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」に則り実施した。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行い、参加者が内容をよく理解したことを確認の上で、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、研究責任者が一括管理した。データ管理は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、研究責任者が、鍵のかかる保管庫にて一括管理した。

糖尿病と認知症予防（荒木）

倫理委員会で承認済みの研究でさらに、研究の同意が得られた患者が対象であり、患者にとって不利益な事象もなく研究が遂行された。

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（牧迫）

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。

C. 研究結果

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（J-MIND-Diabetes 研究）

対象のリクルート・登録:2020 年 3 月までに 154 名を登録した(目標症例数の 84.6%)。

多因子介入の実際:

運動指導は、2 週間に 1 回の頻度で体操教室を行った。2 週間に 1 回という低頻度での教室開催のため、意識・行動変容を促すことが主な課題である。そのため自宅での週 2~3 回のホームエクササイズ指導や、モチベーションアップのために歩数計の配布を行い、参加者の方には歩数や身体活動を毎日記録した。

栄養指導は、外来受診毎に栄養士による栄養指導を行った。目標を達成するため、バランスのよい食事がとれるようランチョンマットを配布した。また、ランチョンマットと同じ

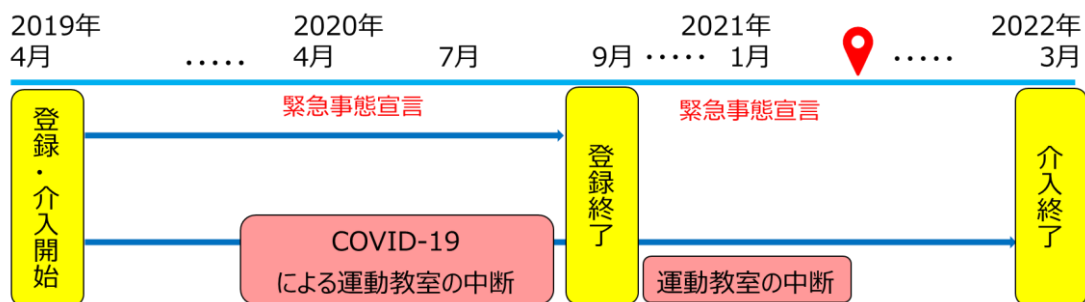
形式の食事日記を配布して、毎食の記録を行った。また、五穀米やサバの缶詰などの食品の配布や、季節や旬を考慮したレシピを配布した。

社会参加に関する指導は、介入開始当初は週3回以上の外出を指導し、運動教室後のグループワークを実施した。日々の歩数に加えて、ウォーキングなどの身体活動や読書やパソコン操作などの知的活動、お孫さんのお世話などの社会活動のセルフモニタリングを行った（コグニノート）。

COVID19 による非常事態宣言の影響

2020年2月より COVID19 パンデミックのためリクルート・登録を行いながら、順次、介入を開始した。COVID19 パンデミックに対する2度の非常事態宣言のために、体操教室は2度にわたり中断した。COVIDの蔓延状況は地域で異なるため、研究の中断・再開は分担施設毎に判断された。

現在の状況は（以下の表）、脱落が26名、128名で継続している（2021年5月時点）。3施設では体操教室は再開できておらず、体操教室の中断期間も2～6か月と幅があった。



施設名	被験者数					体操教室				栄養指導	介入状況
	総数 (登録時)	介入 群	対照 群	脱落 者数	総数 (2021年5月現在)	中止期間 (開始)	中止期間 (終了)	中止期間 (月間)	再開の有無	現状	現状
国立長寿 医療研究 センター	55	27	28	12	43	2020年2月	2020年8月	7	再開している	継続中	継続中
東京都 健康長寿 医療センター	15	8	7	4	11	①2020年3月 ②2021年1月	①2020年7月 ②中止中	10 (2021年5月現在)	再開していない	継続中	継続中
秋田大学	4	3	1	0	4	2020年5月	2020年6月	4	再開している	継続中	継続中
名古屋大学	3	2	1	2	1			0	対照群のみ	継続中	介入終了
鹿児島大学	1	0	1	0	1			0	対照群のみ	継続中	継続中
さいたま市民 医療センター	11	6	5	2	9	2020年3月	中止中	15 (2021年5月現在)	再開していない	中止中	継続中
京都大学	5	3	2	0	5	2020年3月	中止中	15 (2021年5月現在)	再開していない	継続中	継続中
太田 西ノ内病院	7	4	3	2	5	2021年3月	2021年4月	2	再開している	継続中	継続中
旭中央病院	9	6	3	0	9	2020年3月	2020年9月	7	再開している	継続中	介入終了
西脇病院	19	10	9	2	17	2020年3月	2020年5月	3	再開している	継続中	継続中
西播磨病院	4	2	2	1	3	2020年5月	2020年7月	3	再開している	継続中	介入終了
兵庫中央病院	21	10	11	1	20	2020年3月	2020年5月	3	再開している	継続中	継続中
総数	154	81	73	26	128				103		

COVID19 に対する感染予防対策とその効果

感染予防として、手洗いの励行、アルコール消毒、フィジカルディスタンスの確保を徹底した。参加者は運動中もマスクの使用、運動インストラクターにはさらにフェイスシールドの着用も義務つけた。

また、運動教室中断中も、できるだけ活動量を維持するために、運動の実施状況などについて電話フォローを行ったり、ホームエクササイズ用の資料や DVD を郵送したり、外来受診時に歩数計の読み取りとフィードバックを継続した。

長寿研の介入群 24 名における活動量を、体操教室中断中（2020 年 3 月から 8 月末まで 6 ヶ月間）の前後で比較したところ、運動教室中断前 6 ヶ月の平均歩数が 6700 歩程度に対して、中断中も約 6500 歩と、ほとんど下がることなく活動量を維持できていた。

脳由来エクソソーム解析による認知症バイオマーカー開発（櫻井・滝川）

血漿から全エクソソーム分離法の検討

1) ExoQuick 法の検討

Fiandaca らの原法及び同グループによる続報に従い、ExoQuick を使用した NDE の濃縮と NDE 表面に存在するとされる L1CAM を利用した免疫沈降による分離を迫試したが再現性はなかった。ExoQuick 法の全エクソソーム分離の原理は、化学的性状が開示されていない特殊な高分子ポリマーによる沈殿によるものであるが、沈殿の際にエクソソームの凝集が必ず生じるのが欠点である。また、ExoQuick で濃縮した全エクソソーム中の蛋白を可溶化し、SDS-PAGE で解析した結果、アルブミンやイムノグロブリン等の大量混入が確認された。血漿に高濃度で含まれるこれらの血漿蛋白がエクソソームの凝集塊に巻き込まれたものと考えられる。

血漿中には高濃度の可溶性 L1CAM の存在が報告されており、実際に我々は血漿中に高濃度（ $\sim 50 \mu\text{M}$ ）の可溶性 L1CAM の存在を ELISA で測定して確認した。ExoQuick 法においては、この可溶性 L1CAM がエクソソーム凝集塊にコンタミしていると思われるが、L1CAM 抗体は NDE 表面上にある L1CAM とコンタミしている可溶性 L1CAM と競合するため、NDE を定量的に免疫沈降させる最適な抗 L1CAM 抗体量の決定が困難となり、NDE 分離の再現性欠如の一因となっている可能性が高い。

2) ExoEasy 法の検討

ExoQuick 法に代わる全エクソソームの分離法として、ExoEasy 法（特殊樹脂カラム吸着法）を検討した。本法では ExoQuick 法で見られたエクソソームの凝集が見られず、また血漿中の夾雑蛋白の混入が少なかった。しかし、樹脂カラムに吸着した全エクソソームを溶離する XE バッファーは抗原抗体反応を妨害する性質を有し、抗 L1CAM 抗体処理前に、限外濾過あるいは分子ふるいクロマトグラフィー（SEC）で除去する必要があることが判明した。この追加の処理でエクソソームの回収率が著しく低下することから ExoQuick 法は血漿全エクソソームの分離に適さないと結論した。

3) EVsecond カラム法および qEV カラム法の検討

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。いずれの方法も ExoQuick 法で見られたエクソソームの凝集や血漿中の夾雑蛋白の混入が少ないことを確認した。

4) Sepharose CL-2B カラム法

の検討

SEC 法は全血漿エクソソーム

に優れているが、qEV カラム

(8000 円/本)、EVsecond EL70

カラム (6000 円/本) と高価で

あることが難点である。これ

らに比較して安価でかつ再使

用可能な Sepharose CL-2B を

充填したカラム (2000 円/本)

で IgG フリーの全血漿エクソ

ソームの分離法の確立を試み

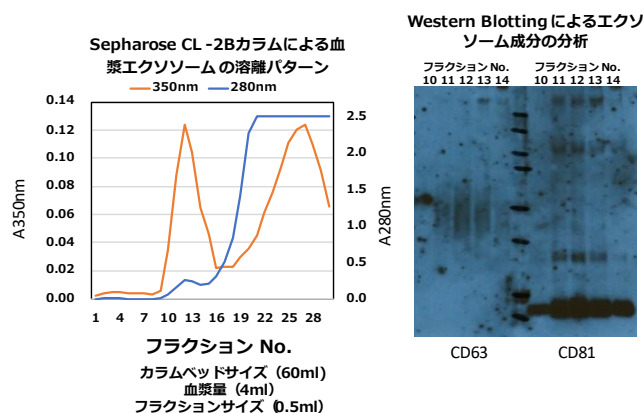
た。

図 1 に示すように Sepharose CL-2B カラム法では血漿中に含まれる大量の IgG やアルブミン等の血漿蛋白とエクソソームを分離することに成功した。使用済みカラムは 2 カラムベッドサイズ量の PBS で洗浄し 4℃で保存すれば少なくとも 5 回は再使用可能であり、実質コストは 400 円/分析と安価である。

5) 超高感度デジタル ELISA による NDE マーカー蛋白の測定について

血漿 NDE 分離の SOP 確立には、NDE 純度を算定するために NDE 特異的な内在性バイオマーカーの測定が必要であり、神経細胞に特異的な NFL (ニューロフィラメント短鎖) の測定を検討した。NDE 中の含まれる微量の NFL は、通常 ELISA 法では測定が困難であり、ELISA 法より 1000 倍高感度とされる全自動デジタル ELISA 装置 (Quanterix 社製 SIMOA HD-1) で測定を検討した。その結果、血漿中の微量 NFL を本装置で測定可能であることを確認した。Sepharose CL-2B カラムで分離した全血漿エクソソーム (NDE が含まれる) で NFL が測定できれば NDE 純度の算定に利用可能となる。

図1 Sepharose CL-2Bカラムによる血漿エクソソームの分離



認知症予防に関する研究開発 (佐治)

①心房細動の研究

235 例が登録され適格基準を満たした 226 例を解析した。脳小血管病スコア (SVD スコア) の高値群と低値群で比較したところ、SVD スコア高値群は、年齢、高血圧、慢性腎臓病と関連した。これは既報告と矛盾しない結果であった。

n=226	SVDs 0-1 (n=68)	SVDs 2-4 (n=158)	P
Age, years	74, 69-77	76, 72-80	<0.001
Sex (male), n (%)	51 (34%)	99 (66%)	0.091
HT, n (%)	47 (69%)	131 (83%)	0.032
DM, n (%)	20 (29%)	48 (30%)	1.000
CKD, n (%)	5 (7%)	42 (27%)	0.004

また、心房細動を持続性と発作性に二区分して比較したところ、持続性心房細動は、PWV 高値傾向で PWV 変動幅も大きく、ABI 低値で ABI 変動幅も大きい傾向であった。この結果は、心房細動が認知機能に影響する機序を考察するうえで、興味深い結果であった。

②腸内細菌の研究

腸内細菌と MCI との関連を解析した。MCI 期においても腸内細菌は認知機能低下に強く関連し、認知症になる前から腸内細菌に変化が生じていた。MCI 群では、認知機能正常群と比べてバクテロイデス優位群が多かった (55.7% vs. 19.1%, $P=0.009$)。バクテロイデス優位群は、大脳白質病変が多く (34.4% vs. 4.8%, $P=0.009$)、VSRAD スコアも高値であった (中央値 0.96 vs. 0.52, $P=0.010$)。多変量解析によって既知の認知症危険因子を調整しても、バクテロイデス優位群は MCI の有意な関連因子であった (オッズ比 5.36, 95%信頼区間 1.30-28.7, $P=0.019$)。これは、年齢や性別などの危険因子とは関係なく、腸内細菌の変化が MCI のリスクを約 5 倍高めることを意味している。

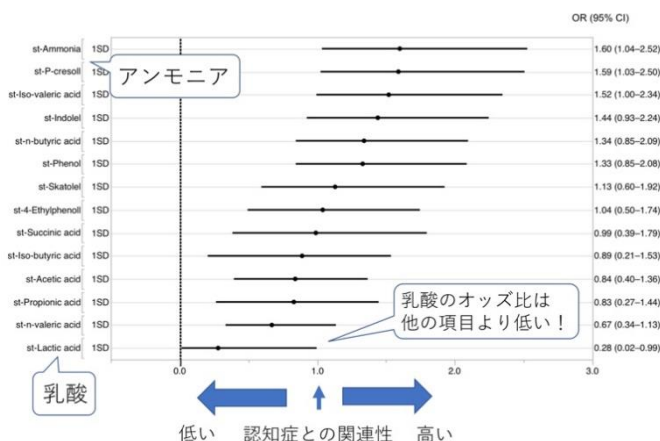
次に、個別の腸内細菌よりも代謝産物の濃度が影響している可能性について検討した。腸内細菌の代謝産物は、有機酸やアンモニアなど多岐にわたっており、認知機能への影響も多彩であった。アンモニアなどの有機酸は認知症群で有意に増加し (オッズ比 1.6 倍)、乳酸値は減少していた (オッズ比 0.3 倍)。これらの関連は、多変量解析によって既知の危険因子を調整しても同様の傾向であり、腸内細菌の組成と独立して代謝産物が認知機能と関連することが判明した (図)。

④ 難聴の研究

当センターの通院患者を対象にした臨床研究では、患者登録開始後に新型コロナウイルス感染症が拡大し、社会的配慮から積極的な研究紹介と新規登録を控えるようになった。最終的に 77 名の患者を登録し、31 名に補聴器を新規に導入した。対象者 77 名のうち (女性 52%、平均年齢 77 ± 5 歳、MCI 63%)、高齢者難聴者では認知機能が低下している傾向があった (難聴なし、軽度難聴、中等度難聴; Mini-Mental State Examination 中央値: 28, 27, 27, $P=0.262$; Montreal Cognitive Assessment 中央値: 24, 22, 20,

n=226	持続性 (n=129)	発作性 (n=97)	P
High PWV, m/s	19.2, 16.2–21.8	18.0, 15.6–21.3	0.086
Delta PWV, m/s	1.6, 0.8–2.5	1.0, 0.5–1.9	0.001
Low ABI	1.07, 0.99–1.15	1.11, 1.05–1.16	0.006
Delta ABI	0.11, 0.07–0.16	0.08, 0.05–0.10	<0.001
Warfarin, n (%)	30 (23%)	19 (20%)	0.625

代謝産物の濃度が1SD上昇した場合のオッズ比 (95%信頼区間)

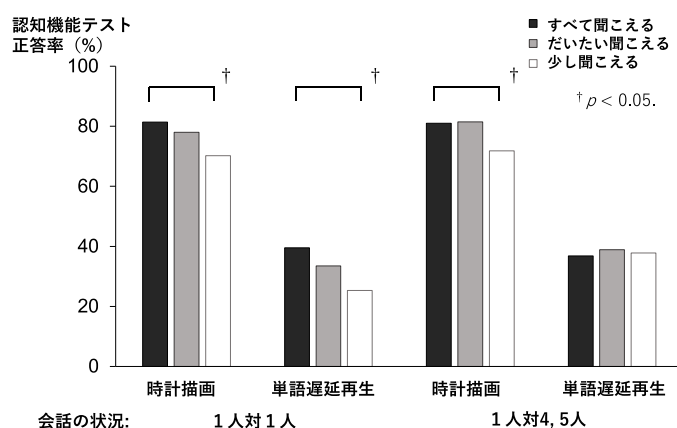


P=0.01; Frontal Assessment Battery 中央値: 13, 12, 10, P=0.022)。難聴の程度が増悪すれば、手段的日常生活動作も低下していた（手段的日常生活動作障害がある：難聴なし，軽度難聴，中等度難聴；15.4%，28.6%，36.7%，P=0.201）。しかし、自覚的な「聞こえにくさ」がある対象者のうち、約3割は聴力検査では難聴の基準に該当しなかった。高齢者では聴力に問題がなくても、「聞こえにくい」と感じている場合があり、言語の処理能力が関与しているのかもしれない。

また、地域在住高齢者1602人を解析した結果、補聴器装用群(n=90)は、非装用群(n=1512)よりも高齢で認知機能障害を伴

う（時計の絵がうまく描けず、3つの単語記憶・再生ができない）傾向であったが、運動習慣の頻度は高かった。難聴（聞こえの程度）が重度になると認知機能テストの正答率も低下した（下図）。補聴器未装用群を対象に、年齢や性別などの交絡因子を調整した多変量解析を実施すると、難聴があると認知機能低下の合併が1.6倍多かった（オッズ比1.6，95%信頼区間1.12-2.26）。

また、難聴者の割合は、海外と日本ではほぼ同一なのに、補聴器の使用率は年代別に比較しても日本は海外よりも低い傾向であった。



オレンジタウン構想・街づくりに関する研究（堀部）

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 関係者及びイラン等各国のアルツハイマー病協会関係者、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等からの情報収集と問題抽出等を行った。

平成31年2月26日、愛知県大府市、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、当センターにおいてオレンジタウン構想大府懇話会を開催した。地域の様々な立場からの関係者が参集して議論が行われた。しかし、認知症の人のBPSD等に注目するあまり、それが地域に及ぼすネガティブな面に焦点を当てすぎる発表もみられた。積極的に認知症に関わっている人々の間にさえ、認知症の人を得てして問題行動を行う客体としてみってしまうという古いスティグマが残っていることを示した。

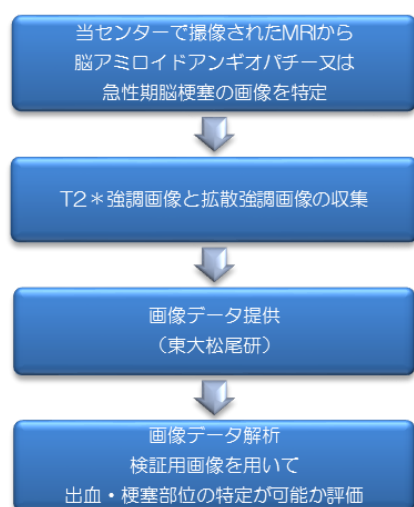
令和元年は、WDC（World Dementia Council）の報告書作成に協力する形でHGPI（日本医療政策機構）とともにアジアにおける認知症施策推進の好事例収集を行った。WDC報告書

の一連の発表イベントは新型コロナウイルスの蔓延により延期になったが、同2年にはオンラインでの公開が始まり、本報時点では順調に Paper 2 までが発表された。



令和2年からは、愛知県のオレンジタウン構想協力の一環として、当センターにおいて認知症の人と家族の会愛知県支部の「家族支援プログラム」を支部と共に共催した。

人工知能（AI）を用いた認知症の診断補助に関する研究（鳥羽）



本年度は、倫理委員会を申請が通過した。AI学習の容易さから、微小出血100例の収集が終了し、同時に診断基準と画像所見を構造的に分析した。AIにより脳以外の部位の除去に成功し、個人情報の倫理的面をクリアできた。データを備えたDLB100例の収集が終了した。出血判定の正確性（感度、特異度）が80%以上を確保した。

個人情報（骨、顔軟部組織）を除去しながら、微小出血(Micro Bleeds)診断率が劇的に向上(=80%)した。2021年からは、他の認知症関連画像の学習も開始する。

高齢者糖尿病に合併するMCIの病態に関する研究（羽生）

2型糖尿病を伴うprobableまたはpossible ADの72例のうち、アミロイドPET検査で陽性例は35例(49%)で残り37例(51%)は陰性であり、アミロイドの関与しない認知症例が多くみられた。糖尿病性認知症と診断された21例についてアミロイド、タウの集積パターンを解析すると、約50%はアミロイド陰性/タウ陽性（特に側頭葉内側に限局する

パターン (PART) よりも広範な大脳皮質に集積するパターンが多かった)、20%はアミロイド陰性/タウ陰性で、残り 30%はアミロイド陽性/タウ陽性 (AD 病理) であった。

AD 病理が疑われた症例のアミロイド集積量を SUV として定量すると、糖尿病を伴う AD と比較して有意に低値となり、AD 病理が推測されてもアミロイド病理の程度はより軽度であることが推測された。血糖プロファイルはアミロイド陰性/タウ陽性群で食後高血糖、低血糖、血糖の日内変動が多くみられたのに対して、非アミロイド/非タウ病理群では持続的な食後高血糖が多くみられ、背景病理と血糖プロファイルとの関連が推測された。糖尿病性認知症は、AD と比べて、認知障害に対して MRI による海馬や全脳の萎縮変化が軽度であり SPECT による脳血流低下範囲も軽度であった。一方、身体活動量や余暇活動量の低下がみられ、フレイルや身体機能低下が合併していたことから、脳画像と認知障害の乖離には認知予備能の低下が背景にあると考えられた。

糖尿病性認知症 12 例と AD39 例、非認知症コントロール 16 例の脳脊髄液検査を比較すると、糖尿病性認知症におけるリン酸化タウは AD とコントロールのほぼ中間で、アミロイド β 40/42 比は AD よりも有意に低くコントロールとほぼ同等であった。また脳脊髄液/血清アルブミン比は AD やコントロールと比べて有意に高くなり脳血液関門の障害が示唆された。

PET 検査において AD が推定された 24 例と糖尿病性認知症 29 例の臨床経過を平均 2.6 年間比較した。年間の MMSE 変化量を -2.0 でカットオフとし急速進行例と緩徐進行例にわけると、通院中の AD は 9/15 例 (60%) が急速進行例であったのに対して、糖尿病性認知症は 2/17 例 (12%) のみで有意に少なかった。一方、外来通院が困難となったのは両群ともほぼ同数であったが、その原因として入院または死亡例は AD の 2/9 例 (22%) に対して糖尿病性認知症は 9/12 例 (75%) と有意に多くみられた。したがって、糖尿病性認知症は AD とは異なり認知症が進行して外来通院が困難となるよりも、身体合併症などにより通院が困難となっていくことが多いと考えられた。

1 型糖尿病の認知障害の機序 (森)

解析対象は、1 型糖尿病患者 37 例、2 型糖尿病患者 37 例であった。患者背景は (表 2)、1

型糖尿病では 2 型糖尿病に比し、BMI が有意に低く、総コレステロール、HDL・LDL コレステロール値は有意に高値であった。その他の項目は両群で有意差を認めなかった。

1 型糖尿病患者では 30

患者背景 表 2
(糖尿病①)

	Type1(37)	Type2(37)	P value
年齢(歳)	72.2±4.7	71.7±4.5	0.65
性別 (男性/女性)	(16/21)	(18/19)	0.41
教育年数 (年)	14.0±2.4	14.6±2.5	0.32
罹病期間 (年)	23.7±12.6	20.6±10.2	0.25
BMI	21.5±2.5	24.4±4.3	0.032
GDS	2.2±2.3	2.2±2.6	0.86
HbA1c (%)	7.6±0.9	7.9±1.5	0.60
BUN/Cr	21±11.3/1.2±1.4	17.4±5.7/0.9±0.3	0.17/0.59
eGFR	59.9±23.2	64.8±17.5	0.32
T-Chol	214.3±31.4	182.1±28.1	<0.001
HDL	74.4±16.6	55.0±17.5	<0.001
LDL	113.7±26.5	96.0±23.4	0.002
TG	112.4±62.6	150.8±110.3	0.16
Alb	4.2±0.2	4.1±0.3	0.73

例(81%)、2型糖尿病 37 例(100%)の検体保存を行った。頭部 MRI は 2 型糖尿病 31 (83%)で施行した。

全般的知能:簡易知能評価スケールでは、MMSE (1 型:2 型;28.1±1.9:27.6±2.0,p=0.165)、MoCA (1 型:2 型;26.1±2.9:24.9±3.0, p=0.099)で 1 型糖尿病は 2 型に比し高得点傾向であったが有意差

はなかった。各検査の下位項目でみると、MMSE では両群で有意差のある項目認めなかったが、MoCA において 5 単語の遅延再生で (1 型:2 型;3.6±1.30:2.8±1.6,

p=0.038) 1 型糖尿病に比し 2 型糖尿病では有意な低下を認めた(図 3)。

記憶: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(II A+B)は素点 (1 型:2 型;17.2±6.6:17.5±7.6, p=0.85)であり両群間に有意差を認めなかった。論理的記憶 II A+B(合計/50 点)の年齢平

均値の 1.5SD 以下となる MCI 症例は 2 型糖尿病で 1 例認めるのみであった。Rey の複雑模写による視覚的記憶の結果は、1 型糖尿病で模写・3 分後、30 分後ともに低得点傾向を認めたが、統計学的に有意ではなかった。

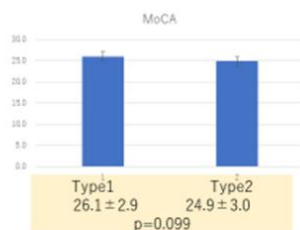
遂行機能:前頭葉機能を示す FAB は総得点 (1 型:2 型;15.2±2.2:15.7±2.2, p=0.33)・下位項目とも両群間に有意差を認めなかった。

TMT は TMT-A (1 型:2 型;50.5±18.7 秒:38.0±11.2 秒, p<0.001)、TMT-B (1 型:2 型;144.0±58.3 秒:125.3±60.2 秒, p=0.013)で、TMT-A・B ともに 1 型糖尿病で有意に作業時間の延長を認めた(図 4)。Stroop テストは、part1 の点の色名、Part2 の非色単語の色プリント名、Part 3 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。

WAIS-III の符号では素点・評価点 (1 型:2 型;57.6±11.8:62.3±14.0, p=0.13)、(1 型:2 型;11.9±2.2:12.8±2.7, p=0.13)ともに 1 型糖尿病で低値の傾向を認めたが、有意差はなかった。

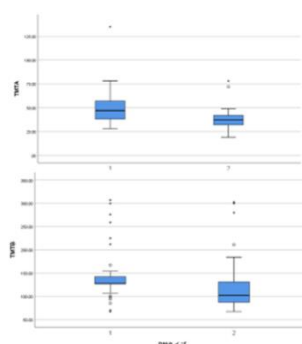
図3

MoCA



	Type1	Type2	p-value
視空間認知(4)	3.8±0.8	3.8±0.4	0.94
TMT(1)	0.8±0.4	0.8±0.4	0.76
命名(3)	2.9±0.3	2.9±0.2	0.40
注意(6)	5.5±0.8	5.2±0.9	0.20
言語(3)	1.8±1.0	1.8±0.9	0.67
抽象化(2)	1.6±0.6	1.67±0.6	0.79
遅延再生(5)	3.6±1.3	2.8±1.6	0.038
見当識(6)	5.8±0.5	5.7±0.5	0.40

図4 TMT A・B



	TMT-A	TMT-B
type1	50.0 ± 18.7秒	144.0 ± 58.3
type2	38.0 ± 11.2秒	125.3 ± 60.2
P 値	< 0.001	0.013

65-69歳	N	TMT-A	TMT-B
Type1	13	46.6 ± 13.6秒	134.8 ± 44.6
type2	14	33.5 ± 8.4秒	99.3 ± 28.2秒
p		0.018	0.023

70-79歳	N	TMT-A	TMT-B
Type1	22	50.5 ± 21.2秒	145.5 ± 61.0秒
type2	20	41.0 ± 12.7秒	141.9 ± 73.6秒
P 値		0.007	0.143

WAIS-Ⅲの数唱の評価点（1 型：2 型； 13.8 ± 3.3 ： 12.8 ± 2.7 、 $p=0.11$ ）は 1 型に高値の傾向はあったが、両群間に有意差は認めなかった。

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； 3.7 ± 0.6 ： 3.8 ± 0.4 、 $p=0.25$ ）、鍵探しのプロフィール得点（1 型：2 型； 2.19 ± 0.8 ： 2.4 ± 1.0 、 $p=0.45$ ）（4 点満点）で有意差は認めなかった。

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（清家）

Phase1: Systematic Review (SR)

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 に登録した。Review question を” What are the effects of dyadic-psycho-educational intervention for treating and/or preventing dementia used for early stage of dementia?” と設定した。検索には、PubMed, the Cochrane Library, Web of Science を使用し、検索範囲を 1994 年から 2019 年とした。検索式は以下の通りである。

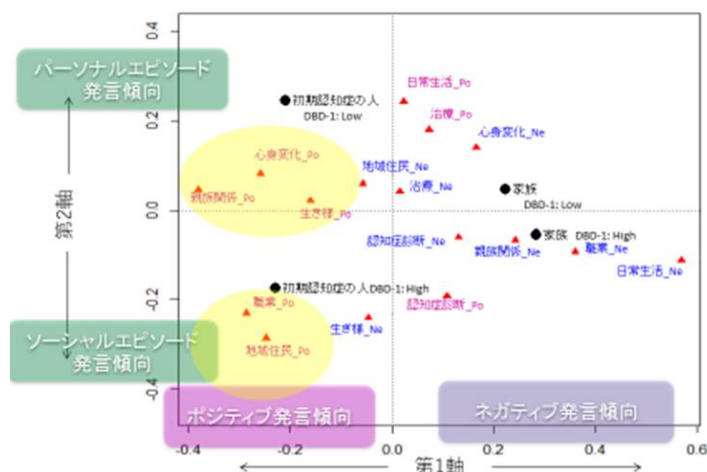
項目	検索式
#1	"Dementia" [mesh] OR "Alzheimer Disease" [mesh] OR Dementia* [TIAB] OR Alzheimer Disease* [TIAB]
#2	"Caregivers" [mesh] OR caregiver* [TIAB]
	#1 AND #2
#3	Controlled Clinical Trials as Topic [mesh]
	#1 AND #2 AND #3
#4	psychosocial* [TIAB] OR nonpharmacological* [TIAB] OR education* [TIAB]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

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 次スクリーニングにより、100 件（PubMed 29、Cochran 59、Web of science 12）が 2 次スクリーニング対象となり、スコアリングを実施した。対象になった論文を概観すると、認知症の人と家族の 1 ペアを対象としたもの、認知機能向上、生活マネジメント、レクリエーションを主目的とした介入プログラムが多くを占めた。介入効果について研究デザインと併せて検討すると、認知症の人と家族双方で明確なエビデンスが得られたとは言い難い状態であった。

Phase2：早期認知症の人と家族に対する学びや社会参加に対するニーズ調査

有効分析対象は 10 ペアであった。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 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では、『同じことを何度も聞く』のスコアが高い認知症の人では、肯定的な感情表出として、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。『同じことを何度も聞く』のスコ



アが低い認知症の人は、肯定的な感情表出として、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、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、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】。

Phase 3：早期認知症の人と家族介護者ペア集団に対する心理社会的介入プログラムの試作化
Phase 4：試作プログラムの実現可能性を被験者の脱落度、満足度で把握するフィージビリティスタディ実施

リクルート結果は 12 ペア（認知症の人：12 名、家族：12 名）であった。登録 10 ペア、介入開始前脱落で、FAS は対象 9 ペアであった。介入前の脱落の理由は、COVID-19 感染拡大による公共交通機関を用いた移動の懸念による不参加であった。

属性結果は (Mean±SD)、認知症の人 (N=9)：女性 55.6%、年齢：77.2±5.2 (歳)、アルツハイマー型認知症 88.9%、教育歴：12.6±2.8 (年)、要介護度：要介護度 1 57.1%、家族 (N=9)：女性 77.8%、年齢：66.7±11.8 (歳)、続柄：配偶者 66.7%、教育歴：13.7±2.5 (年)、介護年数：3.3±3.6 (年)であった。

認知症の人に対する介入効果 (介入後 12W→介入前 0W) は、認知機能 (20.4±2.2 → 20.5±2.2)、IADL (4.2±2.1 → 4.1±1.8)、ADL (87.5±15.1 → 89.4±18.8)、二者関係満足度 (80.3±24.0 → 86.0±17.0)であり、MMSE はほぼ現状維持、IADL はプラスのスコア変化であった。参加満足度の平均は、87.8±17.0 であった。

家族に対する介入効果 (介入後 12W→介入前 0W) は、抑うつ状態 (CES-D: 13.2±7.1 → 15.2±6.7、PHQ-9: 2.8±3.1→4.4±3.7)、主観的介護負担感 (22.3±8.3 → 27.5±10.2) で

あり、いずれもマイナスのスコア変化であった。特に、主要評価項目である抑うつ状態（CES-D）は、3ヶ月間の介入で平均2.3点低下を認め（95%信頼区間：-6.3～2.4点）であった。二者関係満足度（ $80.0 \pm 23.6 \rightarrow 66.8 \pm 31.5$ ）であり、プラスのスコア変化であった。参加満足度の平均は 90.4 ± 12.0 であった。

糖尿病と認知症予防（荒木）

1) 横断調査では、左前視床放線、小鉗子、右下前後頭束の FA 値は有意に低値、MD 値は有意の高値を示した（図1）。

図1 フレイルがある群では脳局所の白質束のFAが低下

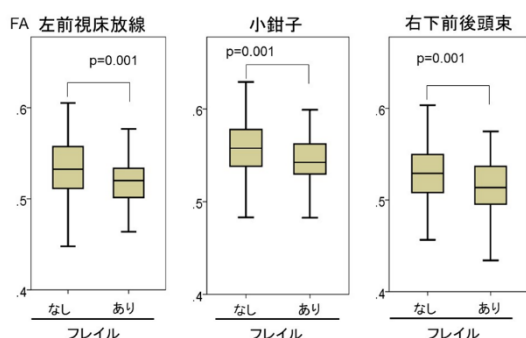
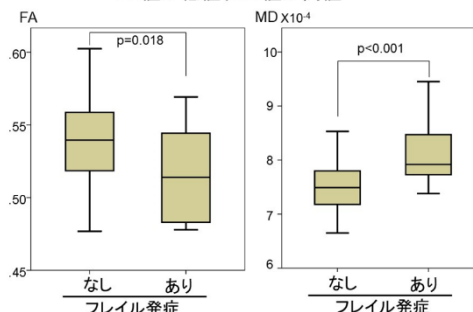


図3 フレイル発症群では登録時の左前視床放線のFA値が低値、MD値が高値



2) 2年間の縦断調査で119例中17例がフレイル

を発症した。その中で16例がプレフレイルからの発症であった。

3) 2年間でフレイルを発症した群は左前視床放線の FA 値が低値、MD 値が高値であった（図3）。右前視床放線、小鉗子、両側下前後頭束、左上縦束でも同様の結果が得られた。

4) 多変量ロジスティック回帰解析では共変数を調整後も、左前視床放線、または右下前後頭束の MD 値とフレイル発症は独立した関連がみられた（図4）。この2束は FA 値とも同様な関連が認められた。脳局所の白質統合性異常がフレイル発症の危険因子であることが明らかとなった。

図4 前視床放線、下前後頭束MD高値とフレイル発症の関連—多変量ロジスティック回帰解析—

	Exp(B)	95%CI	p		Exp(B)	95%CI	p
年齢	1.308	1.002-1.707	0.049	年齢	1.261	1.040-1.529	0.019
性(F0,M1)	3.455	0.321-37.16	0.306	性(F0,M1)	0.812	0.127-5.207	0.826
BMI	1.682	1.041-2.717	0.033	BMI	1.343	0.944-1.816	0.055
収縮期血圧	0.963	0.890-1.042	0.352	収縮期血圧	0.910	0.838-0.989	0.026
eGFR	0.981	0.909-1.059	0.623	eGFR	0.978	0.920-1.041	0.492
MMSE	0.985	0.762-1.273	0.908	MMSE	0.918	0.729-1.157	0.468
GDS15	0.901	0.612-1.327	0.598	GDS15	0.990	0.722-1.358	0.952
IPAQ	0.999	0.998-1.001	0.255	IPAQ	0.999	0.999-1.000	0.013
左前視床放線 MD	1.585	1.072-2.344	0.021	右下前後頭束 MD	1.349	1.025-1.776	0.033

*この2束はFAでも有意に低値

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）

【2018年度】 分析対象とした277名のうち、42名（15.2%）で糖尿病罹患の申告があった。基本情報を比較すると、年齢および教育歴には差異を認めなかったが、糖尿病あり群で男性の割合が多かった（表1）。身体機能では、握力には群間差を認めなかったが、糖尿

病群では歩行速度が有意に遅かった ($P=0.049$)。SMI は糖尿病群が高値であった ($P=0.013$)。認知機能は、いずれの評価においても有意な群間差は認めなかった。糖尿病群では非糖尿病群に比べて、身体的フレイルの割合が有意に多かった ($P=0.038$)。サルコペニア該当者は糖尿病群で多い傾向であったが有意な差でなかった (表 2)。

地域在住高齢者におけるケアに関する調査として、65 歳以上の地域在住高齢者 2000 名に調査票を配布したところ、614 名 (30.7%) からの回答が得られた。そのうち、159 名 (25.9%) において、家族 (当事者) にもの忘れがあるとの回答があった。家族 (当事者) にもの忘れがあるとの回答があった 159 名のうちで、114 名 (71.7%) で認知症が疑われ、Zarit 介護負担尺度による家族介護者の負担感を調べると、認知症が疑われる群 (11.2 ± 7.3 点) では、疑われない群 (4.8 ± 6.0 点) に比べて、有意に負担感が大きい結果であった ($p < 0.001$)。なお、認知症が疑われる群と疑われない群で糖尿病の合併率には差を認められなかった。

表 1. 65 歳以上の身体活動量データ解析対象者 ($n = 277$) の基本情報の群間比較

	糖尿病なし ($n = 235$)	糖尿病あり ($n = 42$)	p 値
年齢, 歳	74.9 ± 5.9	74.6 ± 6.2	0.728
性別 (女性), %	147 (62.6%)	19 (45.2%)	0.035
教育歴, 年	11.2 ± 2.3	11.9 ± 3.0	0.118
身長, cm	154.2 ± 9.1	156.2 ± 9.7	0.191
体重, kg	55.3 ± 10.9	61.1 ± 10.1	0.002
SMI, kg/m^2	6.3 ± 1.0	6.8 ± 0.9	0.013
身体機能			
握力, kg	24.8 ± 7.6	25.6 ± 7.3	0.192
歩行, m/s	1.28 ± 0.26	1.19 ± 0.23	0.049
認知機能			
単語記憶 (即時再認), 点	7.3 ± 1.5	7.4 ± 1.5	0.636
単語記憶 (遅延再生), 点	4.0 ± 2.2	4.1 ± 2.2	0.743
注意機能, 秒	24.7 ± 10.8	28.6 ± 33.6	0.152
遂行機能, 秒	54.5 ± 39.3	46.9 ± 35.4	0.242
情報処理, 個	39.3 ± 11.2	40.1 ± 11.8	0.668

表 2. 65 歳以上の身体活動量データ解析対象者 ($n = 277$) における身体的フレイルとサルコペニアの該当者割合

	糖尿病なし (n = 235, 84.8%)	糖尿病あり (n = 42, 15.2%)	p値
身体的フレイル			
ロバスト	115 (50.7%)	17 (41.5%)	0.038
プレフレイル	107 (47.1%)	20 (48.8%)	
フレイル	5 (2.2%)	4 (9.8%)	
サルコペニア			
あり	30 (13.3%)	8 (19.0%)	0.325
なし	196 (86.7%)	34 (81.0%)	

【2019 年度】 分析対象とした 208 名のうち、女性は 120 名 (57.7%) であった。糖尿病群 (104 名) と非糖尿病群 (104 名) の基本情報では、糖尿病群で内服薬数が有意に多かった (表 3)。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 は糖尿病群がそれぞれ高値であった ($P<0.01$)。筋量低下該当者は糖尿病群では糖尿病なし群に比べて割合が有意に少なかったが ($P<0.01$)、筋力低下は糖尿病あり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、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差は認めなかった (表 4)。

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、糖尿病あり群で日歩数が増加の傾向を示した ($p=0.08$)。

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る家族介護者の負担感を調べると、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、若干糖尿病あり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 (BPSD) の観察評価である認知症行動障害尺度 (DBD13) 下位項目の出現率を調べた結果、不適切な服装 (糖尿病群 70%, なし群 31%)、昼間寝てばかりいる (糖尿病群 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 3. 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 ± SD (years)	74.6±6.6	74.5±6.2	74.6±6.9	0.875
女性, n (%)	120 (57.7)	56 (53.8)	64 (61.5)	0.262
服薬数, mean ± SD (number/day)	3.8±3.1	5.1±3.1	2.5±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 ± SD (years)	11.1±2.2	11.2±2.3	11.1±2.0	0.801
GDS-15, mean ± SD (point)	2.2±2.3	2.3±2.3	2.2±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 ± SD (kg/m ²)	23.6±3.7	24.6±3.6	22.6±3.6	<0.001**
骨格筋指数 (ASMI), mean ± SD (kg/m ²)	6.5±1.0	6.7±0.9	6.3±1.1	0.001**
握力, mean ± SD (kg)	25.1±7.8	25.4±7.8	24.8±7.7	0.599
握力／体重, mean ± SD (kg/kg)	0.4±0.1	0.4±0.1	0.5±0.1	0.030*
10m歩行時間, mean ± SD (sec)	8.4±1.8	8.6±1.8	8.2±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

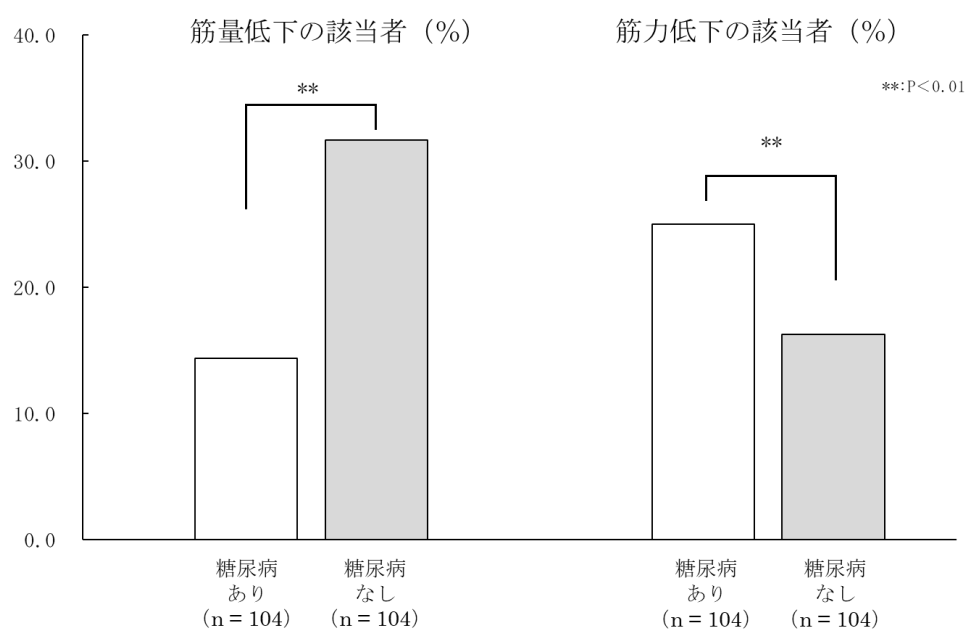


表 4. 糖尿病あり群と糖尿病なし群における認知機能の比較

	全体 (n = 208)	糖尿病あり (n = 104)	糖尿病なし (n = 104)	<i>p</i> ^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

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

【2020 年度】 分析した 623 名の平均年齢は 74.0 ± 6.3 歳であり、非糖尿病群 (74.0 ± 6.3 歳)、前糖尿病群 (73.8 ± 6.5 歳)、糖尿病群 (74.4 ± 5.6 歳) での群間差は認められなかった ($p = 0.777$)。全体での女性の割合は 63.2% (394 名) であり、非糖尿病群 (74.0 ± 6.3 歳)、前糖尿病群 (73.8 ± 6.5 歳)、糖尿病群 (74.4 ± 5.6 歳) で群間差を認め、前糖尿病群 (60.1%)、糖尿病群 (51.5%) では女性の割合が低下していた。認知機能の比較では、記憶が前糖尿病群、糖尿病群では低下しており、情報処理速度の遅延も認められた ($p < 0.05$)。また、身体機能や骨格筋量との関連では、非糖尿病群に対して、糖尿病群では立ち上がりテストのパフォーマンス低下のオッズ比が有意に高く (オッズ比 2.75、95%信頼区間 1.24—6.10)、筋量低下のオッズ比が有意に低かった (オッズ比 0.46、95%信頼区間 0.26—0.81)。前糖尿病群では筋力、筋量、身体機能に有意な影響は確認されなかった (表 9、10)。

ACE 遺伝子多型 (II 型/ID 型/DD 型) と糖尿病の有無、HbA1c を比較したが、明らかな関連性は認められなかった。

204 名のもの忘れや認知症の疑いのある高齢者のうち糖尿病合併しているものは 38 名 (18.6%) であり、糖尿病を合併していない者 (166 名) に比し、年齢は低かったが認知機能や生活障害、行動心理症状に差はなかった。糖尿病合併の 36 名 (欠損値 2 名を除く) のうちインスリン治療をしている者は 9 名 (25%) であり、治療していない者 27 名 (75%) と比較し、認知症の診断なしが多く、アルツハイマー病の割合が高かった。さらにインスリン治療あり群は、初期認知症徴候観察リスト (Observation List for early signs of Dementia; OLD) が高く、家電製品の使用エラー数も有意に多かった (表 13)。特に携帯電話や洗濯機、ガスコンロの使用に困難さがみられた。

表 6. 分析対象者の基本属性と認知機能の群間比較

	全体 (N=623)	非糖尿病 (N=368)	前糖尿病 (N=158)	糖尿病 (N=97)	P
年齢, 歳	74.0±6.3	74.0±6.3	73.8±6.5	74.4±5.6	0.777
女性, n(%)	394(63.2%)	249(67.7%)	95(60.1%)	50(51.5%)	0.002
HbA1c, %	5.69±0.52	5.37±0.18	5.91±0.20	6.54±0.62	< 0.001
服薬種類, 個/日	3.2±3.1	2.8±3.0	2.8±2.6	5.3±3.2	< 0.001
多剤併用 (6剤以上), n(%)	121(19.4%)	56(15.2%)	22(13.9%)	43(44.3%)	< 0.001
教育歴, 年	11.5±2.2	11.5±2.3	11.5±2.0	11.5±2.4	0.989
MCI, n(%)	129(20.7%)	74(20.1%)	31(19.6%)	24(24.7%)	0.418
認知機能					
即時再認, 個	7.7±1.4	7.8±1.4	7.7±1.3	7.4±1.6	0.038
遅延再生, 個	4.6±2.2	4.8±2.2	4.4±2.1	4.3±2.2	0.047
注意機能, 秒	21.8±7.8	21.5±7.7	21.9±8.2	22.8±7.9	0.340
遂行機能, 秒	44.9±28.3	43.9±27.9	43.6±24.1	51.0±34.5	0.154
情報処理, 個	59.2±14.9	60.2±15.1	58.7±14.2	56.0±15.2	0.043

表 13. 糖尿病合併高齢者のインスリン治療の有無による基本属性や生活障害等の群間比較

	インスリン治療あり (9人)	インスリン治療なし (27人)	
年齢, 歳	80.2 ± 6.7	83.6 ± 8.0	0.264
性別, 女性	4(48)	17(63)	0.443
診断, 人, %	なし 0(0)	なし 12(48)	0.046
	AD 4(57)	AD 4(16)	
	MCI 3(43)	MCI 7(28)	
	他認知症 0(0)	他認知症 2(8)	
OLD	8.4 ± 3.4	6.0 ± 2.9	0.041
独居	2(23)	11(40)	0.444
家電使用エラー数	3.3 ± 3.9	1.9 ± 2.6	0.049
DBD13	19.0 ± 10.7	16.9 ± 9.9	0.602

家電使用エラー数：炊飯器，電子レンジ，洗濯機など合計11つの家電製品等についての使用間違い

DBD13:認知症行動障害尺度，欠損値2

D. 考察と結論

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（J-MIND-Diabetes 研究）

研究の進捗と COVID19 の影響

本研究は COVID19 による深刻な影響を受けているが、パンデミックにおいても多因子介入は実施できており、研究目的の 1 つである多因子介入の feasibility は示せた。運動教室

に参加している対象者は活発に暮らしており、歩数も以前のレベルと維持されていた。本研究では対照群の活動量が測定できていないが、先行研究では、COVID19の自粛のため、身体活動の時間は26.5%低下しているという。2週間に一度の運動教室でも、運動習慣ができていたこと、スタッフとの信頼関係性ができていたこと、きめ細かなフォローが活動量の維持につながったと考えられた。今後、128名の対象で本研究を継続し、多因子介入の認知機能への改善効果を検証する。

#COVID19 パンデミックの影響を調整した統計学的検証

今後の統計解析の方法について以下の考察を行った。

- ① 主要な試験目的に沿うため、対象集団は当初の計画通りに維持する。試験の選択／除外基準は、COVID-19 感染患者を除外する可能性を除いて、パンデミックがなかった場合の基準とほぼ変更しない。
- ② 追加の感度解析について：プロトコル通りの介入を全員に対して行うことは不可能であったが、一定の中断期間を除いて、比較的プロトコル通り（per protocol）に近い介入を受けた参加者もいる。次善の策、介入効果の副次的な評価として、一定の基準以上の介入を受けた患者と、そうでない患者（対照群含む）を比較して、介入効果の副次的な評価を行う。
- ③ 感度解析の方法：一定の基準以上（今後、研究班内での協議で定める）の介入を受けた患者と、そうでない患者（対照群含む）の比較を行う。ランダムに分けられた2群での比較にはならないため、比較群間での参加者の背景には偏りが生じる。傾向スコアマッチング／重み付け解析によって、参加者の背景を可能な限り揃えて、擬似ランダム化に基づく、背景要因を揃えた解析を行う。
- ④ 本試験は計画通りに実施できなかったが、部分的にも得られた介入効果の情報を最大限に活用した解析を行い、今後の研究のために有益なエビデンスを提供できるようにする。主解析だけではなく、すべての副次的な解析で、同様の解析を行う。
- ⑤ 論文文化の際には、COVID-19 による試験の実施状況への影響と、それらが結果・結論に与える影響について、適切な考察を行う。

脳由来エクソソーム解析による認知症バイオマーカー開発（櫻井・滝川）

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、その中から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）あるいはProteinGを結合した磁気ビーズ等で免疫沈降させる方法が基本的なNDE分離方法である。血漿には高濃度の抗体（IgG）が含まれているために、二次抗体やProteinGと反応させる前にIgGを除去する前処理が必要である。また、アルブミン等の高濃度の血漿蛋白も抗原-抗体反応を非特異的に阻害することが多く（マトリックス効果と呼ばれる）、血漿蛋白の除去も必要である。

2018年度にその前処理法を検討し、ExoQuick法は不適切な方法であることを明らかにし、それに代わる別法の開発を行った。その結果、EVsecondカラムやqEVカラムを用

いた SEC 法が IgG や血漿蛋白が含まれない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 2 種のカラム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ーである CD63 や NDE に特異的な表面マーカーである蛋白 X の性状解析を Western blot (WB) で実施した。なお、蛋白 X は大阪大学の工藤らが NDE 特異的なマーカーとして最近見出した膜蛋白であり (第 6 回日本細胞小胞学会、2019 年 10 月 24 日、国立がん研究センターで発表、特許出願済み)、工藤らとの共同研究の一環として解析を行った。なお、Fiandaca らが世界で初めて報告した抗 L1CAM 抗体の利用した NDE 分離法 (Alzheimers Dement. 11:600-607, 2014) が多くの研究室で再現できないことを確認し (阪大工藤ら 私信)、抗蛋白 X 抗体による分離法の確立にシフトした。

2020 年度は、SEC 法の改良を行い高価な使い捨て EVsecond EL70 カラム (6000 円/本) および qEV カラム (10000 円/本) に比べより安価でかつ再使用可能な Sepharose CL-2B 樹脂を充填したカラム (2000 円/本) で全血漿エクソソームの分離法の確立を試みた。新型コロナウイルスの影響で 4 月中旬から 5 月末まで約 1.5 ヶ月間、実験担当研究員 (佐原) の豊橋技術科学大学への入構が禁止されたため実験が中断しが、6 月初旬から実験を再開し 8 月末までに、Sepharose CL-2B カラムによる高純度の全血漿エクソソーム分離法をほぼ確立した (図 1)。

2020 年 9 月から Sepharose CL-2B カラムによる全エクソソームの分離技術の確立を踏まえ、純化した血漿全エクソソームから市販のポリクローナル抗蛋白 X 抗体と ProteinG 磁気ビーズで NDE の選択的分離を検討したが、市販の当該抗体の品質や供給量に問題があることが判明した。そこで、阪大の工藤らと協議し、蛋白質 X に対するモノクローナル抗体 (mAb) を新規に作製することに方針を転換し、当該 mAb 抗体作製を 2021 年 1 月に開始した。本抗体作製は富山大学工学部の磯部らが開発した世界初の 5 日間迅速 mAb 作製法 (<http://enghp.eng.u-toyama.ac.jp/labs/lb01/>) で進めている。

本研究は 2021 年 4 月開始の長寿医療研究開発費研究「認知症の共生と予防に関するエビデンス構築研究」(代表研究者：櫻井孝)の分担研究課題 (分担研究者：滝川修)として継続される。また、共同研究として虎の門病院で収集された高齢者 I 型糖尿病患者の血漿は -80℃で凍結保存され、継続研究において分析される予定である。

認知症予防に関する研究開発 (佐治)

認知症の危険因子については、高血圧や糖尿病などの生活習慣病、独居や孤独、うつなどの社会的背景、アミロイドやタウ蛋白を含めた神経病理的背景など、様々な視点がある。これまでの研究では、心房細動、腸内細菌、難聴など、医療の視点では身近でありながら、認知症の危険因子として、これらの関係は十分解明されていなかった。今回の解析から、心房細動に対する抗凝固療法や脈波の視点からの更なる解析、腸内細菌の代

謝産物などを用いた新規の認知症リスク因子の解明、補聴器の早期導入による認知症発症の抑制効果など、興味深いデータと研究の展望が示された。

心房細動研究については、認知症のリスクとなる仮説の一つとして脈波に焦点をあてた。解析途上のため、新しい知見が確立したとはまだ言い難いが、心房細動と認知症との関連を考えるにあたり興味深いデータである。今後、心エコー検査や脳小血管病、脳微小塞栓などとの関連を含め、より詳細に検討していきたい。腸内細菌研究の意義は、認知症の潜在的危険因子として腸内細菌を評価・解析することによって、将来の国民の健康を改善しうる点にある。また、因果関係や機序の解明から、食生活の改善や創薬など新しい認知症予防につながる可能性もある。難聴研究からは、難聴の自覚がない高齢者が潜在的に多く、本邦では補聴器の導入も充分ではないことが判明した。補聴器導入が認知症の発症リスク軽減に寄与するのであれば、今後は、高齢者の聞こえや認知機能についてのチェックがさらに重要となるだろう。また、耳鼻咽喉科と内科側との相互理解に基づく適切な併診体制、次世代のコンサルテーション体制の構築が期待される。

上記研究の今後の進展によって新しい知見が見いだされ、認知症予防に寄与するだろう。

オレンジタウン構想・街づくりに関する研究（堀部）

認知症の当事者参加は、行政的な施策のみならず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が、一方で人には少なからぬ負担を強いることになる。身体的、時間的、精神的負担は謝金等では代償しきれないので、見合うだけの意義と実りある成果に繋がるものでなくてはならない。しかし、国の内外では単なるかけ声やアリバイ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。当事者参加にの先進地ともいえるスコットランドでは、本人にとって直接的な益の乏しい参加招聘からいかに当事者を守るかという配慮も進んできている。

オレンジタウン構想大府懇話会は極めて成功裏に終わったが、その企画開催に際しては、認知症の人に対する「客体」としての視線がまだまだ関係者の間に残っていた。行政・医療・介護・福祉系が集う場においてもこのような傾向が見られるという現状は残念なものであったが、これらの現実を踏まえた上でいかに実りある地域づくりに繋げていくか、さらなる分析と検討が必要であると考えられた。

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）

AIの機械学習に対して、脳部分を選択的に取り出す技術に成功し、倫理面の課題をクリアするとともに、微小出血のAI判定に社会実装に耐えるレベルの開発ができた。梗塞、萎縮など順次の学習によって、診断補助技術の確立の一步となった。

高齢者糖尿病に合併するMCIの病態に関する研究（羽生）

PET や脳脊髄液検査から、糖尿病性認知症は、アミロイド病理よりもタウ病理との関連が深く、多くはタウオパチー（PART を含む）で、一部非アミロイド/非タウからなる背景病理が推測された。この点に関しては、最近の海外からの脳脊髄液検査やアミロイド PET を用いた研究で糖尿病とタウとの密接な関連を示した成績とも矛盾しない。さらに、脳脊髄液/血清アルブミン比の上昇から脳血液関門の障害が病態に関与している可能性も示唆された。

タウオパチーが疑われた一群は食後高血糖の他に低血糖や血糖の日内変動など特徴的な血糖パターンがみられ、一方、非アミロイド/非タウ病理が推測される一群は持続的な高血糖を示すことが多く、血糖プロファイルの相違と背景病理との関連が示唆された。このことは、血糖の管理やケアを適正に行う上で重要な示唆を与えるものと思われる。また、糖尿病性認知症は、AD と比べて病理変化は概して軽微であるが、身体的合併症が多くフレイル、サルコペニア/ダイナペニアを合併し身体活動量が低下していたことから、認知予備能の低下が推測され、病理学的重症度が軽微でも遂行機能障害を含む認知機能低下の発現に寄与している可能性が高いと考えられる。さらに、認知症の悪化によって外来通院が困難となるよりも、身体合併症や ADL の低下によって生命予後が悪くなるという特徴がみられた。このことから、身体合併症を予防、管理し、身体活動量や余暇活動量を高めることによって、認知症の発症遅延や進行抑制が期待できると結論される。

糖尿病性認知症は、背景病理や病態、臨床症状、経過は AD とは明らかに異なり、本症を早期に、的確に診断することによって、適切な治療やケアが期待される。

1 型糖尿病の認知障害の機序（森）

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していることが報告されている。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, stroop color word test, Symbol Digit Substitution) のみ軽度低下を認めることが示されているが、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 37 例と年齢・性別をマッチさせた 2 型糖尿病患者 37 例、非糖尿病コントロール 6 例に神経心理学的検査を施行した。非糖尿病コントロールは症例数が不十分であるため、1, 2 型糖尿病患者のみで解析を行った。

全般的な認知機能では、1 型糖尿病では 2 型糖尿病に比し、MMSE、MoCA で高得点傾向であったが有意差はなかった。MoCA の 5 単語の遅延再生が 1 型糖尿病で有意に高得点であったが、記憶のより詳細なバッテリーである WMS-R の遅延再生においては 1 型・2 型両群に有意差は認めず、言語的記憶に関し 1 型糖尿病では 2 型糖尿病に比しわずかに優勢もしくは非劣勢であることが明らかとなった。視覚的記憶に関し、Rey 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

い傾向であったが、有意差は認めなかった。模写においても1型糖尿病で低得点の傾向があり、視覚認知能の低下の可能性を有した。

遂行機能に関して FAB で明らかな前頭葉機能低下を認めたのは1型3例8.1%、2型2例5.4%で両群に有意差は認めなかった。遂行機能のうち、注意や視覚-運動の協調、情報処理能力を検出する検査である TMT において 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た。WAIS-IIIの符号検査も同様に

注意や視覚-運動の協調、情報処理能力を検出する検査で、統計学的有意差は認めないが ($p=0.11$)、1型糖尿病で低値であり、TMT-Aに矛盾しない結果であり、1型糖尿病では2型糖尿病に比し、注意や視覚-運動の協調、情報処理能力が低下していることが示された。TMT-Bでは加えて、干渉抑制を検出するが、1型糖尿病で認めた TMT-B の作業時間の延長は TMT-B の70歳以上では消失しており、干渉抑制については糖尿病の病型より年齢の影響を受ける可能性が考えられた。注意や情報処理能力、ステレオタイプの抑制障害を検出する遂行機能検査の victoria Stroop テストにおいて、2型糖尿病で統計学的に有意ではないが ($p=0.05$)、stroop 値の低下を認めた。よって、TMT-Bの結果と併せ、干渉に対する抑制は1型糖尿病では2型糖尿病に比し保たれていると推察された。

WAIS-IIIの数唱では聴覚的短期記憶・記憶容量を示す順唱では1型糖尿病で達成桁数が多い傾向があったが ($p=0.06$)、ワーキングメモリを反映する逆唱は同等 ($p=0.63$) であった。1型糖尿病では、2型糖尿病に比し、わずかに優れた聴覚的短期記憶・記憶容量を有するが、ワーキングメモリは同等である可能性があった。また、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いずれにおいても両群に有意差は認めず、1型糖尿病では一部の遂行機能に軽度な低下を認めるものの、日常でのより実践的な問題解決能力への影響は大きくないことが明らかとなった。

1型糖尿病において、TMT-A で視覚-運動の協調性の減弱を認めたが、糖尿病性網膜症の合併率は1型17例(46%)、2型14例(37%) 1型糖尿病で多いものの有意な差はなかった ($p=0.34$)。Stroop の part1 で色名を読み上げる視覚課題においても両群に有意差はなく、TMT-A の両群の差異に対する視力の影響は否定的であった。

以上より、明らかな認知症のない1型糖尿病患者において、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。1型糖尿病では MoCA の遅延再生で2型糖尿病に比し有意な高得点を認めたが、WMS-Rでは有意差を認めず、言語的記憶に関しては2型糖尿病に比し、1型でわずかに優勢もしくは非劣勢であることが明らかとなった。遂行機能に関し、TMT-A は2型糖尿病に比し有意に作業時間の延長を認め、1型糖尿病では視覚-運動の協調性、情報処理能力の低下を認めた。より実践的な遂行機能検査である BADS では1型・2型糖尿病で有意差は認めず、日常での問題解決への影響は大きくないことが明らかとなった。

今後はこれまでの知見で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・遂行機能も非糖尿病患者に比し低下している可能性

があり、残りの非糖尿病コントロールの解析をすすめ、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（清家）

Phase1 : Systematic Review (SR)

非薬物療法の介入は、厳密な研究デザインでかつ再現性を担保できる研究遂行の難しさがある。対象が認知症の人および家族になれば、症状に伴う認知症の人、症状に対応する家族の心身の日内変動が想定され、臨床試験完遂も難しく、高確率でドロップアウトが生じる。2 次スクリーニングまで残った研究の少なさは、ケア領域の研究において、質の高さを担保することの難しさを反映している。また、スクリーニング対象となった研究がすべて西洋圏であり、先行研究で示された介入プログラムを和訳して再現することは現実的でない。東洋圏で認知症の人と家族ペアを対象とした非薬物的介入を実施する必要性がある。以上により本 SR 研究の結果を踏まえ、研究の新規性、先行研究の知見を統合させ、認知症の人と家族ペアの集団を対象とした多要素で構成される心理社会的支援プログラムを試作し、介入効果を検証する新たな介入試験を進める結論に至った。

Phase2 : 早期認知症の人と家族に対する学びや社会参加に対するニーズ調査

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、「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」「ご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」を出ない考察がされている。しかし、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。分析結果は、前述した「ケア側の推測の域を出ない考察」が間違いではないことを示したと言える。

Phase 3 : 早期認知症の人と家族介護者ペア集団に対する心理社会的介入プログラムの試作化

Phase 4 : 試作プログラムの実現可能性を被験者の脱落度、満足度で把握するフィージビリティスタディ実施

試作化したプログラムの介入効果は、認知症の人の認知機能、IADL、ADL 機能のスコア向上、家族の抑うつや主観的介護負担感、二者関係満足度のスコア改善で確認された。プログラム満足度の平均が設定基準値 50.0%を越え、脱落率も基準 25.0%を下回り、試作プログラムのフィージビリティが確認された。

家族への心理社会的教育的支援介入の先行研究結果 (Seike et. al. 2021) から、本プログラムの介入効果は、家族だけに著しい効果が見られると予測されたため、認知症の人に介入効果が見られた点は、想定外であった。

本研究の結果を受け、本プログラムの効果を検証する RCT を行う予定である。ケア理念的な側面（両者に平等なケア）や家族の社会生活的側面（家族だけが参加型介入を受けていても、認知症の人のことが気になる、認知症の人が利用中のサービス提供先から呼び出されて落ちつかない等）から、認知症の人と家族ペアに対する介入が重要とされてきたが RCT を通じ、認知症の人、家族双方にとってペアで介入プログラムに参加する『効果の見える化』が期待される。

糖尿病と認知症予防（荒木）

本研究は横断調査と縦断調査の両者において脳 MRI の DTI で評価した前視床放線と下前後頭束の白質統合性異常が J-CHS のフレイルと関連した¹⁾。この結果は、われわれの以前の横断研究において糖尿病患者の前視床放線と下前後頭束の白質統合性異常がサルコペニアと関連したという報告と一致する。前視床放線の白質の変化は実行機能低下を介し³⁾、下前後頭束の白質変化は視空間認知障害を介し²⁾、フレイルの発症に関わっている可能性がある。小鉗子は脳梁膝を通る左右の後部前頭の連絡を行う線維群であるが、脳梁膝の統合性異常も歩行速度低下と関連することが報告されている⁴⁾。しかしながら、認知機能を補正しても有意性が保たれたことから、脳白質の病変が直接的に筋肉の機能や運動機能に関与し、フレイルと関連している可能性もある。

こうした脳白質病変は脳の細小血管障害を示し、血管性認知症に至らない早期の血管障害を反映していると考えられる。われわれの研究結果は脳 MRI の DTI において、局所の脳白質統合性異常が実行機能障害、視空間認知障害などの認知機能障害とフレイル・サルコペニアの両者をきたしうるという仮説を支持する。こうした早期の脳白質統合性異常を示す MCI の段階から、血糖などの血管性危険因子をコントロールすることが認知症やフレイル・ADL 低下を予防することにつながる可能性がある。

1) Tamura Y, et al. J Diabetes Invest 2021; 12(4):633-640.

2) Poole VN, et al Neuroimage Clin 2018; 20:620-626.

3) Voineskos AN, et al. Neurobiol Aging 2012; 33: 21-34.

4) de Laat KF, et al. Brain 2011; 134:73-83.

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）

高齢者糖尿病における身体活動の向上は、代謝異常の是正のみならず、生命予後や ADL の維持、認知機能低下の抑制に有効となるとされている（高齢者糖尿病治療ガイド 2018）。中之条研究の報告からは、1 日 8000 歩、中強度以上の身体活動時間 20 分以上が糖尿病の予防に有効となる可能性が示されている。高齢者糖尿病（2 型糖尿病）において、運動を含む生活習慣への介入は、収縮期血圧、運動耐容能、QOL の改善が期待され、70～90 歳の高齢者糖尿病においては、週 4 時間以上の身体活動を行っている者では、4 時間未満の身体活動の者に比べて死亡の発生が少なかったとされている。しかし、高齢者糖尿病における認知機能低下の抑制に寄与する具体的な身体活動の強度ならびに時間について、客観的な身体活動量データに基づく推奨値は示されていない。

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唆されており（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とされる。本研究では、記憶機能において糖尿病群で低下を認めた。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かったが、HbA1c 値によって非糖尿病群、前糖尿病群、糖尿病群に分類した解析した結果、認知機能との関連は明確ではなかった。

高齢者糖尿病では、サルコペニア（筋力および筋量の低下）を発症しやすいとも言われている。糖尿病の罹患患者でサルコペニアの該当者の割合が高い傾向であり、身体的フレイルについては、該当者の割合が有意に高かった。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ことが懸念される。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 は高いことが推察される（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）。本研究では、招聘型の健診に参加した者を対象で自立度の高い高齢者であることが推察され、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、糖尿病群では筋力の低下が疑われ、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の低下は、筋量の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。本研究の結果から、糖尿病群の筋量は保たれているが、身体機能（立ち上がりテスト）が低下していた。身体機能の低下は、将来の ADL 低下や入院リスクと関連する

ため、糖尿病患者においては、筋量低下のない方に対しても運動機能の評価をすることにより、将来のADL低下予防の介入の必要性を把握することが可能となると考えられる。

本研究では、ACE 遺伝子多型と糖尿病およびHbA1cとの関連性は確認されなかった。ACE 遺伝子多型と冠動脈疾患発症リスクとの関連を検討した報告では、19年間の追跡の結果、ACE 遺伝子多型はCHD発症リスクとは関連しておらず、既知の心血管危険因子のうち、高脂血症とCHD発症リスクとの関連は、IIまたはID型に比してDD型で強いことが示されている（Kondo H, et al. 2015）。脂質異常症は、糖尿病のリスク因子であり、糖尿病により脂質異常症の悪化を招くことも懸念される。運動習慣や身体活動量、飲酒、喫煙などの生活習慣を含めて、遺伝子多型との関連性をさらに詳細に分析していく必要があるものと考えられる。

認知症に重度な糖尿病が合併すると、在宅での服薬および血糖管理やADLでの支援など、介護負担の増大につながるものが懸念される。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ものが懸念された。また、糖尿病群の中でもインスリン治療を行っている者は認知機能や生活障害を抱えている可能性が示唆された。認知症の合併による重症糖尿病患者における在宅ケアの在り方は検討を継続していく必要があるものとする。

E. 健康危険情報

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（J-MIND-Diabetes 研究）

以下の計38件の有害事象が報告された（2019年度16件、2020年度22件）。本研究の継続に影響を及ぼすものはなかった。

2020年度有害事象報告一覧

No.	施設名	有害事象名・診断名	発現時期	入院目的 発症のきっかけ等	重症度 重篤 非重篤	有害事象の転帰	割付群
1	旭中央病院	白内障	2020/4/1	手術	入院 重篤	回復	介入群
2	国立長寿	左大腿骨転子部骨折	2020/4/5	手術	入院 重篤	軽快(回復速上)	介入群
3	国立長寿	白内障	2020/4/6	手術	入院 重篤	軽快(回復速上)	介入群
4	国立長寿	糖尿病	2020/5/18	血糖コントロール	入院 重篤	軽快(回復速上)	対照群
5	国立長寿	手の外傷	2020/5/19	手術	入院 重篤	軽快(回復速上)	介入群
6	秋田大学	緑内障	2020/5/27	手術	入院 重篤	軽快(回復速上)	介入群
7	国立長寿	糖尿病	2020/7/21	血糖コントロール	入院 重篤	軽快(回復速上)	対照群
8	国立長寿	軽微腫	2020/7/28	膵臓摘出術	入院 重篤	軽快(回復速上)	対照群
9	秋田大学	第一腰椎圧迫骨折	2020/9/24	手術	入院 重篤	軽快	介入群
10	国立長寿	右腎臓	2020/9/25	手術	入院 重篤	軽快	介入群
11	国立長寿	歯周炎	2020/10/12	抜歯	入院 重篤	軽快(回復速上)	介入群
12	兵庫中央	右橈骨遠位端骨折	2020/10/25	自宅転倒	入院 重篤	軽快	介入群
13	国立長寿	白内障	2020/11/18	手術	入院 重篤	軽快(回復速上)	介入群
14	旭中央病院	尿管感染	2020/12/8	疼痛悪化による歩行不能	入院 重篤	軽快	介入群
15	国立長寿	白内障	2020/12/9	手術	入院 重篤	軽快(回復速上)	介入群
16	京都大学	白内障	2020/12/22	手術	入院 重篤	回復	介入群
17	国立長寿	白内障	2021/1/6	手術	入院 重篤	軽快(回復速上)	介入群
18	国立長寿	白内障	2021/1/20	手術	入院 重篤	軽快(回復速上)	介入群
19	国立長寿	左大腿骨頭部骨折	2021/1/27	手術	入院 重篤	軽快(回復速上)	介入群
20	国立長寿	糖尿病教育入院	2021/2/8	体重管理・血糖コントロール改善	入院 重篤	軽快(回復速上)	介入群
21	国立長寿	低カルウム血症 肺炎もしくは転移性肺腫瘍疑い	2021/2/17	救急搬送	入院 重篤	（転院されたため経過不明）	対照群
22	京都大学	貧血	2021/3/5	貧血治療	入院 重篤	未報告	介入群

2020年度有害事象報告一覧

No.	施設名	有害事象名・診断名	発現時期	入院目的 発症のきっかけ等	重症度 重篤 非重篤	有害事象の転帰	割付群
1	西脇病院	胃潰瘍	2019/6/25	登録時の血液検査	入院 重篤	回復	介入群
2	国立長寿	腰椎椎間板ヘルニア	2019/8/9	左下肢痛	入院 重篤	軽快(回復途上)	介入群
3	国立長寿	白内障	2019/8/14	手術	入院 重篤	軽快(回復途上)	対照群
4	兵庫中央病院	第2腰椎圧迫骨折	2019/9月初旬	自宅にて階段から転落	入院 重篤	軽快(回復途上)	介入群
5	国立長寿	意識消失	2019/9/17	飲酒による意識消失で救急搬送	入院 重篤	軽快(回復途上)	対照群
6	国立長寿	細菌性肺炎 慢性閉塞性肺疾患	2019/9/20	発熱	入院 重篤	回復	介入群
7	名古屋大学 (青木記念病院)	左膝関節痛	2019/10月初旬	—	中等度 非重篤	軽快(回復途上)	介入群
8	名古屋大学 (青木記念病院)	①左膝蓋骨骨折 ②左坐骨骨折	①2019/10/11 ②2019/11/26	①外で掃除中に転倒 ②自宅にて転倒	入院 重篤	軽快(回復途上)	介入群
9	旭中央病院	低血糖発作・低血圧症状	2019/11/4	意識レベル低下で救急搬送	入院 重篤	軽快(回復途上)	対照群
10	東京都健康長 寿 医療センター	一過性脳虚血発作	2019/11/21	自宅にてふらつき、 歩きにくさ、めまい等あり	入院 重篤	回復	介入群
11	国立長寿	糖尿病	2019/11/25	血糖コントロール	入院 重篤	軽快(回復途上)	介入群
12	国立長寿	①心室頻拍 ②慢性心不全	①2019/12/3 ②2020/1/7	①薬物コントロール ②心臓リハビリ	入院 重篤	軽快(回復途上)	介入群
13	国立長寿	膀胱腫瘍	2019/12/23	手術	入院 重篤	軽快(回復途上)	介入群
14	旭中央病院	腰椎椎間板ヘルニア	2020/1/6	再発	中等度 非重篤	軽快(回復途上)	介入群
15	国立長寿	白内障	2020/1/27	手術	入院 重篤	軽快(回復途上)	対照群
16	国立長寿	左頸部腫瘍 扁桃周囲膿瘍 糖尿病コントロール不良	2020/2/3	疼痛悪化による飲食摂取不良と不眠	入院 重篤	軽快(回復途上)	対照群

脳由来エクソソーム解析による認知症バイオマーカー開発 (櫻井・滝川)

該当なし

認知症予防に関する研究開発 (佐治)

実施している臨床研究は観察研究であり、特に有害な健康危険情報はない。

オレンジタウン構想・街づくりに関する研究 (堀部)

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 (鳥羽)

なし

高齢者糖尿病に合併する MCI の病態に関する研究 (羽生)

特になし

1型糖尿病の認知障害の機序 (森)

該当なし

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 (清家)

該当なし

糖尿病と認知症予防 (荒木)

該当なし

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 (牧迫)

該当なし

F. 研究発表

1. 論文発表

【2020 年度】

1. Saji N, Murotani K, Hisada T, Kunihiro T, Tsuduki T, Sugimoto T, Kimura A, Niida S, Toba K, Sakurai T. The relationship between dementia and metabolites attribute to gut microbiome: a cross-sectional sub-analysis study conducted in Japan. Sci Rep. 2020 May 18;10(1):8088. doi: 10.1038/s41598-020-65196-6.
2. 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, Soinen 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.
3. 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
4. Shigemizu D, Mori T, Akiyama S, Higaki S, Watanabe H, Sakurai T, Niida S, Ozaki K Identification of potential blood biomarkers for early diagnosis of Alzheimer's disease through RNA-sequencing analysis Alzheimer's Research & Therapy 2020 Jul 16;12(1):87.doi:10.1186/s13195-020-00654-x
5. Sugimoto T, Ono R, Kimura A, Sakai T, Saji N, Niida S, Toba K, Sakurai T Impact of frailty on activities of daily living, cognitive function, and conversion to dementia in older adults with mild cognitive impairment. J Alzheimers Dis. 2020 Aug 04 ; 76(3):895-903 doi:10.3233/JAD-191135
6. 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
7. Murata S, Ono R, Sugimoto T, Toba K, Sakurai T. Functional decline and body composition change in older adults with Alzheimer' s disease: A retrospective cohort study at a Japanese memory clinic Alzheimer Dis Assoc Disord 2020 Dec doi: 10.1097/WAD.0000000000000426.
 8. Yasuno F, Nakamura A, Kato T, Iwata K, Sakurai T, Arahata Y, Washimi Y, Hattori H, Ito K An evaluation of the amyloid cascade model using in vivo positron emission tomographic imaging. Psychogeriatrics. 2021 Jan;21(1):14-23.
 9. Fujisawa C, Umegaki H, Sugimoto T; Samizo S; Hsien Huang Chi; 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.
doi:10.1186/s12877-020-01955-4.
 10. Ishihara M, Saito T, Sakurai T, Arai H. Sustained mood improvement by the positive photo appreciation program in older adults. Int J Geriatr Psychiatry. 2021 Jan 18 doi. 10.1002/gps.5493
 11. Saji N, Murotani K, Hisada T, Kunihiro 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. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105568.
 12. Röhr S, Arai H, Mangialasche F, Matsumoto N, Peltonen M, Raman R, Riedel-Heller SG, Sakurai T, Snyder H, Sugimoto T, Carillo M, Kivipelto M, Espeland MA for the World-Wide FINGERS Study Group Impact of COVID-19 Pandemic on Statistical Design and Analysis Plans for Multidomain Intervention Clinical Trials: Experience from World-Wide FINGERS Alzheimer' s & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions 2021 Mar 11;7(1):e12143. doi: 10.1002/trc2.12143.
 13. Omura T, Tamura Y, Sakurai T, Umegaki H, Iimuro S, Ohashi Y, Ito H, Araki A; the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Research Group: Functional categories based on cognition and activities of daily living predict all-cause mortality in older adults with diabetes mellitus: the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Geriatr Gerontol Int. in press
 14. Seike A, Sumigaki C, Takeuchi S, Hagihara J, Takeda A, Becker C, Toba K, Sakurai T: Efficacy of group-based multi-component psycho-educationfor caregivers of

- people with dementia: A randomized controlled study. *Geriatr Gerontol Int.* in press
15. Mori S, Osawa A, Maeshima S, Sakurai T, Ozaki K, Kondo I, Saitoh E: Possibility of quantitative assessment with the Cube Copying Test for evaluation of the visuo-spatial function in patients with Alzheimer' s disease. *Progress in Rehabilitation Medicine* in press
 16. Yamada Y, Umegaki H, Kinoshita F, Huang CH, Sugimoto T, Fujisawa C, Komiya H, Watanabe K, Nagae M, Kuzuya M, Sakurai T. Cross-sectional examination of homocysteine levels with sarcopenia and its components in memory clinic outpatients. *J Alzheimers Dis.* in press
 17. Sugimoto T, Sakurai T, Akatsu H, Doi T, Fujiwara Y, Hirakawa A, Kinoshita F, Kuzuya M, Lee S, Matsuo K, Michikawa M, Ogawa S, Otsuka R, Sato K, Shimada H, Suzuki H, Suzuki H, Takechi H, Takeda S, Umegaki H, Wakayama S, Arai H, On behalf of the J-MINT investigators: The Japan-multimodal intervention trial for prevention of dementia (J-MINT): the study protocol for an 18-month, multicenter, randomized, controlled trial. *J Prev Alzheimers Dis.*
 18. Watanabe K, Umegaki H, Sugimoto T, Fujisawa C, Komiya H, Nagae M, Yamada Y, Kuzuya M, Sakurai T. Associations between polypharmacy and gait speed according to cognitive impairment status: Cross-sectional study in a japanese memory clinic. *J Alzheimers Dis.* in press
 19. 櫻井 孝 J-MINT 研究を進めエビデンスがある認知症予防を目指す 情報誌「Dementia Support」特集：認知症施策推進大綱に見る共生と予防 医療現場から考える 2020 年 4 月 15 日発行_P4～P7
 20. 櫻井 孝、杉本大貴、安藤貴文、荒井秀典 特集：認知症施策—最近の動向— 進行を少しでも遅らせ穏やかに生きる手助けをする（予防）予防への最新の取り組み J-MINT 老年医学 2020 6 Vol. Geriatric Medicine p.537-540
 21. 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
 22. 櫻井 孝 編集 肥満と認知症 日本肥満学会誌：肥満研究 Vol.26 No.2 2020 p.219～244（総説） 2020 年 8 月 25 日発行
 23. 杉本大貴、櫻井 孝 肥満と認知症 ～中年期および高齢期における肥満と脳萎縮、アルツハイマー病～ 日本肥満学会誌：肥満研究 Vol.26 No.2 2020 p.231～237 2020 年 8 月 25 日発行
 24. 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

25. 櫻井 孝、来住 稔 認知症の予防：糖尿病の管理 老年内科 2 (4) 369-378 2020 年 10 月
26. 杉本大貴、荒井秀典、櫻井 孝 特集／認知症の予防「認知症予防のための多因子介入」 老年内科 p.431-440 Vol.2 No.4 2020 年 10 月 28 日発行
27. 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
28. 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 Medical View Point Vol.41 No.11 2020 年 11 月 10 日発行
29. 櫻井 孝 糖尿病と認知症予防 臨床精神医学 49 (5): 603-610, 2020 特集：「認知予備力と認知症予防」
30. 櫻井 孝 「State of the Art」認知症予防の現状と今後の展望 Urology Today Vol. 27 No. 4 2020 p.4～8、2020 年 12 月 25 日発行
31. 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 (J-MIND-Diabetes) 老年内科 2 (2) 155-165 2020 年 10 月
32. 櫻井 孝 認知症や軽度認知障害の栄養・食事支援について 栄養ケア雑誌「おいしいね」82 号 特集：認知症の発症や進行を予防 Vol.82 P1-2 2020 年 5 月 1 日発行
33. 櫻井 孝 高齢者糖尿病治療ガイド2021 日本糖尿病学会・日本老年医学会 編・著 / 文光堂 2021 年 3 月 28 日 発行
34. 櫻井 孝 老年病専門医のための模擬テスト 10 連載／老年病専門医講座 老年内科 p.495-496 Vol.2 No.4 2020 年 10 月 28 日発行

【2019 年度】

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.
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.
 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.
 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.
 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/nul1081951.
 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.
 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.
 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.
 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.
 18. 櫻井 孝 特集「糖尿病の最新治療」糖尿病と認知症治療 BIO Clinica 33(13) 12-17, 2018 11 月増刊号
 19. 櫻井 孝 認知症短期集中リハビリテーション Medical Science Digest 45 (9), 525-527, 2019
 20. 大島浩子、竹内さやか、三宅 愛、藤崎あかり、大久保直樹、三村絵美、久田真未、水野伸枝、猪口里永子、櫻井 孝、鳥羽研二 看護師の視覚情報に基づく転倒危険度の判断に関する研究 -もの忘れ外来における検討- 日本老年医学会雑誌 56 (2), 164-170, 2019
 21. 杉本大貴、櫻井 孝 認知症の危険因子と防御因子 Monthly Book Medical Rehabilitation 241 : 22-27, 2019
 22. 櫻井 孝 新しい概念 認知的フレイル (cognitive frailty) 特集 : 認知症の今と未来をとらえる～超早期診断時代を迎える前に～ クリニシャン 674, 560-567, 2019
 23. 櫻井 孝 オレンジレジストリ研究と認知症予防 Geriatric Medicine Vol.57, 319-321, 2019

24. 樂木宏実、苅尾七臣、櫻井 孝、茂木正樹 脳内連関から制御する神経疾患と循環器疾患 CARDIAC PRACTICE 30 (1), 55-62, 2019
25. 櫻井 孝、杉本大貴 生活習慣介入による認知症予防のエビデンス カレントセラピー特集 Vol.37 (8): 792-797, 2019
26. 櫻井 孝、杉本大貴 糖尿病治療と認知症予防 月刊糖尿病 11 (2) : 78-86, 2019
27. 木村 藍、櫻井 孝 認知症の栄養管理『高齢者の栄養管理 パーフェクトガイド』臨床栄養 135 (4), 484-489, 2019
28. 櫻井 孝 特集Ⅱ：私が目指す老年内科『水平線上にみえる老年内科を目指して』老年内科 1 (1), 76-78, 2020
29. 櫻井 孝 荒井秀典 新しい認知症対策：共生と予防 進行を少しでも遅らせ穏やかに生きる手助けをする一予防— 予防への最新の取り組み J-MINT Age & Health 93: 16-19, 2019
30. 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
31. 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
32. 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
33. 清家 理、櫻井 孝 認知症の家族教室 治療 101 (10): 1179-1183, 2019 2019年10月1日発行
34. 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)
35. 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

【2018年度】

1. Kamiya M, Osawa A, Kondo I, Sakurai T Factors associated with cognitive function that affect decline in activities of daily living level in Alzheimer' s disease. Geriatr Gerontol Int. 18(1):50-56, 2018
2. Sugimoto T, Toba K, Sakurai T Status of glycemic control in elderly patients with cognitive impairment treated by general practitioners relative to the glycemic targets recommended for elderly patients by the Japan Diabetes Society (JDS)/Japan Geriatrics Society (JGS) Joint Committee: a retrospective analysis. J Diabetes Investig. 9(5):1230-1232, 2018
3. Fujisawa C, Umegaki H, Sakurai T, Toba K, Umegaki H, Kuzuya M Correlation

- between regional cerebral blood flow and body composition in healthy older women: A single-photon emission computed tomography study. *Geriatr Gerontol Int.* 2018 Aug 18(8):1303-1304, 2018
4. Tsujimoto M, Yamaoka A, Horibe K, Takeda A, Arahata Y, Sakurai T, Washimi Y The Validation of the NCGG-4D (National Center for Geriatrics and Gerontology differential diagnostic tool For degenerative Dementia): -a simple and effective tool for diagnosis and longitudinal evaluation. *Journal of Clinical Gerontology & Geriatrics* 9:18-24, 2018
 5. Ogama N, Sakurai T, Saji N, Nakai T, Niida S, Toba K, Umegaki H, Kuzuya M Frontal White Matter Hyperintensity is Associated with Verbal Aggressiveness in Elderly Women with Alzheimer' s Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders EXTRA* 8(1):138-150, 2018
 6. Nakamura A, Cuesta P, Fernándezc A, Arahata Y, Iwata K, Kuratsubo I, Bundo M, Hattori H, Sakurai T, Fukuda K, Washimi Y, Endo H, Takeda A, Diers K, Bajo R, Maestú F, Ito K, Kato T Electromagnetic signatures of the preclinical and prodromal stages of Alzheimer' s disease. *Brain.* 141(5):1470-1485, 2018
 7. Saji N, Tone S, Murotani K, Yagita Y, Kimura K, Sakurai T Cilostazol may decrease plasma inflammatory biomarkers in patients with recent small subcortical infarcts: a pilot study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* S1052-3057(18)30036-3, 2018
 8. Sugimoto T, Sakurai T, Ono R, Kimura A, Saji N, Niida S, Toba K, Chen LK, Arai H Epidemiological and Clinical Significance of Cognitive Frailty: a Mini Review. *Ageing Res Rev.* 44:1-7, 2018
 9. Suma S, Watanabe Y, Hirano H, Kimura A, Eda Hiro A, Awata S, Yamashita Y, Matsushita K, Arai H, Sakurai T Factors affecting the appetites of persons with Alzheimer' s disease and mild cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int.* 18(8):1236-1243, 2018
 10. Umegaki H, Makino T, Yanagawa M, Nakashima H, Kuzuya M, Sakurai T, Toba K: Maximum gait speed is associated with a wide range of cognitive functions in subjects with a clinical dementia rating of 0.5. *Geriatr Gerontol Int* 18: 1323-1329, 2018
 11. Arai Y, Kajiwarara K, Toba K, Sakurai T, Mori D, Ookubo N, Fujisaki A A prompt and practical on-site support program for family caregivers of persons with dementia: a preliminary uncontrolled interventional study. *Psychogeriatrics.* 18(6):476-478, 2018
 12. Sugimoto T, Ono R, Kimura A, Saji N, Niida S, Toba K, Sakurai T. Physical frailty

- correlates with behavioral and psychological symptoms of dementia and caregiver burden in Alzheimer's disease Clin Psychiatry. 79(6), 2018 pii: 17m11991. doi: 10.4088/JCP.17m11991
13. Ishihara M, Saito M, Sakurai T, Shimada H, Arai H Effect of a Positive Photo Appreciation Program on Depressive Mood in Older Adults: A Pilot Randomized Controlled Trial Int J Environ Res Public Health 15(7), 2018. pii: E1472. doi: 10.3390/ijerph15071472
 14. Toyoshima K, Araki A, Tamura Y, Iritani O, Ogawa S, Kozaki K, Ebihara S, Hanyu H, Arai H, Kuzuya M, Iijima K, Sakurai T, Suzuki T, Toba K, Arai H, Akishita M, Rakugi H, Yokote K, Ito H, Awata S Development of the Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System 8-items, a short version of the Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System 21-items, for the assessment of cognitive and daily functions Geriatr Gerontol Int. 18(10):1458-1462, 2018
 15. Maki Y, Sakurai T, Okochi J, Yamaguchi H, Toba K Rehabilitation to live better with dementia. Geriatr Gerontol Int. Geriatr Gerontol Int. 18(11):1529-1536, 2018
 16. 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 Postprandial Hyperglycemia is Associated with White Matter Hyperintensity and Brain Atrophy in Older Person with Type 2 Diabetes Mellitus Front Aging Neurosci. 10:273. doi: 10.3389/fnagi.2018.00273.
 17. Saji N, Sakurai T, Ito T, Tomimoto H, Kitagawa K, Miwa K, Tanaka Y, Kozaki K, Kario K, Eto M, Hirakawa A, Suzuki K, Shimizu A, Niida S, Toba K, on behalf of the Strawberry study investigators Protective effects of oral anticoagulants on cerebrovascular diseases and cognitive impairment in patients with atrial fibrillation: protocol of a multicenter, prospective, observational, longitudinal cohort study (Strawberry study) BMJ Open 8(11):e021759, 2018
 18. Kimura A, Sugimoto T, Niida S, Toba K, Sakurai T. Association between appetite and sarcopenia in patients with mild cognitive impairment and early-stage Alzheimer's disease. Front Nutr. 5:128. doi: 10.3389/fnut.2018.00128.
 19. 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.
 20. 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.
21. 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. doi: 10.1038/s41440-019-0218-6.
 22. 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.
 23. 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 In press
 24. 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
 25. 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
 26. 佐治直樹、荒井秀典、櫻井 孝、鳥羽研二 フレイル・サルコペニアと認知症日本臨床増刊号「実地診療のための最新認知症学」76：301-305，2018
 27. 櫻井 孝 Orange 研究：MCI レジストリ登録事業 日本臨床「実地診療のための最新認知症学」76（増刊号1）：272-277，2018
 28. 櫻井 孝 糖尿病と認知症—高齢者糖尿病診療ガイドライン 2017 を踏まえて—政策医療振興財団「医療の広場」第 58 巻 第 2 号 4-6：2018. 2. 10
 29. 杉本大貴、小野玲、木村藍、佐治直樹、新飯田俊平、荒井秀典、鳥羽研二、櫻井 孝 コグニティブ・フレイルの考え方 日本心療内科学会誌 22：3-8，2018
 30. 松村菜穂美、百瀬由美子、櫻井 孝 徘徊を危惧する家族の体験 - 認知症早期 (CDR0. 5) と診断された人を見守る家族の語りから - 日本認知症ケア学会誌 17(3):594-608, 2018
 31. 櫻井 孝 高齢者の肥満とやせ長寿科学振興財団機関誌『Aging&Health』第 85 号. 2018 年春号（第 27 巻第 1 号）19-20 2018. 4 月号
 32. 杉本大貴、櫻井 孝：転倒予防のエビデンス 生活習慣病と転倒 「Loco Cure」 Vol. 4 No. 3 2018 34-39 2018. 8 月号（第 14 号 8 月号, 2018）

33. 杉本大貴、櫻井 孝：コグニティブ・フレイルとは モダンフィジシャン 5 38(5) : 445-449, 2018. 5 月号
34. 櫻井 孝：肥満症 高齢者の生活習慣病 老年医学（下）日本臨牀 76 巻増刊号（通関第 1148 号）129-133, 2018 年 8 月 31 日発行
35. 櫻井 孝：認知症疾患におけるもの忘れセンターの取り組みと実践例 Monthly IHEP No. 274 : 16-25, 2018. 5 月号
36. 田口明子、櫻井 孝：高齢者糖尿病におけるアルツハイマー病の発症機構と病態特性～脳インスリンシグナル関与の可能性～月刊糖尿病 10(7) : 38-42, 2018
37. 櫻井 孝：特集「糖尿病の最新治療」糖尿病と認知症治療 BIO Clinica 33(13) 12-17, 2018 11 月増刊号
38. 大島浩子、竹内さやか、三宅 愛、藤崎あかり、大久保直樹、三村絵美、久田真未、水野伸枝、猪口里永子、櫻井 孝、鳥羽研二 看護師の視覚情報に基づく転倒危険度の判断に関する研究 -もの忘れ外来における検討-日本老年医学会雑誌
39. 櫻井 孝：「認知症介護教室」企画・運営ガイドブック 続けられる！はじめ方・進め方のノウハウ 編集：国立長寿医療研究センターもの忘れセンター 監修：鳥羽研二 編著：櫻井孝 清家理 中央法規出版 2018
40. 杉本 大貴、櫻井 孝：認知的フレイルとは？フレイルのみかた （編：荒井秀典）31-37, 2018 中外医学社 2018 年 4 月 20 日発行
41. 杉本 大貴、櫻井 孝：2019 年版 くらしの豆知識 8 章 シニアライフ-気になる話あれこれ-3. もの忘れと認知症の違いは？編集・発行 独立行政法人 国民生活センター 132-133 2018 年 8 月発行
42. 櫻井 孝：もの忘れ外来 認知症トータルケア監修・編集 栗田主一、北川泰久、鳥羽研二、三村將、弓倉整、横手幸太郎日本医師会雑誌 第 147 巻・特別号(2) s309-s310 2018 年 10 月号
43. 櫻井 孝：認知症の診断 1. 診断の手順 認知症トータルケア 監修・編集 栗田主一、北川泰久、鳥羽研二、三村將、弓倉整、横手幸太郎 日本医師会雑誌 第 147 巻・特別号 (2) s48-s49 2018 年 10 月号
44. 櫻井 孝：高齢者糖尿病治療ガイド 2018 編著者：日本糖尿病学会・日本老年医学会 (株)文光堂 2018 年 2 月発行

2. 学会発表

【2020 年度】

1. シンポジウム 7 「認知症研究の最前線」 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 櫻井 孝 第 62 回日本老年医学会学術集会 (2020. 8. 5・東京 / WEB)
2. 軽度認知障害・アルツハイマー型認知症における体組成の変化と関連因子 木村

- 藍、杉本大貴、安藤貴文、佐治直樹、新飯田俊平、櫻井 孝 第 62 回日本老年医学会学術集会 (2020. 8. 5・東京/WEB) セッション
3. 高齢入院患者の心理的フレイルと退院後の意欲改善および移動能力改善との関連 篠崎未生, 山本成美, 橋爪美春, 高橋智子, 村瀬薫, 山岡朗子, 佐竹昭介, 櫻井 孝, 近藤和泉, 新畑豊 第 62 回日本老年医学会学術集会 (2020. 8. 5・東京/WEB)
 4. 退院後 1 年以内に転倒転落等により再入院に至った患者の特徴についての検討 篠崎未生, 山本成美, 高橋智子, 橋爪美春, 村瀬薫, 富田雄一郎, 山岡朗子, 三浦久幸, 佐竹昭介, 櫻井 孝, 近藤和泉, 新畑豊 第 7 回日本転倒予防学会学術集会 (2020. 10. 10~25・WEB)
 5. 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. (2020). 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, 2021 年 10 月 5 月 16 日 web 開催(滋賀県大津市)
 6. Weight Loss and Nutritional Changes in the older adults with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Takashi Sakurai, Ai Kimura, Takafumi Ando, Taiki Sugimoto The 6th ICAH-NCGG Symposium (2020. 10. 21~22・WEB)
 7. Symposium 2 Multimodal intervention for frailty Japan-multimodal intervention trial for prevention of dementia (J-MINT) Takashi Sakurai The 6th Asian Conference for Frailty & Sarcopenia 2020 (2020. 10. 30~31)
 8. 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ラム 櫻井 孝 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. 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 櫻井 孝、尾崎浩一 第 39 回日本認知症学会 学術集会 (2020. 11. 26~28・名古屋)
 10. アルツハイマー病 continuum における病態進行とネットワーク機能変化の関連 岩田佳織、加藤隆司、荒畑豊、櫻井 孝、文堂昌彦、田中美香、服部英幸、鷺見幸彦、中村昭範、MULNIAD Study Group 第 39 回日本認知症学会 学術集会 (2020. 11. 26~28・名古屋)
 11. 腸内細菌の代謝産物は認知症の関連因子である 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 第 39 回日本認知症学会 学術集会 (2020. 11. 26~28・名古屋)
 12. 非アルツハイマー型認知症の神経画像の特徴 —病型診断困難例を中心とした画像提示— 櫻井圭太、二橋尚志、加藤隆司、岩田香織、木村泰之、武田章敬、岡田祐

- 介、櫻井 孝、鷺見幸彦、中村昭範、伊藤健吾、ADSAT group 第 39 回日本認知症学会 学術集会 (2020. 11. 26～28・名古屋)
13. MCI レジストリ (ORANGE-MCI) の進捗状況の報告 辻本昌史、鈴木啓介、佐治直樹、櫻井 孝、伊藤健吾、鳥羽研二 第 39 回日本認知症学会 学術集会 (2020. 11. 26～28・名古屋)
 14. 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 岸野義信、杉本大貴、櫻井 孝、島田裕之、鈴木啓介、近藤和泉、荒井秀典 第 39 回日本認知症学会 学術集会 (2020. 11. 26～28・名古屋)
 15. 認知症高齢者における脳小血管病と歩容変化 大釜典子、遠藤英俊、佐竹昭介、新飯田俊平、櫻井 孝 第 39 回日本認知症学会 学術集会 (2020. 11. 26～28・名古屋)
 16. 軽度認知障害と認知症における遂行機能障害の検討 前島伸一郎、大澤愛子、近藤和泉、神谷正樹、植田郁恵、櫻井 孝、荒井秀典 第 39 回日本認知症学会 学術集会 (2020. 11. 26～28・名古屋)
 17. もの忘れ外来に通院する高齢患者のポリファーマシーと歩行速度の関連 渡邊一久、梅垣宏行、山田洋介、櫻井 孝、葛谷雅文 第 39 回日本認知症学会 学術集会 (2020. 11. 26～28・名古屋)
 18. 高齢者の痛みの認識過程に関する検討ー認知機能と不安が痛みの認識に及ぼす影響ー 山本成美、橋爪美春、富田雄一郎、山岡朗子、三浦久幸、佐竹昭介、櫻井 孝、近藤和泉、新畑豊 第 39 回日本認知症学会 学術集会 (2020. 11. 26～28・名古屋)
 19. 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 安藤貴史、木村藍、杉本大貴、櫻井 孝 2020 年度 生理学研究所 研究会 (2020. 12. 19～20・WEB)
 20. シンポジウム 5 認知症の共生と予防を考える 認知症の予防 櫻井 孝 第 35 回日本老年精神医学会 (2020. 12. 20～22・鳥取/WEB)
 21. 心理学・神経心理 高齢患者の心理的レジリエンスの高さは急性期治療後の移動能力低下に伴う抑うつを軽減しうるのか? 篠崎未生、山本成美、橋爪美晴、高橋智子、村瀬薫、山岡朗子、佐竹昭介、櫻井 孝、近藤和泉、新畑豊 第 35 回日本老年精神医学会 (2020. 12. 20～22・鳥取/WEB)

【2019 年度】

1. 櫻井 孝 認知症と正しく向き合うためにー予防と治療の進歩ー 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. 18～20・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 FRAILITY 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)

【2018 年度】

1. Cilostazol May Decrease Plasma Inflammatory Biomarkers in Patients with Recent Small Subcortical Infarcts: A Pilot Study. Saji, N., Tone, S., Murotani, K., Yagita, Y., Kimura, K., Sakurai T. the 27th European Stroke Conference 2018 (April, 11-13, 2018 Athens)
2. コグニティブ・フレイルの概念と今後の展望 櫻井 孝 日本在宅医学会 第 20 回記念大会 (2018. 4. 29～30. 東京) シンポジウム 14: 様々な分野から学ぶフレイル対策～支える多職種へのメッセージ～
3. 治験や臨床研究の加速化を目指した MCI レジストリの構築と事務局体制の整備鈴木啓介、佐治直樹、櫻井 孝、伊藤健吾、鳥羽研二 第 59 回日本神経学会学術大会 (2018. 5. 23～26. 札幌)
4. 高齢者糖尿病診療ガイドラインに基づいた血糖コントロールと ADL 低下との縦断的関連 杉本大貴、櫻井 孝 第 61 回日本糖尿病学会 (2018. 5. 24～26. 東京)
5. 高齢者脳血管障害のリスク管理：超高齢者の脳卒中マネジメントを考える 櫻井 孝 第 60 回日本老年医学会学術集会 シンポジウム 9 (2018. 6. 14～16. 京都)
6. アルツハイマー型認知症患者における体組成と認知機能の関連 木村藍、杉本大貴、北森一哉、佐治直樹、新飯田俊平、鳥羽研二、櫻井 孝 第 60 回日本老年医学会学術集会 (2018. 6. 14～16. 京都)
7. 軽度認知障害及び早期アルツハイマー型認知症患者における食欲とサルコペニアの関連 口述 木村藍、杉本大貴、北森一哉、佐治直樹、新飯田俊平、鳥羽研二、櫻井 孝 第 60 回日本老年医学会学術集会 (2018. 6. 14～16. 京都)
8. 大脳白質病変とコグニティブ・フレイルの関連性 口述杉本大貴、木村藍、小野玲、佐治直樹、新飯田俊平、鳥羽研二、櫻井 孝 第 60 回日本老年医学会学術集会 (2018. 6. 14～16. 京都)
9. 軽度認知障害におけるフレイルと ADL, 認知機能低下との関連性 杉本大貴、木村藍、小野玲、佐治直樹、新飯田俊平、鳥羽研二、櫻井 孝 第 60 回日本老年医学会学術集会 (2018. 6. 14～16. 京都)

10. 重症心身障害への老年医学的視点 中島務、櫻井 孝、内田育恵、杉浦彩子、鈴木宏和 第 60 回日本老年医学会学術集会 (2018. 6. 14～16. 京都)
11. アルツハイマー型認知症患者における項目別基本的ADLの障害発生と介護負担憎悪との関連－後向きコホート研究－ 河原田里果、松田直佳、坪井大和、杉本大貴、小野玲、櫻井 孝 第 60 回日本老年医学会学術集会 (2018. 6. 14～16. 京都)
12. Association between white matter hyperintensity and cognitive frailty among memory clinic outpatients. Sugimoto T, Sakurai T. The Alzheimer' s Association International Conference 2018 (July, 21-26, 2018 Chicago)
13. Local Community Activities; Dementia Care Classes and Community Salon Prevent the Isolation of People with Dementia and Family Caregivers Takeuchi S, Seike A, Ohkubo N, Mizuno N, Saji N, Toba K. Sakurai T. The Alzheimer' s Association International Conference 2018 (July, 21-26, 2018 Chicago)
14. Exploration of serum microRNA biomarkers for dementia-risk prediction. Asanomi Y, Shigemizu D, Kayano M, Matsukuma K, Ichikawa M, Sudo H, Takizawa S, Sakurai T, Ozaki K, Niida S. 第 10 回日本 RNAi 研究会、第 5 回日本細胞外小胞学会 JSEV (2018. 8. 29～31. 広島)
15. コグニティブ・フレイルの概念と今後の展望 櫻井 孝 第 68 回日本老年医学会 関東甲信越地方会 (2018. 9. 8. 東京)
16. 10th CTAD(Clinical Trials on Alzheimer' s Disease)に参加して 櫻井 孝 第 8 回認知症予防学会 (2018. 9. 22-9. 24. 東京)
17. 認知症治療の本質を考える：予後を考慮した適切な介入にむけて 櫻井 孝 第 8 回認知症予防学会 (2018. 9. 22-9. 24. 東京)
18. 認知症予防におけるエビデンスを求めて 櫻井 孝 第 8 回認知症予防学会 シンポジウム 1 (2018. 9. 22-9. 24. 東京)
19. 加齢に伴う肥満とやせの意義：フレイル・認知症の視点から 櫻井 孝 第 39 回日本肥満学会 (2018. 10. 7-10. 8. 神戸) 特別企画 3 SP-3-2
20. 新しい概念 コグニティブ・フレイルとは 櫻井 孝 第 37 回日本認知症学会学術集会 (2018. 10. 12-10. 14. 札幌) シンポジウム 29「フレイルと認知症」
21. 認知症の血中マイクロ RNA マーカー探索 櫻井 孝、重水大智、浅海裕也、佐治直樹、尾崎浩一、新飯田俊平、松熊佳奈、市川真紀子、須藤裕子、近藤哲司、滝澤聡子 第 37 回日本認知症学会学術集会 (2018. 10. 12-10. 14. 札幌) ポスター
22. 腸内フローラは認知症の独立した関連因子でオッズ比も高い 佐治直樹、新飯田俊平、室谷健太、久田貴義、杉本大貴、木村藍、鳥羽研二、櫻井 孝 第 37 回日本認知症学会学術集会 (2018. 10. 12-10. 14. 札幌) ポスター
23. 長期的な身体活動と大脳皮質下病変との関連 大釜典子、上野美果、遠藤英俊、櫻井 孝、中井敏晴 第 37 回日本認知症学会学術集会 (2018. 10. 12-10. 14. 札幌) ポスター

24. Cognitive frailty: myth and fact Clinical significance and underlying mechanisms of cognitive frailty: Results from memory clinic patients Sugimoto T, Sakurai T 4th Asian conference for Frailty and Srcopenia (Oct, 20-21, 2018, Dalian China) SY07
25. Can we quantify the person-centered care concept for people with dementia? - Extract of Priority Approach Points for People with Dementia: A pilot study- Seike A, Takeda A, Saji N, Endo H, Washimi Y, Toba K, Sakurai T. 12th International Conference on Alzheimer's Disease & Dementia (October, 29-31, 2018, Valencia)
26. もの忘れ外来通院患者におけるコグニティブ・フレイルと大脳白質病変の関連 杉本大貴、木村藍、櫻井 孝 第29回日本老年医学会東海地方会(2018.11.3、名古屋)ポスター
27. 高齢者糖尿病における血糖コントロールと脳画像指標との関連 大釜典子、櫻井 孝、鳥羽研二、梅垣宏行、葛谷雅文 第29回日本老年医学会東海地方会(2018.11.3、名古屋)ポスター
28. 軽度認知障害及び早期アルツハイマー病患者におけるサルコペニア関連因子の検討 ポスター 木村藍、杉本大貴、櫻井 孝 第29回日本老年医学会東海地方会(2018.11.3、名古屋)
29. AD continuum における THK-5351 集積と脳萎縮との領域間相関の検討 (Regional accumulation of THK-5351 and brain atrophy in AD continuum) 岩田香織、加藤隆司、中島和敬、木村泰之、櫻井 孝、武田章敬、服部英幸、鷺見幸彦、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD Study Group 第58回日本核医学会学術総会(2018.11.15~17.沖縄)
30. Orange 研究：認知症レジストリ登録事業 櫻井 孝 平成30年度老人保健事業推進費等補助金 日本における認知症研究の最前線(2019.2.24、名古屋)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

2019 年度

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 メディカルゲノムセンター

ユニット長 重水 大智 (40%)、センター長 新飯田俊平 (30%)

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 櫻井 孝 (30%)

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. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし