

長寿医療研究開発費 2021年度 総括研究報告（総合報告）

認知症と脳血管障害の発症を予測し脳小血管病を反映しうる
新規バイオマーカーのエビデンス確立に関する研究（19－24）

主任研究者 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

研究要旨

前研究班(28-15)に引き続いて、多施設で連携して脳小血管病に関する研究を実施した。大脳白質病変の新規解析ソフト（FUSION）を三重大学が開発し、自治医科大学や国立長寿医療研究センター（以下、当センター）で活用した。当センターで腸内細菌に関する臨床研究を実施し、頭部 MRI 画像を FUSION で解析した。脳小血管病や腸内細菌との関連を示唆する新規血液バイオマーカーとして、ニューロフィラメント L やリポポリサッカライドを測定し、脳小血管病との関連を解析した。また、心房細動と認知症に関する多施設共同観察研究を実施し、臨床情報と統合して解析した。最終年度にはこれらの成果をふまえて 2 種類の大脳白質病変定量解析ソフト（SNIPER と FUSION）の結果を比較した。また、難聴と脳小血管病、認知機能に関する研究も最終年度に実施した。上記の臨床研究を基盤にした脳小血管病の MRI 画像解析を継続する予定である。付随研究として、分担研究者の施設で脳小血管病に関するバイオマーカーや心疾患・神経心理検査との関連も調査した。

主任研究者

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

分担研究者

荻尾 七臣 自治医科大学 教授（2019-2020 年度）

北川 一夫 東京女子医科大学 教授（2019-2020 年度）

神崎 恒一 杏林大学 教授（2019-2020 年度）

富本 秀和 三重大学 教授（2019-2020 年度）

研究期間 2019 年 4 月 1 日～2022 年 3 月 31 日

A. 研究目的

目的：認知症と脳血管障害の共通のリスク因子である脳小血管病の病態の解明

必要性：認知症と脳卒中（脳血管障害）は医学的・社会的に重要である。その共通基盤である脳小血管病の病態を解明し、進展予防につながるメカニズムを解明することで治療応用に貢献する。また、脳小血管病は糖尿病やフレイル、老年症候群との関連も示唆されており、脳小血管病の病態解明によって、様々な研究テーマへの知見の応用も可能である。

特色：本研究班は、神経内科学、高齢医学、循環器内科学など、多方面のエキスパートを分担研究者に迎えている点に特徴がある。腸内細菌の解析を含め多方面からの研究視点を持つことで、脳小血管病の病態を多面的に解明し、新しい研究成果が期待できる。

独創的な点：①認知症に関連する新規バイオマーカーの解析、②大脳白質病変解析ソフトを用いた画像解析、③腸内細菌解析による脳画像所見や認知機能への影響の解明、などのテーマに新規性がある。脳 MRI 画像解析や腸内細菌解析などのクロスオーバーによって、新機軸での研究推進が期待できる。

B. 研究方法

1. 主研究（国立長寿医療研究センター：多施設共同研究による脳小血管病の解析と腸内細菌を用いた新規リスク因子の解明）

心房細動患者を対象に、頭部 MRI・脳血流シンチグラフィ・神経心理検査・生理検査を実施し、血液・尿のバイオマーカーや腸内細菌を解析して、心房細動・脳卒中・認知症の関連や認知症の発症機序を解明する（Strawberry 研究）。この多施設共同前向き観察研究で得られた臨床データと保存された血液・尿・便検体を用いて解析する。そのうち国立長寿医療研究センター（以下、当センター）の登録患者から便検体を収集し、腸内細菌の解析に供する。また、当センターのもの忘れ外来の心房細動を伴わない患者からも便検体を収集し、腸内細菌と認知機能との関連を調査する臨床研究を実施して、その関連機序を解明する（Gimlet 研究）。難聴と認知機能との関連については、社会的に注目されている背景もあり、主任研究者が実施している臨床研究（Escargot 研究）の一部解析を最終年度にこの枠組みで実施した。

2. 付随研究

付随研究 1（自治医科大学：脳小血管病とフレイル、心臓リハビリテーションの関連）

自治医科大学附属病院通院中の心不全患者を対象に、基本検査、身体機能評価、認知機能評価を行う。検査後に個別の運動プログラムを作成し、患者に指導する。6 か月後に身体機能・認知機能を評価して、有効性を検証する。また、血圧の日内変動異常と深部白質病変、認知機能の関連についても明らかにする。

付随研究 2（東京女子医科大学：脳小血管病と歩行・運動機能の関連）

東京女子医科大学で実施中の前向き登録研究から、運動・歩行機能評価（MDS UPDRS Part IIIおよび Up and Go）を施行した症例データを解析し、脳小血管病と歩行・運動機能の関連を評価する。また、MoCAJ スコアが低下した患者を対象に、実行機能、記憶、注意に関する各種の神経心理検査を実施し、脳小血管病との関連も検討する。

付随研究 3（杏林大学医学部高齢医学：脳小血管病と終末糖化産物の関連）

杏林大学もの忘れセンター患者を対象に、大脳白質病変の程度と身体機能および予後との関連について後ろ向き解析を行う。さらに前向きコホート研究として認知機能および生活機能の経時変化も評価する。また、認知症予防を目的とした終末糖化産物（AGEs）の有効性が指摘されていることから、AGEs を測定して体内糖化度の上昇と大脳白質病変進行、生活機能低下と相関するかどうか検討する。白血球分画についても調査した。

付随研究 4（三重大学：脳小血管病スコアと軽度パーキンソン徴候の関連）

三重大学もの忘れ外来の軽度認知障害患者を対象に、受診時、半年後、一年後の頭部 MRI を撮像して、脳小血管病スコアや脳アミロイド血管症スコア、白質病変容積を算出する。認知機能（MMSE, FAB, MoCA-J など）、軽度のパーキンソン徴候（UPDRS, Timed up & go test）を経時的に検査する。4 つの画像指標と認知機能の相関を調べ、認知機能障害を予測するエビデンスを確立する。また、高血圧性脳小血管病スコア、脳アミロイド血管症スコアを算出し、認知機能、血管性 parkinsonism との関連も解析する。

（倫理面への配慮）

研究実施施設の倫理審査承認後に実施した。研究対象者から文書同意を得た。研究に関する個人情報は対応表を用いて匿名化し、個人を特定できない状態で扱った。

C. 研究結果

主研究 1

【心房細動と脳小血管病】

班会議の共同研究である多施設共同研究（Strawberry 研究）では、2019 年 3 月で患者登録を終了し、235 名を登録した。2019 年度はベースラインデータのクリーニング、各施設へのクエリー対応とデータ固定を目標にした。その後、2021 年度末まで登録患者の縦断評価を継続してきた。主な結果は以下の通りである。

- ① Strawberry 登録患者の基本属性は、平均年齢 74.5 ± 6.5 歳、男性 66%、合併症の保有率については、高血圧 79%、脂質異常症 49%、糖尿病 30%であり、合併症の併存率が高かった。認知機能については、MMSE 21[21-27]、MoCA 19[19-24]、CDR-Sum of Boxes 3[1-3.5]、CDR グローバルスコア 0.5 判定が 94%と軽度認知障害を伴う比率が高かった（中央値[四分位点]の表示）。
- ② 対象患者の MRI 画像を収集し、独立した画像評価者 2 人が脳小血管病について解析した。解析所見が 2 人で異なる場合、3 人目の評価判定を最終決定とした。脳小血管病の構成として、ラクナ梗塞（有：34%）、脳微小出血（有：25%）、大脳白質病変（PVH 有：89%、DWMH 有：90%）、血管周囲腔の拡大（有：99%）、脳表ヘモジデリン沈着（有：12%）であり、脳小血管病スコア（total cerebral small vessel disease score）は中央値 2 点（四分位点 1-3 点）であった。心房細動や高血圧などを伴う軽度認知障害の患者が主体のため、脳小血管病の併存も高度であった。
- ③ 研究対象者の MRI 画像を解析して、脳小血管病スコア（SVDスコア）を算出した。SVD スコア低値群（0-1点）と高値群（2-4点）に区分して比較したところ、SVDスコア高値群は低値群よりも高齢で、高血圧や慢性腎臓病の有病率が高かった。脈波検査では、SVDスコア高値群でPWVが高かった。認知機能では、SVDスコア高値群でMMSEやMoCAスコアが低値であった（表1）。これらの結果から、脳小血管病は細動脈硬化を反映しており、脈波検査や認知機能との関連とも矛盾しなかった。

- ④ 心房細動を持続性群と発作性群で区分して、心房細動の特性による影響も解析した（表2）。持続性群では脈波（PWV）が高く、PWV変動幅も大きかった。持続性群におけるPWV高値は、発作性群より脈の拍動と強く関連することが示唆された。
- ⑤ 以上、軽度認知障害と高血圧などの合併症を伴う高齢の心房細動患者の解析結果をまとめた。登録時データの横断解析は、2022 年度に論文発表する計画である。概要については、2019 年に日本臨床薬理学会学術集会以シンポジウム発表し、Medical Tribune（医学系 web ニュース）でも報道された。2020 年以降も関連学会などで研究の進捗を報告している。

研究の進捗



学術活動

- ・第45回日本脳卒中学会学術集会(2020/8/23) 脳卒中学会・老年医学会合同企画 脳卒中関連のガイドラインは高齢者に対応しているか
「高齢心房細動患者における抗凝固薬の服用状況：多施設共同観察研究から」
- ・第61回日本神経学会学術大会(2020/9/2) シンポジウム46
small vessel disease -up to date-
「Cerebral small vessel disease and dementia: a role of arterial stiffness」

Medical Tribune

トップ 医療ニュース 連載・特集 学会レポート 学会カレンダー 開業支援 ライフスタイル

【年末年始休業のお知らせ】 期間中のお問い合わせについて

DOACによる認知症予防効果の検証開始

心房細動の多施設共同研究Strawberryが進行中

© 2019年12月13日 18:10

[記事をクリップする](#) [コメント](#)

6名の先生が役に立ったと考えています。 [この記事は参考になった](#)

心房細動（AF）治療では、心原性脳塞栓症の予防目的でワルファリンや直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）を用いた抗凝固療法が行われる。しかし、AFに合併した認知症に抗凝固薬が及ぼす影響は十分に検討されていない。そこで国立長寿医療研究センターもの忘れセンターでは、認知症に関する多施設共同研究オレンジレジストリの枠組みを応用し、AF患者への抗凝固薬投与と認知機能の関係を調べるStrawberry Studyを実施している。同センター副センター長の佐治直樹氏は第40回日本臨床薬理学会（12月4～6日）で、同研究の概要と今後の展望について発表した。（関連記事：「心房細動では認知症予防もお忘れなく」）



佐治 直樹氏

Characteristics of the patients Strawberry

n=226	SVDs 0-1 (n=68)	SVDs 2-4 (n=158)	P
Low ABI	1.10, 1.01-1.16	1.08, 1.01-1.15	0.327
High PWV, m/s	16.9, 14.8-20.6	19.3, 16.8-22.0	<0.001
MMSE, point	29, 27-30	28, 26-29	0.045
MoCA, point	23, 21-26	22, 20-25	0.001
CDR 0.5, n (%)	36 (53%)	89 (56%)	0.664

High SVD score is associated with high PWV and cognitive dysfunction. The detailed data will be published in the future.

症：脈波検査の視点から

表 1. 脳小血管病スコア (SVD スコア) による患者比較

	SVDs 0-1 (n=68)	SVDs 2-4 (n=158)	P
年齢	74, 69-77	76, 72-80	<0.001
性別 (男性), n (%)	51 (34%)	99 (66%)	0.091
高血圧, n (%)	47 (69%)	131 (83%)	0.032
糖尿病, n (%)	20 (29%)	48 (30%)	1.000
慢性腎臓病, n (%)	5 (7%)	42 (27%)	0.004
ABI	1.10, 1.01-1.16	1.08, 1.01-1.15	0.327
PWV, m/s	16.9, 14.8-20.6	19.3, 16.8-22.0	<0.001
MMSE, point	29, 27-30	28, 26-29	0.045
MoCA, point	23, 21-26	22, 20-25	0.001
CDR 0.5, n (%)	36 (53%)	89 (56%)	0.664

The Wilcoxon rank-sum test and the χ^2 tests were used.

SVDs : small vessel disease score (脳小血管病スコア), ABI : ankle brachial index, PWV : pulse wave velocity, MMSE : Mini-Mental State Examination, MoCA : Montreal cognitive assessment, CDR : Clinical Dementia Rating.

表 2. 心房細動の特性 (持続性 vs. 発作性) による患者比較

	持続性 (n=129)	発作性 (n=97)	P
PWV, m/s	19.2, 16.2-21.8	18.0, 15.6-21.3	0.086
Δ PWV, m/s	1.6, 0.8-2.5	1.0, 0.5-1.9	0.001
ABI	1.07, 0.99-1.15	1.11, 1.05-1.16	0.006

[課題・展望]

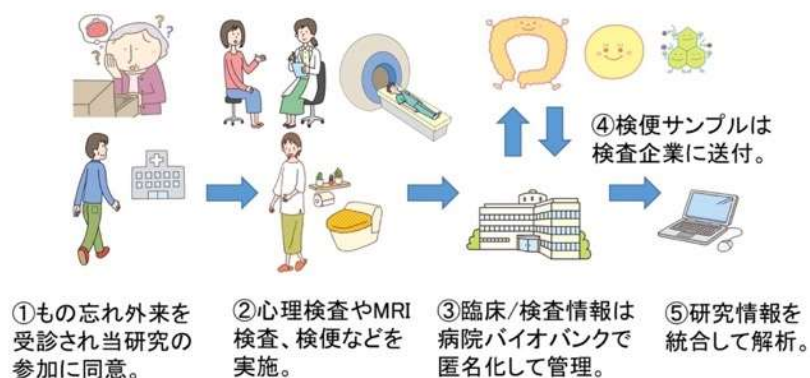
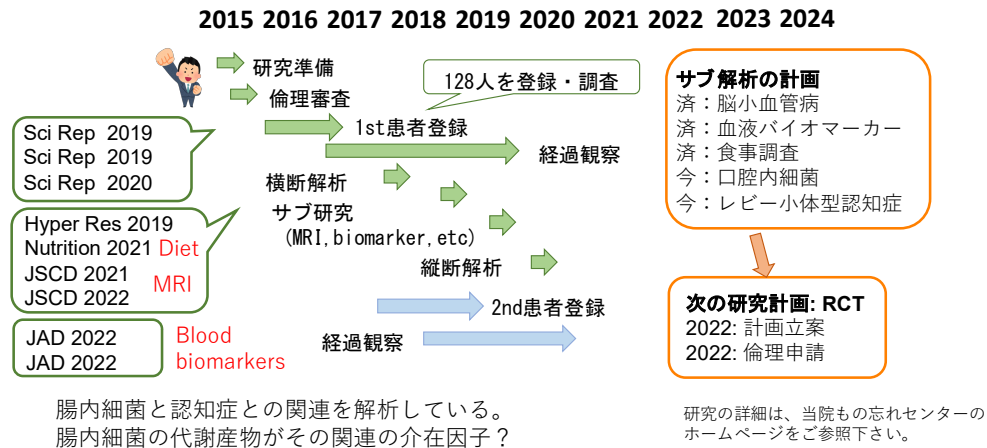
新規のバイオマーカーとして、APP770（脳血管内皮細胞に特異的なアミロイドβ前駆体タンパク質）の保存血液を用いた測定を計画していたが、同時期に、当センターにおいてアミロイドβに関する新規の血液バイオマーカー開発が進んでいることから、2021年までにAPP770の測定を実施しなかった。開発状況を注視し、測定するバイオマーカーについて今後も検討する。また、認知症の新規バイオマーカーとして注目されているニューロフィラメントL(NfL)の測定を計画しており、2021年度の患者評価年度終了後、データ・残余検体の整理をふまえて検討する。尿中8-OHdGは、生体内における酸化ストレス（DNA酸化）を非侵襲的・鋭敏に反映するバイオマーカーであり、2021年の観察期間終了後に研究参加者の保存検体を用いて解析し、認知機能との関連を探索的に解析する。以上、2021年度末までに実施できなかったバイオマーカー解析もあるが、次年度以降の課題として継続して研究を続ける。また、他のバイオマーカーのサブ解析についても別途計画途中であり、主論文公開後に実施していく予定である。

主研究2

【腸内細菌と脳小血管病】

腸内細菌についての臨床研究は Gimlet 研究 (Gerontological investigation of microbiome: a longitudinal estimation study: Gimlet study) と呼称し、国立長寿医療研究センターの外来患者を研究登録し、経過観察している。腸内細菌については、T-RFLP 法で解析した。これは、糞便から細菌由来の混合 DNA を抽出し細菌叢を網羅的に解析する手法である。後に次世代シーケンサ法を用いた詳細な解析も計画している。学術活動では、国内の研究会や海外でのシンポジウム等 (the Microbiome Movement-Drug Development & Nutrition Summit) の発表依頼があり、国際学会から招聘講演の依頼もあった (Asian Congress of Nutrition 2019: 2019 年 8 月、International Neuropsychological Society 2022: 2022 年 2 月)。国内では、第 10 回日本脳血管・認知症学会 (2019 年 8 月) における YIA 審査講演で腸内細菌研究のサブ解析を報告し、優秀賞を受賞した。2021 年までに認知機能障害と腸内細菌についての論文が複数採択されている。2021 年度からレビー小体型認知症を対象に新規に患者登録を開始している。画像解析ソフトを用いたサブ解析は研究協力が 2021 年に実施し、2022 年 4 月に論文受理された。また、2021 年から、歯科医師・口腔疾患研究部と協力して、もの忘れ外来患者における歯科検診事業・口腔内細菌の調査研究を開始した。腸内細菌の研究が hot topic であることを実感している。

Gerontological investigation of microbiome: a longitudinal estimation study (Gimlet study)

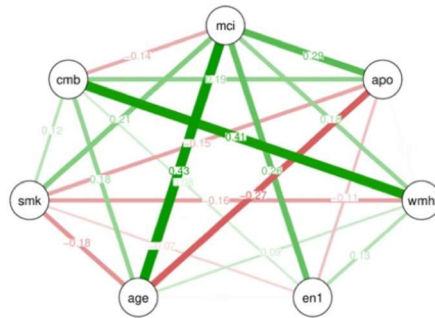


1. 軽度認知障害についてのサブ解析

当院のもの忘れ外来を受診した患者を対象に、T-RFLP法を用いて腸内細菌を解析した。認知症でない患者を解析対象として、腸内細菌の組成と軽度認知障害との関連を多変量ロジスティック解析で分析し、バクテロイデス優位（腸内細菌の30%以上）の有無に注目した。適格と判断された認知症でない患者82例を解析した（女性52%、平均年齢74歳、MMSE中央値27点、軽度認知障害61例）。軽度認知障害群では、バクテロイデス優位群が多かった（55.7% vs. 19.1%, $P=0.009$ ）。また、バクテロイデス有意群は、大脳白質病変が有意に多く（34.4% vs. 4.8%, $P=0.009$ ）、VSRADスコアも有意に高値であった（中央値0.96 vs. 0.52, $P=0.01$ ）。多変量解析によって既知の危険因子を調整しても、バクテロイデス優位群は軽度認知障害の有意な独立した関連因子であった（オッズ比 5.36, 95%信頼区間1.30-28.7, $P=0.019$ ）。腸内細菌の変化は軽度認知障害と強く関連していた。

腸内細菌は認知症前段階から変化する

認知症の前段階である軽度認知障害（MCI）においても、腸内細菌は認知機能低下に強く関連する。



腸内細菌の変化は、MCIとの関連を約5倍高める。

左図：軽度認知障害（mci）と腸内細菌（en1）と正の関連をグラフィカルモデルが示している。

→MCIの新規関連因子

Saji N, et al. Sci Rep. 2019 Dec 18;9(1):19227.

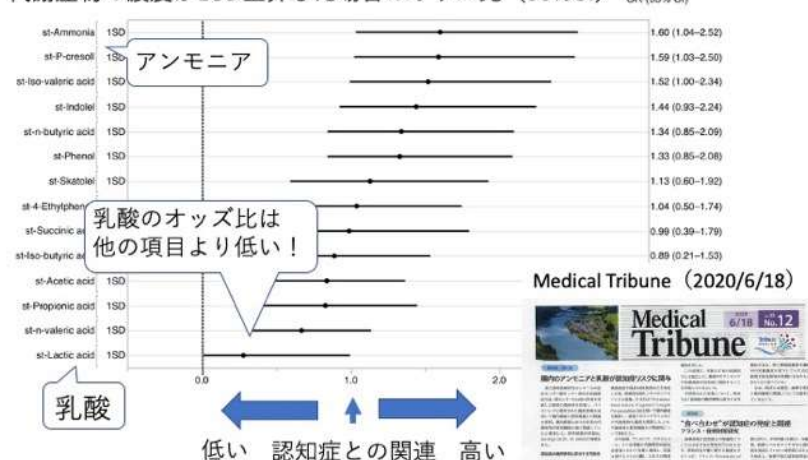
2. 代謝産物と認知機能についてのサブ解析

腸内細菌が認知機能に影響する機序を解明するため、腸内細菌の代謝産物に着目して認知機能との関連を調査した。計測できる腸内細菌の代謝産物は多岐にわたっており、解析の結果、認知機能への影響も多彩であった。アンモニアや一部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。

研究の成果

サブ解析：腸内細菌の代謝産物と認知症

代謝産物の濃度が1SD上昇した場合のオッズ比（95%CI）



Saji N, et al. Sci Rep. 2020 May 18;10(1):8088.

3. 腸内細菌と大脳白質病変についてのサブ解析

脳 MRI の画像所見と腸内細菌の関連を調査したところ、腸内細菌は大脳白質病変（脳 MRI の異常所見）と関連があり（オッズ比 2 倍）、腸内細菌の分類がエンテロタイプ I 群では脳（海馬傍回）が萎縮していた（VSRAD スコア、1.07 vs. 0.80, $p=0.05$ ）。これらの群では、大脳白質病変（36.8% vs. 18.4%）や脳微小出血（18.4% vs. 10.2%）などの脳小血管病も多く保有していた。また、脳小血管病スコア高値群では、低値群よりも腸内細菌の代謝産物が高値であった。

腸内細菌は大脳白質病変にも関連

MRI feature	Visual assessment	Definition	Score	MRI example
Lacunes	International consensus definition ¹⁴	≥1 Lacune	1 point	
Microbleeds	International consensus definition ¹⁴	≥1 Microbleed	1 point	
Perivascular spaces	Semiquantitative scale ⁷	Moderate to severe perivascular spaces in basal ganglia	1 point	
White matter hyperintensities (WMH)	Fazekas scale ¹⁹	Periventricular WMH Fazekas 3 (extending into the deep white matter) and/or deep WMH Fazekas 2-3 (confluent or early confluent)	1 point	

大脳白質病変（オッズ比 2.6, $P=0.05$ ）

腸内細菌（エンテロタイプ I）と大脳白質病変は関連していた。

大脳白質病変の危険因子
加齢
高血圧
糖尿病
喫煙など様々

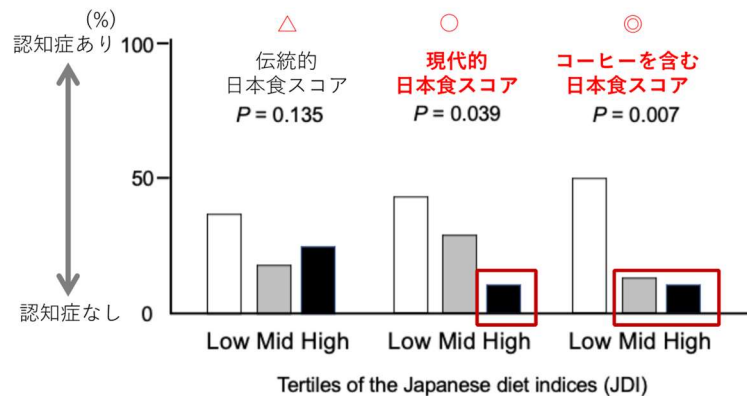
→腸内細菌も関連因子！

Saji N, et al. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2021 Mar;30(3):105568.

4. 食事・栄養状態と認知症についてのサブ解析

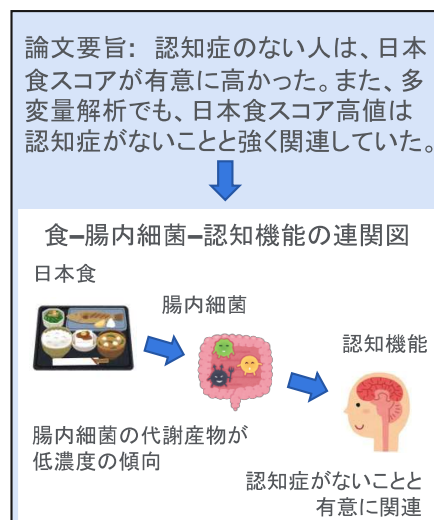
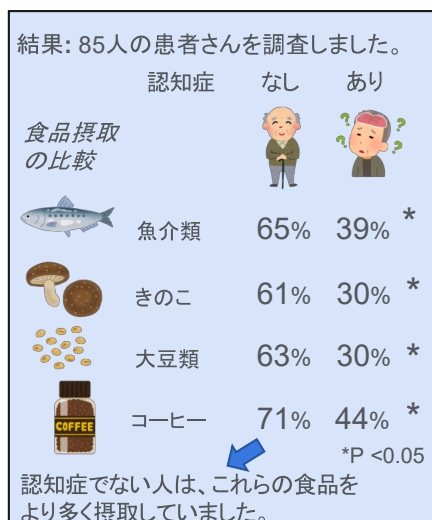
食事内容のアンケートを実施できた 85 例をサブ解析し、食事や栄養と腸内細菌との関連を調査した。ご飯、みそ汁、海草、漬物、野菜、魚類、大豆類、果物、きのこ類、緑茶、牛肉・豚肉などの食品摂取状況から日本食スコアを算出し、コーヒーの摂取頻度についても調査した。認知症の有無で日本食スコアを比較すると、認知症群では有意に低値であった（9, 7-11 vs. 11, 9-13 点, $p=0.003$ ）。しかし、腸内細菌（エンテロタイプ）と日本食スコアとの関連では有意差を認めなかった。

日本食スコアと認知症の有病率比較



現代的日本食スコアが高いと、認知症の割合が低い

Saji N, et al. Nutrition. 2022 Feb;94:111524.

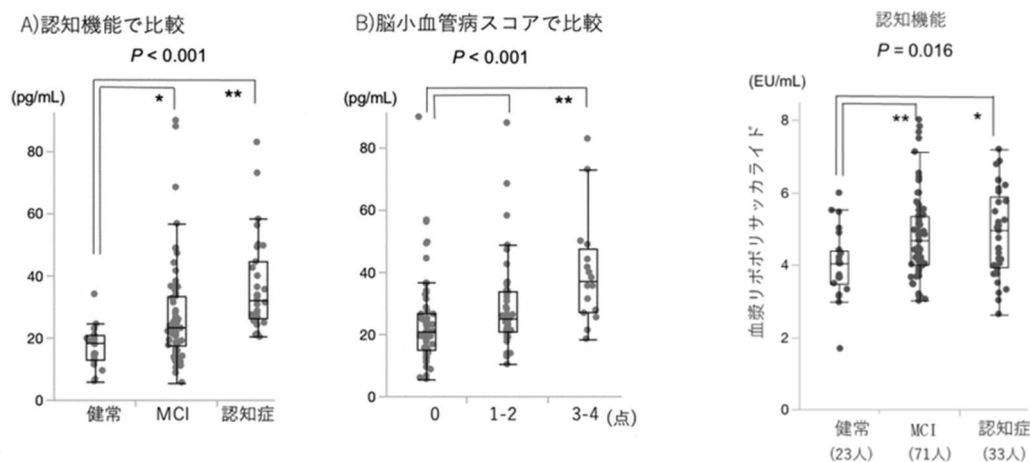


5. 腸内細菌とバイオマーカーについてのサブ解析

脳の組織障害を反映するバイオマーカーとしてニューロフィラメント L (Neurofilament light chain: NfL) が注目されている。血液検体を用いて NfL を測定した結果、NfL は認知機能や脳小血管病とよく相関した。NfL 高値群では、高齢で女性が多く、高血圧や脳卒中の既往、認知症を多く伴っていたが、腸内細菌の代謝産物とは統計学的に有意な関連を認めなかった。また、グラム陰性桿菌の菌体成分で炎症性サイトカインにも関与するリポポリサッカライド (Lipopolysaccharides: LPS) も、腸内細菌や認知症との関連が先行研究で報告されている。血漿 LPS も測定した結果、LPS は認知機能や脳小血管病と相関し、

乳酸や酢酸といった腸内細菌の代謝産物とも有意に関連していた。認知症でない群を解析対象にした多変量ロジスティック解析では、LPS は既知の危険因子と独立して軽度認知障害と関連していた(オッズ比 2.09、95%信頼区間 1.14-3.84、 $p < 0.01$)。

血漿ニューロフィラメントL



左図：ニューロフィラメントLの解析

A) 認知機能健常、MCI、認知症の順にNfLは高値であり、認知機能障害の程度とNfLは相関している。B) ラクナ梗塞や大脳白質病変など脳MRI画像所見が多い群で（脳小血管病スコアが高値）、NfLが高値であり、脳小血管病の程度とNfLは相関している。

右図：リポポリサッカライドの解析

健常群と比較すると、MCIや認知症群で血漿リポポリサッカライド濃度が有意に高い。

【今後の展望】

心房細動についての臨床研究（Strawberry 研究）のデータを脳小血管病や腸内細菌の視点から精査・解析予定である。これらは2022年度以降にも継続実施を計画している。

1. 得られたMRI画像を用い、大脳白質病変の解析ソフトを2つ用いて独立して画像所見を定量し、その相関を調査する（FUSION[開発：三重大学]とSNIPER[開発：欧州]）。
2. Strawberry登録患者から収集した糞便検体や口腔内検体を活用して、腸内細菌や口腔内細菌を横断解析、縦断解析する。T-RFLP、次世代シーケンサ、腸内細菌の代謝産物を解析する予定であり、糞便検体は76例から収集できた。

主研究3

【難聴と認知機能】

難聴と脳小血管病の関連については、国立長寿医療研究センターで現在実施している観察研究のデータを解析予定である（Escargot 研究）。AMED の課題研究(2018-19)として実施された観察研究を継続している。症例登録終了後、ベースラインデータの固定、横断解析を予定している。また、地域在住高齢者における難聴と認知機能について解析し、原著論文1編と短報1編として2020年11月に解析成果を公表した。

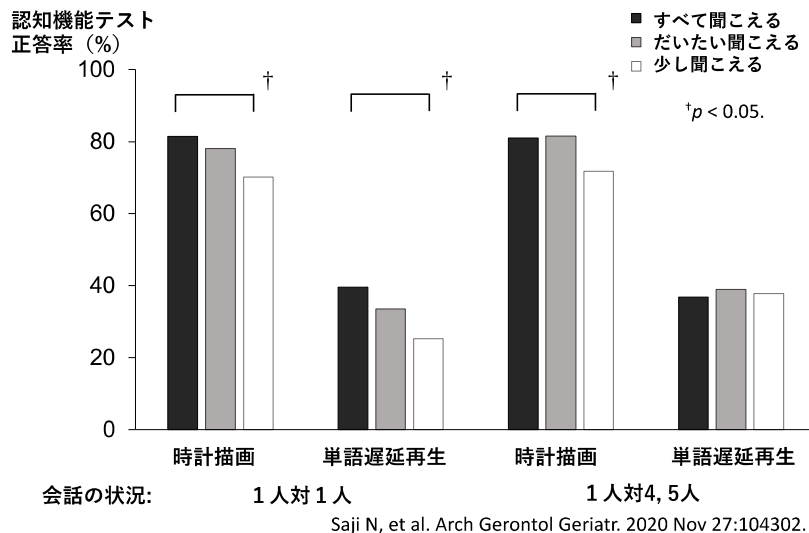
研究の進捗



登録期間中に77名を登録し（女性 51.9%、平均年齢 77.1 ± 4.8歳、MCI 63%）、31名に補聴器を新規に導入した。登録時の認知機能（中央値，4分位）は、MMSE（28，25-29）、MoCA（21，18-25）であり、高齢者難聴者では認知機能は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；MMSE中央値：28，27，27，P=0.262；MoCA中央値：24，22，20，P=0.01；Frontal Assessment Battery中央値：13，12，10，P=0.022）。また、難聴の程度が進行すれば、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」がある参加者のうち、約3割は聴力検査では難聴の基準に該当しなかった。

難聴は認知症の関連因子であるが、補聴器導入による認知症リスク軽減については未解明である。地域在住高齢者における難聴の程度と認知機能タスクの正答率低下は有意に関連しており、難聴があると認知機能低下の合併が1.6倍多かった。また、本邦の補聴器使用率は海外よりも低かった（次ページ参照）。高齢者は聞こえにくさの自覚がない場合もあり、潜在的な難聴の存在に耳鼻咽喉科医師も内科系医師も留意するべきである。

難聴の程度と認知機能テスト正答率は関連あり



(地域在住高齢者における難聴と認知機能の関連)

難聴者の割合と補聴器使用率の国別比較

	難聴者の割合(%)	補聴器使用率について 世代別の割合(%)		
		< 44	45-64	≥ 65
イギリス	10	39	38	55
フランス	10	36	31	48
ドイツ	12	29	25	46
デンマーク	10	37	42	66
日本	11	14	5	17

(難聴者の割合と補聴器使用率の国別比較)

【脳小血管病についての付随研究】

いくつかの付随研究も参加施設で立案・実施しており、以下に列挙する。詳細については、各分担研究報告書を参照のこと。

付随研究 1 として、心不全患者におけるフレイルとバイオマーカーとの関連を計画した（自治医科大学）。本研究では心不全の身体的フレイルをフレイル評価基準、体組成計、最大酸素摂取量とマルチセンサー24 時間血圧計で得られる活動量、精神認知的フレイルを MOCA-J 問診票および頭部 MRI で評価する。倫理申請および計測機器の配備を進めてきた。

付随研究 2 として、脳小血管病と嚥下障害との関連の解明を計画した（東京女子医科大学）。心血管リスクを有する 40 歳以上の連続症例を対象とした前向き研究に登録された 418 例のうち嚥下機能を評価した 352 例を検討した。嚥下機能低下は、高齢、MMSE 総点低値、MoCA-J 総点低値、糖尿病、脳卒中の既往と関連していた。

付随研究 3 では、終末糖化産物（AGEs）を測定し、体内糖化度の上昇と大脳白質病変、生活機能低下が関連するかどうか検討する（杏林大学）。終末糖化産物（AGEs）測定は入院患者および外来患者を対象に行っており、これまでに 60 名程度のデータを収集したが、背景疾患により大きく異なることが確認されている。今年度は白血球分画についても調査した。

付随研究 4 では、脳小血管病と評価スコアを解析する（三重大学）。脳小血管病は、主に、高血圧性脳小血管病と脳アミロイド血管症に分類される。前者の指標として総合 SVD スコア、後者の指標として CAA スコアがある。軽度認知障害の患者を対象として上記 4 つの指標と認知機能障害や運動機能障害の関連を調べ、脳微小血管病変の有無が認知機能障害の発症を予測できる可能性を検討した。総合 SVD スコアは TMT-B と有意な相関を認めた。また、CAA スコアはそのままでは相関を認めなかったが、CAA スコアに皮質微小梗塞を加えた修正 CAA スコアは語想起と有意な相関を認めた。

D. 考察と結論

脳小血管病についての臨床研究は幅広く行われており、様々な知見が報告されてきた。この研究課題（19-24）については、主研究として国立長寿医療研究センターで主任研究者（佐治）が実施している心房細動の研究（Strawberry 研究）と腸内細菌の研究（Gimlet 研究）を基盤にした解析計画があり、なかでも腸内細菌と認知機能の研究については、新規性が高い。脳小血管病は MRI 画像で頻出する重要な認知機能障害の指標であるが、心房細動ともよく関連することがわかりつつある。腸内細菌についても脳血管障害や認知機能との関連が報告されており、脳血管障害や認知機能についての臨床研究として貴重なデータが得られると思われる。2020 年度では、腸内細菌の代謝産物と認知機能についての論文が英国雑誌 Scientific Reports に採択され 2020 年 5 月に公開予定である。また、2020 年度から科研費（基盤研究 C）にも採択され、研究の進展が期待できる。その他、研究分担施設で実施いただいている付随研究については、主研究の実施においても参考になる知見が多く、フレイル（自治医科大学）や歩行・運動機能や嚥下機能（東京女子医科大学）、認知症予防を目的とした終末糖化産物（杏林大学）、パーキンソン徴候（三重大学）など、新規視点からの脳小血管病の評価がなされている。研究分担施設は strawberry 研究にも参画いただいております、MRI 画像や血液バイオマーカーなどのサブ解析を含め、データ解析を共同で実施していく予定である。付随研究の成果や考察については、分担研究報告を参照されたい。

心房細動と認知症の研究については、心房細動による脈波伝播速度の上昇や不均一と認知機能や脳 MRI 画像所見との関連を評価した。脳小血管病スコアが高値であれば脈波伝播速度も高値であり、認知機能が低下する傾向にあった。心房細動と認知機能の関連機序の検討にあたり、我々の仮説を支持する結果であった。また、心房細動による脈波伝播速度の不均一が脳に影響すると考えており、今回の解析結果も仮説と矛盾しなかった。今後は分担研究者の施設にも御参画いただき、共同解析を予定している。登録時データのクリーニングは終了、解析結果もまとまりつつあるため、2021 年度に結果を公表する予定である。心房細動と認知症についてのエビデンスはあまり多くなく、大脳白質病変解析ソフトを用いた解析もサブ研究として予定する。

腸内細菌については、科研費も活用して研究を継続し、論文も継続して公開してきた。腸内細菌の代謝産物が認知症の発症に関連している可能性があり、アンモニアや短鎖脂肪酸は認知症と正の関連にあり、乳酸は認知症と負の関連にあった。腸内細菌の代謝産物に乳酸が多いことは、認知症の予防に寄与するかもしれない。また、食事内容と腸内細菌、

難聴研究については、地域在住高齢者の解析は終了、論文も公開された。現在は、外来通院患者を対象にした難聴、補聴器と認知機能に関する縦断調査を継続中であり、登録時データを 2022 年度に解析予定である。難聴と認知症については、補聴器の装用が認知症予防につながりうるという視点から、耳鼻科領域で多大な興味を持たれており、日本聴覚医学会雑誌にも研究の概要について論文を発表した。

既知の事象であるが、脳小血管病は脳卒中や認知症のみならず、高血圧や心疾患、糖尿病など様々な疾患の危険因子・関連因子である。今回の研究では、新機軸として脈波や腸内細菌などの解析テーマから脳小血管病を解析した。また、脳小血管病は、画像分析や血管生理、バイオマーカー（生化学）など多彩な視点から解析が可能であり、今後の研究課題として引き続き新しい視点での精査・解析を予定している。

F. 研究発表

1. 論文発表

2021年度

- 1) Saji N, et al. Relationship between plasma lipopolysaccharides, gut microbiota, and dementia: a cross-sectional study. J Alzheimers Dis. 2022;86(4):1947-1957.
- 2) Saji N, et al. Relationship between plasma neurofilament light chain, gut microbiota and dementia: a cross-sectional study. J Alzheimers Dis. 2022;86(3):1323-1335.
- 3) Saji N, et al. Relationships between the Japanese-style diet, gut microbiota, and dementia: a cross-sectional study. Nutrition. 2022 Feb;94:111524.
- 4) Tsujimoto M, Suzuki K, Takeda A, Saji N, Sakurai T, Washimi Y. Differentiating Dementia with Lewy Bodies from Alzheimer's Disease Using the Fall Risk Evaluation Questionnaire. Intern Med. 2021 Oct 26.
- 5) Nakashima T, Katayama N, Saji N, et al. Dietary habits and medical examination findings in Japanese adults middle-aged or older who live alone. Nutrition. 2021 Sep;89:111268.
- 6) 佐治直樹. 難聴と認知機能. BRAIN and NERVE—神経研究の進歩. 73(8): 907-912, 2021.
- 7) 佐治直樹. 心房細動と認知症：脈波検査の視点から. Dementia Japan 35:167-174, 2021.

2020年度

- 1) Saji N, et al. The association between cerebral small vessel disease and the gut microbiome: a cross-sectional analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2021 Mar;30(3):105568.
- 2) Saji N, et al. Sensory impairment: A preventable risk factor in older adults. Arch Gerontol Geriatr. 2021 Mar-Apr;93:104300.
- 3) Saji N, et al. Hearing impairment is associated with cognitive function in community-dwelling older adults: A cross-sectional study. Arch Gerontol

Geriatr. 2021 Mar-Apr;93:104302.

- 4) Saji N, et al. 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.
- 5) 佐治直樹. 難聴と認知症に関する臨床研究の最近の話題. Audiology Japan 64, 45-52, 2021.
- 6) 佐治直樹. 軽度認知障害と認知症の人のためのリハビリテーションマニュアル. 分担.
- 7) 佐治直樹. 脳卒中の特徴と運動・活動に関する注意, 高齢者のための在宅活動ガイド HEP02020.
- 8) 佐治直樹. 認知症と腸内細菌. 老年内科. 2(4):464-472, 2020.

2019年度

- 1) Saji N, et al. 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.
- 2) Saji N, et al. Proportional changes in the gut microbiome: a risk factor for cardiovascular disease and dementia? Hypertens Res. 2019 Jul;42(7):1090-1091.
- 3) 佐治直樹. 高齢者における認知機能低下. 特集／記憶障害のリハビリテーション診療—私のアプローチ—. MB Med Reha No.246:27-31, 2020.
- 4) 佐治直樹. 腸内細菌と認知機能. BRAIN and NERVE—神経研究の進歩. 72 (3): 241-250, 2020.
- 5) 佐治直樹. 腸内細菌と認知機能. イルシー (ILSI JAPAN 機関誌). 141: 3-11, 2020.
- 6) 佐治直樹. 第1章栄養療法の基本 3 腸管の役割. 脳卒中の栄養療法. p38-44. 2020. 分担執筆. 羊土社. 2020/02/21.
- 7) 佐治直樹. 耳鼻咽喉科としての認知症への対応 認知症医療における耳鼻咽喉科診療の意義と展望. 日本耳鼻咽喉科学会会報 122: 1214—1220, 2019.
- 8) 佐治直樹. 診断・特集: 動脈ステイフネスと認知症. 最新医学. 大阪. 74 巻 6 号. p58-65. 最新医学社. 2019/6/10.
- 9) 佐治直樹. 第3章1. 脳血管障害とCAVI. CAVIから眺める血管機能学. p60-63. 特非営利活動法人日本血管健康増進協会. 2019. 5. 20.

- 1 0) 佐治直樹. 高齢者における抗血栓・抗凝固療法. 5. 心房細動と認知症. -抗凝固薬
使い方と展望- Geriatric Medicine. 57(2): 129-133, 2019.

2. 学会発表

2021年度

- 1) 佐治直樹. 腸内細菌と日本食：認知症との深い関係. 健康増進セミナー. 2022/2/20.
大府.
- 2) Saji N. Plenary session. Relationship between the gut microbiome and
cognitive decline. International Neuropsychological Society 2022. 2022/2/3.
(WEB)
- 3) 佐治直樹. 腸内細菌と認知機能の相関から展望する認知症予防. 2021年度生理学研
究所研究会 第11回社会神経科学研究会. 2021/11/25. (WEB)
- 4) 佐治直樹. シンポジウム：脳循環を介する脳老化進展と動脈硬化～血圧管理・心機
能も交えて～（オーバービュー）. 大脳白質病変の臨床的意義. 第53回日本動脈硬
化学会総会・学術集会. 2021/10/24. 京都.
- 5) 佐治直樹. 記念セミナー 食による認知機能改善を目指して. 腸内細菌と認知機能の
相関から考える認知機能食品. 食品開発展 2021. 2021/10/6. 東京.
- 6) 佐治直樹. 腸内細菌と認知症の関連：食品から展望する認知症予防. 先端バイオ工
学推進機構 機能性食品分科会. 2021/7/30. (WEB)
- 7) 佐治直樹. シンポジウム 21. 老いの入り“口”から認知症を読み解く. 腸内細菌叢
と認知症：食事と腸内細菌の関連から. 第21回日本抗加齢医学会総会. 2021/6/27.
(WEB)
- 8) 佐治直樹. シンポジウム：多臓器連関から見た脳卒中、認知症の予防. 腸内細菌と
認知機能. 第30回日本脳ドック学会総会. 2021/6/25-26. 伊勢.
- 9) 佐治直樹. 日本食スコアと認知機能は関連する：腸内細菌が介在機序？ 第10回日
本認知症予防学会. 2021/6/24. (WEB)
- 1 0) 佐治直樹. シンポジウム. 腸内細菌と認知症. 第44回日本基礎老化学会大会.
2021/6/13. 大府.
- 1 1) 佐治直樹. 高齢難聴者では認知機能が低下している：補聴器を用いた認知症予
防への展望. 第63回日本老年医学会学術集会. 2021/6/11. (WEB)
- 1 2) 佐治直樹. シンポジウム 1「人の一生と腸内フローラ：乳児、成人、高齢者にお

ける腸内フローラと健康」腸内細菌と脳：認知機能との深い関係．第25回腸内細菌学会学術集会．2021/6/2．(WEB)

- 1 0) 佐治直樹．シンポジウム 11「脳小血管病の新展開」大脳白質病変の臨床的意義．第62回日本神経学会学術大会．2021/5/19．(WEB)
- 1 1) 佐治直樹．シンポジウム「健康長寿を考える－腸内細菌、排尿排便とフレイル－」腸内細菌と認知症：高齢者の新規危険因子？ 第34回日本老年泌尿器科学会．2021/5/13．大分．(WEB)
- 1 2) Saji N, et al. Relationship between the Japanese-style diet, gut microbiota, and dementia: a cross-sectional study. Oral (selected). 17th AOCN (Asian Oceanian Congress of Neurology). 2021/4/2．(WEB)

2020年度

- 1) 佐治直樹．シンポジウム21．認知機能障害と脳卒中．高齢心房細動患者における認知機能と脈波伝播速度．第46回日本脳卒中学会学術集会．2021/3/13．福岡．
- 2) 佐治直樹．シンポジウム3．腸内細菌からの疾患予防をめざして．腸内細菌から認知症予防を展望する．第21回動脈硬化教育フォーラム．2021/2/14．神戸(WEB)
- 3) 佐治直樹．シンポジウム「高齢者のための健診と保健指導」．聴力低下と認知症に関する臨床研究の最近の話題：高齢者健診への展望．第61回日本人間ドック学会学術大会．2020/11/27．横浜．
- 4) 佐治直樹．腸内細菌の代謝産物は認知症の関連因子である．第39回日本認知症学会学術集会．2020/11/26．名古屋．
- 5) 佐治直樹．今、期待される脳腸相関の最新研究．ビフィズス菌MCC1274の認知機能改善効果とその可能性．森永乳業株式会社 オンラインセミナー．2020/11/24．
- 6) Saji N, et al. Relationship between cognitive function and gut microbiome-associated metabolites: a cross-sectional study in Japan. The ESO-WSO CONFERENCE 2020. 7-9 Nov 2020. Virtual Conference.
- 7) Saji N. Effects of Systemic Arterial Pulsatile Function on Cerebral Small Vessel Disease. The 21st International Vascular Biology Meeting. 9-12 Sep 2020. Seoul. (Online conference.)
- 8) 佐治直樹．腸内細菌と認知症：新しい視点での認知症予防に向けて．第46回健康食品セミナー．特定非営利活動法人 健康食品フォーラム．2020/9/2．東京．(WEB)

- 9) Saji N. シンポジウム57: small vessel disease -up to date-. Cerebral small vessel disease and dementia: a role of arterial stiffness. 第61回日本神経学会学術大会. 2020/9/2. 岡山.
- 10) 佐治直樹. 脳卒中関連のガイドラインは高齢者に対応しているか. 高齢心房細動患者における抗凝固薬の服用状況: 多施設共同観察研究から. 日本老年医学会合同企画. 第45回日本脳卒中学会学術集会. 2020/8/23. 横浜. (WEB)

2019年度

- 1) 第40回日本臨床薬理学会学術総会. 2019年12月4日. 東京. シンポジウム6 抗血栓薬と出血性有害事象. 抗凝固薬から展望する認知症予防: 心房細動と認知症. 佐治直樹.
- 2) 高齢者医療を考える. 2019年11月14日. 名古屋. 心房細動と脳卒中・認知症: 認知症予防への古くて新しいアプローチ. 佐治直樹.
- 3) 第38回日本認知症学会学術集会. 2019年11月8日. 東京. シンポジウム18 アルツハイマー病における血管性危険因子. アルツハイマー病と心房細動. 佐治直樹.
- 4) 第64回日本聴覚医学会総会・学術講演会. 2019年11月7日. 大阪. 教育セミナー2. 難聴と認知症に関する臨床研究の最近の話題. 佐治直樹.
- 5) 第9回日本認知症予防学会学術集会. 2019年10月20日. 名古屋. シンポジウム. 腸内フローラと認知症: 認知症予防にむけて. 佐治直樹.
- 6) 第9回日本認知症予防学会学術集会. 2019年10月19日. 名古屋. シンポジウム. 心房細動と認知症: 認知症予防への古くて新しいアプローチ. 佐治直樹.
- 7) 第9回日本認知症予防学会学術集会. 2019年10月19日. 名古屋. シンポジウム. 難聴と認知症に関する臨床研究について最近の話題と今後の展望. 佐治直樹.
- 8) 第6回沖縄脳卒中診断・治療研究会. 2019年9月13日. 那覇. 認知症臨床研究の最近の話題: 心房細動と腸内細菌. 佐治直樹.
- 9) Saji N, et al. Relationship between the gut microbiome and dementia: a cross-sectional study conducted in Japan. Symposium: Nutrition and Cognition, Asian Congress of Nutrition 2019. August 7, 2019, Bali.
- 10) 第10回日本脳血管・認知症学会. YIA 審査講演. 2019年8月3日. 東京. YIA-1 腸内細菌は脳小血管病と関連し、軽度認知障害の独立した関連因子である. 佐治直樹.
- 11) 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 2019年7月12日. 京都. シンポジウ

ム 1 脳循環障害は認知症の原因か そのメカニズム update. 動脈ステイフネスと認知症. 佐治直樹.

- 1 2) 第 28 回日本脳ドック学会総会. 2019 年 6 月 22 日. 松江. シンポジウム 6 高次脳機能障害と脳ドック. 脳ドックから見えてくるフレイル. 佐治直樹.
- 1 3) 第 4 回 Cerebral Circulation Conference. 2019 年 6 月 14 日. 福岡. 認知症臨床研究の最近の話題: 心房細動と腸内細菌. 佐治直樹.
- 1 4) 第 14 回 Japan Heart Colloquium. 2019 年 6 月 1 日. 新神戸. 脳小血管病からみえてくる認知症. 佐治直樹.
- 1 5) Catheter Ablation Course for AF (CACAF). 市民公開講座. 2019 年 5 月 16 日. 高槻. 今、話題になっている! 心房細動と認知症. 佐治直樹.
- 1 6) 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会. 2019 年 5 月 10 日. 大阪. シンポジウム 5 耳鼻咽喉科としての認知症への対応. 認知症医療と研究に関する最近の話題: オレンジレジストリ研究と感覚機能. 佐治直樹.
- 1 7) 難聴と補聴器に関する国際ワークショップ 2019. 2019 年 4 月 21 日. 東京. 高齢者の聴覚障害と総合機能・認知機能の包括的評価: 難聴補正による認知症予防を目指した研究. 佐治直樹

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