長寿医療研究開発費　２０２２年度　総括研究報告

認知症の共生と予防に貢献するエビデンス構築研究（２２－２３）

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
（センター長特任補佐）

研究要旨

本研究班の目的は、もの忘れセンターのデータベース(DB)、バイオバンクの利活用、J-MINT 研究・J-MIND-diabetes 研究を基盤として、認知症の予防・ケアに新たなエビデンスを構築すること、その成果を社会実装に展開することを目的とする。
11 の課題から成り、①～⑤は認知症の様々なリスクから予防手段を開発する研究、⑥は認知症予防の社会実装の研究、⑦は新しい診断技術（エクソソーム）の開発、⑧～⑩は認知症ケア（共生）に関する研究である（⑪は R4 年 11 月に追加)。

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（杉本・野間）
② 1 型糖尿病の認知障害の機序（森）
③ 認知症の新規危険因子の探索と機序解明（佐治）
④ 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（松本）
⑤ 血液バイオマーカーを用いた脳内炎症動態評価の臨床にむけた検証および脳内炎症が認知症病態に及ぼす影響についての縦断的検討（安野）
⑥ 認知症予防を目指した多因子介入の社会実装研究（櫻井）
⑦ 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）
⑧ 認知症ケアレジストリの利活用に関する研究（武田）
⑨ 認知症家族介護者に対するストレスマネジメント手法の開発研究（竹内）
⑩ COVID19 パンデミックが認知症高齢者に与える影響（黒田）
⑪ 認知症の発症および増悪因子に関する研究（櫻井）

J-MIND-Diabetes 研究は R4 年度からデータ解析を行い、高齢者糖尿病の認知障害に対する多因子介入の有効性が世界で初めて明らかになった。②～⑤は 21-28 からの継続課題で、新たな認知症リスク（1 型糖尿病、心房細動、難聴、腸内細菌、心理的レジリエンス、炎症）の視点から研究が進行している。⑥は J-MINT 研究の成果を普及させるための実装科

学の研究で、R5 年 4 月からは大府市でパイロット試験が始まっている。⑦脳由来エクソソームの研究、⑧はハンディな認知機能検査の評価に関する研究、⑨は認知症当事者・家族への支援、⑩は COVID-19 パンデミックにおける BPSD の増悪、その関連因子を明らかにした。⑪では認知症データベースの整備のため、血液バイオマーカーの測定を行った。
認知症の診断、予防法の開発、病態解析、社会実装まで幅広い研究が進行しており、概ね予定通りに進捗し、学会・論文にて情報発信を行っている。「認知症施策推進大綱」に貢献するエビデンス創出、社会つくりの実現を目指したい。

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（センター長特任補佐）
分担研究者
武田　章敬　国立長寿医療研究センター　もの忘れセンター（センター長）
安野　史彦　国立長寿医療研究センター　精神科（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）
黒田佑次郎　国立長寿医療研究センター　予防科学研究部（主任研究員）
杉本　大貴　国立長寿医療研究センター　予防科学研究部（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）
竹内さやか　国立長寿医療研究センター　看護部　西病棟　（副看護師長）
滝川　修　　国立長寿医療研究センター　研究推進基盤センター　（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）
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（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（杉本・野間）

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に該当する高齢者 2 型糖尿病を対象に、糖尿病の管理、運動指導、栄養指導、社会参加から成る多因子介入（ランダム化比較試験）を行い、認知障害の進行抑制効果を明らかにする。

②1 型糖尿病の認知障害の機序（森）

1 型糖尿病は 2 型糖尿病と比し、記憶は保たれているが遂行機能が低下していることを示してきた。本研究では、1 型糖尿病患者の認知・遂行機能低下の機序を明らかにする。さらに、1 型糖尿病患者の認知機能の 3 年後の経年変化、患者の栄養・身体機能評価を加えフレイル・サルコペニアを調査することで、認知機能低下と臨床的な関連因子を検討し、1 型糖尿病患者の認知機能低下の臨床像をより詳細に明らかにする。

③認知症の新規危険因子の探索と機序解明（佐治）

本研究では、認知症の病態を解明し、予防につながるメカニズムを解明する。心房細

動、腸内細菌や難聴など認知症の新規リスク因子候補を解析する。

④ 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（松本）

認知予備能には、教育歴や職業、余暇活動、身体活動などの因子が関与し、脳領域としては前頭前野の活動が関わるとされている。しかし、脳の組織構造からの解明は行われておらず、神経基盤については明らかにされていない。本研究では、脳の微細構造を取得できる拡散画像の一つである拡散尖度画像（DKI）を用いて認知予備能の神経基盤を明らかにする。

⑤血液バイオマーカーを用いた脳内炎症動態評価の臨床にむけた検証および脳内炎症が認知症病態に及ぼす影響についての縦断的検討（安野）

１）脳内炎症を反映する血液バイオマーカーの同定：［11C]DPA-713 を用いた PET により、変性過程において生じる脳内炎症反応について生体内での定量を行い、同時に末梢血の炎症マーカー（グリア活性化関連因子）の定量を行い、末梢血炎症マーカーの定量による脳内炎症の推定精度を検証し、実際に臨床場面で応用が可能であることを示す。

２）脳内炎症の認知症症状に対する影響についての縦断的評価：[11C]DPA-713 を用いた PET を施行した被験者に対して、継時的に認知症病態評価を実施し、初期段階での脳内炎症の程度が、その後の認知症者の症状変化にどのような影響をもたらすものであるかを評価し、抗炎症作用に基づく認知症病態の治療方法の開発における基盤的情報を獲得する。

⑥認知症予防を目指した多因子介入の社会実装研究（櫻井）

認知症の予防には、運動・栄養・認知訓練等の複数の介入を同時に行う多因子介入が世界では主流になりつつある。わが国においても 2019 年度より「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)」が行われ、現在、結果を解析中である。次のステップは、J-MINT 型の多因子介入を社会実装することである。J-MINT は理想的な条件下で示された効果（efficacy）であり、さまざまな阻害・促進因子がある現実的な条件下で示された効果（Effectiveness）の検証を行う。具体的には、J-MINT を社会実装する上での阻害因子の抽出、J-MINT 研究を地域で実施するための Adaptation（J-MINT 社会実装プログラムの作成)、地域の文脈へ Adaptation された多因子介入プログラムの Feasibility study、J-MINT の社会実装プログラムの効果検証である。2022 年度は上記の Feasibility study の参加者登録までを目標とした。

⑦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）

認知症は長期にわたって、無症状期、軽度認知障害期、認知症期と進展するが、各ステージに応じた脳神経細胞の代謝状態を知ることが、予防、早期発見、治療に必要である。脳神経細胞が分泌するエクソソーム（細胞外小胞）(NDE）が血液中に存在し、その血中 NDE を分離して生化学的・分子生物学的な解析を行うことで、脳神経細胞の代謝状態を非侵襲的に、しかもその経時的な変化も追跡可能である。本研究では血液中の NDE の分離法を確立することを目的とする。

⑧認知症ケアレジストリの利活用に関する研究（武田）

臨床において「最近のニュースで憶えているものを教えて下さい」との質問はワンフレーズ法として、アルツハイマー型認知症や軽度認知障害のスクリーニングに用いられている。また、キツネと鳩の手型の模倣をしてもらう山口式キツネ鳩模倣テストも主に構成能力のスクリーニング方法として用いられている。しかし、これらのスクリーニング法の検査結果が何を意味しているかの検討はほとんどない。本研究ではワンフレーズスクリーニング法と山口式キツネ鳩模倣テストの結果と他の評価尺度の結果との関連を明らかとする。

⑨認知症家族介護者に対するストレスマネジメント手法の開発研究（竹内）

本課題では、２つの研究により、介護を担う就労者が健康で仕事と介護を両立できる支援を確立し、効果的なストレスマネジメント手法を明らかにする。

【研究１】の目的は介護をしている就労者におけるワーク・ライフ・バランス実現のための支援手法開発である。【研究２】の目的は、軽度認知障害（MCI）または認知症の人と家族ペアを対象に、非専門職による介入およびレクリエーションアプローチを特性とした、集団型心理社会的支援プログラムを開発する。

⑩COVID19 パンデミックが認知症高齢者に与える影響（黒田）

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の状況下では、認知症の人は重症化リスクが高まる。これまでの研究では、認知症の人の行動・心理症状（BPSD）が COVID-19 後に悪化する可能性が示されているが、COVID-19 前の状況が考慮されていない。本研究の目的は、認知機能低下者における BPSD の有病率を COVID-19 前後で疫学的に比較し、認知症の人のケア品質向上に寄与する知見を得ることである。

⑫　認知症の発症および増悪因子に関する研究（櫻井）

国立長寿医療研究センターでは、保有する認知症に関連する情報（データ）、資源を整備し、利活用できる統合データベース（iDDR: integrated Database for Dementia Research）を構築している。本研究では、特に高齢者総合的機能評価（CGA）データのクリーニングと血液バイオマーカーの測定、および DB の利活用により認知症の予測モデルを作成する。

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（杉本・野間）

J-MIND-Diabetes 研究は、ランダム化比較試験（18ヵ月間の観察期間）を行う多施設共同研究である。対象は高齢者糖尿病診療ガイドラインのカテゴリーⅡ（MCI～軽度認知症）に該当する高齢者２型糖尿病 154 名である。介入群は、診療ガイドラインに基づいた糖尿病の治療に加え、月に２回以上の頻度の運動教室、身体活動量のセルフモニタリング、フレイル予防・多様性豊かな食事などの栄養指導（ランチョンマット・食品・レシピの配布、食事日記によるセルフモニタリング）、社会参画の指導を含む多因子介入

プログラムを実施した。

統計解析は、多因子介入が各対象者のベースライン時から 18 ヵ月後の認知機能（コンポジットスコア）の変化に及ぼす影響について、mixed-effects models for repeated measures (MMRM)を用いて検討した。副次アウトカムについても、各認知機能をアウトカムとした解析は MMRM、その他副次アウトカムについては、各時点までの変化量を算出し、Wilcoxon の順位和検定、あるいはカイ二乗検定などで検討。また、長期フォローアップを行い得られたデータについても上記と同様の解析により、介入プログラムの長期的な効果を検証した。

②1 型糖尿病の認知障害の機序（森）

先行研究で認知機能の評価を行った37例のうち、通院継続している1型・2型糖尿病の認知機能（全般的認知機能(MMSE,MoCA-J),言語的記憶(WMS-R倫理的記憶Ⅰ・Ⅱ,遅延再生),前頭葉機能(FAB),遂行機能(TMT- A・B, WAIS-Ⅲの符号・数唱,BADS(鍵探し検査・行為計画検査))の３年後の経年変化を観察した。

フレイル・サルコペニア、栄養評価のため、身体機能評価(J-CHS,基本チェックリスト,SPPB,開脚立位・セミタンデム立位・片足立位,time up and go,5m歩行速度),四肢骨格筋量((SMI)BIA法),筋力測定(握力,膝伸展筋力(アニマ社製μTASF-1), 栄養調査質問表(BDHQ))を実施する。各因子と認知機能低下との関連を解析した。

③認知症の新規危険因子の探索と機序解明（佐治）

認知症と心房細動、難聴、腸内細菌（歯周病菌）を調査する研究は、それぞれの臨床研究が稼働している。2023 年は得られたデータを解析した。

④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（松本）

課題１：認知予備能と脳の微細構造との関連の探索

対象は、「認知症のリスクをもつ高齢者に対する進展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）」に参加し、J-MINT 研究で DKI を取得した軽度認知障害（MCI）を有する高齢者 282 名。各被験者の DKI の画像解析を実施し、水分子の動きの制限を表す mean kurtosis (MK)と、拡散異方性を表す FA を脳の灰白質・白質の各脳領域・線維から取得した。認知予備能を表す代表的な指標である教育歴を目的変数とし、取得した各脳領域の MK あるいは各線維の FA を説明変数、年齢、性別を調整変数とした重回帰分析を行う。

課題２：教育歴の高い人における社会参加と脳領域の関連を検索

対象は MCI 高齢者 282 名の中で教育歴の高い人とする。J-MINT 研究で取得している社会参加に関する質問紙を用いて社会参加を評価する。社会参加を目的変数として、取得した各脳領域の MK あるいは各線維の FA を説明変数、年齢、性別を調整変数とした重回帰分析を行う。課題②で用いる DKI、年齢、性別、教育歴、社会参加は J-MINT 研究の初回評価で取得した情報を用いる。

2022 年度は、J-MINT 研究で取得した DKI を解析するために必要な PC、画像解析ソフト

などを整備し、画像解析環境を整える。画像解析環境を整えた後、画像解析を行った。

⑤血液バイオマーカーを用いた脳内炎症動態評価の臨床にむけた検証および脳内炎症が認知症病態に及ぼす影響についての縦断的検討（安野）

１）脳内炎症を反映する血液バイオマーカーの同定：

25名の被験者において、PETイメージングと血液中のグリア活性化関連因子の測定を終了した。これらの被験者に対して、血清中のグリア細胞関連因子の変化が、神経炎症/グリア細胞活性化に関連した中枢内のグリア関連因子の変動と有意な関係性を有することを前提とし、血液中の炎症関連物質データを用いた脳内のPET炎症定量値の推定可能性について変数減少法に基づく重回帰分析を用いた検討を行った。皮質[11C]DPA-713-BPND：(脳内グリア細胞活性化を反映）を従属変数、独立変数として年齢、性別、診断とともに血清内のグリア細胞活性化に特異性の高い物質：monocyte chemotactic protein 1（MCP-1), fractalkine, chitinase 3-like protein-1（CHI3L1), soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2（sTREM2）および clusterinの血清中濃度を用いた。

２）脳内炎症の認知症症状に対する影響についての縦断的評価：

[11C]DPA-713を用いたPETを施行したAD患者に対して、PET施行時およびその1年後で全般的認知機能（ADAS得点）と記銘力（WMS-R論理記憶-Ⅰ得点）の評価を行い、それぞれの年間変化率（%）を評価した。髄液検査によりアミロイド/リン酸化タウの集積の定量を行った（Aβ42/40比とp-tau濃度)。11C-DPA713をリガンドとして用いたPETにより、側頭葉内側部ミクログリア活性化について定量した（11C-DPA713- BPND)。認知機能の年間変化率を目的変数、アミロイド/リン酸化タウ病理の集積およびミクログリア活性化を説明変数としたステップワイズ重回帰分析による検討を行った。

⑥認知症予防を目指した多因子介入の社会実装研究（櫻井）

１）J-MINTを社会実装する上での阻害因子の抽出：実装研究のための統合フレームワーク（CFIR）を用いて、網羅的かつ個人・組織・政策レベルの多層的な阻害要因を質的調査により把握した。J-MINT研究に参加した研究者、インストラクター、プロジェクト管理を担った担当者への聞き取り、地域で介護予防事業を実施する保健師を対象とした予備的調査を行った。

２）J-MINT研究を地域で実施するためのAdaptation（J-MINT社会実装プログラムの作成)：J-MINT研究のプログラムを、地域で実施するためのAdaptationを、Bashらが提案するSTEPで進め、Adaptationされた内容をFRAMEによって整理した。

３）地域の文脈へのAdaptationがされた多因子介入プログラムのFeasibility study：大府市健康未来部に本研究の目的を説明し、担当部署との調整を重ね、地域の文脈へのAdaptationがされた多因子介入プログラムの実現可能性を検証するFeasibility studyを準備した。

⑦ 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）

血漿中に含まれるNDE量は少ないことから比較的多量（５ml程度）の血漿からNDEの前処置としてEV分画の濃縮が必要である。また、アルブミンやIgGのような高濃度に含まれる血漿蛋白はNDE中のAβやタウ蛋白等の微量蛋白成分の解析を妨害する可能性があり除去する必要がある。そこで、2種類の特殊な高分子ポリマー（ExoQuick と Exo-prep）を血漿に添加して全EVを沈殿濃縮して検討した。沈殿濃縮したEVの回収率はEV特異的マーカーであるCD81の精密定量解析で行い、その測定は国立長寿医療研究センターの全自動WB装置WES（SimpleProtein社）を使用した。また、濃縮されたEV中のアルブミンやIgGのような血漿夾雑蛋白の除去にはSuperose CL-2B、qEV35、EVSecond L70の3種の分子ふるいクロマトグラフィーで検討した。

⑧ 認知症ケアレジストリの利活用に関する研究（武田）

もの忘れ外来通院中の64名の患者（男性24例、女性40例）のワンフレーズスクリーニング法、山口式キツネ鳩模倣テスト、MMSEの下位項目、野菜の名前の列挙課題の結果につき解析を行った。

⑨ 認知症家族介護者に対するストレスマネジメント手法の開発研究（竹内）

【研究１】国内の介護をしている就労者への制度や先行研究を調査し、介護をしている就労者への実態調査を計画した。パイロットスタディとして当センター外来通院中の患者を介護している就労者を対象にアンケート調査を予定している。

【研究２】先行研究、認知症の人と家族に対するニーズ調査をもとに、①MCIおよび認知症の人と家族の同時参加型、②グループ型、③先行理論とニーズに基づいたマルチコンポーネント型プログラム（回想法、ストレスマネジメント理論、レクリエーションアプローチ［音楽・漫才］、非専門職による介入の特性を有した心理社会的介入プログラムを試作し、プログラムのフィージビリティ確認のためのpilot Studyを実施した。

⑩COVID19パンデミックが認知症高齢者に与える影響（黒田）

2022年度には、もの忘れ外来のデータベースを活用し、パンデミックがBPSDに与える影響を検討した。COVID-19流行前（2018年10月から2019年12月末まで）と流行後（2020年4月から2021年6月末）のそれぞれ15ヶ月間に、国立長寿医療研究センターもの忘れ外来を初診で受診し、認知症またはMCIの診断を受けた患者を対象とした。流行前は1,365人、流行後は675人を抽出し、傾向スコアが近い参加者を1対1でマッチングし、各群576人のデータセットを作成した。

主要アウトカムはDementia Behavior Disturbance Scale（DBD）を用い、流行前後の2グループで、各DBD項目（28項目）の有病率を算出した。MMSEの得点で重症度別（軽度群=MMSE 21-30、中等度・重度群=MMSE 11-20）に分類し、流行前後の有病率の割合を算出した。単変量解析で有意であったDBDの項目について、DBDをアウトカム、流行前後の二値変数を説明変数とする二項ロジスティック回帰分析を行い、オッズ比と信頼区間を推定した。調整変数を選択したモデルは、a）社会経済的情報（教育歴、同居家族

の有無、経済状況)、b) 身体機能と介護サービスの利用 (IADL、多剤併用、要介護認定の有無)、c) 認知機能および心理的変数 (MMSE, GDS) とした。

⑩ 認知症の発症および増悪因子に関する研究 (櫻井)

もの忘れセンターの DB で、バイオバンク登録の同意が得られており、血液保存がされている者、また経時的な観察が少なくとも一回以上ある者を対象とした。初診時診断で MCI、AD と診断された者から臨床データのクリーニングを行った。また、アミロイドβの蓄積を予測する血液バイオマーカー (Nakamura 2017) を SHIMAZU に依頼して測定した。

(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 (杉本・野間)

本研究は、ヘルシンキ宣言及び厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に示される倫理規範に則り計画され、国立研究開発法人国立長寿医療研究センターの倫理・利益相反委員会の承認を得たうえで行われた。

② 1 型糖尿病の認知障害の機序 (森)

本研究の実施については、虎の門病院の研究倫理委員会で試験の科学性と論理性を厳密に審査され承認され、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を尊守する。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。

③認知症の新規危険因子の探索と機序解明 (佐治)

当センターの倫理・利益相反委員会で承認済みである。「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に示される倫理規範に則り研究を遂行する。

④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 (松本)

「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。

⑤血液バイオマーカーを用いた脳内炎症動態評価の臨床にむけた検証および脳内炎症が認知症病態に及ぼす影響についての縦断的検討 (安野)

本研究は World Medical Association の倫理規定に基づき施行された。当センターの倫理委員会によって承認され、全被験者に対して文書による説明および同意を得た。

⑥認知症予防を目指した多因子介入の社会実装研究 (櫻井)

当センターの倫理・利益相反委員会で承認済みである (№1662-4)。「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に示される倫理規範に則り研究を遂行する。

⑦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)

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。

⑧認知症ケアレジストリの利活用に関する研究 (武田)

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。

⑨認知症家族介護者に対するストレスマネジメント手法の開発研究（竹内）

利益相反・倫理委員会へ申請し、承認を受けて実施した。調査で取得したデータには個人情報が含まれるため、連結可能な匿名化状態でデータベース化する。匿名化データはデータファイルをパスワード管理したうえで外部記憶装置に保存し、鍵のかかる保管庫にて一括管理する。

⑩ COVID19 パンデミックが認知症高齢者に与える影響（黒田）

本研究実施の先立ち、国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会の承認を得て実施した（承認番号:1566）。

⑪ 認知症の発症および増悪因子に関する研究（櫻井）

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た。

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（杉本・野間）

J-MIND-Diabetes 研究は、361 名を対象にスクリーニングを実施し、2020 年 3 月末までに 154 名（介入群 81 名、対照群 73 名）の登録を行った。18 ヵ月間にわたる多因子介入プログラムの提供を行ったが、2020 年以降は、新型コロナウイルス感染症の影響を受け、多くの施設で対象者のリクルートや介入プログラムの提供を停止せざるを得ない状況となった。介入プログラムの提供が中断中も、運動の実施状況などに関する電話フォローや、ホームエクササイズ用の資料や DVD の郵送、外来受診時に歩数計の読み取りおよびフィードバックを行うなど、社会的なつながり・サポートを継続することで参加者のモチベーションの維持を図った。2022 年の 3 月には、全施設における介入プログラムが終了し、154 名の登録者のうち、110 名が試験を完遂した（継続率 71%）。

2022 年度は、データクリーニングを実施し、主要アウトカムおよび副次アウトカムに関する解析を行った。主要な統計解析は下記に定義する Full Analysis Set(FAS)における Intention-to-treat 解析によって行った。主要解析の結果、コンポジットスコアの変化量に介入群と対照群で統計学的有意な群間差は得られなかった（調整済み平均値の群間差：0.066 [95% CI = −0.089 to 0.222]; p = 0.400）。しかし、各認知機能をアウトカムとした MMRM においては、介入群において ROCFT の即時再生（ベースラインから 18 ヵ月後の変化：1.627 [95% CI = 0.97 to 2.956]）および遅延再生（ベースラインから 18 ヵ月後の変化：1.793 [95% CI = 0.645 to2.941]）が有意に改善し、また遅延再生課題においては統計学的有意な群間差を認めた（調整済み平均値の群間差：1.803

[95% CI = 0.169 to 3.436]; p = 0.031)。

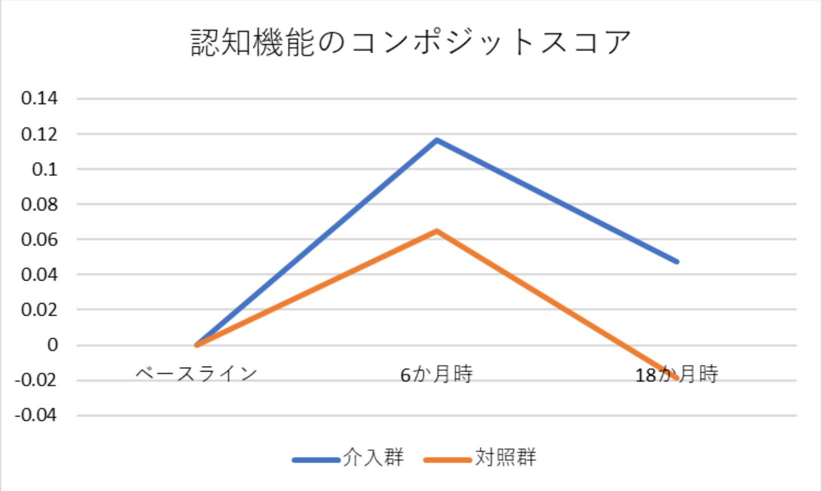


図 1 介入群と対照群におけるコンポジットスコアの変化量

さらに、ベースライン時の血糖コントロール状況（良好 vs. 高血糖または低血糖）、重症低血糖が危惧される薬剤の処方（あり vs. なし）、登録時の年齢（70-77 歳 vs. 78-85 歳）、APOE（APOE ε4 non-carrier vs. APOE ε4 carrier）、大脳白質病変の有無(PVH Fazekas 0-2 and DWMH Fazekas 0-1 vs. PVH Fazekas 3 and/or DWMH Fazekas 2-3)による部分集団解析を行った。結果の要約を表にまとめた。

表	ベースライン時から 18 ヵ月後の変化
解析対象集団	対照群と比較して有意差あり
血糖コントロール：良好	なし
血糖コントロール：高血糖または低血糖	ROCFT（複写）, p = 0.041 ROCFT（遅延再生）, p = 0.026
重症低血糖が危惧される薬剤：なし	ROCFT（遅延再生）, p = 0.036
重症低血糖が危惧される薬剤：あり	MoCA-J, p = 0.032 TMT-A, p = 0.014
70-77 歳	なし
78-85 歳	DSST, p = 0.015
APOE4 carrier	なし
APOE4 non-carrier	(Composite score, p = 0.069) MoCA-J, p = 0.040 Rey 複雑図形検査（遅延再生）, p = 0.039

	DSST, p = 0.018
WMH：なし	なし
WMH：あり	Composite score, p = 0.011 10 単語記銘検査, p = 0.047 Rey 複雑図形検査（遅延再生）, p = 0.016 DSST, p = 0.015

副次アウトカムに関する解析においては、18ヵ月後、食品群摂取量・栄養素摂取量について、介入群ではナイアシンおよび肉類の摂取が対照群と比較して有意に増加し、認知機能の改善と関連が示された。

② 1型糖尿病の認知障害の機序（森）

現在、先行研究で認知機能を評価した65歳以上の1型糖尿病患者37例中、3年間で3例(8.1%)死亡、3例(8.1%)が認知症と診断された。通院継続している28例のうち23例の認知機能検査のfollow upを終了した。年齢は74.9±3.8歳、MMSE(pre)28.5±1.8→(post)27.6±2.2(p=0.20),MoCA26.5±2.5→26.0±2.8(p=0.23)）と全般的な認知機能は3年間で有意な低下を認めなかったが、MMSEの下位項目の地再生や口頭指示は有意に低下し（p=0.013)、(p=0.004）,軽微な記憶の低下を認めた。

フレイル・サルコペニア評価において、19例のうち、フレイル2例(10.5%)、プレフレイル8例(42.1%)で約半数で脆弱性を有していた。サルコペニアは認めなかったが、ダイナペニアは3例（15.8%)、握力低下6例(31.5%)、膝伸展筋力低下12例（63.2%)と半数以上で低下を認めた。握力低下群では3年後のpost MMSEが有意に低値、膝伸展筋力低下群ではpreMMSEが有意に高値であった。回帰分析で年齢と独立して相関を認めており（握力β-0.599、[-0.03,-0.0072]p=0.004）,(膝士伸展筋力β0.691[0.599([-0.195,-0.045]p=0.004),MMSEが筋力低下の予測因子や関連因子となりうる可能性が示された。また、本年度は対照の2型糖尿病患者18例の認知機能評価が終了した。

③ 認知症の新規危険因子の探索と機序解明（佐治）

【心房細動】登録患者235例のうち、不適格9例を除外した226例を対象とした。平均年齢は中央値75歳で66%が女性。抗凝固薬では、DOACが多く処方されていた(DOAC 78%)。MRI画像を解析して脳小血管病スコア（SVDスコア)を算出し、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。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が低かった。

解析対象者の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)。持続性群ではPWVが高く、PWV変動幅も大きかった。持続性群における

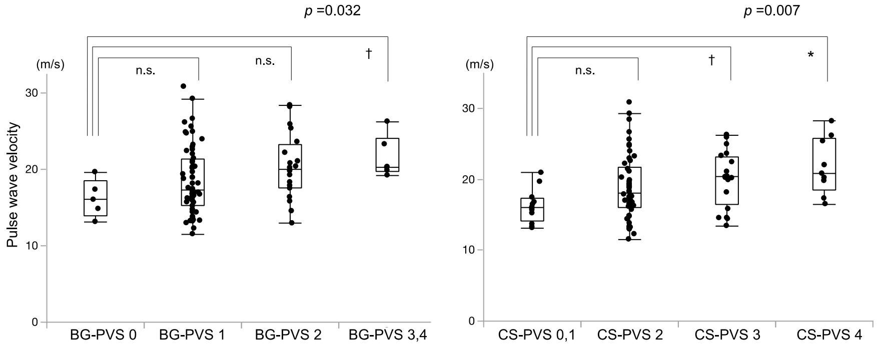
PWV高値は、発作性群より脈の拍動と強く関連することが示唆された。

表. 心房細動の特性(持続性 vs. 発作性)による患者背景の比較

	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
ΔPWV, 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
ΔABI	0.11, 0.07-0.16	0.08, 0.05-0.10	<0.001
Warfarin, n (%)	30 (23%)	19 (20%)	0.625

The Wilcoxon rank-sum test and the $\chi 2$ tests were used.

【腸内細菌】2022年度はレビー小体型認知症(DLB)を中心に患者登録を実施した。もの忘れ外来患者109人を対象に、患者属性、脳MRI画像、危険因子などの関連を調査した。脳小血管病の一要素である血管周囲腔拡大は、脈波と有意に関連した（下図）。血管周囲腔拡大は基底核レベルと半卵円中心レベルで脈波との関連はいずれも有意であった。認知機能と血管周囲腔拡大については、基底核レベルと半卵円中心レベルで異なる可能性もあり解析を進める。

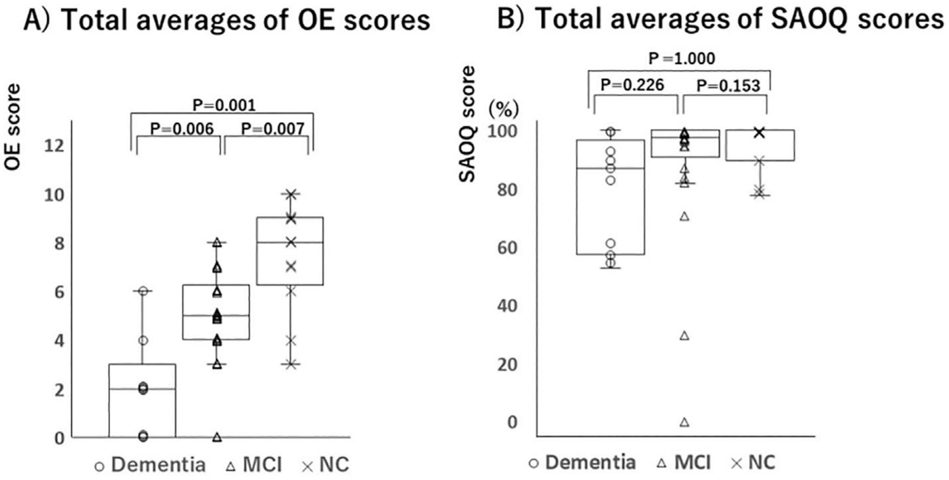


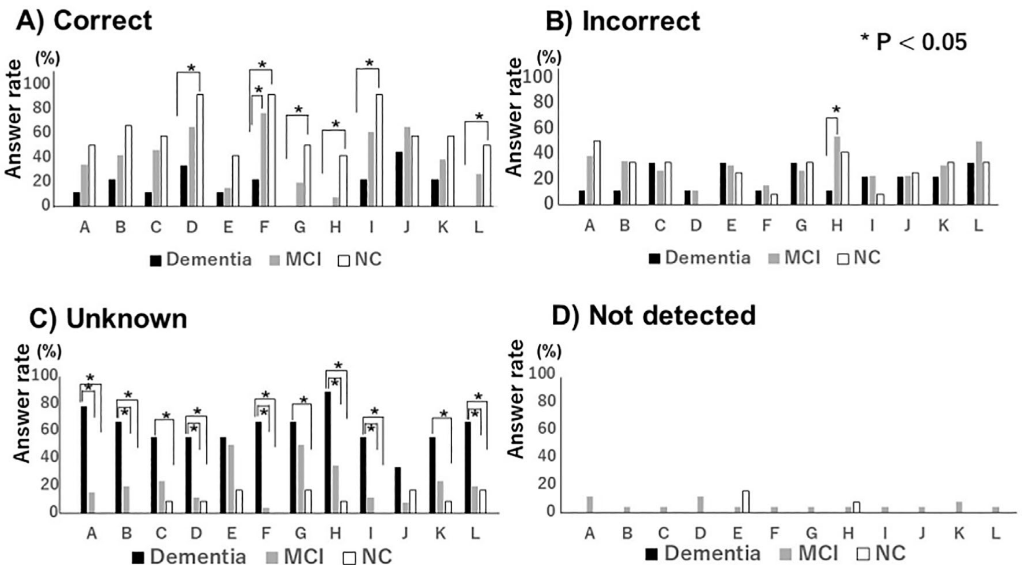
脈波(Pulse wave velocity)と血管周囲腔拡大の関連(Kruskal-Wallis test, *Post hoc* analysis: Steel test).

基底核レベルの血管周囲腔拡大(BG−PVS) と半卵円中心レベルの血管周囲腔拡大(CS−PVS)に区分して比較した。
*p < 0.01, †p < 0.05. n.s.: not significant.

【難聴】もの忘れ外来患者47例を対象にして、カード型嗅覚簡易検査Open Essenceを実施し、認知機能との関連を調査した。結果、認知機能が低下するほど簡易検査の嗅覚スコアは低下したが、嗅覚の自覚スコアは変化がなかった。認知機能低下群では、嗅覚の低下を自覚していないことが想定された。また、嗅覚の詳細な識別では、認知症者では「臭いの自覚はあるが、それが何の臭いかわからない」という要素が判明した。嗅覚スクリーニングは認知機能の評価と関連する可能性がある (Suzuki H, et al. 2022)。また、もの忘れ外来患者59例を対象にした後ろ向き観察研究を実施して、6ヶ月間の

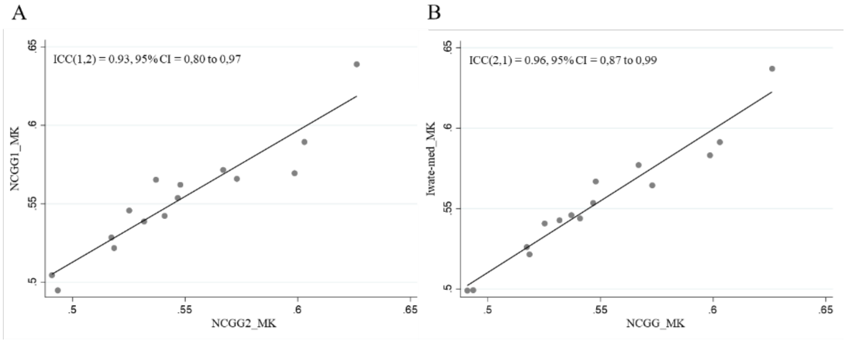
補聴器を装着した前後の認知機能スコアを評価した。聴力と認知ドメインの一部に有意な関連を認めた(下図)。より長期間に補聴器を装用した効果検証が期待される(Kawade Y, et al.2022)。





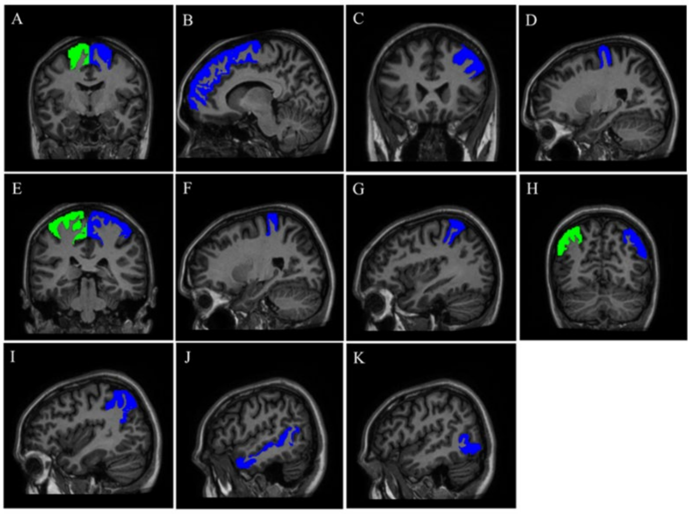
④　頭部MRIの拡散尖度画像による認知予備能のメカニズムの解明（松本）

画像解析方法の信頼性を検証するために、検者内信頼性と検者間信頼性を級内相関係数を用いて検討した。検者内信頼性は画像解析者1名が2回、被験者15名の画像解析を実施し、検者間信頼性は画像解析者2名が1回ずつ被験者15名の画像解析を実施した。画像解析によって4つの脳領域からMKを抽出し、級内相関係数を調べた。結果、検者内・検者間信頼性の級内相関係数は４つの領域において0.9以上であった。分担研究者の画像解析方法の信頼性は高いことが証明された（下図)。



次に、画像解析結果の妥当性を検討するため、MMSEと関連する脳領域を大脳の灰白質の各脳領域から探索し、得られた結果を先行研究と比較した。本解析に用いた被験者はJ-MINT研究のMCI被験者47名である。本解析に利用したデータは被験者47名のDKI、MMSE、年齢、性別、教育歴である。目的変数にMMSEの合計点数、説明変数に各脳領域のMK、調整変数に年齢、性別、教育歴を入れ、重回帰分析を行った。統計解析には、画像解析で問題のあった2名と、左利きであると自己申告した2名を除外し、43名のデータを用いた。その結果、両側上前頭回、右中前頭回、右中心前回、両側中心後回、左上頭頂葉、両側角回、右中側頭回、右下後頭回のMKが高いほど、MMSEは高いことが確認された。

図2.　MMSEと関連のみられた脳領域

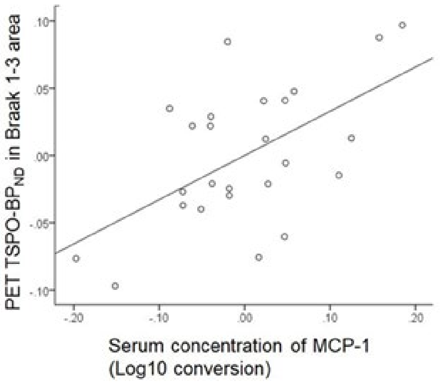


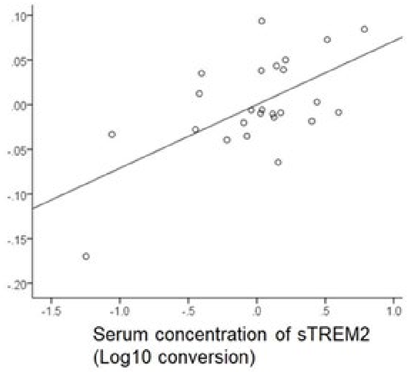
⑤ 血液バイオマーカーを用いた脳内炎症動態評価の臨床にむけた検証および脳内炎症が認知症病態に及ぼす影響についての縦断的検討（安野）

１）脳内炎症を反映する血液バイオマーカーの同定：

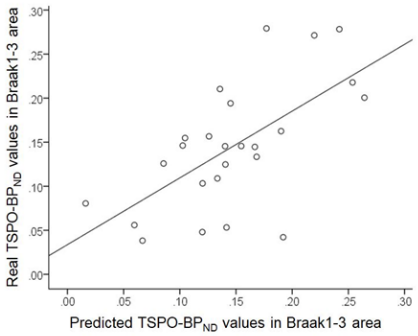
性別と診断を共変量とした血清中 MCP-1 および sTREM2 の血清中濃度を用いたモデルにより脳内の PET 炎症定量値が推定可能であることを示した。下図は、[^{11}C]DPA-713-BP_{ND}（縦軸）と血清中 MCP-1 および sTREM2 の血清中濃度の関係を示した散布図である。血清中 MCP-1 および sTREM2 の血清中濃度は、皮質 DPA-713-BPND と正の関係性を認めるこ

とが示された。





Leave one out (LOO) 法に基づくクロスバリデーション[cross validation (CV)] 解析において決定係数 LOO CV R^2 は 0.04 であり、このモデルが皮質 DPA-713-BP_{ND} の変動の 40%説明しえるものと考えられた。下図は皮質 DPA-713-BP_{ND}の実測値（縦軸）と予測値（横軸）の関係を示したものである。性別と診断を共変量とした MCP-1 と sTREM2 濃度によるモデルにより脳内の PET 炎症定量値が推定可能であることを示すものであると思われた。



２）脳内炎症の認知症症状に対する影響についての縦断的評価：

PET イメージング測定を終了した被験者において、初期段階での脳内炎症の程度が、その後の認知症者の病態変化にどのような影響をもたらすものであるかを明らかにするために、認知症病態検査による縦断的な評価を継続している。

⑥ 認知症予防を目指した多因子介入の社会実装研究（櫻井）

１）J-MINT 型プログラムを社会実装するにあたっての阻害要因の調査：J-MINT 研究に参加した研究者、インストラクター、プロジェクト管理を担った担当者への聞き取りを行った。その結果、以下の項目が挙げられた。

・認知機能が低下する高齢者(MCI)を指導できるインストラクターや指導者の不足

・MCI でも認知機能・身体機能の幅があり、画一的なプログラムは馴染まないこと

・J-MINT 研究のプログラムは強介入であり地域で実施するには負担が大きいこと

・教室までのアクセスの課題やパンデミック中の感染対策等運営の方針

また、地域で介護予防事業を実施する保健師を対象とした予備的調査では、

・指導者不足、管理側（行政担当者）の人手不足

・提供する場所の不足等が阻害因子として挙げられた。

これらの阻害因子を鑑みると、J-MINT 研究のプログラムそのものでは地域に実装することは困難であり、プログラムが地域に馴染む形での Adaptation が必要と考えられた。

２）J-MINT 研究を地域で実施するための Adaptation（J-MINT 社会実装プログラムの作成）：手順に沿って、地域の文脈への Adaptation を行い、表２に示す多因子介入プログラムを開発した。

Domain/ Project	J-MINT	社会実装	1)When/Who decided, 2)What modified, 3)Rational
介入の回数	１年半,毎週（78回）	１年間, 隔週（26回）＋健康長寿塾における体操（26回）	1) プロトコール作成時 / 自治体・研究チーム 2) 期間の短縮：1年半→1年間 3) 自治体の事業年度(1年間)に揃えるため
介入の場所	専用のスタジオ	公民館	1) プロトコール作成時 / 自治体 2) 地域の文脈に応じた場所に変更（広さや空調は劣るがアクセシビリティは向上） 3) 地域での広域展開可能性を高めるため
運動指導の方法	インストラクターによる対面指導	インストラクターによる対面指導（動画＋MCIハンドブック活用）＋対象者の認知機能・身体機能に合わせた指導	1) プロトコール作成時 / 研究チーム 2) 動画・MCIハンドブックの活用 3) J-MINT研究の経験を一般化するため
運動強度	中等度（心拍数でモニタリング）	中等度（自覚症状でモニタリング）	1) プロトコール作成時 / 研究チーム 2) モニタリングの方法を変更（強度に変更なし） 3) 地域での広域展開可能性を高めるため
運動内容	筋力トレーニング、バランストレーニング、有酸素トレーニング、コグニサイズの複合	筋力トレーニング、バランストレーニング、有酸素トレーニング、コグニサイズの複合	1) プロトコール作成時 / 研究チーム 2) 変更なし 3) 変更なし
栄養指導	栄養クイズ＋面談と電話による管理栄養士による指導	栄養クイズ＋MCIハンドブックの活用＋健康長寿塾における栄養指導（年４回）	1) プロトコール作成時 / 研究チーム 2) 指導者の変更・MCIハンドブックの活用 3) 自治体栄養士が行うことで介入の継続性を担保することができる。
認知トレーニング	Brain HQ	通いの場アプリの紹介＋MCIハンドブックの活用	1) プロトコール作成時 / 研究チーム 2) より経済的な介入に変更 3) 地域での広域展開可能性を高めるため
生活習慣病の管理	かかりつけ医の関与	自治体による保健指導＋MCIハンドブックの活用	1) プロトコール作成時 / 研究チーム・自治体 2) 自治体主導に変更・MCIハンドブックの活用 3) 受診勧奨は自治体が行う方が継続性が担保できる。
社会参加	モニタリング	モニタリング＋グループワーク	1) プロトコール作成時 / 研究チーム 2) グループワークの追加 3) 参加者同士で報告することが行動変容につながりやすいため。
健康情報の提供	パンフレットを用いた情報提供	MCIハンドブックを用いた情報提供	1) プロトコール作成時 / 研究チーム 2) MCIハンドブックの活用 3) MCIハンドブックを活用することで、認知症予防の知識を網羅的に把握できるため。

Adaptation された多因子介入プログラムの Feasibility の検討：

大府市との調整では、大府市健康未来部に本研究の目的を説明し、担当部署との調整を重ねた。主たる課題として、提供場所、提供時期、既存のプログラム（長寿塾）との調整、人員配置、予算であった。大府市の高齢者を対象とした既存事業である健康長寿塾の対象者に、多因子介入プログラムをアドオンし、実装アウトカム（プロトコールへの

遵守度、忠実性、介入の受容性、実施費用、適切性）を評価する。また副次的に健康アウトカム（認知機能の変化、行動変容指標、その他ライフスタイルの指標）を評価する。プログラム提供期間は大府市の事業計画に合わせて 12 ヶ月とする。前半の 6 ヵ月間は地域における Feasibility の評価期間とし、研究チームと大府市が共同でプログラムを提供する。このため、主要・副次的評価の対象とするのは前半の 6 ヶ月とする。後半の 6 ヶ月間は研究１において開発した実装戦略の評価期間・修正期間とし、大府市が主体となってプログラムを提供することになった。

３）地域の文脈へ Adaptation された多因子介入プログラム Feasibility study

大府市の公民館（東山校、吉田校）において、参加者の登録と評価を行った。当初の計画では 60 名の研究参加を予定していたが、参加希望者が想定より多く、102 名の研究参加同意を得た。登録、除外基準を検討し、東山校で 37 名、吉田校で 43 名、合計 80 名が症例として登録された。

⑦ 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）

ExoQuick と Exo-prep による血漿 EV 沈殿濃縮を検討した結果、ExoQuick でほぼ 100%の血漿 EV が沈殿したのに対し、Exo-prep では一部（約 50%）しか沈殿せず濃縮が不十分であった。しかし、ExoQuick 濃縮 EV 中に全血漿蛋白の 40%も沈殿した。EV と血漿蛋白の分子サイズの違いを利用し、血漿蛋白除去を Sepharose CL-2B、qEV35、EVSecond L70 分子ふるいクロマトグラフィーで試みたが、いずれも除去は困難であった。なお、Sepharose CL-2B の EV 回収率はほぼ 100%であったが EV35、EVSecond L70 では EV の回収率が 50－70%と低かった。そこで次に DEAE Sepharose 陰イオン交換カラムクロマトグラフィーで検討した結果、約 50%の血漿蛋白除去に成功した。本陰イオン交換による EV 回収率は高くほぼ 100%であった。

⑧ 認知症ケアレジストリの利活用に関する研究（武田）

対象症例の内訳は、アルツハイマー型認知症 50 例、レビー小体型認知症 5 例、アルツハイマー病による軽度認知障害 7 例、レビー小体を伴う軽度認知障害 2 例。

ワンフレーズ法の正答・誤答と他の検査項目の結果との関係では、MMSE、時間の見当識、場所の見当識、遅延再生で優位に差を認めた。強制投入法による二項ロジスティック回帰分析では、時間の見当識が最も影響が大きく有意であった。

キツネ模倣の正誤と他の検査項目との結果の関係では、MMSE と野菜の名前で有意な差を認めた。強制投入法による二項ロジスティック回帰分析では、有意な関連は認めなかった。鳩模倣の正誤と他の検査項目の結果との関係では、MMSE、計算、図形で有意な差を認めた。強制投入法による二項ロジスティック回帰分析では、図形の影響が最も大きく有意であった。

⑨ 認知症家族介護者に対するストレスマネジメント手法の開発研究（竹内）

【研究 1】2017 年育児・介護休業法が改正後の仕事と介護の両立の調査では，介護休業

制度は離職の抑制効果があると明らかになっている。しかし、介護休業制度の利用率は10％以下と低い状況にある。厚生労働省は、2020年に両立支援制度の利用率を高めるために、中小企業事業主へ介護休業の取得や柔軟な就労体制を導入した場合は両立支援制度等助成金を支給する体制を整備した。2021年からケアマネジャーへ仕事と介護の両立支援カリキュラムの研修を開始し、介護者への支援として両立支援制度を導入できるように対策を行った。しかし、「仕事と介護の両立等に関する実態把握のための調査研究事業」(2022)によると、利用率に大きな変化はなかった。さらに、離職者に離職する前に利用したかった両立支援を聞くと、「介護休業制度」は64.4％、「介護休暇制度」は40.5％の希望があった。上記調査を踏まえ、「仕事と介護の両立支援に関する就労介護者への実態調査」として研究計画を立案した。R5年４月末より当センター内から順次アンケート調査を実施する。

【研究2】参加者の属性では、配偶者と実子が介護しているケースが半々の状態、4，5年介護を要する人を介護している状態であった。半数のMCI・認知症の人は独居であった。経時的変化として、MCI・認知症の人と家族の参加満足度（フルスコア：VAS100点）を見たところ、それぞれ平均値：90.3、87.4で、両群ともに基準の平均50点を超えていた。また、介入後の聞き取り調査による質的評価では、認知症の人：心身機能の改善の実感、家族：認知症当事者への関わり方や介護方法の見直し、認知症の人が持つ力量の発見等、肯定的な評価が大半を占めた。プログラムの大幅改定を要する意見や思いは表出されず、スタッフからも大幅改善の意見はなかった。

⑩ COVID19パンデミックが認知症高齢者に与える影響（黒田）

単変量解析の結果、軽度群において「特別な理由がないのに夜中起き出す」と「暴力を振るう」の項目で流行後の有病率が有意に高く、中等度・重度群では「特別な理由がないのに夜中起きだす」「昼間寝てばかりいる」「やたらに歩き回る」「夜中に家の中を歩き回る」「家の外に出て行ってしまう」の項目で流行後の有病率が有意に高かった。次の多変量解析では、DBDの「特別な理由がないのに夜中起き出す」の項目において、軽度群[調整オッズ比（AOR）=1.82、95％CI 1.02-3.23]および中等／重症群（AOR=1.96、95％CI 1.19-3.23）で流行後に高い有病率であった。流行後には、「暴力を振るう」の項目が軽症群で高い頻度で報告され（AOR = 4.25, 95% CI 1.12-16.07)、夜間徘徊は中等度/重症群で有病率が高かった（AOR = 2.22, 95% CI 1.03-4.81)。

③ 認知症の発症および増悪因子に関する研究（櫻井）

R4年度はMCI 222名（累積711名）、ADは951名（累積951名）のデータクリーニングを行った。血液バイオマーカーの測定は159名（累積309名）で行った。

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（杉本・野間）

J-MIND-Diabetes研究は、世界で初めて、多因子介入によって高齢者糖尿病の記憶機能を維持・改善できるとするエビデンスを示した。本研究の部分集団解析においては、APOE4 non-carrierや大脳白質病変を有する高齢者糖尿病で、多因子介入の効果が得られやすい可能性が示された。これまで、FINGER研究やMAPT研究などの一般集団からリクルートされた高齢者を対象とした大規模多因子介入研究においては、アルツハイマー病のリスク遺伝子であるAPOE4 carrierやアミロイドＰＥＴでアミロイド陽性と判定された対象者において多因子介入の効果を得やすいとする知見が蓄積されてきた（Solomon A et al., JAMA Neurol. 2018; Andrieu S et al., Lancet Neurol. 2017）。本研究の結果は、先行研究により得られた知見と異なるものであるが、この背景には、高齢者糖尿病に合併する認知障害の背景病理として、アルツハイマー病理よりもラクナ梗塞などの脳小血管病の関与が強いことが影響している可能性が考えられる（Abner EL et al., Alzheimers Dement. 2016)。以上より、高齢者糖尿病では多因子介入によって脳小血管病をはじめとする脳血管障害の進展予防や循環障害が改善することで、認知機能の改善につながった可能性が考えられた。

本研究の成果は、高齢者糖尿病に対する認知症予防にむけた標準的アプローチの確立に向けた端緒となるものであり、さらに本研究成果は高齢者糖尿病の健康寿命延伸、Quality of life（QOL）改善に寄与するとともに、認知症推進施策大綱の実現、保健・医療水準の向上にも寄与し、医療経済効果も期待できる。

②1型糖尿病の認知障害の機序（森）

先行研究で認知機能の評価を行った65歳以上の1型糖尿病37例のうち、通院継続している患者の3年後の経年変化を観察し、身体機能、フレイル・サルコペニアとの関連を調査した。結果、3年間で4例(10.8%)認知症を認めた。これは過去の本邦での疫学調査65～69歳の認知症発症率1%以下/年(1)に比し高頻度であった。一方で、認知機能を評価しえた集団全体としては全般的な認知機能に有意な低下は認めず、軽微な記憶の低下を認めるのみであった。経年変化の解析は臨床的な認知症例が除外された集団の結果であり、解釈には注意を要し、2型糖尿病との比較結果が待たれる。身体機能評価について、既報では65歳以上の1型糖尿病ではサルコペニア20～42.9%、ダイナペニア11.4%で2型糖尿病に比し有意に高頻度であることが報告されている。結果、フレイル・プレフレイルが51.3%以上と、高齢1型糖尿病患者の半数以上に脆弱性を認めた。しかし、サルコペニアに該当する例はなく、ダイナペニアは3例(15.8%)、既報に比し、サルコペニア・ダイナペニアは低頻度であった。疾患により身体機能評価を施行できなかった4例(17.3%)は臨床的にフレイルで、サルコペニア・ダイナペニアを合併していた可能性が否定しえず、過小評価されている可能性が考えられた。一方、12例(62%)と高率に膝伸展筋力の低下を認めた。高齢１型糖尿病患者ではサルコペニア・ダイナペニアに至らなくとも、下肢筋力は低下している割合が高いことが示された。

④ 認知症の新規危険因子の探索と機序解明（佐治）

認知症の危険因子として、心房細動、腸内細菌、難聴などは新規の認知症の危険因子として注目されている。心房細動の研究では、当初の計画による３年間の観察を実施したが、より長期の観察で認知機能の変化を長く追跡できるため、観察期間の延長を計画した。腸内細菌の研究では、今年度はレビー小体型認知症のデータ収集を実施し、MRI 画像の特徴について解析した。来年度はレビー小体型認知症と腸内細菌との関連を解析予定である。難聴研究は２年間の観察が終了しデータクリーニングを実施している。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。

④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（松本）

拡散テンソル画像（DTI）は確率密度関数としてガウス分布を仮定しているのに対し、DKI はガウス分布を仮定していない。中枢神経系は細胞間隙が狭く、確率密度関数がガウス分布とはなりにくい特徴があり、中枢神経系を検討することにはDKIが有利とされている。DKIを有利とするパラメーターとしてMKがある。脳内で水分子は自由拡散を行っており、MKは水分子の全拡散方向における平均尖度を表す。尖度が高いほど水分子の拡散がガウス分布からは外れており、拡散環境が制限されていることを表す。つまり、組織構造が入り組んでいるほど水分子は拡散に制限を受け、尖度が高くなりMKは高くなる。本解析の結果から、上前頭回、中前頭回、中心前回、中心後回、上頭頂葉、角回、中側頭回、下後頭回のMKが高いほど、MMSEは高いことが示された。これらの脳領域の組織構造が複雑であるほどMMSEは高いことがいえる。

DKIを用いてMMSEと関連する脳領域を検討した先行研究は少なく、またDKIを用いてMMSEと関連する脳領域を調べた先行研究であっても、対象者はMCIとAD高齢者であり、MCIに特徴的な関連する脳領域は調べられていない。本解析は今後得られる本研究の結果の妥当性を示すために実施した解析であったが、本解析は認知症発症のリスクの高いMCI高齢者を対象として認知機能に関わる脳領域を調べており、この集団における認知機能のメカニズムの解明に役立つと考えられる。

⑤血液バイオマーカーを用いた脳内炎症動態評価の臨床にむけた検証および脳内炎症が認知症病態に及ぼす影響についての縦断的検討（安野）

１）脳内炎症を反映する血液バイオマーカーの同定：

本研究の結果は、血清中の MCP1 および sTREM2 濃度を血液バイオマーカーとし、性別、診断を共変量とするモデルが、 Braak 1-3 -TSPO-BP_{ND} を予測できることを示した。脳内グリア活性化は、血液脳関門を通過しえる炎症系促進因子の放出を促す (Fiala et al., 1998)。末梢の MCP1 および sTREM2 は、中枢からの漏出に基づくと考えられ、中枢のグリア活性化を反映するものとみなすことができる。同時に、中枢は抹消の免疫システムの活性化に反応し、末梢の炎症促進系のサイトカインは血流を介して、血液脳関門まで移動する (Krstic et al., 2012). その意味では、血清中の MCP1 および sTREM2 に

よって活性化された末梢免疫細胞が放出した炎症促進系サイトカインは血液脳関門を通過し、中枢のグリア細胞の活性化に影響する可能性がある。したがって。血清中の MCP1 および sTREM2 と、脳内のグリア細胞の間には、相互に影響を及ぼす関係が仮定される。

２）脳内炎症の認知症症状に対する影響についての縦断的評価：

PET イメージング測定を終了した被験者において、初期段階での脳内炎症の程度が、その後の認知症者の病態変化にどのような影響をもたらすものであるかを明らかにするために、認知症病態検査による縦断的な評価を継続中である。PET を用いたグリア活性化指標を用いて、認知機能の悪化を予測することができる可能性を検討する。

⑤ 認知症予防を目指した多因子介入の社会実装研究（櫻井）

実装科学の理論に基づいて、J-MINT 社会実装プログラムを作成、地域のニーズや阻害因子の予備調査を行い、Feasiblity 試験の準備が予定通り進んだ。本研究を推進することで、J-MINT 社会実装プログラムが自然に横展開することが期待でき、地域在住高齢者に対する認知症予防の標準的なアプローチを提供することが可能になると期待される。

先行研究や現場のステークホルダーへの聞き取りから、人材開発が重要で、運動指導員（トレーナー）や事務運営者の育成を行う。教育資材、教育プログラムの開発を行い、継続的なトレーニングを可能としたい。

　本研究の長期的なゴールは、エビデンスに基づいた認知症予防プログラムを、わが国の隅々まで届けることである。その成果は高齢者の健康寿命の延伸や健康関連 QOL の向上のみならず、認知症推進施策大綱の実現と医療・介護予防、医療経済にも寄与することが期待される。

⑦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）

本年度の結果より、抗 NDE 抗体による全血漿 EV から NDE の免疫沈降する前処理として、第 1 段階は ExoQuick による全血漿 EV 濃縮を行い、第 2 段階として濃縮 EV 中に含まれる血漿蛋白の陰イオン交換カラムクロマトグラフィーで除去する方法が良いと結論した。陰イオン交換樹脂は樹脂粒子サイズや陰イオン結合能の異なる多種類の樹脂が（株）東洋ソーダから市販されており、最適な陰イオン交換樹脂を選択することにより夾雑血漿蛋白の少ない血漿 EV の調製が期待される。2023 年度前半にその検討を予定している。

⑥ 認知症ケアレジストリの利活用に関する研究（武田）

ワンフレーズ法の正誤は WMS-R の言語性記憶や遅延再生との関係が示されており、アルツハイマー型認知症や軽度認知障害のスクリーニングにおいて高い特異度が報告されている。本研究においてワンフレーズ法の回答と MMSE 総得点の関係が強く、下位項目では時間の見当識との関係が明らかになった。短時間で実施できるワンフレーズ法は認知症や軽度認知障害のスクリーニング法として優れていると考えられる。

キツネ・鳩の手型の模倣に関しては、鳩の難易度がより高く、軽度の認知症でも誤答となる割合が高い。鳩の手型の模倣は図形の模写の回答の影響が大きかった。本研究はも

の忘れ外来通院中の症例を対象としており、認知症は軽度から中等度であった。キツネの手型の模倣に関しては、より高度の認知症を対象とすることで新たな知見が得らえる可能性があると考えられた。

⑨認知症家族介護者に対するストレスマネジメント手法の開発研究（竹内）

【研究 1】国内の先行研究および制度を調査したところ、両立支援制度のニーズはあっても制度利用まで至っていない現状がある。そこで、両立支援制度を利用するためにどのような要素が必要か、両立支援制度以外に新たな就労介護者支援が必要か明らかにする必要がある。4 月末より当センターでパイロットスタディを予定している。その結果を元に全国の先駆的企業や当院従業員、大学職員など様々な職種での実態調査を分析し、介護をしている就労者への介入ツールの開発を行う予定である。

【研究 2】本研究で設定したプログラムのフィージビリティ確認の判断基準を超えたため、無作為割付試験による効果検証フェーズに進む。

⑩COVID19 パンデミックが認知症高齢者に与える影響（黒田）

認知機能が低下する人における BPSD のプロファイルが、COVID-19 パンデミック流行前後で異なり、いくつかの症状は認知症の重症度とも関連することが示された。もの忘れやアパシーなどの BPSD の有病率は、パンデミック前後で類似したプロファイルであった一方で、徘徊や睡眠障害、暴力などの攻撃性はパンデミック期間中に有意に有病率が高い結果であった。これらの結果は、COVID-19 パンデミックが認知症患者の BPSD に影響を及ぼしており、特に攻撃的な症状に関しては注意が必要であることを示唆している。パンデミック期間中の認知症患者のケアにおいて、徘徊や睡眠障害、暴力などの攻撃性の症状に対して注意深くモニタリングする必要がある。また、適切なスクリーニングの実施と、エビデンスに基づく介入が必要と考えられる。

⑪ 認知症の発症および増悪因子に関する研究（櫻井）

NCGG のもの忘れセンターの DB はすでに 9,000 名を超えている。DB は臨床データであり、解析に耐える質を担保するためにはデータクリーニングが必要である。R3～R4 年度で MCI のデータクリーニングは終了し、現在 AD を対象としてクリーニングを進めた。さらに DLB,FTLD のデータを整備することを予定している。

MCI のデータを整備することで、その予後を解析したところ、年間 14.6％が認知症に進行、2.1％が認知機能正常に戻っていた。MCI のデータを利活用した解析をすでに始めている。①MCI から認知症にコンバージョンする予測式（ゲノムとライフスタイルを統合した解析）、②フレイルに関連するによる因子と認知症の進行予測モデルを解析している。NCGG のもの忘れセンターの DB の整備は、National center としての基盤構築として意義は大きい。将来的に DB は公開して広く利活用を促進したい。

Ｅ．健康危険情報

※①～⑪のすべての研究において、健康危険情報はなし。

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（杉本・野間）
②1型糖尿病の認知障害の機序（森）
③認知症の新規危険因子の探索と機序解明（佐治）
④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（松本）
⑤血液バイオマーカーを用いた脳内炎症動態評価の臨床にむけた検証および脳内炎症が認知症病態に及ぼす影響についての縦断的検討（安野）
⑥認知症予防を目指した多因子介入の社会実装研究（櫻井）
⑦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）
⑧認知症ケアレジストリの利活用に関する研究（武田）
⑨認知症家族介護者に対するストレスマネジメント手法の開発研究（竹内）
⑩COVID19パンデミックが認知症高齢者に与える影響（黒田）
⑪認知症の発症および増悪因子に関する研究（櫻井）

F．研究発表

＊分担研究報告書と記載が重複する為、詳細は分担報告書を参照してください。

１．論文発表

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（杉本・野間）
　英文論文　7編
②1型糖尿病の認知障害の機序（森）　なし
③認知症の新規危険因子の探索と機序解明（佐治）
　英文論文　６編　和文論文　６編
④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（松本）
　英文論文　１編
⑤ 血液バイオマーカーを用いた脳内炎症動態評価の臨床にむけた検証および脳内炎症が認知症病態に及ぼす影響についての縦断的検討（安野）
　英文論文　４編
⑥認知症予防を目指した多因子介入の社会実装研究（櫻井）
　英文論文　20編　和文論文　４編
⑦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）　なし
⑧認知症ケアレジストリの利活用に関する研究（武田）
　英文論文　なし　和文論文　２編
⑨認知症家族介護者に対するストレスマネジメント手法の開発研究（竹内）
　英文論文　なし　和文論文　１編
⑩COVID19パンデミックが認知症高齢者に与える影響（黒田）
　英文論文　８編　和文論文　なし
⑪認知症の発症および増悪因子に関する研究（櫻井）

英文論文　20 編　和文論文　４編

２．学会発表

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（杉本・野間）

国内学会　2 件

②1 型糖尿病の認知障害の機序（森）

国内学会　１件

③認知症の新規危険因子の探索と機序解明（佐治）

国内学会　16 件　　　　　国際学会　１件

④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（松本）

国内学会　１件

⑤血液バイオマーカーを用いた脳内炎症動態評価の臨床にむけた検証および脳内炎症が認知症病態に及ぼす影響についての縦断的検討（安野）

国内学会　４件

⑥ 認知症予防を目指した多因子介入の社会実装研究（櫻井）

国内学会　10 件　　　　　国際学会　２件

① 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）　なし

② 認知症ケアレジストリの利活用に関する研究（武田）

国内学会　１件

③ 認知症家族介護者に対するストレスマネジメント手法の開発研究（竹内）

国内学会　なし　　　　　国際学会　１件

⑩COVID19 パンデミックが認知症高齢者に与える影響（黒田）

国内学会　11 件　　　　　国際学会　６件

⑪認知症の発症および増悪因子に関する研究（櫻井）

Ｇ．知的財産権の出願・登録状況

認知症家族介護者に対するストレスマネジメント手法の開発研究（竹内）

１．特許取得

１）Petit 笑店　N0.6578305　（商標）　2022.8

２）Petit 茶論　No.6607582　（商標）　2022.8

２．実用新案登録

なし

３．その他

なし