

長寿医療研究開発費 2024年度 総括研究報告（総合報告）

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、バイオバンクデータの活用、J-MINT・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することを目的とする。課題①～⑤は認知症の様々なリスクを低減する手段を開発する研究、課題⑥は認知症予防の社会実装の研究、課題⑦は新しい診断技術の開発、課題⑧～⑪は認知症ケア（共生）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（杉本・野間）
- ② 1 型糖尿病の認知障害の機序（森）
- ③ 認知症の新しい危険因子：心房細動、難聴、腸内細菌、歯周病の研究（佐治）
- ④ 頭部 MRI の拡散尖度画像によるレジリエンス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が認知症病態に及ぼす影響（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 アルツハイマー型認知症におけるバランス・歩行障害（藤田）
- ⑫ 認知症治療介入効果モニタリングシステムの開発（中村）

J-MIND-Diabetes 研究（①）は高齢者糖尿病に対する多因子介入の効果を検証するもので、主論文を報告し、現在サブ解析が進められている。②～⑤の研究では新たな認知症リスクとして、1 型糖尿病、心房細動、難聴、腸内細菌、歯周病、心理的レジリエンス、認知予備能、炎症の視点から研究が進行している。⑥は J-MINT 研究の社会実装のための研究で、大府市と東浦町で **feasibility study** が行なわれた。⑦脳由来エクソソームの測定系の開発研究であるが、世界的にもモノクローナル抗体の開発で難渋している。本研究班でもブレイクスルーに至らなかった。⑧の研究では、AD の抗アミロイド

抗体薬の臨床使用を見込んで、脳内アミロイド蓄積と関連する臨床症候についての解析を行った。⑨は認知症当事者・家族への支援で、漫才・音楽を中心としたプログラムのRCTでの検証を行っている。⑩COVID-19 パンデミックによるBPSDの変化、その要因分析、さらに異なる感染症対策が取られた日本とフィンランドの比較を行い、ライフスタイルや健康度自己評価への影響を解析した。⑪2023年度から新規に加わった課題で、認知症の身体合併症であるバランス・歩行障害の特徴を解析し、そのメカニズムや臨床的意義を明らかにする。⑫2024年度から加わった課題で、血液バイオマーカーやfMRI/MEGといった機能的バイオマーカーを用いて、低侵襲、かつ比較的短いスパンで、認知症の薬物療法・非薬物療法の効果のモニタリングができるシステムを開発している。

本報告書では、全体の研究成果を総括した。個別研究の要旨、詳細などはそれぞれの報告書を参照して頂きたい。

#### 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（外来研究員）

松本奈々恵 国立長寿医療研究センター 予防科学研究部（特任研究員）

（2022年度・2023年度のみ）

中村 昭範 国立長寿医療研究センター バイオマーカー開発研究部（部長）

竹内さやか 国立長寿医療研究センター 看護部（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）

藤田 康介 国立長寿医療研究センター 予防科学研究部（研究員）

（2023年度・2024年度のみ）

森 保道 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院（部長）

野間 尚史 大学共同利用機関法人情報・システム研究構築

統計数理研究所（教授）

研究期間 2022年4月1日～2025年3月31日

## 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こと
- ② 1 型糖尿病の認知障害の機序（森）  
1 型糖尿病（T1DM）の認知・遂行機能低下の機序の関連因子を明らかにする。また、T1DM と 2 型糖尿病（T2DM）の 3 年間の認知機能の経年変化を比較し、栄養状態、フレイル・サルコペニアとの関連を明らかにする。
- ③ 認知症の新しい危険因子：心房細動、難聴、腸内細菌、歯周病の研究（佐治）  
認知症の新しいリスク因子として、心房細動、難聴、腸内細菌や歯周病に着目した解析を行う。
- ④ 頭部 MRI の拡散尖度画像によるレジリエンスのメカニズムの解明（松本）  
認知予備能は脳に器質的障害が生じたとしても認知機能を維持する能力である。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りとされる。しかし、脳の組織構造からの解明は行われていない。認知予備能の神経基盤を、脳の微細構造を取得できる拡散尖度画像（DKI）を用いて明らかにする。
- ⑤ 血液バイオマーカーを用いた脳内炎症動態が認知症病態に及ぼす影響（安野）  
アルツハイマー型認知症(AD)患者を対象として、PET で測定される脳内炎症反応と、炎症に関連した髄液・末梢血中タンパク・サイトカイン・炎症系細胞の変化、認知症の臨床症状との関連を明らかにする。
  1. 脳内炎症を反映する血液バイオマーカーの同定
  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
  3. 脳内炎症を反映する可能性がある末梢血の炎症マーカーの動態が認知症患者の縦断的な認知機能低下と関連
- 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）  
認知症の発症予防では、運動・栄養・認知訓練など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。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）」を行い、多因子介入の効果を明らかにした（Sakurai et al, 2024）。本研究の目的は、J-MINT 研究で示された多因子介入の効果を、リアルワールドで検証することである。2022 年度は実装科学の手法に従い、リアルワールドでの阻害因子・促進因子を調査し、地域に適応した多因子介入プログラムを開発した。2023 年度は大府市において、2024 年度には東浦町で社会実装版の多因子介入プログラムの Feasibility study を行った。
- ⑦ 脳由来エクソソーム解析による認知症の診断に資する研究（滝川）

認知症の無症状期、軽度認知障害（MCI）期、認知症期のステージに応じた神経細胞の代謝状態を知ることが、予防、診断、治療に必要である。神経細胞が分泌するエクソソーム（NDE）が血液中に存在し、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追跡することができる。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に関する研究（武田）

1. 若年におけるアミロイド陽性者の特徴：抗アミロイドβ抗体薬の使用には、アミロイド PET か脳脊髄液検査により Aβ 病理が存在することを確認する必要がある。アミロイド PET 検査は実施できる医療機関が限定されており、費用、侵襲性などの課題も多い。臨床症状や神経心理検査、頭部 MRI 等通常実施する検査の結果から脳内の Aβ 病理の有無を可能な限り推定することが重要である。本研究では、アミロイド PET を含む研究の 65 歳未満の対象者において、臨床症状や神経心理検査から脳内の Aβ 病理を予測することを目的とする。

2. 抗アミロイドβ抗体薬候補者におけるアミロイド陽性者の特徴：AD 治療薬である抗アミロイド抗体薬が使用できるようになった。対象は AD による MCI または軽度の認知症で、アミロイドβ病理が存在することを確認する必要がある。当センターにおいて AD による MCI または軽度の認知障害が疑われ、アミロイド PET を施行した者を対象として、脳内の Aβ 病理の有無を予測するための指標を明らかにする。

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）

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ことを目的として、以下の 2 課題に取り組む。

1. 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の開発

2. MCI または認知症の人と家族ペアを対象とした集団型心理社会的支援プログラムの開発

⑩ COVID19 パンデミックが認知症高齢者に与える影響（黒田）

本研究は、COVID-19 パンデミックの影響を受けた認知症・MCI 高齢者において、行動・心理症状や生活行動がどのように変化したかを明らかにすることを主眼とした。特に以下の 3 点を目的とする。

1. COVID-19 流行前後での BPSD の変化

2. BPSD の保護要因およびリスク要因の特定

3. ライフスタイルの変化や主観的健康感への影響を、日本とフィンランドのデータを用いて国際比較すること。

⑪ 認知症におけるバランス・歩行障害（藤田）

認知症では早期からバランス障害、歩行障害を呈するが、そのメカニズムや臨床的意義は明らかでない。本研究では静的（static）な姿勢制御に着目し、認知症に伴うバ

ランス障害について、認知症病型による障害パターンの差異および MCI から AD の進行による経時的変化を明らかにする。

⑬ 認知症治療介入効果モニタリングシステムの開発（中村）

認知症治療では、レカネマブ、ドナネマブのような抗アミロイド抗体薬が登場した。本研究では血液バイオマーカーや fMRI/MEG といった機能的バイオマーカーを用いて、低侵襲、かつ比較的短いスパンで介入効果のモニタリングができるシステムを開発する。

**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（RCT）の対象は、高齢者糖尿病診療ガイドラインのカテゴリ 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（70 歳から 85 歳）。主要アウトカムは、初回評価から 18 ヶ月時点までの認知機能のコンポジットスコアの変化である。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、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。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、介入プログラムの長期的な効果を検証した。

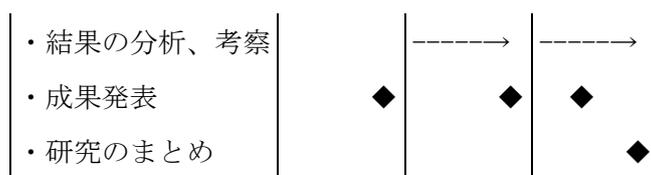
② 1 型糖尿病の認知障害の機序（森）

認知症を除外した 65 歳以上の T1DM, T2DM 各 37 例を追跡し、3 年後の認知機能と身体機能を評価し、フレイル・サルコペニアを診断した。3 年間の認知機能低下と血糖コントロール(HbA1c)、糖尿病合併症、フレイル・サルコペニア等、関連因子について、各糖尿病型で検討する。認知機能評価時に血液検体保存し、NDE の測定系が確立すれば、T1DM,T2DM の神経細胞由来エクソソーム NDE のインスリンシグナルを測定する。

認知機能は MMSE・MoCA-J で、フレイルは J-CHS の診断基準で評価した。サルコペニアは四肢骨格筋量低下（SMI）に加え、筋力低下(握力または膝伸展筋力)もしくは、身体機能低下（歩行速度、5 回椅子立ち上がり、SPPB,TUG のいずれが低下）のどちらかまたは両方を合併するものと定義した。ダイナペニアは SMI の低下がなく、握力もしくは膝伸展筋力の低下もしくは身体機能の低下とし定義した。

③ 認知症の新しい危険因子：心房細動、難聴、腸内細菌、歯周病の研究（佐治）

簡略図	2022年度	2023年度	2024年度
・対象患者組み入れ	----->		
・研究データ解析	----->	----->	



④ 頭部 MRI の拡散尖度画像によるレジリエンスのメカニズムの解明（松本）

1. 認知予備脳の高さと脳の組織構造の関連について：対象は J-MINT 研究に参加し、DKI を取得した 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・線維から取得する。認知予備能を表す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 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。

2. 教育歴の高い人の社会参加の高さと認知予備能に関連する脳領域との関連：対象は上記の被験者の中で教育歴の高い人とする。社会参加の高さを目的変数として、各脳領域の MK あるいは FA を説明変数、年齢、性別を調整した重回帰分析を行う。

⑤ 血液バイオマーカーを用いた脳内炎症動態が認知症病態に及ぼす影響（安野）

1. 脳内炎症を反映する血液バイオマーカーの同定： $[^{11}\text{C}]\text{DPA-713}$ 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を定量し、同時に末梢血の炎症マーカー（グリア活性化関連因子）の定量を行う。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た。皮質 $[^{11}\text{C}]\text{DPA-713-BP}_{\text{ND}}$ （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)、clusterin の血清中濃度を測定した。

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： $[^{11}\text{C}]\text{DPA-713}$ 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）と記憶力（WMS-R 論理記憶-I）の評価を行うことのできた 17 名において、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（A $\beta$ 42/40 比と p-tau 濃度）。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マイ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解析を行った。

3. 脳内炎症を反映する可能性がある末梢血の炎症マーカーの動態が認知症患者の縦断的な認知機能低下と関連：初診時とその 1 年後の時点で、末梢血炎症マーカーの測定と全般的認知機能（ADAS）の評価を行うことのできた 21 名の AD 患者において年間変化率（%）を評価した。認知機能の年間変化率を目的変数、末梢血炎症マーカーの血清中濃度変化率を説明変数としたステップワイズ重回帰分析による解析を行った。

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 年目】1. リアルワールドでの多因子介入の促進因子と阻害因子の調査：大府市の

健康長寿塾の参加者、プログラム提供者である保健師、行政職、また J-MINT 参加者を対象に、認知症予防活動についての実態調査やニーズ調査を行った。また、先行研究からも課題を抽出した。

2. 大府市での社会実装プログラムの開発：大府市での社会実装プログラムの開発：大府市の長寿塾大府市の担当者と面談を重ね、J-MINT 型プログラムと大府市の従来の健康塾プログラムを取り込んだプログラムを作成した（アダプテーション：12 カ月間の認知症予防強化コース）。

【2 年目】大府市での社会実装版プログラム(プロトタイプ)の実現可能性を検証：インストラクター1 名が 40 名の参加者を対象に、運動指導、グループワークの提供を行った。安全管理責任者 1 名を配置し、参加者の健康管理、緊急時対応を行った。前半 6 カ月は NCGG が雇用する保健師が担当し、後半 6 カ月半年後から大府市の保健師さんが担当した。補助員 1-2 名が、グループワークのファシリテーター、転倒ハイリスク者の補助を行った。

【3 年目】東浦町の事業として多因子介入による認知症予防活動を試行：インストラクターの人材育成では、高齢者の生理、老年症候群、MCI、多因子介入などの基本的な知識（17 項目）を座学で学んでいただいた。また、グループワークの進め方についても学習した。J-MINT 研究でインストラクターを担当したコネミススポーツクラブの指導者に、エアロビクスなどの運動指導の要点を指導して頂いた。

参加者の募集では、東浦町の特定健診のデータから高血圧・高血糖を有する人を抽出し、説明会のチラシを配布して参加者を募集した。

6 カ月の多因子介入プログラムを、自治体職員と一緒に提供した。また、評価を自治体職員とともにに行った。6 カ月プログラムの修了者に自主グループとしての継続教室を推奨した。

#### ⑦ 脳由来エクソソーム解析による認知症の診断に資する研究（滝川）

文献情報から血漿中に含まれる NDE 量は微量であることから、比較的多量（5 ml 程度）の血漿 EV 分画の濃縮が必要される。アルブミンや IgG のような高濃度に含まれる血漿蛋白が NDE 中の A $\beta$  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高いことから、可能な限り除去することが望ましいと考えられる。2023 年度はこれらの EV 濃縮条件を満たす方法として、市販の 2 種類の特殊な高分子ポリマー

（ExoQuick と Exo-prep）について検討し、ExoQuick が Exo-prep より血漿 EV の回収率および血漿蛋白の除去能において、いずれも優れていることを報告した（2023 年度同分担研究報告）。

2024 年度は、阪大工藤らにより見いだされた NDE 表面に特異的発現している膜蛋白 APLP1 および米国メイヨークリニックフロリダの池津教授らが 2023 年に同定した NDE 特異的表面膜蛋白質 ATP1a3（ATP 輸送分子のサブタイプ）（文献：ATP1A3 as a target for isolating neuron-specific extracellular vesicles from human brain and

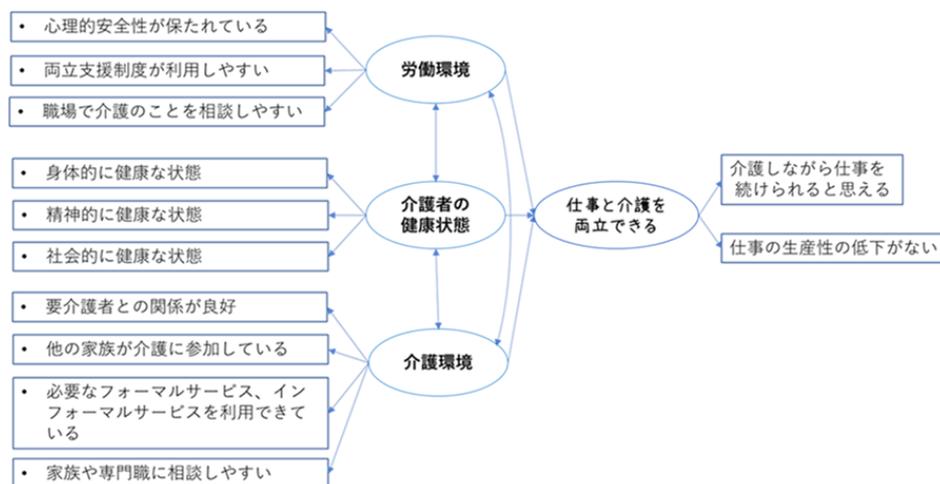
biofluids. Ikezu T. et al., Sci Adv. 2023 Sep 15;9(37): eadi3647. ) に対する特異的抗体固定化磁気ビーズと ExoQuick を濃縮血漿 EV とを反応させた後、磁気捕集による NDE の分離を検討した。NDE 濃縮分離の評価基準は EV マーカー CD81、CD9、CD63、APLP1 および ATP1a3 の濃縮とし、その分離の定量的評価は WB と WES 解析（2022 年度分担報告に詳述）により実施した。

⑧ 認知症ケアレジストリの利活用に関する研究に関する研究（武田）

1. 若年におけるアミロイド陽性者の特徴：認知障害を訴えもの忘れ外来等を受診し、MULNIAD、SAT、BATON 研究に協力いただいた 65 歳未満で、臨床症状、神経心理検査、アミロイド PET のデータがある者のデータを解析した。
2. 抗アミロイドβ抗体薬候補者におけるアミロイド陽性者の特徴：当センターもの忘れ外来等を受診し、アルツハイマー病による MCI または軽度の認知症が疑われ、レカネマブあるいはドナネマブの適応となる MMSE が 20 点以上、CDR が 0.5 または 1 に該当し、頭部 MRI において禁忌要件を有さず、アミロイド PET を実施した者のうち、神経心理検査結果が利用可能な者を対象とした。

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）

1. 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の開発：2022 年度～2023 年度は「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」を行った。当院に通院する患者の家族のうち、就労介護者 100 名を対象にニーズ調査（自記式アンケート）を行った。仕事と介護の両立支援には、介護者の身体的、精神的健康、職場環境、介護者の介護環境が影響すると仮説モデルを立て（図 1）、共分散構造分析を実施した。



2024 年度に「ワーキングケアラー支援基盤の構築：早期介入評価ツールとデータベース開発」として、就労介護者に対して支援基盤の構築に必要な早期介入評価ツールの試作化に向けて基盤構築を進めた。インターネット上で参加者を募り Web 上でワーキングケアラーの Well-being、労働生産性に関する評価、ワーキングケアラーの実

態・特性、ワーキングケアラーの状態、要介護者の状態、介護に対する思いや考え、介護と仕事の両立と実態を調査する予定である。

2. MCI または認知症の人と家族ペアを対象とした集団型心理社会的支援プログラムの開発：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 RCT による効果検証を行う。

本プログラムは、音楽とお笑いを通じ、回想法、ストレスコーピング、レクリエーションアプローチの特性を有している。1クールは 120 分/回×6 回（3 か月間）で、5 ペア（認知症者 5 名・家族 5 名）の集団介入を行った。目標は 120 ペアである。研究対象者は、MCI・認知症の方は、軽度から中等度の認知症（MMSE15 点以上）と診断された 65 歳以上 90 歳以下の方で、在宅生活継続中の方とした。家族は本人と一緒に、毎回プログラム参加が可能、本研究の参加に同意した者とした。データは、聞き取り調査、自記式アンケートで収集した。主要評価項目は、家族の抑うつ状態（介入開始時（0w [説明会]）と最終介入時（12w）の変化）とした。

## プログラム概要

1回=120分、隔週開催、3ヶ月完結型

Session	テーマ	ナビゲーター	合同セッション 80分	分離セッション40分	
				ご本人	ご家族
1	音楽を通じて生活上の悩みを手放そう	学生 or 事務補助員	1: 笑いの効果 2: 音投げエクササイズ 3: 懐メロと思い出語り	継続実施	1: 日々の困りごとを話してみよう 2: 関わり方の演習 3: 本人sessionを見学してみよう
2			1: 懐メロと思い出語り 2: 音投げエクササイズ 3: みんなで懐メロ演奏	継続実施	
3			1: みんなで懐メロ演奏 2: 音投げエクササイズ 3: 笑いヨガ	継続実施	
4	漫才を通じて生活上の悩みを手放そう	漫才師	1: 漫才鑑賞 2: 漫才シナリオワーク①	漫才師とワーク (体操・しりとり)	1: 日々の困りごとを話してみよう
5			1: 漫才シナリオワーク② 2: 漫才師とお話しよう!	漫才師とワーク (ゲーム・体操)	2: 本人sessionの見学結果と気づき
6			1: 漫才発表会準備 2: 漫才発表会 3: 漫才ワークの思い出語り	漫才師とワーク (体操・ゲーム・トーク)	3: ストレスとのつきあい方演習

### ⑩ COVID19 パンデミックが認知症高齢者に与える影響（黒田）

【2022年度】国立長寿医療研究センターのもの忘れ外来における初診患者のデータベースを活用した。対象は COVID-19 流行前（2018年10月～2019年12月）と流行後（2020年4月～2021年6月）に受診し、認知症または MCI と診断された者である。流行前後それぞれ 576 人のデータを傾向スコアマッチングにより抽出し、BPSD の有病率を Dementia Behavior Disturbance Scale (DBD) により評価した。有症率は、各項目について「ときどきある・よくある・常にある」と回答された場合と定義した。MMSE スコアにより軽度群（21-30 点）と中等度・重度群（11-20 点）に分類し、重症度別に分析した。主要な調整変数として、教育歴や経済状況などの社会経済的因子、

IADL や要介護認定の有無などの身体機能、MMSE および GDS などの認知・心理的指標を用いた。

【2023～2024 年度】J-MINT 研究に参加中の MCI 高齢者を対象に、COVID-19 に関する質問紙調査を実施した。WW-FINGER で開発された質問票を日本語に翻訳・修正し、登録時（2020 年 12 月～2021 年 4 月）と 1 年後のフォローアップ（2021 年 12 月～2022 年 4 月）で縦断的にデータを収集した。回収率はそれぞれ 77%および 72%。調査では、食習慣、運動、社会的接触、主観的健康感、睡眠、ICT の活用など多岐にわたる項目を含み、ライフスタイルの変化は「Positive」「Negative」「Stable」の 3 群に分類した。感染対策行動（他者との距離保持、外出制限など）を主要な説明変数とし、Negative Change との関連を二項ロジスティック回帰分析で評価した。比較分析として、同様の質問票をフィンランドの研究者にも用いてもらい、国際比較を実施した。

⑪ アルツハイマー型認知症におけるバランス・歩行障害（藤田）

認知機能健常、AD、レビー小体型認知症（DLB）、血管性認知症（VaD）における重心動揺のパラメータの差異を解析する。またバランス障害の視点から各疾患のスクリーニングが可能であるか検証する。さらに軽度認知障害（MCI）、から AD に進行する例で、バランス障害の経時的変化を明らかにする。

【2023 年度】当院もの忘れセンターを受診した方の重心動揺データを解析し、認知症病型ごとの差異について検討した。解析対象者は臨床診断による AD（N=1206）、DLB（N=111）、VaD（N=49）のものとし、開眼および閉眼における重心動揺のパラメータ（計 40 パラメータ）について認知機能正常（CN, N=423）と比較した。

【2024 年度】重心動揺のパラメータに基づく認知症のタイプ分類の性能を評価した。解析対象集団は前年度論文化したものと同一とし、ロジスティック回帰分析によって 3 つの分類モデル（AD vs. DLB, AD vs. VaD, and DLB vs. VaD）について ROC-AUC, Sensitivity, Specificity, Accuracy を算出した。

⑫ 認知症治療介入効果モニタリングシステムの開発（中村）

対象者：病院外来等でレカネマブの使用が検討された MCI～早期 AD でレカネマブ治療群と非薬物治療群（脳活リハ）群に分ける。血液バイオマーカー測定（必須）と、MEG や fMRI（オプション）は、登録時、治療ワンクール終了後（レカネマブの場合 1.5 年後）、及びそれらの中間±3 ヶ月の 3 ポイントで行う。

主要評価項目：認知機能検査スコア（MMSE、CDR（SOB））と血液バイオマーカー値や脳の機能的指標縦断的变化を解析する。副次的評価項目として、レカネマブ治療群（血液バイオマーカーがレカネマブ治療対象者をスクリーニングする性能の検討、レカネマブ投与後の副反応（ARIA）と関連した血液バイオマーカーや脳の機能的指標の探索、レカネマブ投与後の血液バイオマーカーや脳の機能的指標の変化）、非薬物治療群（非薬物多因子治療による即時的な脳機能指標の変化、認知機能検査スコア（MoCA-J）、日常生活動作（Lawton Index）指標縦断的变化）、自然経過群（認知機能検査スコア）

ア (MMSE、CDR (SOB))、日常生活動作 (Lawton Index)、血液検査値および脳の機能的指標縦断的变化の解析) である。

(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 (杉本・野間)  
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った。
- ② 1 型糖尿病の認知障害の機序 (森)  
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遵守する。患者のプライバシー保護に関しては「個人情報保護に関する法律」に従い厳重に取り扱った。
- ③ 認知症の新しい危険因子：心房細動、難聴、腸内細菌、歯周病の研究 (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レジリエンス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」を遵守する。国立長寿医療研究センターの倫理・利益相反委員会の審査を受け、承認を受けた (No,1288)。
- ⑤ 血液バイオマーカーを用いた脳内炎症動態が認知症病態に及ぼす影響 (安野)  
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)  
NCGG の倫理・利益相反委員会で承認を得た (No.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した。
- ⑦ 脳由来エクソソーム解析による認知症の診断に資する研究 (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。
- ⑦ 認知症ケアレジストリの利活用に関する研究に関する研究 (武田)  
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・倫理委員会の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うえで、外部記憶装置に保存し、各研究の主任研究

者および分担研究者が、鍵のかかる保管庫にて一括管理した。

- ⑩ COVID19 パンデミックが認知症高齢者に与える影響（黒田）  
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（2022年度：承認番号 1566、2023年度：承認番号 1468）。
- ⑪ アルツハイマー型認知症におけるバランス・歩行障害（藤田）  
ヘルシンキ宣言及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の倫理規範に則り計画され、NCGGの倫理・利益相反委員会の承認を得て実施した。
- ⑫ 認知症治療介入効果モニタリングシステムの開発（中村）  
世界医師会「ヘルシンキ宣言」及び「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計画され、当該研究施設の倫理・利益相反委員会の承認の下に行われる。

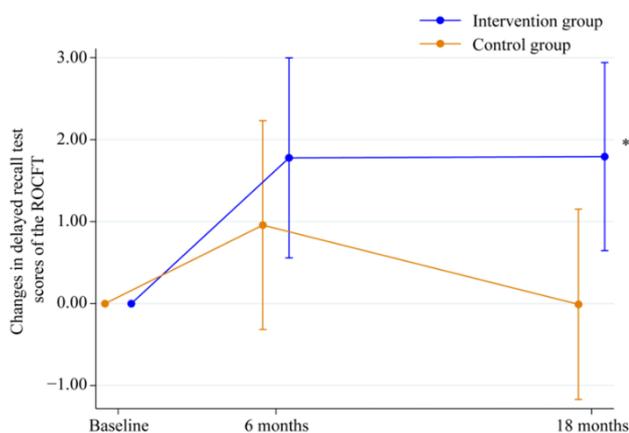
### C. 研究結果

- 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）  
表 1 に 136 名のベースライン時の対象者特性を示す。介入群と対照群でベースライン時の対象者特性に、統計学的有意差のある項目はなかった。

表 1	介入群 (n = 71)	対照群 (n = 65)
年齢	77.0 (4.0)	76.9 (4.3)
男性	43 (60.6%)	37 (56.9%)
教育年数	11.5 (2.3)	11.4 (2.5)
Barthel Index	99.4 (2.0)	99.5 (1.9)
HbA1c	7.4 (0.9)	7.4 (0.8)
APOE ε 4 (n = 130)	20 (29.4%)	14 (22.6%)
Composite score (mean Z score)	0.03 (0.60)	-0.02 (0.58)

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

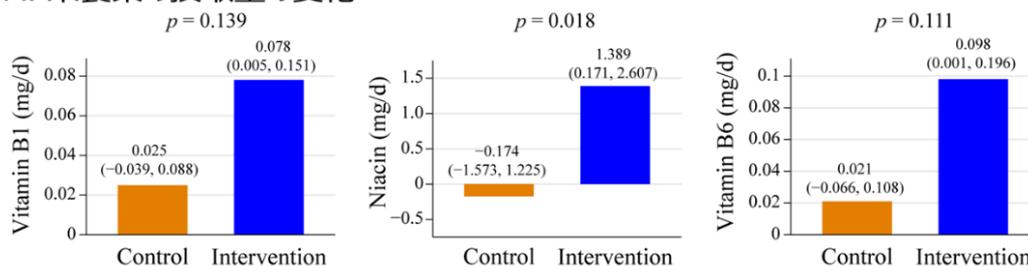
平均値の群間差：0.066 [95% CI = -0.089 to 0.222]; p = 0.400)。しかし、各認知機能をアウトカムとした MMRM においては、介入群において ROCFT の即時再生（ベースラインから 18 カ月後の変化：1.627 [95% CI = 0.97 to 2.956]) および遅延再生（ベ-



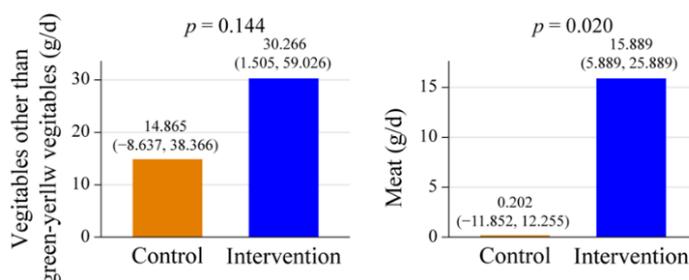
スラインから 18 ヶ月後の変化：1.793 [95% CI = 0.645 to 2.941]) が有意に改善し、また遅延再生課題においては統計学的有意な群間差を認めた (調整済み平均値の群間差：1.803 [95% CI = 0.169 to 3.436];  $p = 0.031$ ) (図 1)。

副次アウトカムに関する解析においては、18 ヶ月後、食品群摂取量・栄養素摂取量について、介入群ではビタミン B1、ナイアシン、ビタミン B6 などの栄養素および緑黄色野菜以外の野菜と肉類の摂取が増加していた (図 2)。また、これらの栄養摂取の増加は、認知機能の改善、特に記憶機能の変化と正の相関が認められた。

### A. 栄養素の摂取量の変化



### B. 食品群の摂取量の変化



なお、これらの成果は、*Journal of Prevention Alzheimer's disease* に掲載された (Sugimoto T, et al. *J Prev Alzheimers Dis.* 2024;11(6):1604-1614.)。

2023 年度～2024 年度は、国立長寿医療研究センターでリクルートされた対象者のフォローアップ調査を行い、持続血糖モニタリング、認知機能検査の継続的な評価を行った。国立長寿医療研究センターでは、2019 年 3 月から 2020 年 5 月までに 171 名をスクリーニングし、55 名を登録・割付した。割付直後に辞退した者 ( $n = 6$ )、非 2 型糖尿病 ( $n = 2$ )、および 6 ヶ月以降の評価に一度も参加しなかった者 ( $n = 5$ ) を除外し、介入群 22 名、対照群 20 名を解析対象とした。

結果、介入群では、30 か月および 40 か月のフォローアップ時点において認知機能のコンジットスコアの改善が認められたが、介入群と対照群の間に有意な群間差は認められなかった (Z スコアの差 = 0.19、95%信頼区間 = -0.14～0.52、 $P = 0.249$ )

(図 3A)。

神経心理検査別の解析では、30 か月および 42 か月のフォローアップ時点において、介入群では TMT Part A、TMT Part B、ならびに DSST における改善が認められた。42 か月時点においては、TMT Part A の変化量において有意な群間差が認められた (差 = -17.96、95%信頼区間 = -28.70~-7.19、 $P = 0.002$ 、図 3B、表 2)。また、TMT Part B についても有意な群間差が認められた (差 = -26.18、95%信頼区間 = -50.50~-1.91、 $P = 0.036$ 、図 3C)

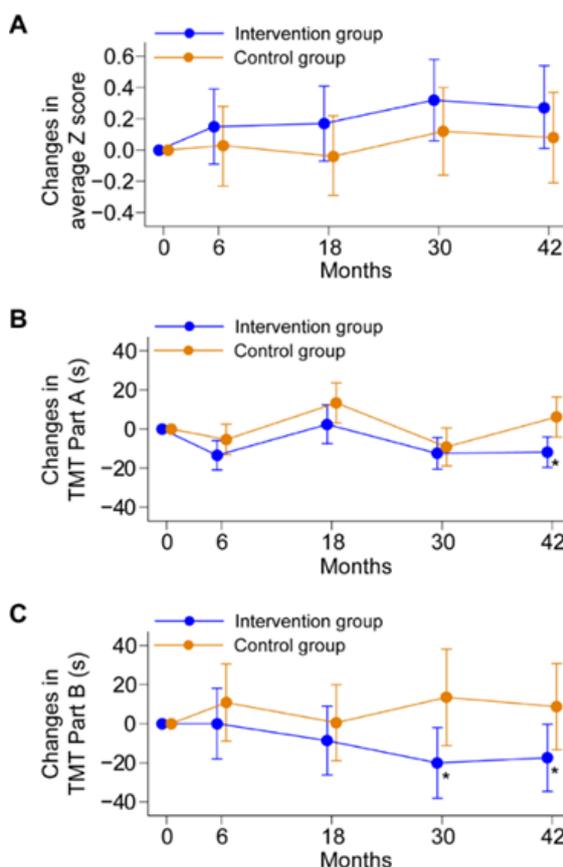
## ② 1 型糖尿病の認知障害の機序 (森)

### 1. T1DM, T2DM の認知機能の縦断変化について : T1DM28 例、T2DM29 例

を 3 年間観察した。T1DM では 4 例死亡(10.8%)、4 例(10.8%)の新たな認知症を認め、T2DM と有意差はなかった。年齢、性別、発症年齢、罹病期間で両群間に有意差はなかった。全般的認知機能は MMSE、MoCA-J の成績で、両群とも有意な低下を認めなかった。T1DM では MMSE、MoCA-J の遅延再生、WMS-R の論理的記憶 I、WAIS の数唱で有意な低下を認めた。一方、T2DM では有意な変化は認めなかった。

### 2. T1DM, T2DM の認知機能低下の関連因子 : T1DM の認知機能の低下の予測因子を明らかにするため、3 年間で MoCA-J が 2 点以上低下した群 (低下群) と非低下群と観察開始時の患者特性を比較した。年齢には差を認めなかったが、低下群の糖尿病発症年齢が低く ( $38.9 \pm 12.2$ 歳 : $51.8 \pm 15.5$ 歳 : $p=0.04$ )、罹病期間が長期であった ( $32.0 \pm 13.1$ 年 : $20.0 \pm 12.9$ 年 : $p=0.03$ )。さらに、MoCA-J の変化量は罹病期間と負の相関を認めた ( $r=-0.39$ 、 $p=0.039$ )。観察開始時の認知機能、HbA1c、eGFR、脂質プロファイルとは相関を認めなかった。T1DM の罹患が認知症に至らなくとも、個々の患者における認知機能の経年変化に影響していることが示された。

### 3. 3 年後の認知機能と身体機能 (フレイル、サルコペニア・ダイナペニア) : T1DM では(フレイル : プレフレイル : ロバスト=3 : 11 : 11 例、T2DM では 5 : 17 : 5 例であり、T1DM では T2DM に比し有意にフレイル・プレフレイルが少なかった ( $p=0.047$ )。サルコペニア、ダイナペニアに関しては、SMI 値、SMI 低下の割合ともに、T1DM, T2DM で有意差を認めなかった。身体機能 (握力、歩行速度、5 回椅子立



ち上がり TUG、片足立位) も両群で有意差を認めなかった。T1Dm, T2DM で、50% 以上で膝伸展筋力の低下を認めたが両群間に有意差を認めなかった。

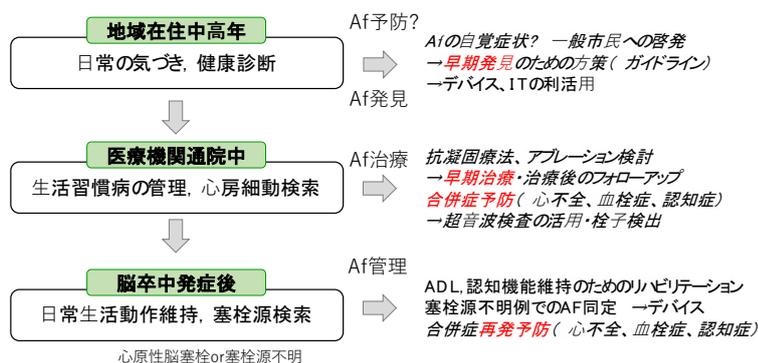
4. 認知機能とフレイル・サルコペニア・身体機能の関連：T1DM では MoCA-J の総得点はフレイル・プレフレイル群がロバスト群に比し低値(p=0.04)、握力低下群で低値 (p=0.014)、歩行速度低下群で有意に低値であった(p=0.008)。一方、サルコペニアと非サルコペニアの比較では MoCA-J は両群で有意差はなかつた。MoCA-J と各因子の相関を検討したところ、握力( $\beta$  0.46, p=0.02)、歩行速度 ( $\beta$  0.52, p=0.008)、椅子 5 回立ち上がり ( $\beta$  -0.55, p=0.005), TUG ( $\beta$  -4.64, p=0.02) と有意に相関した。T1DM では、握力低下と歩行速度をはじめとした身体機能低下群で全般的認知機能が低い。しかし、骨格筋の低下と認知機能との関連は認めなかった。一方、T2DM では MoCA-J はフレイル・プレフレイル群で低値の傾向であったが、統計学的有意差は認めなかった。握力は T1DM と同様に低下群で有意に MoCA-J は低値であった (p=0.016)。サルコペニア群で MoCA-J は低値であったが、統計学的有意差はなかつた。

5. 頭部 MRI・血液バイオマーカー：NDE 測定に関しては、共同研究者（滝川）が測定系の確立に取り組んでいる。全例で検体保存を行い頭部 MRI を実施した。

③ 認知症の新しい危険因子：心房細動、難聴、腸内細菌、歯周病の研究（佐治）

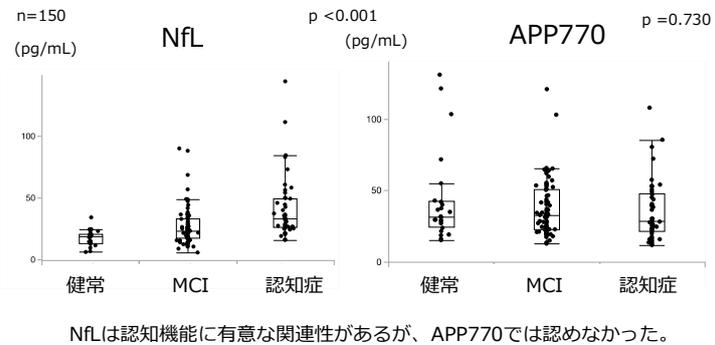
1. 心房細動: 226 例を解析対象とした（平均年齢は中央値 75 歳、66% が女性）。凝固薬の内訳からワルファリン群と DOACs 群で患者背景を比較した。ワルファリン群では、DOACs 群より慢性腎臓病の有病率が高く、PWV が高値傾向であったが、認知機能に有意差は認めなかった。これまでに得られた知見をもとに、認知症予防の視点から心房細動マネージメントを提案した（図）。

認知症予防のための心房細動マネージメント



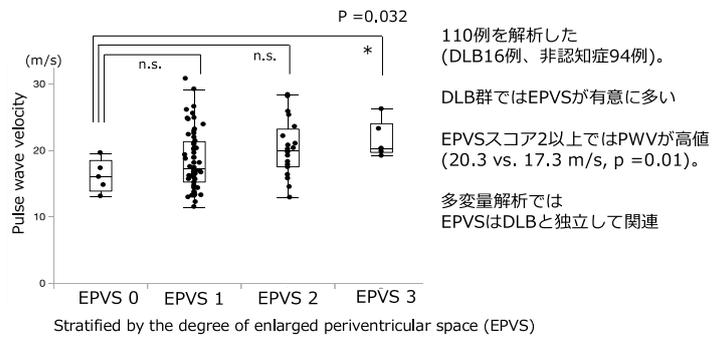
2. 腸内細菌：レビー小体型認知症 (DLB) を中心に患者登録を実施した。口腔疾患研究部と協力して、もの忘れ外来患者における歯科検診・口腔内細菌の調査研究を開始した。新規のバイオマーカーとして、ニューロフィラメント L (NfL) や APP770 (脳血管内皮細胞に特異的なアミロイドβ前駆体タンパク質) を測定した (図 3)。

図 3. 認知機能と血液バイオマーカー



DLB に関する解析では、脳小血管病の 1 つである血管周囲腔拡大は、脈波と有意に関連した (図 4)。以上の研究成果をまとめ、認知症との関連を概説した書籍を 2 冊発刊した。

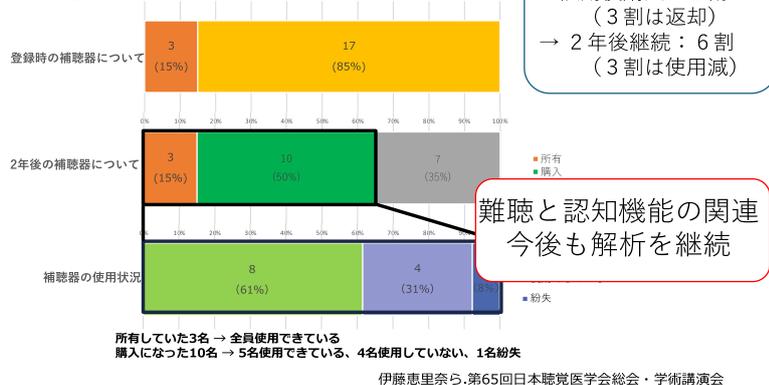
図 4. レビー小体型認知症における血管周囲腔拡大の意義：腸内細菌サブ研究



Saji N, et al. Sci Rep. 2024 Jun 17;14(1):13911.

3. 難聴：患者登録を終了し、脳小血管病など MRI の画像変化、聴力と認知機能との関連を解析した。補聴器と嗅覚に関する論文が 2 編採択された。また、複数の関連学会による共同研究事業 (TEAMS 事業) において、難聴に関する事業を推進した。Escargot 研究では、補聴器装用を新たに開始した 20 名を経過観察し、補聴器装用の経過について実態調査した。2 年後の補聴器使用状況としては、以前から所有していた 3 名はそのまま所有、貸出した 17 名のうち 10 名が新規購入、7 名が貸出機を返却した。病院から補聴器を貸し出ししても新規購入につながったのは約 6 割であった。また、補聴器を購入した 10 名のうち

結果①補聴器装用、貸出後の実態



5名が日常的に使用できるようになり、4名が使用できず、1名が補聴器を紛失していた。

4. 歯周病：もの忘れ外来患者を対象に神経心理検査や脳MRI等を実施し、歯科受診歴や歯磨きの状況、残存歯数、歯周病との関連を解析した。認知症群では歯周病が重度であり、定期的な歯科通院や残存歯数が少なかった。視空間/実行系と注意の障害（OR：2.11）、単語再生・再認や口頭命令への従命の障害（OR：2.80）は中等度以上の歯周病と独立して関連した。文献レビューも実施し、歯周病対策パンフレットを作成してホームページで公開した（図11）。

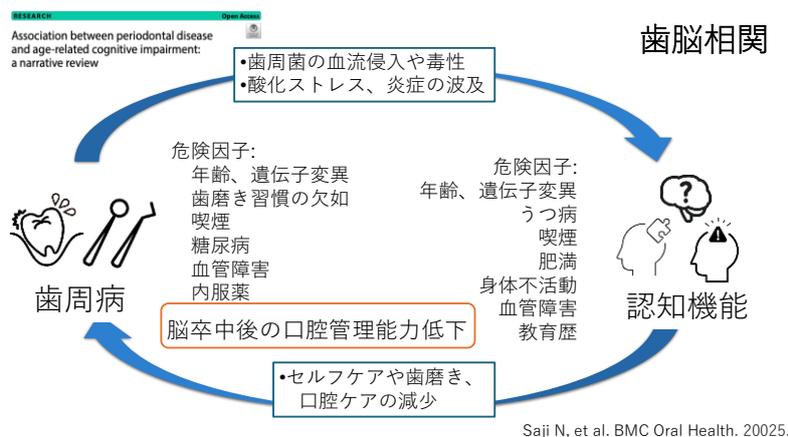


図 11. 歯周病と認知機能との相互関連

④ 頭部MRIの拡散尖度画像によるレジリエンスのメカニズムの解明（松本）

**2022年度の結果：**画像解析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計測した。検者内信頼性は解析者1名が2回、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。4つの脳領域からMKを抽出し、級内相関係数を調べたところ、検者内・検者間信頼性の級内相関係数はすべて0.9以上であった。

画像解析結果の妥当性を検討するために、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。J-MINT研究のMCI被験者45名において、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。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

関連領域	
先行研究 <small>Chu et al., 2022, Fan et al., 2022</small>	本解析
対象：MCI・AD高齢者	対象：MCI高齢者
前頭葉	上前頭回 中前頭回 中心前回
頭頂葉 楔前部	中心後回 上頭頂葉 角回
側頭葉	中側頭回
後頭葉	下後頭回
海馬	

いほど、MMSE は高いことが示された。DKI を用いて MMSE と関連する脳領域を調べた先行研究と本解析の結果を比較すると、関連する脳領域は矛盾しない結果であった（表）。

## 2023 年度の結

果：対象は上記  
の課題の被験者  
の中から認知機  
能検査を用いて  
認知機能正常高  
齢者(MMSE 28  
点以上かつ

MoCA-J 26 点以  
上) 18 名(年齢：  
71.4±4.2、教育  
年数：13.5±

1.9) である。自  
己申告による左  
利きと脳画像解  
析に適さない者  
を除外し、16 名  
を用いた。計解  
析は、目的変数  
に各脳領域の

MK、説明変数  
に教育歴、調整  
変数に年齢、性  
別を入れ、重回  
帰分析を行っ  
た。結果、左右

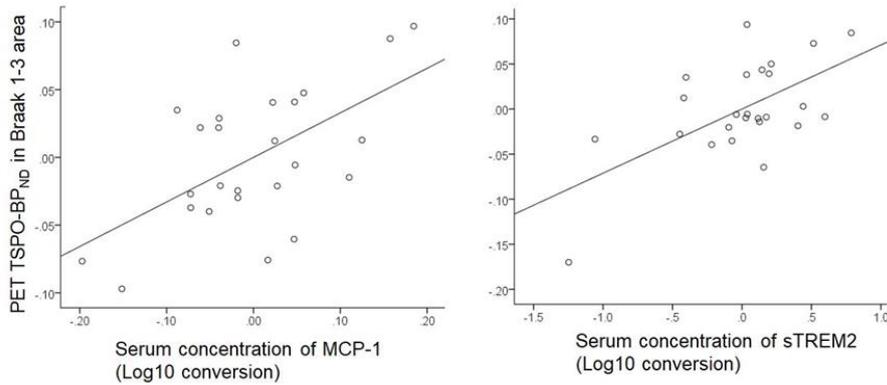
MK Parameters Brain Regions	Left Side		Right Side	
	coefficient	95% CI	coefficient	95% CI
Superior frontal gyrus	0.003	-0.008 to 0.013	0.004	-0.007 to 0.015
Middle frontal gyrus	0.009	-0.002 to 0.019	0.002	-0.009 to 0.014
Inferior frontal gyrus	0.007	-0.004 to 0.017	-0.001	-0.012 to 0.011
Cingulate gyrus	0.003	-0.006 to 0.013	0.005	-0.005 to 0.014
Lateral frontal-orbital gyrus	0.003	-0.010 to 0.015	-0.000	-0.015 to 0.015
Middle frontal-orbital gyrus	0.001	-0.019 to 0.022	-0.007	-0.028 to 0.013
Gyrus rectus	-0.007	-0.023 to 0.009	-0.002	-0.020 to 0.015
<b>Precentral gyrus</b>	<b>0.017</b>	<b>0.010 to 0.023*</b>	0.010	-0.004 to 0.023
<b>Postcentral gyrus</b>	<b>0.015</b>	<b>0.005 to 0.025*</b>	0.007	-0.003 to 0.018
<b>Superior parietal lobe</b>	<b>0.012</b>	<b>0.002 to 0.022*</b>	<b>0.013</b>	<b>0.007 to 0.019*</b>
<b>Angular gyrus</b>	<b>0.009</b>	<b>0.001 to 0.017*</b>	<b>0.013</b>	<b>0.004 to 0.021*</b>
<b>Supramarginal gyrus</b>	<b>0.010</b>	<b>0.003 to 0.017*</b>	0.010	-0.003 to 0.024
<b>Precuneus</b>	<b>0.013</b>	<b>0.001 to 0.024*</b>	<b>0.011</b>	<b>0.003 to 0.020*</b>
Cuneus	0.003	-0.008 to 0.013	0.008	-0.001 to 0.016
Superior temporal gyrus	0.005	-0.008 to 0.017	-0.001	-0.011 to 0.010
Middle temporal gyrus	0.004	-0.003 to 0.011	0.006	-0.003 to 0.015
Inferior temporal gyrus	0.009	-0.003 to 0.022	0.007	-0.007 to 0.021
Fusiform gyrus	0.008	-0.003 to 0.019	0.002	-0.009 to 0.014
Hippocampus	0.003	-0.009 to 0.014	0.006	-0.010 to 0.021
Entorhinal area	-0.009	-0.035 to 0.017	-0.004	-0.022 to 0.014
Parahippocampal gyrus	0.005	-0.012 to 0.023	0.009	-0.002 to 0.021
<b>Superior occipital gyrus</b>	<b>0.011</b>	<b>-0.000 to 0.022</b>	<b>0.018</b>	<b>0.012 to 0.024*</b>
Middle occipital gyrus	0.004	-0.003 to 0.011	0.007	-0.003 to 0.017
Inferior occipital gyrus	0.003	-0.009 to 0.014	0.006	-0.010 to 0.021
Lingual gyrus	0.005	-0.007 to 0.017	0.006	-0.007 to 0.019
Insula	-0.003	-0.017 to 0.011	-0.001	-0.012 to 0.010
Thalamus	0.005	-0.006 to 0.015	0.001	-0.013 to 0.016
Amygdala	-0.002	-0.024 to 0.020	0.002	-0.013 to 0.017
Caudate nucleus	0.007	-0.010 to 0.025	-0.005	-0.028 to 0.018
Globus pallidus	-0.029	-0.070 to 0.012	-0.020	-0.059 to 0.019
Putamen	-0.010	-0.043 to 0.022	-0.010	-0.047 to 0.026
Red nucleus	-0.008	-0.042 to 0.026	0.008	-0.026 to 0.042
Substantia nigra	-0.010	-0.055 to 0.035	-0.033	-0.086 to 0.020
Pons	0.006	-0.009 to 0.020	0.005	-0.009 to 0.018

上頭頂葉、左右角回などの MK と教育年数に正の相関がみられた ( $p<0.05$ ) (表 2)。本解析において、認知予備能を表す指標である教育歴が高いほど上頭頂葉、角回などの複数の領域において組織構造が複雑であることが示された。

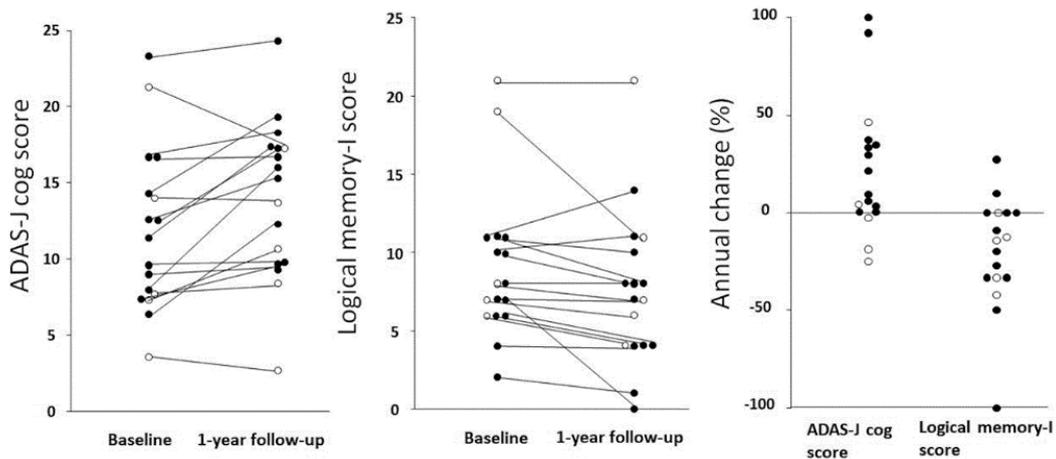
### ⑤ 血液バイオマーカーを用いた脳内炎症動態が認知症病態に及ぼす影響 (安野)

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、血清中 MCP-1 および sTREM2 の血清中濃度は、皮質 DPA-713-BP<sub>ND</sub> 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<sup>2</sup> は 0.04 であり、このモデルが皮質 DPA-713-BP<sub>ND</sub> の変動の 40%説明しえると考えられた。本結果は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と思われた。



2. 認知症病態評価および MRI 脳画像検査による縦断的な評価：ADAS-J-cog 得点および論理記憶 I (LM-1) についての 1 年間の年間変化率は、 $22.3 \pm 34.0\%$ 、 $19.9 \pm 28.9\%$ であった。



認知機能と記憶の年間変化率を予測し得る因子を決定するために、変数減少法ステップワイズ重回帰分析を実施した（従属変数を ADAS-J-cog 得点および LM-1 得点の年間変化率、独立変数は年齢、性別、教育年数、APOE4 の有無、髄液中の Aβ<sub>42/40</sub> 比および p タウ濃度、そして皮質 DPA-713-BP<sub>ND</sub>）。

従属変数：ADAS-J-cog 得点の年間変化率 (\*p<0.05)

Step	t	β	P	F	df	p	Adjusted R <sup>2</sup>
Full Model				2.21	7, 9	0.13	0.35
Age	0.99	0.31	0.35				

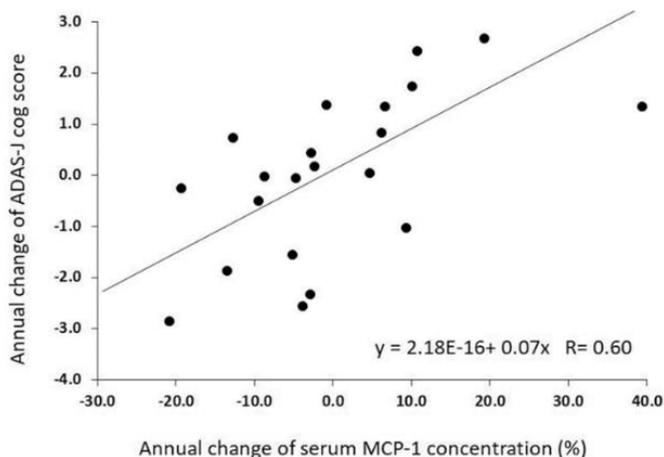
Sex	2.20	0.67	0.06				
Education	1.63	0.65	0.14				
ApoE4 positivity	1.55	0.39	0.16				
CSF A $\beta$ 42/40 ratio	0.52	0.18	0.61				
CSF p-tau	-1.81	-0.50	0.10				
<sup>11</sup> C-DPA713-BP <sub>ND</sub>	1.77	0.43	0.11				
<b>Final model</b>				<b>6.66</b>	<b>1, 15</b>	<b>0.02*</b>	<b>0.26</b>
<b><sup>11</sup>C-DPA713-BP<sub>ND</sub></b>	<b>2.58</b>	<b>0.55</b>	<b>0.02*</b>				

従属変数 : LM-1 得点の年間変化率 (\*p<0.05)

Step	t	$\beta$	P	F	df	p	Adjusted R <sup>2</sup>
Full Model				2.05	7, 9	0.16	0.32
Age	-2.08	-0.67	0.07				
Sex	-1.33	-0.41	0.22				
Education	-1.74	-0.71	0.12				
ApoE4 positivity	-0.54	-0.14	0.61				
CSF A $\beta$ 42/40 ratio	-1.32	-0.46	0.22				
CSF p-tau	0.68	0.19	0.51				
<sup>11</sup> C-DPA713-BP <sub>ND</sub>	-2.35	-0.58	0.04				
<b>Final model</b>				<b>9.09</b>	<b>1, 15</b>	<b>0.009*</b>	<b>0.34</b>
<b><sup>11</sup>C-DPA713-BP<sub>ND</sub></b>	<b>-3.02</b>	<b>-0.61</b>	<b>0.009*</b>				

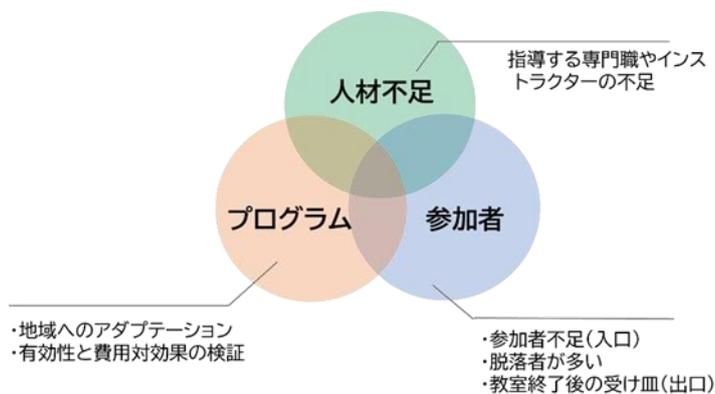
ADAS-J-cog 得点および LM-1 得点の年間変化率の最終予測モデルにおいて、皮質 DPA-713-BP<sub>ND</sub>のみが有意であった。他の因子は最終モデルから除外された。このこと  
はある時点での皮質 DPA-713-BP<sub>ND</sub>が、その後の全般的認知機能や記憶力の変化に対して強い影響を有することを示している。

3. 認知症患者の末梢血炎症マーカー濃度変化と認知機能低下の関連性評価：認知機能の年間変化量を予測し得る因子を決定するために、変数減少法ステップワイズ重回帰分析を実施した（従属変数は ADAS-J-cog 得点の年間変化量、独立変数は年齢、性別、APOE4 の有無、抗認知症薬の使用開始の有無、初診時の ADAS-J-cog 得点、髄液中の Aβ42/40 比と p タウ濃度、血清中 MCP-1 および sTREM2 の血清中濃度および年間変化率）。結果、血清中 sTREM2 を含む有意な最終モデルは得られなかったが、血清中 MCP-1 の年間変化率と抗認知症薬の開始が最終モデルに残り、血清中 MCP-1 の年間変化率が ADAS-J-cog 得点の年間変化量と有意な正の関係性を示した。図は血清中 MCP-1 の年間変化率（横軸）と ADAS-J-cog 得点の年間変化量（縦軸）の関係を示した。



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年目】1. リアルワールドでの多因子介入の促進因子と阻害因子：以下の課題が明らかになった。①MCI の人を指導できる人材の不足、②プログラムの課題（認知症予防が可能なエビデンスのあるプログラムがない、資材の不足、評価がされていない、③参加者の課題（参加者不足、脱落、継続性がない）ことが主要な課題であった。他には、データマネジメント、実証研究後の社会実装フェーズのビジネスモデルの開発が必要であることが明らかとなった。



2. 大府市での社会実装プログラムの開発：大府市の担当者と一緒に、J-MINT 研究の必須要素を組み込んだプログラムを開発した（認知症予防強化コース）。

【2年目】大府市での社会実装版プログラム(プロトタイプ)の実現可能性を検証：R5年度は大府市の2か所の公民館（東山校、吉田校）で実現可能性を検証した。20名を定員として募集したが、100名を超える参加希望者があった。大府市では「来る人は拒まない」との方針であり95名の評価を行い80名の登録を行った。12カ月まで継続したものは73名（継続率91.3%）。全対象者の初回～最終までの推移を表に示す。認知機能：MoCA-Jの成績は、初回の22.8点から23.1点に上昇。また、健常範囲の方が25.0%から27.9%まで増加したほか、MCI相当の方は初回の75.0%から67.6%まで減少した。

身体機能：握力は男性では36.3kgから33.7kgに、女性は22.1kgから21.4kgに減少した。歩行速度に明らかな低下は認めなかった。フレイルについては、プレフレイルとフレイルの方を合算すると初回、6カ月、12カ月の推移において44名、42名、40名とやや減少する傾向がみられた。

栄養状態：食品の摂取状況は、初回評価では魚介類（48.5%）、海藻類（36.8%）、いも類（23.5%）、ナッツ類（26.5%）が50%を下回っていたが、最終評価において魚介類（55.9%）、海藻類（51.5%）に改善した。全体的に摂取が不足している食品群の品数が減少した。

	初回	6か月	12か月
MoCA-J	22.8 ± 3.1	—	23.1 ± 3.5
正常範囲(>25点)	17 (25.0%)	—	19 (27.9%)
MCI相当(17~25点)	51 (75.0%)	—	46 (67.6%)
認知症疑い(<17点)	0 (0%)	—	3 (4.4%)
BMI	22.4 ± 2.8	—	22.4 ± 2.8
握力:男性, n=16	36.3 ± 5.4	—	33.7 ± 5.1
握力:女性, n=52	22.1 ± 4.2	—	21.4 ± 3.9
握力低下 (男性<28kg、女性<18kg)	6 (8.8%)	—	11 (16.2%)
歩行速度	1.4 ± 0.2	—	1.3 ± 0.2
歩行速度低下(<1.0m/s)	4 (5.9%)	—	4 (5.9%)
歩数	6471.1 ± 3516.1	6739.6 ± 3683.8	6024.7 ± 3442.8

参加者における教室の受容性は5件法のアンケート形式で評価した。1点（最も受容性が低い状態）～5点（最も受容性が高い状態）のうち、平均点は4.4点であった。受容性は6か月時点の評価と12か月時点の評価で変化なかった。

教室運営を担っていたスタッフ（主に会計年度の保健師）における受容性や適切性の評価は半構造化面接にて評価した。プログラムの内容や用いた資材に対する受容性は高く、プログラムの適切性も高い（地域のニーズに合致しており、地域に馴染んでいる）と判断された。一方、教室運営の煩雑さが課題として挙げられたが（特に前半）、後半では主体的に実施できるようになり、他の事業にも取り入れる要素（波及効果）もあると認識された。

【3年目】東浦町の事業として多因子介入による認知症予防活動を試行：インストラクターの育成のため、座学と運動指導を行い、インストラクター1名を育成した。参加者の募集では、説明会に33名が集まり、最終的に19名の高齢者がプログラム参加を希望した。運動、認知トレーニング、グループワークからなる6カ月の多因子介入プログラムをインストラクターが提供した。参加者の出席率は100～78%であった。初回評価から6か月に認知機能評価を行ったところ、MoCA-Jの得点が統計学的な有意差をもって改善した。身体活動量も増加していた。

プログラムを終了した参加者に、自主グループでの運動継続を推奨したところ、約50%の参加者が移行した。新規に参加を希望する高齢者もあり、自主グループは現在も継続している。

⑦ 脳由来エクソソーム解析による認知症の診断に資する研究（滝川）

1. APLP1に対する特異抗体によるNDE分離濃縮の試み：NDE表面に特異的に発現しているAPLP1に対する市販のウサギポリクローナルを磁気ビーズに固定化し、ExoQuick濃縮血漿EV（血漿に含まれる全EV）から免疫沈降よりNDE分離濃縮を試みたが、WB及びWES解析において、EVマーカーCD81、CD9、CD63、およびAPLP1に相当する分子量を有する蛋白バンドは検出できなかった。市販のポリクローナル抗体は免疫するウサギの個体差からロットにより力価の変動があることが知られており、これらの個体差は研究における再現性に支障をきたすことから、そこで、APLP1に対するモノクローナル抗体作製を富山大学の磯部らが開発した5日間迅速抗体作製法で新規に作製を進めた（阪大工藤らとの共同研究）。2023年に数個のAPLP1抗体遺伝子の取得に成功し、その中から抗原に対する親和性の高い抗体を選択し、さらに抗体遺伝子改変法により、親和性の増強化を実施した。工藤らは2024年度には本抗体を使用した磁気ビーズ沈降法によりAPLP1-NDEの分離に成功した（未発表データ）。なお、本抗体は本邦の某バイオ系企業により工業的大規模生産が開始されている。

2. ATP1a3に対する特異抗体によるNDE分離濃縮と分離されたNDE中のTau蛋白の解析：米国メイヨークリニックフロリダ総合医療センター池津教授らが2023年に報告した論文（B. 研究方法に記載）で使用している市販抗ATP1a3モノクローナル抗体を磁気ビーズに固定して、ExoQuick濃縮血漿EVから免疫沈降よりATP1a3-NDE分離に成功した。論文には書かれていない詳細なノウハウは池津教授より直接頂いたラボプロトコールに従った。ATP1a3-NDE中にアミロイドβやタウ蛋白等、脳神経細胞に特異的な蛋白が含まれていることが期待されたが、高純度ATP1a3-NDEの可溶化溶液中のWBおよびWES蛋白解析から新規短鎖タウ蛋白の存在を見出した。

⑧ 認知症ケアレジストリの利活用に関する研究に関する研究（武田）

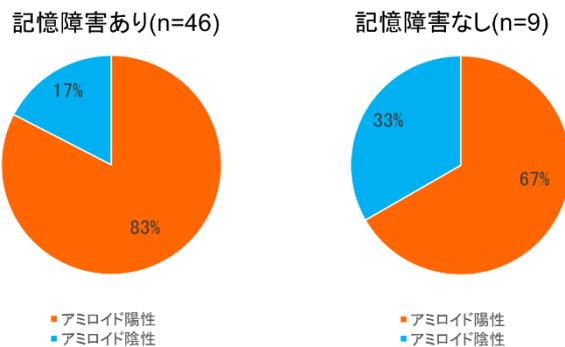
1. 若年におけるアミロイド陽性者の特徴：対象は62例、アミロイドPET陽性が44

例（71%）、陰性が18例（29%）。臨床診断は認知機能正常7例、健忘型軽度認知障害（MCI）19例、アルツハイマー型認知症（AD）18例、血管性認知症（VaD）1例、原因不明の認知症4例、ロゴペニック失語5例、分類不能の失語症1例、後部皮質萎縮症1例、皮質基底核症候群3例、遂行機能障害症候群3例であった。

神経心理検査で障害されている認知領域（記憶、言語、知覚・運動、遂行機能等）の領域数とアミロイドPETの結果を検討したところ、本人や家族が認知障害を訴えていても神経心理検査で認知障害を認めない者は全例アミロイドPET陰性であった。認知障害を認めた症例では2領域の障害でアミロイドPET陰性の割合が多かった。4領域の障害では全例アミロイドPET陽性であった。

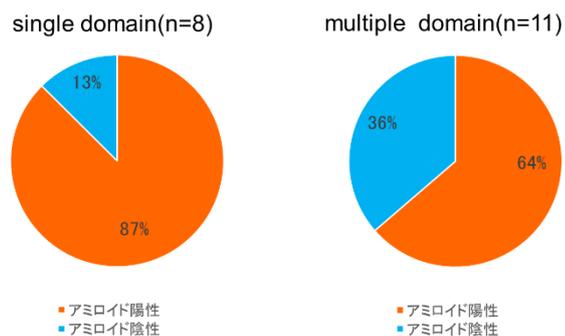
神経心理検査で認知障害のない7例を除いた55例について記憶障害の有無とアミロイドPETの結果につき検

討を行ったところ、記憶障害がある方がアミロイドPET陽性率は高いが、記憶障害がなくてもアミロイドPET陽性の症例は多く、ロゴペニック失語、遂行機能障害症候群などのADを原因とする病態が考えられた。



健忘型MCIは、記憶障害のみである単一領域（single domain）と記憶障害に加えて他の認知領域も障害される

多領域（multiple domain）のふたつの類型に分類される。この類型とアミロイドPETの結果につき検討を行ったところ、単一領域ではアミロイドPETの陽性率が高く、多領域ではアミロイドPETの陽性率がやや低い傾向にあった。



2. 抗アミロイドβ抗体薬候補者におけるアミロイド陽性者の特徴：対象は79例、男性36例（46%）、女性43例（54%）、平均年齢75.7歳、MMSE-J得点の平均が24.2点、臨床診断ではMCI47例（59%）、認知症32例（41%）であった。アミロイドPET検査の結果、陽性が55例（70%）、陰性が24例（30%）であった。

臨床診断とアミロイドPETの結果を検討すると、MCIである症例の方が認知症より

もアミロイド PET 陽性率が高かった。

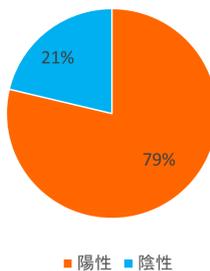
年齢とアミロイド PET の結果の検討では、65 歳未満の方がアミロイド陽性率はやや高く、性別による検討では、男性の方がアミロイド陽性率はやや高かった。

MMSE 得点とアミロイド PET の結果の検討では、アミロイド陽性率の差は明らかではなかった。

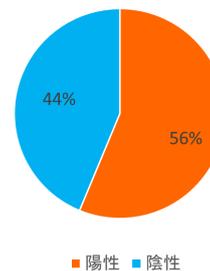
神経心理検査で障害されている認知領域（記憶、言語、知覚・運動、遂行機能等）の領域数とアミロイド PET の結果を検討したところ、1 領域の障害と 4 領域の障害ではアミロイド陽性率が低かった。

健忘型 MCI は、認知障害が記憶障害のみである単一領域と多領域の類型とアミロイド PET の結果につき検討を行ったところ、単一領域より多領域でアミロイド PET の陽性率が高い傾向にあった。

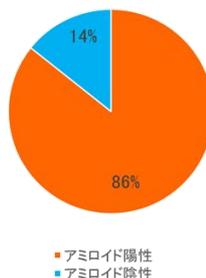
軽度認知障害 47例のアミロイドPET結果



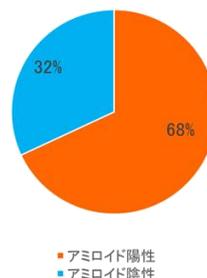
認知症 32例のアミロイドPET結果



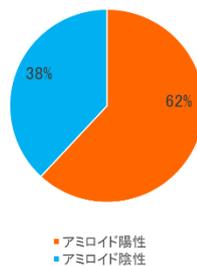
65歳未満(n=7)



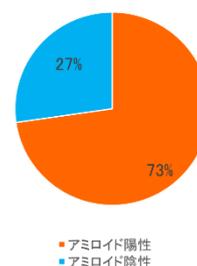
65歳以上(n=72)



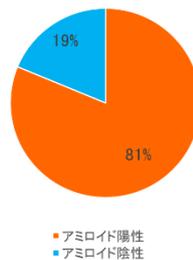
1 domain(n=21)



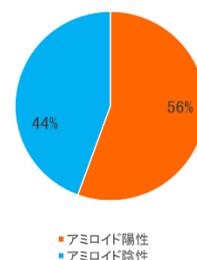
2 domains(n=33)



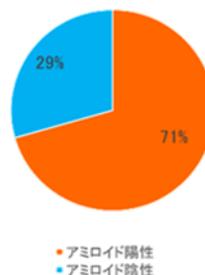
3 domains(n=16)



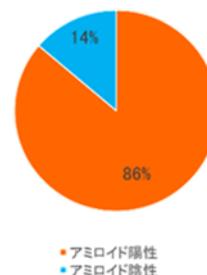
4 domains(n=9)



single domain(n=17)



multiple domain(n=29)



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）

1. 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の開発：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のアンケート回収率は100%であった（就労介護者100名の内、女性は79%、平均年齢は53.85±7.5歳）。就労介護者の仕事の継続可否は、「仕事を続けられると思う」が77%であった。共分散構造分析を行った結果、モデル図全体の適合度は0.995で適合率は高い結果となった。

2024年度末に倫理申請を提出した「ワーキングケアラー支援基盤の構築：早期介入評価ツールとデータベース開発」が承認された。

2. MCIまたは認知症の人と家族ペアを対象とした集団型心理社会的支援プログラムの開発：これまで8クール（申込者76ペア；プログラム完遂者64ペア、脱落者12ペア）が終了した。属性データは表の通りである。認知症の種別は介入群、対象群ともADが最も多かった。介護保険は利用していないが半分程度、家族は同居している方がほとんどを占めていた。脱落の理由は、本人や家族の体調不良、スケジュールの調整ができずキャンセルするなどがあった。

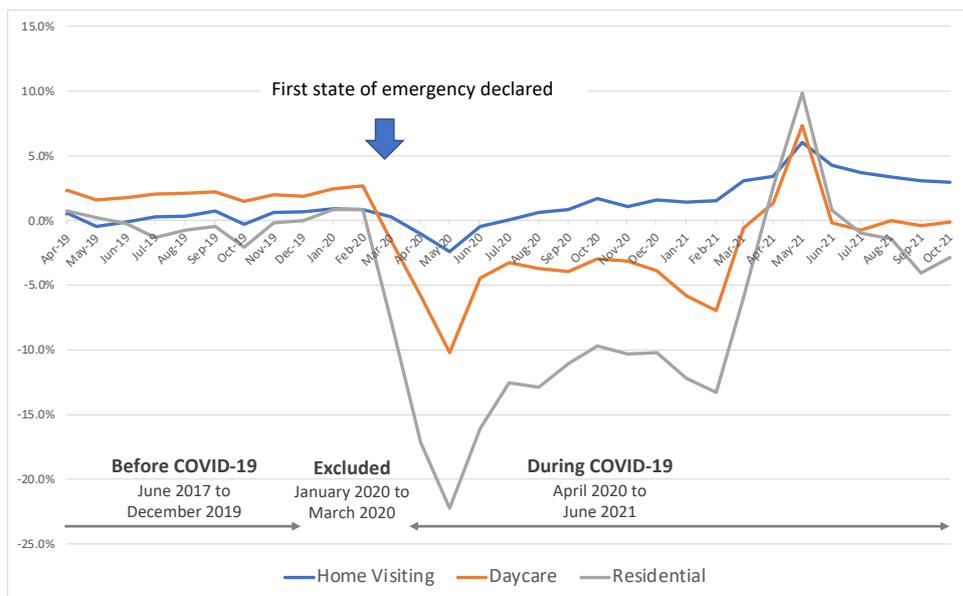
	介入群 N=32	対照群 N=32
性別	男性15(46.9),女性17(53.1)	男性11(34.4),女性21(65.6)
年齢	79.2±4.6	79.4±5.2
認知症種別	MCI16(18.8),AD23(71.9),DLB1(3.1),その他2(6.2)	MCI12(37.5),AD12(37.5),DLB3(9.4),その他5(15.7)
介護保険	なし16(50.0), 要支援13(9.4), 要支援20(0.0), 要介護19(28.1), 要介護21(3.1), 要介護31(3.1)	なし14(43.8), 要支援13(9.4), 要支援21(3.1), 要介護110(31.3), 要介護23(9.4), 要介護31(3.1)
教育歴	12.3±2.4	12.9±3.0

	介入群 N=32	対照群 N=32
性別	男性10(31.3),女性22(68.8)	男性12(37.5),女性20(62.5)
年齢	71.9±10.0	69.7±12.3
続柄	配偶者23(71.9),実子8(25.0),内縁関係1(3.1)	配偶者20(62.5),実子11(34.4),兄弟姉妹1(3.1)
介護年数	4.0±3.1	3.2±2.2
同居有無	あり30(93.8)	あり26(81.3)

⑩ COVID19 パンデミックが認知症高齢者に与える影響（黒田）

【2022年度：BPSDの有病率の前後比較】 COVID-19の流行後、認知症およびMCIを有する高齢者のBPSDのうち、特に「夜間覚醒」「暴力的行動」「徘徊行動」などの症状の有病率が上昇していた。軽度群（MMSE 21-30）では、「特別な理由がないのに夜中に起き出す」（AOR=1.82, 95%CI: 1.02-3.23）、「暴力を振るう」（AOR=4.25, 95%CI: 1.12-16.07）が有意に多く、中等度・重度群（MMSE 11-20）では、「夜間徘徊」（AOR=2.22, 95%CI: 1.03-4.81）を含む複数の症状で有病率が高かった。なお、アパシーやもの忘れといった症状については、流行前後での有病率に大きな差は認められなかった。感度分析では、パンデミックの前期・後期に分けて比較した際、一部の症状（繰り返しの質問、物の紛失、日中の過眠、物の貯蔵行動など）は後期に減少する傾向もみられた。

【2023年度：BPSDの要因分析】 BPSDの出現に関連する要因を探索した。分析の結果、パンデミック中には既存の介護・福祉サービスの利用が困難となり、これが保護的要因の喪失として作用していたことが示唆された。特に、訪問介護、通所サービス、入所型サービスのいずれもがCOVID-19初期に著しく利用率を低下させており、最初の緊急事態宣言が発出された2020年4月以降、その影響は数ヶ月間にわたって持続した。図に示す通り、通所サービスと入所型サービスの利用率は急激に落ち込み、通所は



10%前後、入所は最大で20%以上の減少を示した。一方で、訪問サービスは比較的安定していたが、それでも一時的な低下を免れなかった。

サービス利用の低下は、介護者の身体的・精神的負担を増大させ、認知症高齢者のBPSD出現の背景要因として作用した可能性がある。また、サービス利用の代替として十分な支援が提供されなかったことが、徘徊や夜間覚醒といった症状の誘発要因となったと考えられた。

さらに、良好な栄養状態、多剤併用の回避、IADL維持といった要因が、一定の保護効果を持つことも確認された。たとえば、栄養状態が良好であった参加者では、BPSDの新規出現率が有意に低い傾向を示し、これらの因子はパンデミック期における行動症状の抑制において重要な役割を果たすことが示唆された。これらの要因が不十分な場合、BPSDの発症リスクが高まる傾向が認められた。

【2024年度：ライフスタイルと主観的健康感の変化（国際比較）】 J-MINT研究の縦断データを用いた分析では、COVID-19に伴う行動制限により、日本およびフィンランドの両国で、社会的つながりや身体活動が大きく損なわれていたことが明らかになった。たとえば、友人・親戚との連絡頻度における否定的変化の割合は日本64%、フィンランド55%であり、他人との親密感・親近感についても、日本45%、フィンランド26%と高い割合が否定的変化を経験していた。日本では登録時から1年後の追跡においても97%が否定的な状態を維持しており、変化の持続性が示された。

否定的変化は、感染対策（社会的距離、外出自粛など）をより厳格に実施した群におい

て顕著であり、「友人・親戚との連絡」(AOR=3.04, 95%CI: 1.75–5.28)、「睡眠障害」(AOR=2.52, 95%CI: 1.03–6.21)、「未来への希望」(AOR=2.30, 95%CI: 1.08–4.88)などの項目で有意な関連が認められた。一方で、野菜や果物の摂取、インターネット活用など、一部項目では肯定的な変化が認められ、生活環境への適応力(レジリエンス)も観察された。

⑪ アルツハイマー型認知症におけるバランス・歩行障害(藤田)

【2023年度】対象者の平均年齢は76.5±5.3歳、男性は33.3%、Mini-mental state examinationの総合点(中央値)は21点。CNをreferenceとした線形回帰分析の結果を以下に示す。ADは開眼条件ではすべてのパラメータにおいてCNと有意差がみられなかったが、閉眼条件において有意に重心動揺が増大した。DLBは平均位置がより後方に位置している点が特徴的であった。VaDは最も多くのパラメータに統計学的有意差を認めた。本研究の成果は英語論文として公開した(Journals of Gerontology series A)。

Table 4. Effect of Dementia on the Postural Sway Parameters Estimated by Multi Variable Linear Regression

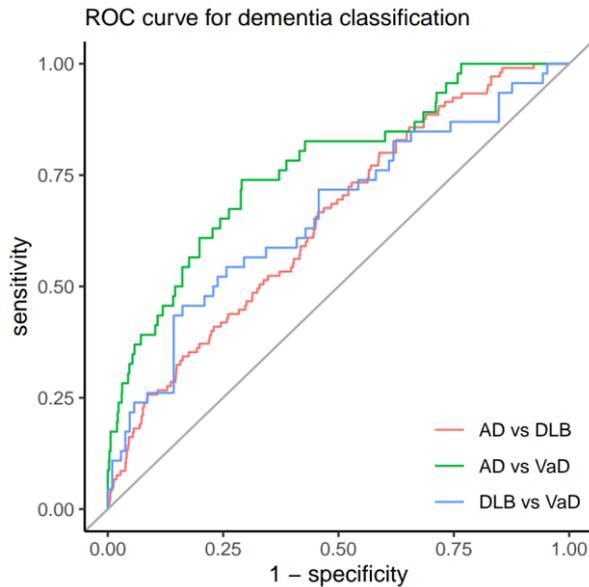
	Eyes-open condition			Eyes-closed condition		
	AD (ref. NC)	DLB (ref. NC)	VaD (ref. NC)	AD (ref. NC)	DLB (ref. NC)	VaD (ref. NC)
Mean path length	0.06 [-0.11 to 0.22]	0.21 [-0.03 to 0.45]	0.42 [0.10 to 0.73]	0.43 [0.13 to 0.72]	0.27 [-0.17 to 0.71]	0.43 [-0.14 to 1.01]
RMS	0.00 [-0.05 to 0.06]	0.14 [0.06 to 0.23]	0.21 [0.10 to 0.31]	0.12 [0.05 to 0.20]	0.22 [0.10 to 0.33]	0.28 [0.13 to 0.43]
RMS (ML)	0.02 [-0.02 to 0.07]	0.13 [0.07 to 0.20]	0.18 [0.09 to 0.26]	0.09 [0.03 to 0.15]	0.17 [0.09 to 0.26]	0.23 [0.12 to 0.34]
RMS (AP)	-0.01 [-0.06 to 0.03]	0.08 [0.01 to 0.15]	0.12 [0.03 to 0.21]	0.08 [0.02 to 0.14]	0.14 [0.04 to 0.23]	0.18 [0.06 to 0.30]
Rectangular area	0.20 [-1.72 to 2.11]	4.32 [1.50 to 7.14]	8.08 [4.38 to 11.79]	5.00 [1.92 to 8.08]	8.74 [4.20 to 13.28]	8.93 [2.96 to 14.89]
RMS area	0.00 [-0.32 to 0.33]	0.88 [0.40 to 1.35]	1.35 [0.73 to 1.98]	0.88 [0.31 to 1.44]	1.51 [0.67 to 2.34]	1.88 [0.78 to 2.98]
Center of position (ML)	0.02 [-0.22 to 0.25]	-0.07 [-0.41 to 0.28]	0.23 [-0.23 to 0.69]	0.07 [-0.18 to 0.32]	0.22 [-0.15 to 0.59]	0.33 [-0.15 to 0.82]
Center of position (AP)	-0.08 [-0.45 to 0.30]	-0.60 [-1.16 to -0.05]	-0.17 [-0.89 to 0.56]	-0.09 [-0.49 to 0.30]	-0.49 [-1.07 to 0.10]	-0.26 [-1.02 to 0.51]
SD of position (ML)	0.02 [-0.02 to 0.07]	0.13 [0.07 to 0.20]	0.18 [0.09 to 0.26]	0.09 [0.03 to 0.15]	0.17 [0.09 to 0.26]	0.23 [0.12 to 0.34]
SD of position (AP)	-0.01 [-0.06 to 0.03]	0.08 [0.01 to 0.15]	0.12 [0.03 to 0.21]	0.08 [0.02 to 0.14]	0.14 [0.04 to 0.23]	0.18 [0.06 to 0.30]
Mean velocity (ML)	0.02 [-0.07 to 0.11]	0.18 [0.04 to 0.31]	0.24 [0.07 to 0.41]	0.19 [0.04 to 0.34]	0.22 [0.00 to 0.44]	0.32 [0.03 to 0.61]
Mean velocity (AP)	0.04 [-0.05 to 0.12]	0.10 [-0.03 to 0.23]	0.27 [0.11 to 0.44]	0.25 [0.10 to 0.40]	0.15 [-0.08 to 0.37]	0.29 [0.00 to 0.59]
SD of velocity (ML)	0.03 [-0.12 to 0.18]	0.30 [0.08 to 0.52]	0.41 [0.12 to 0.70]	0.34 [0.09 to 0.60]	0.36 [-0.01 to 0.74]	0.55 [0.06 to 1.05]
SD of velocity (AP)	0.06 [-0.08 to 0.21]	0.16 [-0.05 to 0.38]	0.47 [0.19 to 0.76]	0.42 [0.16 to 0.67]	0.26 [-0.12 to 0.63]	0.51 [0.02 to 1.00]
Power of A-area (ML)	1.21 [-0.56 to 2.99]	1.61 [-1.01 to 4.23]	1.88 [-1.56 to 5.32]	-0.37 [-2.10 to 1.36]	3.68 [1.13 to 6.23]	0.40 [-2.95 to 3.75]
Power of B-area (ML)	-1.80 [-3.52 to -0.08]	-1.57 [-4.11 to 0.97]	-1.94 [-5.28 to 1.40]	-1.09 [-2.82 to 0.65]	-2.77 [-5.32 to -0.21]	-0.32 [-3.68 to 3.04]
Power of C-area (ML)	0.58 [-0.51 to 1.67]	-0.04 [-1.64 to 1.57]	0.06 [-2.05 to 2.17]	1.45 [0.22 to 2.69]	-0.91 [-2.73 to 0.91]	-0.08 [-2.48 to 2.31]
Power of A-area (AP)	-1.56 [-3.29 to 0.18]	-0.56 [-3.11 to 1.99]	-0.42 [-3.78 to 2.93]	-0.70 [-2.45 to 1.05]	1.57 [-1.02 to 4.15]	1.39 [-2.00 to 4.79]
Power of B-area (AP)	1.13 [-0.51 to 2.77]	0.35 [-2.07 to 2.76]	1.97 [-1.20 to 5.15]	-0.02 [-1.71 to 1.66]	-0.98 [-3.46 to 1.50]	1.48 [-1.79 to 4.74]
Power of C-area (AP)	0.43 [-0.96 to 1.81]	0.21 [-1.83 to 2.26]	-1.55 [-4.23 to 1.14]	0.72 [-0.79 to 2.24]	-0.59 [-2.82 to 1.64]	-2.87 [-5.81 to 0.06]

Notes: AD = Alzheimer's disease; AP = anterior-posterior; DLB = dementia with Lewy bodies; ML = medio-lateral; RMS = root mean square; SD = standard deviation; VaD = vascular dementia. The effects of each type of dementia for postural sway parameters, relative to normal cognition are presented as estimated coefficient (95% confidence interval). Bold type represents statistical significance ( $p < .05$ ).

【2024年度】重心動揺の指標から、AD vs. DLB、AD vs. VaD、DLB vs. VaDの鑑別についてAUCを計測した。主たる結果を以下に示す。本研究の成果は英語論文としてまとめ、Journal of the American Medical Directors Associationに採択された。

Table. Dementia classification performance based on the postural sway parameters

	ROC-AUC	Sensitivity	Specificity	Accuracy
AD vs. DLB (N = 1,263)	0.647 [0.646 to 0.649]	0.709 [0.698 to 0.720]	0.532 [0.521 to 0.543]	0.546 [0.537 to 0.556]
AD vs. VaD (N = 1,204)	0.763 [0.761 to 0.765]	0.733 [0.728 to 0.738]	0.722 [0.718 to 0.727]	0.723 [0.719 to 0.727]
DLB vs. VaD (N = 151)	0.659 [0.656 to 0.662]	0.571 [0.563 to 0.580]	0.758 [0.749 to 0.766]	0.701 [0.697 to 0.705]



⑫ 認知症治療介入効果モニタリングシステムの開発（中村）

研究計画書、及び倫理審査関連書類を作成し、当センター倫理利益相反委員会にて正式承認された（No 1845）。レカネマブ治療群については、これまでに 14 例が登録され、ベースラインの血液バイオマーカー測定を進めている。また、そのうち 2 例には安静時 MEG と fMRI の検査も行った。脳活リハは受け入れ準備がほぼ整い、登録待ちの状態である。

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）

本研究は、軽度認知障害を有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によって、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・改善できる可能性を示した。

副次解析においては、ビタミン B1、ナイアシン、ビタミン B6、緑黄色野菜以外の野菜、および肉類の摂取量が増加しており、2~3 か月ごとの栄養指導、ランチョンマットや食品の提供、食事日記を用いたフィードバックなどの介入が高齢者糖尿病の食事習慣の変容に効果的であることが示された。特に、ナイアシンとビタミン B1 の摂取量と記憶力との間の有意な相関関係が報告されている。

長期効果の検討においては、30 ヶ月および 42 ヶ月時点において情報処理速度や遂行機能の改善が認められ、これらの指標において有意な群間差が確認された。本研究において、HbA1c の変化には群間差は認められなかったものの、CGM 指標における解析では、%TIR および %TAR において、対照群では悪化傾向が認められた一方で、介入群では維持され、42 ヶ月時点で有意な群間差が認められた。先行研究においては、%TIR

および%TAR が、遂行機能などの認知機能と密接に関連すること、さらには将来的な認知機能低下とも関連することが報告されている (Sugimoto T, et al. Diabetes Obes Metab. 2023 Jan;25(1):222-228.; Sugimoto T, et al. Diabetes Obes Metab. 2023 Dec;25(12):3831-3836.)。

これらの知見から、多因子介入による行動変容や血糖マネジメントの継続が、長期的な認知機能の維持に寄与した可能性が考えられた。

## ② 1型糖尿病の認知障害の機序 (森)

1. T1DM, T2DM の認知機能の縦断調査：横断研究で T1DM は T2DM に比し、遂行機能は劣勢であるが、記憶に関しては優勢もしくは非劣勢であることを示したが、今回の縦断研究では両群間の有意な差は認めなかった。また、3年間の全般的認知機能低下の関与因子として、1型糖尿病では糖尿病の罹病期間が、2型糖尿病では観察開始時の腎機能が有意に関連していた。
2. フレイル、サルコペニア・ダイナペニアについて：フレイル・サルコペニアに関し、T1DM では T2DM に比し有意にフレイル・プレフレイルが少なく、ロバストが多かった。その他、サルコペニア、ダイナペニア、握力、歩行速度、5回椅子立ち上がり TUG、片足立位等の身体機能は1型2型糖尿病で有意差なく、本研究では各糖尿病型で筋肉量・身体機能に有意差を認めず、同等であった。
3. 認知機能とフレイル・サルコペニア・身体機能との関連：T1DM ではフレイル・プレフレイル、握力低下、歩行速度低下群で有意に MoCA-J の総得点が低く、MoCA-J は握力と歩行速度、椅子5回立ち上がり TUG の身体機能と有意に相関した。T2DM でも握力低下群で MoCA-J の総得点は有意に低く、フレイル・プレフレイル群、握力・歩行速度低下群で統計的な有意差は認めないものの、同様の傾向を認めた。

以下の論文発表を行っている (Nagasawa et al. J Diabetes Investig. 15(7): 922-930. 2024; Nagasawa et al. Longitudinal changes in cognitive function and its related factors in older type 1 diabetes mellitus patients without dementia, under review)

## ③ 認知症の新しい危険因子：心房細動、難聴、腸内細菌、歯周病の研究 (佐治)

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。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。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。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。歯周病については、毎日の歯磨き習慣が長期的な疾患リスク軽減に寄与することがわかってきており、高齢者の歯科口腔ケアについては、認知症予防の視点からも、これからも研究が進展すると思われる。

④ 頭部 MRI の拡散尖度画像によるレジリエンスのメカニズムの解明（松本）

本研究の課題 1 では、認知予備脳の高さと脳の組織構造の関連を調べた。解析では、認知予備能を代理指標として教育歴を用いた。その結果、教育年数が高いほど左右上頭頂葉、左右角回などの脳の組織構造が複雑である可能性がみられた。認知予備能の代理指標を教育歴以外でも調べる必要あるが、認知予備能と脳の組織構造は関連している可能性が考えられた。

⑤ 血液バイオマーカーを用いた脳内炎症動態が認知症病態に及ぼす影響（安野）

1. 脳内炎症を反映する血液バイオマーカーの同定: 血清中の MCP1 および sTREM2 濃度を血液バイオマーカーとし、Braak 1-3-TSPO-BP<sub>ND</sub> 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)。血液中の MCP1 および sTREM2 は、中枢からの漏出に基づくと考えられる。同時に、中枢は末梢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)。つまり、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。

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: AD の認知機能の悪化を予測する因子として、TSPO-PET imaging によるグリア活性化指標が、アミロイド・タウ蛋白の集積量よりも強い予測因子であることを示した。グリア活性化は、タウによる神経毒性と認知機能低下の主要な原因であると考えられ、異常なグリア細胞の反応の抑制が AD の治療戦略として有用であることを示唆するものと考えられた

3. 認知症患者の末梢血炎症マーカー濃度変化と認知機能低下の関連性評価: 血清中 MCP-1 濃度の年間変化率と抗認知症薬の開始が最終モデルに残り、血清中 MCP-1 の年間変化率が ADAS-J-cog 得点の年間変化量と有意な正の関係を示した。特に血清中 MCP-1 濃度の動態が疾患の進行と実際に関連が示され、臨床での有用可能性が示された。

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）

本事業では、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研究 (J-MINT 研究) で得られた科学的根拠を基にした社会実装版多因子プログラムを開発し、その Feasibility study を大府市と東浦町で行った。

【1 年目】社会実装版プログラムを開発するにあたり、地域での促進因子・阻害因子、地域やステークホルダーのニーズを調査した。その結果より、人材の不足、エビデンス

のあるプログラムがないこと、参加者の募集や継続性等の課題が明らかになった。それぞれの課題に対して、問題解決のための方策を立案して社会実装の準備を進めた。

【2年目】開発された社会実装版プログラムの実現可能性を大府市で検証した。大府市の専門職ともコミュニケーションをとり、既存の健康長寿塾とのハイブリッドプログラムを検証した。その結果、参加者の高い参加率、満足度、自治体専門職の理解を得ることができた。一方で、1クラスの参加者が40名となり、運動指導に細かく目を配ることができなかった。実際、MoCA-Jの点数は22.8点から23.1点に上昇し、食の多様性の改善が認められたが、身体機能の測定では、握力は男性・女性とも低下を認めた (Kuroda Y, et al. Arch Public Health. 2023; Kuroda Y, et al. J Alzheimers Dis. 2025)。

【3年目】2年目の経験をもとに、東浦町で自治体事業として社会実装版プログラムが運用できるかを試行した。インストラクターの育成プログラムを開発(座学+運動の実地指導)し、1名のインストラクターを育成することができた。プログラムの参加者募集のプロセスを実施することができた。インストラクターが6カ月のプログラムを提供し、高い参加継続率を確認した。また、プログラムの修了者が継続教室に移行することを推奨したところ、約50%の参加者が移行できた。現在では、参加者の自費で多因子介入が継続されている。

本研究・事業により、プログラムの実施可能性や一定の効果は検証できた。教室運営に際していくつかの課題も明らかになった。地域版 J-MINT プログラムの全国展開を見据え、教室運営の手続きの簡略化・効率化を進めるほか、人材育成ではマニュアルの作成、教育資材の開発等、広く社会実装プログラムを展開できる体制を構築したい。

⑦ 脳由来エクソソーム解析による認知症の診断に資する研究 (滝川)

APLP1-NDE と ATP1a3-NDE が同じ EV 集団であるのか、あるいはそれぞれ NDE の亜集団に相当するのか興味深い。これは喫緊の検討課題である。APLP1-NDE と ATP1a3-NDE は living patient から非侵襲的に得られる脳神経組織試料であることから、今後は多層的オミックス解析等の分子解析により、認知症を含む多くの神経疾患の分子メカニズムが解明される。

⑧ 認知症ケアレジストリの利活用に関する研究に関する研究 (武田)

1. 若年におけるアミロイド陽性者の特徴：重複病理が少ないと考えられる若年者に限定して検討を行った。今回の症例は認知障害を訴えもの忘れ外来等を受診しており、症状のない正常対照症例を含んでいない。認知障害を示唆する症状があっても神経心理検査で客観的な認知障害を認めなかった症例は、全例アミロイド PET 陰性であった。問診のみではなく神経心理検査の結果にも十分留意して検査を進めることの重要性が示唆された。また、障害される認知領域数がふたつである場合はアミロイド PET 陰性が少なくなく、さらに増えるとアミロイド PET 陽性が多くなっていた。認知領域の障害は対応する脳の領域の障害を示唆することから、徐々に大脳全般を障害する AD の特徴を背景にしていると考えられ、逆に大脳全般を障害する若年者の他疾患は少ない

ことを示唆する。多領域の健忘型 MCI ではアミロイド PET 陰性症例が少なくなく、既報告と矛盾しない結果であった。日常生活に支障を認めない MCI においては多領域といっても認知領域としてはふたつ程度の障害が多く、脳の障害部位は比較的限定されており、AD ではない場合も少なくないと推定される。

2. 抗アミロイドβ抗体薬候補者におけるアミロイド陽性者の特徴：アミロイド陽性率が高かったのは、MCI と 65 歳未満であった。障害される認知領域については、単一領域と 4 領域の障害でアミロイド PET 陽性率が低かった。また、健忘型 MCI では多領域の障害でアミロイド PET 陽性率が高かった。

65 歳未満の者を対象として行った本研究（前術）においては、障害される認知領域の数が増えるとアミロイド PET 陽性である割合が高くなる一方、健忘型 MCI については、認知領域が単一領域の障害でアミロイド PET 陽性が多かった。この原因として、対象者の年齢の違い、担当医が AD による MCI か軽度の認知症と考える症例であり、より軽度の症例が集まったことなどが考えられる。対象者が若年者のみではなく、高齢者が多数を占める本研究において、単一の認知領域の障害の場合には高齢者タウオパシーの症例が、視空間認知や実行機能などを含む多領域の障害を来す場合にはレビー小体病の症例がある程度含まれてくることが想定される。

#### 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）

1. 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の開発：仕事と介護の両立支援に関する就労介護者において、最も影響度が高いものは、介護者の身体的、精神的健康、次いで、職場環境では上司、同僚に相談できる関係性有無、介護環境では、親族や公的支援における相談先の有無であった。2022 年度の調査は、当院で通院中の仕事をしながら介護をしている者を対象にした限定的なアンケートであったため、2024 年は仕事をしながら介護を行う人々およびその要介護児・者の状態を多角的に評価できるため対象者を拡大した研究を考えた。

2. MCI または認知症の人と家族ペアを対象とした集団型心理社会的支援プログラムの開発：現在、64 ペアが終了しており脱落は 12 ペアであった。当院での介入は 2025 年度 8 月末に終了し、立命館大学（京都市）での介入は 2025 年 5 月～9 月まで全 3 クール実施する予定である。

#### ⑩ COVID19 パンデミックが認知症高齢者に与える影響（黒田）

COVID-19 パンデミックが認知機能の低下した高齢者に及ぼす影響を多面的に検討し、特に行動・心理症状（BPSD）とライフスタイル変化の実態およびその関連因子を明らかにした。

初年度の結果では、パンデミック流行後に BPSD のなかでも「夜間覚醒」「徘徊」「暴力」といった症状の頻度が高まっており、これらは患者の重症度に応じて異なるパターンを示した。特に、中等度・重度群での症状の顕著な増加は、外部環境の変化に対する脆弱性の高さを反映していると考えられる。一方、アパシーやもの忘れなどの症状は比較的

安定しており、BPSD の中でもストレスや環境変化に敏感な症状群の存在が浮かび上がった。

2 年目に行った要因分析により、BPSD の悪化には既存のケアサービスの中断や低下が強く影響していた。特に、通所・入所サービスの利用減少は介護者の負担を増大させ、症状の誘発や増悪に拍車をかけたと考えられる。また、生活因子としての栄養状態や IADL の維持といった要素が症状発現に対する緩衝作用を持つことも示唆され、パンデミック時における多面的な健康支援の重要性が改めて確認された。

最終年度では、MCI 高齢者を対象に、日本とフィンランドという異なる社会的背景をもつ 2 カ国間で、ライフスタイルの変化や主観的健康感の影響を比較した。社会的交流や運動といった生活行動に対して、両国ともに COVID-19 が否定的な影響を及ぼしており、日本ではその影響が持続していた。感染対策を厳格に実施した人ほどライフスタイルの悪化が顕著であった一方で、インターネット活用や食生活の見直しといったレジリエンス的行動も観察され、適応戦略の多様性が浮かび上がった。

これら一連の知見は、感染症の流行期における認知症ケアに対し、個別の症状だけでなく生活環境や社会制度全体を見渡した介入が必要であることを示唆している。また、パンデミックのような社会的緊急事態においては、介護サービスの継続性を担保することが、BPSD の重症化防止に資する重要な課題となる。国際比較によって示された共通傾向と相違点は、今後のケア体制の国際標準化や地域ごとの柔軟な対応策の設計に貢献する。ICT の活用や食生活の改善支援など、非対面型でも機能しうる介入の可能性を含め、今後の認知症ケアにおける新たなアプローチの方向性を提示するものとする。

#### ⑪ アルツハイマー型認知症におけるバランス・歩行障害（藤田）

本研究の結果、認知症の病型によって静的な姿勢制御の戦略が異なっていることが明らかとなった。認知症に伴う静的な姿勢制御戦略の変化は中枢神経機能の低下を反映していると考えられ、本研究で得られた結果は認知症に伴うバランス障害、歩行障害のメカニズムの解明に寄与するものであると考えられる。この研究の遂行により、AD 患者のバランス障害の病態理解が進み、AD 患者の診療・ケアの方針の策定及び関連するガイドラインの作成に重要な示唆を与える。

#### ⑫ 認知症治療介入効果モニタリングシステムの開発（中村）

レカネマブ治療は通常 1.5 年の治療期間を要するため、1 年間の研究期間で結果を得ることは不可能である。従って、本研究はそのまま次年度以降の研究（25-12, 主任武田）にそのまま引き継がれ、登録者の拡充やデータ解析を通じて目的の達成を目指していく。その際にはドナマブにも対応できるように研究計画や倫理書類の修正を行っていく。

### 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（杉本・野間）  
なし

- ② 1型糖尿病の認知障害の機序（森）  
なし
- ③ 認知症の新しい危険因子：心房細動、難聴、腸内細菌、歯周病の研究（佐治）  
なし
- ④ 頭部MRIの拡散尖度画像によるレジリエンスのメカニズムの解明（松本）  
なし
- ⑤ 血液バイオマーカーを用いた脳内炎症動態が認知症病態に及ぼす影響（安野）  
なし
- 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）  
なし
- ⑦ 脳由来エクソソーム解析による認知症の診断に資する研究（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に関する研究（武田）  
なし
- 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）  
なし
- ⑩ COVID19 パンデミックが認知症高齢者に与える影響（黒田）  
なし
- ⑪ アルツハイマー型認知症におけるバランス・歩行障害（藤田）  
なし
- ⑫ 認知症治療介入効果モニタリングシステムの開発（中村）  
なし

## F. 研究発表

1. 論文発表（論文の詳細は各報告書を参照してください）

2022 年度

- 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 なし 和文論文 なし
- 2) 1型糖尿病の認知障害の機序（森）  
英文論文 なし 和文論文 なし
- 3) 認知症の新しい危険因子：心房細動、難聴、腸内細菌、歯周病の研究（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レジリエンスのメカニズムの解明（松本）  
英文論文 1編 和文論文 なし
- 5) 血液バイオマーカーを用いた脳内炎症動態が認知症病態に及ぼす影響（安野）  
英文論文 3編 和文論文 なし

- 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診断に資する研究（滝川）  
英文論文 1編 和文論文 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 なし
- 10) COVID19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 7件 和文論文 なし
- 11) アルツハイマー型認知症におけるバランス・歩行障害（藤田）  
英文論文 - 和文論文 -
- 12) 認知症治療介入効果モニタリングシステムの開発（中村）  
英文論文 - 和文論文 -

#### 2023年度

- 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 3編 和文論文 なし
- 2) 1型糖尿病の認知障害の機序（森）  
英文論文 なし 和文論文 なし
- 3) 認知症の新しい危険因子：心房細動、難聴、腸内細菌、歯周病の研究（佐治）  
英文論文 1編 和文論文 10編
- 4) 頭部MRIの拡散尖度画像によるレジリエンスのメカニズムの解明（松本）  
英文論文 1編 和文論文 なし
- 5) 血液バイオマーカーを用いた脳内炎症動態が認知症病態に及ぼす影響（安野）  
英文論文 2編 和文論文 なし
- 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 22編 和文論文 5編
- 7) 脳由来エクソソーム解析による認知症の診断に資する研究（滝川）  
英文論文 なし 和文論文 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 1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
- 10) COVID19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) アルツハイマー型認知症におけるバランス・歩行障害 (藤田)

英文論文 10編 和文論文 1編

12) 認知症治療介入効果モニタリングシステムの開発 (中村)

英文論文 - 和文論文 -

## 2024 年度

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 3編 和文論文 なし

2) 1型糖尿病の認知障害の機序 (森)

英文論文 2編 和文論文 なし

3) 認知症の新しい危険因子：心房細動、難聴、腸内細菌、歯周病の研究 (佐治)

英文論文 3編 和文論文 5編

4) 頭部MRIの拡散尖度画像によるレジリエンスのメカニズムの解明 (松本)

英文論文 - 和文論文 -

5) 血液バイオマーカーを用いた脳内炎症動態が認知症病態に及ぼす影響 (安野)

英文論文 1編 和文論文 なし

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 8編

7) 脳由来エクソソーム解析による認知症の診断に資する研究 (滝川)

英文論文 1編 和文論文 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 1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 1編 和文論文 2編

10) COVID19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 1編

11) アルツハイマー型認知症におけるバランス・歩行障害 (藤田)

英文論文 11編 和文論文 1編

12) 認知症治療介入効果モニタリングシステムの開発 (中村)

英文論文 8編 和文論文 2編

## 2. 学会発表

### 2022 年度

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 なし 国際学会 なし

2) 1型糖尿病の認知障害の機序 (森)

- 国内学会 1件 国際学会 なし
- 3) 認知症の新しい危険因子：心房細動、難聴、腸内細菌、歯周病の研究（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レジリエンスのメカニズムの解明（松本）  
国内学会 2件 国際学会 なし
- 5) 血液バイオマーカーを用いた脳内炎症動態が認知症病態に及ぼす影響（安野）  
国内学会 5件 国際学会 なし
- 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 9件 国際学会 3件
- 7) 脳由来エクソソーム解析による認知症の診断に資する研究（滝川）  
国内学会 なし 国際学会 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）  
国内学会 1件 国際学会 なし
- 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）  
国内学会 なし 国際学会 1件
- 10) COVID19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 12件 国際学会 6件
- 11) アルツハイマー型認知症におけるバランス・歩行障害（藤田）  
国内学会 — 国際学会 —
- 12) 認知症治療介入効果モニタリングシステムの開発（中村）  
国内学会 — 国際学会 —

## 2023 年度

- 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 国際学会 1件
- 2) 1型糖尿病の認知障害の機序（森）  
国内学会 1件 国際学会 なし
- 3) 認知症の新しい危険因子：心房細動、難聴、腸内細菌、歯周病の研究（佐治）  
国内学会 5件 国際学会 1件
- 4) 頭部MRIの拡散尖度画像によるレジリエンスのメカニズムの解明（松本）  
国内学会 3件 国際学会 なし
- 5) 血液バイオマーカーを用いた脳内炎症動態が認知症病態に及ぼす影響（安野）  
国内学会 2件 国際学会 1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 6件 国際学会 5件
- 7) 脳由来エクソソーム解析による認知症の診断に資する研究（滝川）

- 国内学会 なし 国際学会 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)  
国内学科 1件 国際学会 1件
- 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)  
国内学会 なし 国際学会 なし
- 10) COVID19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 10件 国際学会 3件
- 11) アルツハイマー型認知症におけるバランス・歩行障害 (藤田)  
国内学会 4件 国際学会 1件
- 12) 認知症治療介入効果モニタリングシステムの開発 (中村)  
国内学会 - 国際学会 -

#### 2024 年度

- 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 なし 国際学会 1件
- 2) 1型糖尿病の認知障害の機序 (森)  
国内学会 1件 国際学会 なし
- 3) 認知症の新しい危険因子：心房細動、難聴、腸内細菌、歯周病の研究 (佐治)  
国内学会 13件 国際学会 なし
- 4) 頭部MRIの拡散尖度画像によるレジリエンスのメカニズムの解明 (松本)  
国内学会 - 国際学会 -
- 5) 血液バイオマーカーを用いた脳内炎症動態が認知症病態に及ぼす影響 (安野)  
国内学会 2件 国際学会 なし
- 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 9件 国際学会 4件
- 7) 脳由来エクソソーム解析による認知症の診断に資する研究 (滝川)  
国内学会 なし 国際学会 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)  
国内学会 2件 国際学会 なし
- 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)  
国内学会 5件 国際学会 1件
- 10) COVID19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 8件 国際学会 3件
- 11) アルツハイマー型認知症におけるバランス・歩行障害 (藤田)  
国内学会 6件 国際学会 7件
- 12) 認知症治療介入効果モニタリングシステムの開発 (中村)

国内学会 10件      国際学会      3件

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許取得

商標登録

Petit 笑店 登録番号：第 6578305 号 (2022.6)

Petit 茶論 登録番号：第 6607582 号 (2022.8)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

A.Seike, S.Takeuchi, A.Takeda, et al. Effectiveness of Group based Education for Informal Caregivers of People with Dementia in Japan: a randomized controlled study.GGI.21(7):561-567.2021 【2022 Best Article Award 受賞】