

長寿医療研究開発費 2021年度 総括研究報告

認知症の共生と予防に関するエビデンス構築研究（21－28）

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

本研究班の目的は、もの忘れセンターおよびオレンジレジストリのデータベース(DB)、バイオバンクの利活用を基盤として、認知症の予防、診断、ケアに資する新たなエビデンスを得ることである。以下の5課題から構成され、①⑤は認知症予防、②はケア、③④は診断技術に関する研究である。

- 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研究（櫻井ほか）
- ② 認知症ケアレジストリの利活用に関する研究（武田）
- ③ 頭部MRIの拡散尖度画像による認知予備能のメカニズムの解明研究（松本）
- ④ 脳由来エクソソーム解析による認知症の予防、診断に資する研究（滝川）
- ⑤ 1型糖尿病の認知障害・フレイルの機序（森）

課題①は、高齢者糖尿病における認知症予防のための多因子介入研究（全国15か所の多施設研究）であり、COVID-19の強い影響を受けたが、RCTを完了することができた。2022年度から解析を始める。課題⑤は、認知症リスクである糖尿病で、近年、高齢化の著しい1型糖尿病の認知障害、フレイルの実態調査を前向きに行う。わが国で1型糖尿病患者を最も多く診療している、虎の門病院との共同研究である。課題②はオレンジ・ケアレジストリを継続するもので、昨年度のアルツハイマー病の解析につづき、2021年度はレビー小体型認知症での認知機能、生活機能、行動・心理症状との関連を明らかにする。課題③④は認知症の新しい診断技術を開発する。脳由来エクソソームは神経細胞の代謝異常を解析できる新しい技術であり、バイオマーカーの開発が期待できる。しかし、世界でも脳由来エクソソームの安定的な抽出法はいまだ確立していない。国内の先端技術者と共同研究を行う。課題⑤は、1型糖尿病と2型糖尿病の脳内インスリンシグナルの差異を明らかにすることも目的としており、脳由来エクソソーム技術を開発したい。必要な血液検体の保存は継続している。

各研究の進捗は下記を参照されたい。研究班全体として、認知症施策推進大綱の5つの基本的な考え方（1. 普及啓発・本人発信支援 2. 予防 3. 医療・ケア・介護サービス・介護者への支援 4. 認知症バリアフリーの推進・若年性認知症の人への支援・社会参加支援 5. 研究開発・産業促進・国際展開）の2, 3, 5の柱に貢献する。また、本研究班のすべてのデータおよびリソースは、NCGGバイオバンクで統合され保存され、NCGGのデータ基盤整備に貢献する。

課題①はAMED研究として開始され、その後、長寿医療インハウス研究費に引き継いでいただいた研究である。NCGGのご高配に深謝申し上げます。

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

武田 章敬 国立長寿医療研究センター 長寿医療研修センター（センター長）

徳田 治彦 国立長寿医療研究センター 臨床検査（部長）

滝川 修 国立長寿医療研究センター 研究所（研究員）

松本奈々恵 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター（特任研究員）

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）

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）

稲垣 暢也 国立大学法人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）

大石 充 国立大学法人鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科 心臓血管・高血圧内科学（教授）

本田 佳子 学校法人香川栄養学園女子栄養大学 栄養学部（教授）

石田 岳史 さいたま市民医療センター 診療部・内科（副院長）

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）

荻野 淳 地方独立行政法人 総合病院国保旭中央病院 診療局（糖尿病代謝内科部長）

来住 稔 西脇市立 西脇病院 診療局（診療局長・内科主任部長）

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）

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（糖尿病内科医長）

梅垣 宏行 国立大学法人 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）

野間 久史 大学共同利用機関法人情報・システム研究機構 統計数理研究所
データ科学研究系（准教授）

藤田 浩樹 国立大学法人秋田大学・大学院医学系研究科 代謝・内分泌内科学（准教授）

A. 研究目的

- 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研究（櫻井・徳田・加藤・稲垣・大石・本田・石田・荒木・荻野・来住・杉本・鴻山・梅垣・野間・藤田）

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として、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を行い、認知障害の進行が抑制されることを明らかにする。

- ② 認知症ケアレジストリの利活用に関する研究（武田）

日本医療研究開発機構の調査研究事業「適時適切な医療・ケアを目指した、認知症の人等の全国的な情報登録・追跡を行う研究」の“認知症ケアレジストリ”を更新し、認知症病型別に認知症ケアの標準化、類型化を目的とした解析を行う。

- ③ 頭部MRIの拡散尖度画像による認知予備能のメカニズムの解明研究（松本）

認知症の発症には認知予備能が深くかかわる。本研究では認知予備能の指標である教育歴と脳の構造

的变化について、頭部 MRI の拡散尖度画像 (DKI) を用いて明らかにする。

④ 脳由来エクソソーム解析による認知症の予防、診断に資する研究 (滝川)

認知症における神経細胞の代謝異常を明らかにするため、脳神経細胞由来のエクソソーム (NDE) をヒト血漿中から分離する方法を確立させることを目的とする。

⑤ 1型糖尿病の認知障害・フレイルの機序 (森保道 虎の門病院・内分泌代謝科)

近年、インスリン治療の改善により 1 型糖尿病の高齢化が著しく、1 型糖尿病でも認知症やフレイルが課題となっている。そこで、1 型高齢者糖尿病の認知機能の経年変化、また、栄養状態、フレイル・サルコペニアとの関連を検討し、高齢 1 型糖尿病の認知障害、フレイルの関与因子を明らかにする。

B. 研究方法

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研究

Two arms の RCT (1.5 年の観察期間) を行う多施設共同研究 (全国 15 施設) である。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) に該当する者。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、質の高い血糖コントロールを行う。運動指導では、2 回/月の PT による運動教室を行う。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う。

② 認知症ケアレジストリの利活用に関する研究

データ登録システム「CITRUS 認知症(ケア)」に、現在までに 730 例の認知症症例を登録した。登録された認知症症例のうちレビー小体型認知症の 80 症例で、MMSE (認知機能)、IADL (手段的日常生活活動)、BI (基本的日常生活活動) と、DBD (行動・心理症状) との関連を解析した。

③ 頭部 MRI の拡散尖度画像による認知予備能のメカニズムの解明研究

DKI シークエンスによる MRI 撮影、データ解析システムを導入する。認知機能の正常高齢者、軽度認知障害、アルツハイマー病において、頭部 MRI を DKI シークエンスで撮影し、灰白質と白質の神経構造の差を、DKI パラメーターを用いて比較する。

④ 脳由来エクソソーム解析による認知症の予防、診断に資する研究

ヒト血漿中の脳神経細胞由来のエクソソーム (NDE) を抗体と磁気ビーズ等を使用した免疫沈降法で分離するため、脳神経細胞に特異的発現する蛋白 X に対する特異的なモノクローナル抗体の作成を阪大・工藤と富山大・磯部との共同研究を進める。また、市販の抗蛋白 X ポリクローナル抗体での検出条件を検討する。従来の WB は全作業工程に 2 日間を要し、作業効率が低いことから、全自動の WB 装置による解析を検討する。

⑤ 1 型糖尿病の認知障害・フレイルの機序

1 型高齢者糖尿病、2 型高齢者糖尿病の認知機能の 3 年間の経年変化を観察する。フレイル・サルコペニア、栄養評価のため、歩行能力・筋量・筋力測定、身体機能 (SPPB 等)、栄養調査 (BDHQ) を実施する。認知機能評価時に頭部 MRI 施行、血液検体を保存する。NDE (神経細胞由来エクソソーム解析) の測定系が確立すれば、1 型・2 型糖尿病の NDE のインスリンシグナルの変化を測定する。

(倫理面への配慮)

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。

② 認知症ケアレジストリの利活用に関する研究

本研究は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則を遵守して実施する。本研究は国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会において承認を得ている。

③ 頭部 MRI の拡散尖度画像による認知予備能のメカニズムの解明研究

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針を遵守して研究を行う。国立長寿医療研究センター内に設置されている倫理・利益相反委員会での審査を受け修正中である。

④ 脳由来エクソソーム解析による認知症の予防、診断に資する研究

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則を遵守して実施する。本研究は国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会において承認を得ている。

⑤ 1 型糖尿病の認知障害・フレイルの機序

医学系研究に関する倫理指針を遵守し、患者のプライバシー保護に関しては「個人情報の保護に関する法律」(平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号)に従い厳重に取り扱う。

C. 研究結果

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研究

COVID-19 パンデミック・緊急事態宣言のため、登録は予定より遅延したが、2020 年 9 月までに 151 名を登録した(目標症例数の 84%)。また、集合型の運動教室も何度も中断を強いられたが、2022 年 3 月までに全施設で介入が終了した。介入期間中、34 名が脱落したが(脱落率 22.5%)、117 名(介入群 59 名、対照群 58 名)において 18 か月のデータを取得した。運動習慣の行動変容は活動量(歩数)の変化で確認された。18 カ月の栄養介入後、介入群は対照群に比べ、多価不飽和脂肪酸、n-3 多価不飽和脂肪酸、 α トコフェロール、食物繊維総量の摂取量が有意に多く、食習慣でも行動変容が確認された。

② 認知症ケアレジストリの利活用に関する研究

レビー小体型認知症では、MMSE、IADL、BI には正の相関を認め、認知症の行動・心理症状を評価する DBD 総得点と IADL、BI それぞれの間に負の相関を認めた。DBD の下位項目と IADL、BI、MMSE の下位項目との相関を検討した。

③ 頭部 MRI の拡散尖度画像による認知予備能のメカニズムの解明研究

岩手医大放射線部の佐々木真理教授のご指導を受け、DKIシークエンスによるMRI撮影、データ解析システムを導入した。倫理・利益相反委員会での審査中であり被験者の募集は開始できていない。

④ 脳由来エクソソーム解析による認知症の予防、診断に資する研究

Sephacrose CL-2B を利用した分子ふるいクロマトグラフィーで分離したアルブミンやイムノグロブリン等の夾雑血漿蛋白を含まない血漿 EV を脱グリコシル化処理し、市販の抗蛋白 X ポリクローナル抗体を使用した従来の WB 法を試みた結果、薄いバンドではあるが、蛋白 X と思われる分子の検出に成功し

た。SimpleProtein 社の WES という全自動 WB 装置による蛋白 X の検出を検討した結果、本装置を使用すれば少ない血漿量でしかも 2.5 時間の短時間で EV 蛋白の定量解析が可能であり、2 日間を要する従来の WB 法に比較し各段に作業効率を高めることが可能になった。阪大と富山大と開発中の抗蛋白 X に対するモノクローナル抗体は、幾つかのクローンが得られたが親和性が十分でなく、抗体遺伝子工学的手法による抗親和性のモノクローナル抗体の創出を行った。

⑥ 1 型糖尿病の認知障害・フレイルの機序

1 型糖尿病患者 37 例中、3 年後の認知機能を 28 例中 21 例の変化を観察した。平均年齢 74.5 ± 3.7 、MMSE $28.4 \pm 1.9 \rightarrow 27.5 \pm 2.2$ ($p=0.20$)、MoCA-J $26.4 \pm 2.4 \rightarrow 25.9 \pm 2.6$ ($p=0.20$)、WMS-R の論理的記憶 II (A+B) ($18.6 \pm 6.8 \rightarrow 17.7 \pm 6.2$) ($p=0.43$)、FAB $15.6 \pm 1.8 \rightarrow 15.5 \pm 2.4$ ($p=0.66$)、全般的認知機能、言語的記憶、前頭葉機能に関して 3 年間で有意な低下は認めなかった。しかし、MMSE の遅延再生や指示理解などの一部の低位項目では有意な低下を認めた。また、転院 6 例中 2 例は認知機能低下が要因で、観察開始時にすでに MCI であり認知障害の進行が疑われた。

身体機能を評価し得た 9 例はロバスト 8 例、プレフレイル 1 例のみで、筋力・歩行能力、脚力は保たれていた。9 例中 7 例で片足立位保持時間の低下を認め、バランス能力の低下が示唆された。認知機能評価時に頭部 MRI 施行、NDE 測定のための血液検体を保存した。

D. 考察と結論

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研究

COVID-19 パンデミックにより非常事態宣言が何度も発出され、本研究は大きな打撃を受けたが、5 年をかけて介入を完遂することができた。このような状況下でも、参加者の運動習慣、食事習慣に行動変容がみられたことは、臨床的にも意義が大きい。現在、データクリーニングを進めており、2022 年 7 月から主解析・サブ解析を始める。本研究は AMED・長寿研費に支えられ、多因子介入を完遂できた。しかし、研究成果を臨床に還元するためには、多くの課題が存在する。高齢者糖尿病では、運動療法は糖代謝、血圧、脂質異常などの改善、認知機能や身体機能の維持にも有効であるが、現在の医療保険制度においては算定できない。このため、高齢者糖尿病で運動療法を病院で行うにはハードルが高い。本研究の成果から、運動療法、食事療法の老年症候群に対する有用性が示され、cost-benefit が明確になれば、高齢者糖尿病における運動療法の算定への第一歩となる。

② 認知症ケアレジストリの利活用に関する研究

アルツハイマー型認知症 (505 例) での検討では、認知機能、日常生活活動、認知症の行動・心理症状の間には相関を認めたが、レビー小体型認知症に関する検討では認知機能と行動・心理症状の間では有意な相関を認めなかった。レビー小体型認知症の症例数がアルツハイマー型認知症の症例数と比較して少なかったことが考えられる。レビー小体型認知症で、DBD の低位項目で MMSE との負の相関が強いのは、「尿失禁する」「昼間、寝てばかりいる」「不適切な服装」「食べ過ぎる」「便失禁する」「物を破いたり壊したりする」であった。登録数を増やし、疾患毎の認知症の行動・心理症状と認知機能、日常生活活動の詳細な関係を明らかにし、認知症の行動・心理症状の発生予測や予防方法を明らかにしたい。

③ 頭部 MRI の拡散尖度画像による認知予備能のメカニズムの解明研究

DKI の解析システムを導入することができた。利益相反・倫理委員会での承認が得られれば、画像解析を開始する。

④ 脳由来エクソソーム解析による認知症の予防、診断に資する研究

EVに脱グリコシル化処理を加えることで、蛋白Xを発現するNDEが微量であるが血液中の存在を確認できた。今後は、本処理した後、市販の抗蛋白Xポリクローナル抗体や開発中の抗蛋白Xモノクローナル抗体を使用して免疫沈降を行い、NDEを血液から再現性良く分離する方法を確立する。

⑤ 1型糖尿病の認知障害・フレイルの機序

1型高齢者糖尿病37例において、3年間継続通院可能であった21例は、全般的な認知機能、言語的記憶の有意な低下は認めなかったが、MMSEの遅延再生や指示理解などの一部の下位項目では有意な低下を認めた。転院6例のうち認知機能低下により通院が困難となった2例では観察開始時にすでにMCI（MoCA20.21点）症例であり、1型糖尿病患者においても認知機能低下があり、サバイバルバイアスになる可能性が示された。また、身体機能を評価し得た9例ではプレフレイル1名と、通院継続できている例に関しては、歩行能力、筋力は保たれていた。しかし、9例中7例で片足立位保持時間の低下を認め、バランス能力の低下が示唆された。バランス能力の低下は転倒リスク増加につながり、糖尿病性末梢神経障害との関連等、さらなる検討を要すると考えられた。

E. 健康危険情報

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研究

該当なし

② 認知症ケアレジストリの利活用に関する研究

該当なし

③ 頭部MRIの拡散尖度画像による認知予備能のメカニズムの解明研究

該当なし

④ 脳由来エクソソーム解析による認知症の予防、診断に資する研究

該当なし

⑤ 1型糖尿病の認知障害・フレイルの機序

該当なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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 2021 Apr 29;6:20210021.doi:10.2490/prm.20210021.eCollection 2021
- 2) Seike A, Sumigaki C, Takeuchi S, Hagihara J, Takeda A, Becker C, Toba K, Sakurai T Efficacy of group-based multi-component psycho-education for caregivers of people with dementia: A randomized controlled study Geriatr Gerontol Int. 2021 May 4 DOI: 10.1111/ggi.14175
- 3) 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. 2021;82(3):975-984. 2021 Jun 9. doi: 10.3233/JAD-210083.

- 4) 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. 2021;82(3):1115-1122. 2021 Jun 11. doi: 10.3233/JAD-201601.
- 5) 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. 2021 Jun;21(6):512-518. doi: 10.1111/ggi.14171. Epub 2021 Apr 22.
- 6) 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. 2021 doi: 10.14283/jpad.2021.29.
- 7) Sugimoto T, Araki A, Fujita H, Honda K, Inagaki N, Ishida T, Kato J, Kishi M, Kobayashi K, Kouyama K, Noma H, Ohishi M, Satoh-Asahara N, Shimada H, Sugimoto K, Suzuki S, Takeya Y, Tamura Y, Tokuda H, Umegaki H, Watada H, Yamada Y, Sakurai T The multi-domain intervention trial in older adults with diabetes mellitus for prevention of dementia in Japan: study protocol for a multi-center, randomized, 18-month controlled trial Front Aging Neurosci. 2021 Jul 12;13:680341. doi: 10.3389/fnagi.2021.680341.
- 8) Ogama N, Endo H, Satake S, Niida S, Arai H, Sakurai T Impact of Regional Cerebral Small Vessel Disease on Specific Gait Function in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment J Cachexia, Sarcopenia Muscle 2021 Dec;12(6): 2045-2055. doi: 10.1002/jcsm.12807. Epub 2021 Sep 28.
- 9) Komiya H, Umegaki H, Ogama N, Sakurai T, Kuzuya M Relationships between overactive bladder and cerebral white matter hyperintensity in outpatients at a memory clinic Geriatr Gerontol Int. 2021 doi: 10.1111/ggi.14279.
- 10) 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 Internal Medicine. 2021 Oct26. Doi:10.2169/internalmedicine.8383-21 Online ahead of print
- 11) Maeshima S, Osawa A, Kondo I, Kamiya M, Ueda I, Sakurai T, Arai H Differences in instrumental activities of daily living between mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a study using a detailed executive function assessment Geriatr Gerontol Int. 2021 Dec;21(12):1111-1117. doi: 10.1111/ggi.14295 Epub 2021 Oct 13.

- 12) Hirashiki A, Shimizu A, Suzuki N, Nomoto K, Kokubo M, Sugimoto T, Hashimoto K, Sato K, Sakurai T, Murohara T, Washimi Y, Arai H Exercise capacity and frailty are associated with cerebral white matter hyperintensity in older adults with cardiovascular disease. *Int Heart J.* 2022;63(1):77–84. doi: 10.1536/ihj.21-377
- 13) Umegaki H, Sakurai T, Arai H. Active life for brain health: A narrative review of the mechanism underlying the protective effects of physical activity on the brain *Front Aging Neurosci.* 2021 Nov 30;13:761674. doi: 10.3389/fnagi.2021.761674. eCollection 2021.
- 14) Saji N, Tsuduki T, Murotani K, Hisada T, Sugimoto T, Kimura A, Niida S, Toba K, Sakurai T Relationship between the Japanese-style diet, gut microbiota, and dementia: a cross-sectional study *Nutrition* 2022 Feb;94:111524 doi: 10.1016/j.nut.2021.111524. Epub 2021 Oct 29.
- 15) Sugimoto T, Kuroda Y, Matsumoto N, Uchida K, Kishino Y, Saji N, Niida S, Sakurai T Cross-sectional associations of sarcopenia and its components with neuropsychological performance among memory clinic patients with mild cognitive impairment and Alzheimer' s disease *Journal of Frailty & Aging.* 2022;11(2):182–189. doi: 10.14283/jfa.2022.3.
- 16) Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama S, Sakurai T, Ozaki K, Ochiya T, Niida S Dementia subtype prediction models constructed by penalized regression methods for multiclass classification using serum microRNA expression data. *Scientific Reports* 2021 Oct 22;(1):20947. Doi:10.1038/s41598-021-00424-1.
- 17) Sugimoto T, Arai H, Sakurai T. An update on cognitive frailty: its definition, impact, associated factors and underlying mechanisms, and interventions *Geriatr Gerontol Int.* 2022 Feb;22(2):99–109. doi: 10.1111/ggi.14322. Epub 2021 Dec 9.
- 18) Ando T, Uchida K, Sugimoto T, Kimura A, Saji N, Niida S, Sakurai T. ApoE4 is associated with lower body mass, particularly fat mass, in older women with cognitive impairment. *Nutrients* 2022, 14, 539. <https://doi.org/10.3390/nu14030539>
- 19) Kuroda Y , Sugimoto T, Matsumoto N, Uchida K, Kishino Y, Suemoto CK, Sakurai T. Prevalence of behavioral and psychological symptoms in patients with cognitive decline before and during the COVID-19 pandemic. *Front. Psychiatry*, 07 March 2022 <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.839683>
- 20) Saji N, Saito Y, Yamashita T, Murotani, K, Tsuduki T, Hisada T, Sugimoto T, Niida S, Toba K, Sakurai T. Relationship Between Plasma Lipopolysaccharides, Gut Microbiota, and Dementia: A Cross-Sectional Study. *J Alzheimers Dis.* 2022 Feb 22. doi: 10.3233/JAD-215653 Online ahead of print.
- 21) Fujisawa C, Umegaki H, Kuzuya M, Sakurai T. Older Adults With a Higher Frailty Index Tend to Have Electrolyte Imbalances. *Experimental Gerontology* 2022 Mar 25;111778. doi: 10.1016/j.exger.2022.111778. Online ahead of print.
- 22) Yasuno F, Kimura Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Ichise M, Sakurai T, Ito K, Kato, T. Kinetic modeling and non-invasive

approach of translocator protein quantification with 11C-DPA-713. Nucl Med Biol 2022 Mar 12; 108-109:76-84. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2022.02.005.

- 23) 監修 鳥羽研二 編集 櫻井 孝/服部英幸/武田章敬/佐治直樹 認知症サポート医・認知症初期集中支援チームのための 認知症診療ハンドブック 南江堂 2021 年 4 月 15 日発行
- 24) 林 浩靖、杉本大貴、櫻井 孝 認知症カフェは高齢者に快刺激を与える 認知症予防学会誌 11(11) 8-11, 2021
- 25) 神谷正樹、大沢愛子、村田璃聖、植田郁恵、前島伸一郎、櫻井孝、近藤和泉 軽度認知障害と認知症患者の介護負担感の 1 年の経過と変化の要因に関する探索的検討 Dementia Japan Vol36-1; 142-151, 2022
- 26) 櫻井 孝 特集 高齢者の肥満とやせ（低栄養）—予防と治療 高齢者の肥満とやせ（低栄養）の特徴 科学評論社 Geriatrics 老年内科 p203-210 Vol. 4.No. 3 Sept. 2021 2021 年 9 月 28 日発行
- 27) 櫻井孝 高齢者の全身状態・代謝状態の評価と管理 2) 高齢者 2 型糖尿病の評価と管理 一般社団法人 日本内科学会 日本内科学会雑誌 111 巻 3 号 412-417 2022 年 3 月 10 日発行

2. 学会発表

- 1) シンポジウム 28「高齢糖尿病患者に対する栄養管理と運動療法のススメ」 高齢者糖尿病における多因子介入の重要性 杉本大貴、櫻井孝 第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会 (2021. 5. 20～22・WEB)
- 2) 日本老年医学会・日本透析医学会合同企画 合同企画シンポジウム 5 透析患者における認知症の予防と対策 座長 櫻井孝 第 66 回日本透析医学会学術集会 (2021. 6. 3～6. 6 横浜 WEB)
- 3) 合同シンポジウム 4 (第 32 回日本老年学会総会) 認知症の発症や予後に影響を及ぼす栄養・食事について考える 認知症と栄養 櫻井孝 第 63 回日本老年医学会学術集会 (2021. 6. 11～6. 13 名古屋 WEB)
- 4) シンポジウム 4 糖尿病と認知機能障害 糖尿病における認知機能障害の非薬物的な予防・治療法 杉本大貴、櫻井孝 第 63 回日本老年医学会学術集会 (2021. 6. 11～6. 13 名古屋 WEB)
- 5) もの忘れ外来受診者における生命予後の予測モデルの作成 杉本大貴、櫻井孝、野口泰司、小松亜弥音、中川威、植田郁恵、大沢愛子、李相侖、小野玲、斎藤民 第 63 回日本老年医学会学術集会 (2021. 6. 11～6. 13 名古屋 WEB)
- 6) 教育講演 2 MCI からの認知症予防 ～J-MINT 研究の進捗～ 口演 櫻井孝 第 10 回日本認知症予防学会学術集会 (2021. 6. 24～26・横浜)
- 7) シンポジウム 12 バイオマーカーが拓く認知症医療の近未来 口演 櫻井孝 第 10 回日本認知症予防学会学術集会 (2021. 6. 24～26・横浜)
- 8) 認知症と栄養 招待講演 1 (2021 年 8 月 7 日) 櫻井孝 認知症と口腔機能研究会 JRSDOF 第 2 回学術集会 (2021. 8. 7～8. 8)
- 9) 櫻井孝、岩坪威、森康治、池内健 座長池田学 シンポジウム 9 我が国における認知症大規模レジストリとその成果 J-MINT 研究；概要と進捗 第 36 回日本老年精神医学会 (2021. 9. 16～18 WEB 9 月 17 日講演)

- 10) T. Sakurai Clinical characteristics and long-term outcomes of older persons visiting the memory clinic. International Conference for Dementia Care (2021.10.30・WEB Taipei)
- 11) 櫻井孝 シンポジウム2 J-MINT 研究の概要：多因子介入による認知症の病態に応じた予防戦略
第40回日本認知症学会（2021.11.26～28（11月26日講演）、東京&WEB）

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。