

長寿医療研究開発費 2024年度 総括研究報告（総合報告）

レビー小体病の早期診断・治療効果判定に資する高精度バイオマーカー開発および
感覚刺激による身体機能の変化に対する脳神経機能の解析（22-26）

主任研究者 鈴木 啓介 国立長寿医療研究センター 先端医療開発推進センター長

研究要旨

本研究では、機械学習による prodromal 症状スクリーニング法の最適化とアプリ開発や、アプタマーを用いた網羅的プロテオーム解析やメタボローム解析を通じて、レビー小体病（LBD）の早期・発症前診断や治療法開発推進に資する新規バイオマーカー開発を目指すとともに、感覚刺激による身体機能の変化に対する脳神経機能の解析を行い、LBD に対する感覚刺激による非薬物療法の確立を目指している。ハイリスクコホート研究で使用している質問紙項目のロジスティック回帰分析から得た予測モデルを適用することで、画像異常のあるハイリスク者を高率に検出できる可能性が示唆された。また光学文字認識（OCR）を活用したデータ管理体制の構築を進め、全てのフォーマットを OCR で読み取することは困難であるが、フォーマットを改変したり、OCR と手入力を組み合わせたりすることで、効率的なデータ変換が可能となることが示された。LBD 患者等のサンプル解析の結果、DLB ではアルツハイマー病理の合併が高率に認められることや、ハイリスク者の神経障害を NfL にて早期から検出できる可能性が示唆された。メタボローム解析ではカフェイン代謝や脂肪酸 β 酸化の経路がエンリッチメント解析で抽出され、血清カフェイン動態が LBD の病型によって異なることも明らかとなった。感覚刺激による身体機能の解析では、特定の刺激が有意に身体機能に影響を与えることはなく、性差も認めず、個人によって影響を与える刺激は異なる結果が得られた。刺激に対する反応が個人によって異なることが考えられ、本人に適した刺激を評価する事が重要であると考えられた。易転倒性のある LBD 患者で問題となる平衡機能に対する感覚刺激の有用性も示唆された。

主任研究者

鈴木 啓介 国立長寿医療研究センター 先端医療開発推進センター長

分担研究者

辻本 昌史 国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進室長

勝野 雅央 国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学神経内科 教授

研究期間 2022 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

A. 研究目的

超高齢社会における認知症の増加は世界共通の社会課題であり、その適切な予防・治療の開発には高精度の早期診断が大前提となる。そのためには、脳に蓄積する病因蛋白質、神経炎症や代謝異常などの病態、病型や進行度など、複数の軸から対象者を層別化するためのバイオマーカーが不可欠である。

変性性認知症のうちレビー小体型認知症 (DLB) はアルツハイマー病に次ぐ頻度であるが、 α -シヌクレインの蓄積など同一の病態を有するパーキンソン病でも 8 割以上で DLB と同様の認知機能障害がみられ、両者を合わせたレビー小体病 (LBD) の患者数は約 100 万人と推定されている。LBD では、認知・運動障害が出現する 20 年ほど前から REM 睡眠行動異常や嗅覚低下、便秘などの prodromal 症状が出現することが判明しており、早期診断の鍵を握ると考えられる。主任研究者らはこれらの prodromal 症状に着目し、2016 年から LBD のハイリスクコホート研究や LBD 患者におけるサンプル収集を進めている。このハイリスクコホートでは、健康診断受診者に対し prodromal 症状に関する質問紙調査と画像検査を組み合わせることにより、50 歳以上の受診者約 6000 人のうち 7% が 2 つ以上の prodromal 症状を有し、その 3 分の 1 で画像異常も認めることを明らかにしてきた。

LBD の病因蛋白質である α -シヌクレインの蓄積は他の認知症との混合病理として認められることも多く、精神・神経症状が顕在化する前の段階で LBD の病態を非侵襲的にかつ高精度に診断することは、認知症全体の予防と治療を考える上で極めて重要である。本研究では、LBD の超早期高精度診断を実現するために、①機械学習による prodromal 症状スクリーニング法の最適化とアプリ開発、②アプタマーを用いた網羅的プロテオーム解析やメタボローム解析による新規バイオマーカー開発、を行う。

また LBD への非薬物療法の確立を目指し、日常にある感覚刺激による身体機能の変化を評価し、その脳神経機能の解析を行う。この背景として、運動選による感覚刺激のトレーニングの効果向上、コンディショニング等に用いていることがある。ただこれらは経験則にとどまり医科学的な根拠には乏しい。そこで感覚刺激に対する身体機能の差異を解析するとともに、脳機能画像評価を行い、効果の違う感覚刺激に対する運動知覚メカニズムを解析する。

B. 研究方法

①機械学習による prodromal 症状スクリーニング法の最適化とアプリ開発

レビー小体病 (LBD) ハイリスクコホート研究で使用している質問紙は 93 項目からなっており、回答に 30～40 分程度かかる。本研究ではこれまでに得られた質問紙データを機

械学習（Lasso や Ridge 回帰、Elastic Net などのスパースモデリング）により線形回帰を正則化することで、質問項目を最適化したアプリを開発する。開発したアプリを Cogstate 日本語版（脳 Know）と組み合わせてタブレットに実装することで、効率的なリスク抽出法を創出し、本コホートにおいて検証する。

また質問紙自体は手書きや Word で打ち出された紙ベースのデータとなっている。このままでは効率的に解析することが困難であるため、OCR で自動認識・読取した上で、Excel や CSV ファイル化し、データベースソフトにインポートすることで、データの蓄積・一括管理することを目指す。またデータベースから必要なデータのみを Excel や CSV ファイル等の形式でエクスポートすることで、データ収集からデータ管理、解析用データセットの作成までを可能な限り自動化し、研究の円滑化を図る。

②アプタマーを用いた網羅的プロテオーム解析やメタボローム解析による新規バイオマーカー開発

分担研究者である勝野らは LBD における代謝病態に注目しており、パーキンソン病患者の発症前における脂質代謝を明らかにしている。昨年度から、NEC ソリューションイノベータとの共同研究により、修飾型アプタマーを用いたプロテオミクス（SOMAscan）により DLB 患者の血漿における網羅的蛋白質定量解析を行っている。また、LBD 患者・LBD ハイリスク者（アンケート異常と画像異常を有する者）の血漿メタボローム解析を行っており、予備的検討においてクレアチニン代謝などの異常を見出している。本研究では LBD 患者・ハイリスク者のサンプル数を増やした解析を行い、さらにアルツハイマー病患者（MCI due to AD を含む）のサンプルも含めて解析し、疾患特異的に変化している蛋白質について認知機能など臨床情報との相関を解析する。本解析に必要なサンプル収集は勝野と鈴木が共同して、名古屋大学および国立長寿医療研究センター等で行う。アルツハイマー病患者のサンプルによるデータ検証では国立長寿医療研究センターのバイオバンク検体も活用する。

③感覚刺激による身体機能の変化に対する脳神経機能の解析

レビー小体病は認知機能とともに身体機能の低下する疾患群である。また、薬剤過敏性が臨床の特徴であり、薬物治療以外のリハビリテーションを含めた非薬物療法の発展が期待されている。分担研究者である辻本は、健常者を対象に、日常にある感覚刺激（視覚、味覚）による身体機能評価を行い、筋力、柔軟性、平衡感覚に感覚刺激が影響を与える可能性について解析結果を発表してきた。初年度には、さらなる症例の蓄積を行い、感覚刺激による反応がより高い身体機能について解析を行った。次に、感覚刺激による脳神経機能への影響を評価する目的にて、f-MRI を用いて感覚刺激下における脳神経機能と身体機能変化について解析を行う。医科学的なメカニズムを根拠にその実際の活用方法についての検討を行うことを最終的な目的とする。本研究の対象者は健常者であるが、姿勢反射障

害、易転倒性がADL低下の危険因子であるレビー小体病へのリハビリテーション等への将来的な活用を進めていく。

（倫理面への配慮）

患者や健診受診者等の診療情報および検体を用いた研究については、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」およびそのガイダンスを遵守する。また、国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会および名古屋大学医学系研究科生命倫理審査委員会や関連する施設に設置されている倫理委員会に対し申請を行い、本研究の倫理性について第三者の立場から承認を得ることにより、倫理的妥当性を確保した上で本研究を実施する。本研究の意義、目的、方法、期間、当該研究に参加することで期待される利益および予想される不利益、当該研究に参加することで必然的に伴うと考えられる不快な状態、当該研究終了後の対応、当該研究に関わる個人情報の保護の方法等、文書を用いて詳細な説明を行う。研究への参加は当該者の自由意思によるものであり、研究参加後でも被験者の意思により文書にて参加撤回することは随時可能であること、不参加によっていかなる診療上の不利益を受けないことも説明文書に明示する。十分な説明を行い当該者の理解が得られたうえで文書による同意が得られた場合のみ、当該者は本研究に参加することができる。本研究の対象患者は成人のみとする。

C. 研究結果

①機械学習による prodromal 症状スクリーニング法の最適化とアプリ開発

レビー小体病 (LBD) ハイリスクコホート研究で使用している質問紙は93項目からなっており、回答に30～40分程度かかる。質問紙データを機械学習により線形回帰を正則化し、質問項目を最適化したアプリ開発を目指すべく、事前の準備段階としてアンケート項目の絞り込みを行った。これまでに二次精査でDaT SPECTまたはMIBGで異常の認められたものに関して検討したところ、MIBG異常については年齢・性別で調整したロジスティック回帰分析でSAOQが $OR = 0.008$ 、 $p < 0.001$ と有意な関連を認めた。SCOPA-AUT、RBDSQについては合計点では有意な関連がみられなかったが、SAOQにさらにSCOPA-AUTの便秘症状の項目とRBDSQの一部項目を解析モデルに加えるとMIBG異常予測の精度向上に有効であった。DaT SPECT異常については年齢・性別で調整したロジスティック回帰分析ではSAOQは $OR = 0.119$ 、 $p = 0.081$ と統計的に有意でないものの関連が示唆された。便秘症状やRBDSQの一部項目を加えてもDaT SPECT異常の検出には有用でなかった。SAOQ、SCOPA-AUTの便秘症状、RBDSQの一部項目のうち、2つ以上で異常を示すものを新基準によるハイリスク者とし、34人に二次精査を行ったところ、MIBG異常を29.4%に認め、従来基準によるハイリスク者94人におけるMIBG異常の割合（17.2%）より高率だったが有意

差は認めなかった ($p=0.143$)。新基準によるハイリスク者では従来基準によるハイリスク者と比較し、MIBG H/M比 後期相 ($3.01 [2.12-3.38]$ vs $3.28 [2.73-3.75]$, $p=0.035$)、OSIT-J ($9 [4.3-10]$ vs $10 [8-11]$, $p=0.007$)は有意に低値だった。また新規に作成した運動症状のアンケートは、従来の基準によるハイリスク者においてDaT異常例は正常例と比較し有意に高値だった ($9 [7-19]$ vs $5.5 [2-10]$, $p=0.003$)。

また本研究にて使用している以下の質問紙 9 種類 15 枚をモデルに、OCR 読取用の帳票フォーマットを作成し、OCR で読取った際に要した時間と同じデータを Excel に手入力した際に要した時間（ともに入力内容の確認および修正時間を含む）およびエラー数を比較し、OCR の有用性について検討した。

表 1. 使用したアンケート用紙一覧

No.	アンケートの種類	枚数
1	背景情報	1 枚
2	The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE)	2 枚
3	SCOPA-AUT 日本語版	4 枚
4	RBD Screening Questionnaire 日本語版 (RBDSQ-J)	1 枚
5	Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39)	2 枚
6	ベック抑うつ質問票 (BDI-II)	2 枚
7	self-administered odor questionnaire (SAOQ)	1 枚
8	日本版 the Epworth Sleepiness Scale (JESS)	1 枚
9	Questionnaire for Impulse-Compulsive Disorders in Parkinson's disease (QUIP-Current-Short)	1 枚

本研究では、読取ソフトとして WisOCR（パナソニック製）を用いた。読取には研究で実際に収集されたデータを参考に作成したダミーデータを用いた。OCR 読取用の帳票フォーマット（読取規則等を設定したシート）はアンケート用紙 1 枚ごとに作成が必要なため、計 15 種類作成した。帳票フォーマットは Excel でワークシートを作成、PDF 化し読取規則を設定した（図 1）。ダミーデータは 2 例、回答回数 3 回の計 90 シート分を作成し、OCR で読取った。

各種アンケート用紙は、いずれも OCR で読取り出来るようにデザインの変更が必要であった。OCR を使用した場合に要した時間は約 33 分で、手入力に要した時間は約 95 分であった。OCR に関しては、90 シート中 1 シート (1.1%) が認識不可能であった。また、認識された 89 シート全 4436 項目中、114 項目 (2.6%) で読取りエラーが生じていた。一方で手入力の場合のエラー数は 2 項目であった。OCR では、チェックボックス等の選択式の回答に関しては精度が高いが、自由記載に関しては精度が低くエラーが生じやすかった。また、「1」と「I」など文字の形が類似するものに関しても読取エラーが生じやすかった。

これまでの検討の結果を踏まえて、我々はOCRの臨床研究の導入を開始した。現在導入している研究は4件、検討中が1件。これらの研究のうち、4件が倫理指針における既存情報のみを用いた研究に該当していた。

[illegible]

Figure 1: A screenshot of a Microsoft Excel spreadsheet titled "Bio_基本データ.csv". The spreadsheet displays data for various samples, including sample IDs (e.g., BM-C-005, BM-C-011), dates (e.g., 2019年5月23日), and various measurements (e.g., 変性 (時間), 変性 (温度), 糖濃度 (g/L)). The interface shows the Excel ribbon with tabs like "ファイル", "ホーム", "挿入", "参照", "レイアウト", "データ", "レビュー", "開発者", and "ヘルプ". The "ホーム" tab is active, showing options for font, alignment, and styles. The data is organized into columns labeled A through Q, with rows representing individual samples.

(上左) Excel 上で作成した帳票フォーマット用のワークシート
(上右) 回答項目を枠で囲み、項目毎に読取規則を設定する。
(下) 読取られたデータは、CSV ファイルとして出力される。

が最も現実的であった。ダミーデータにて OCR 読取り結果を kintone 上で管理することが可能であることは確認済みである。上記研究⑥をモデルとして、紙ワークシートでのデータ収集から OCR での読取り、kintone でのデータ管理の一連の流れが実現可能であることも確認している。

また、診療情報は研究利用だけでなく、日常臨床で求められる様々な書類（診断書や他院・他科への紹介状、行政手続きに必要な書類など）にも活用されている。OCR を活用したデータ管理体制の適応範囲拡大を目的として、紙ベースで収集した診療情報を OCR で読取り電子データ化し、上述した書類への自動転記についても検討を行った。まず、別書類への自動転記に求められる要件の洗い出しを行った。最低限必要と考える要件は以下の通りであった。

- ・ 患者氏名などの個人情報だけでなく、希少疾患の病名などの要配慮個人情報を個人が特定可能な状態で取り扱うため、国立長寿医療研究センターの規定上、クラウドサービスを使用できず、オンプレミスで稼働するシステムであること。
- ・ 上述した日常臨床で求められる書類のフォーマットは、診療報酬の改定など様々な要因により高頻度で変更される可能性が高いため、その変更に耐えられる仕様であること。
- ・ これらの作業は、PC に詳しい専門家だけでなく医局秘書や外来クラーク、研究補助員が対応する可能性があるため、専門的な知識や技術が無くても対応可能なシステムであること。

上記要件を満たすシステムとして xReport（ヒューマンリソシア社）を試験的に導入することとした。本システムは、オンプレミス稼働すると共に、自動転記先のフォーマットを Excel で作成することが可能であるため、簡単な Excel 操作ができる職員であれば使用可能である。実際にこれまでに構築した OCR 体制で作成したダミーデータを用いて、プログラミングに関する専門知識や技術を有さない研究補助員でも xReport を使用し電子データ（Excel ファイルもしくは CSV ファイル）から診断書フォームへの自動転記が可能であった。

②アプタマーを用いた網羅的プロテオーム解析やメタボローム解析による新規バイオマーカー開発

2023年度末までに、名古屋大学で208例（パーキンソン病（PD）126例、レビー小体型認知症（DLB）10例、ハイリスク者37例、ローリスク者35例）、久美愛厚生病院で101例（PD40例、ハイリスク者61例）、国立長寿医療研究センターで10例（DLB10例）、中東遠総合医療センターで21例（ハイリスク者15例、ローリスク者6例）の計340例（PD166例、DLB20例、ハイリスク者113例、ローリスク者41例）の研究対象者から同意が取得された。

これらの同意取得者のうちローリスク者（LR）37名、ハイリスク者（HR）82名、PD患者84名、DLB患者16名から収集された血漿サンプルを用いて、アルツハイマー病（AD）関連バイオマーカーであるアミロイド β （ $A\beta$ ）を IP-MS 法で、リン酸化タウ（p-tau181）、ニューロフィラメント軽鎖（NfL）、 α -シヌクレイン（aSyn）を Simoa で測定し年齢、性別を共変量として解析した。認知機能障害のある PD 患者および DLB 患者では AD 関連血漿バイオマーカー（ $A\beta$ composite、p-tau181）の上昇がみられ、HR では AD 関連血漿バイオマーカーの上昇はみられなかった。血漿 NfL は PD 患者、DLB 患者のみならず HR においても LR と比較して有意に上昇していた。aSyn については PD で低下、DLB で上昇と結果が一定しなかった。AT(N)分類を行うと PD・DLB 患者では LR と比較して A+T+(N)+の割合が有意に高く、HR では LR と比較して A-T-(N)+の割合が有意に高かった。PD 患者では、 $A\beta$ composite は認知機能と、p-tau181 は運動症状、非運動症状との関連を認めた。血漿 NfL は、PD 患者では認知機能、運動症状、非運動症状との関連を認め、HR ではこれら臨床指標との関連は認めなかったが、NfL 上昇群は非上昇群と比較して MIBG 異常率が高かった（28.3% vs 5.3%, $p = 0.018$ ）。

1 回以上縦断的評価を行った PD・HR についてベースラインの AT(N)分類と認知機能・運動機能の縦断変化について解析した。年齢、性別、教育歴を共変量として線形混合効果モデルを用いて解析を行うと、 $A\beta$ composite は MDS-UPDRS part 3 の、p-tau181、NfL は MoCA-J の経時的な悪化と有意に関連していた。HR ではベースラインでは有意に関連を認めなかった。

また、アルツハイマー病（AD）30 例、DLB15 例、認知機能正常者（CN）35 名の血漿検体でアプタマーを用いたプロテオーム解析（SOMAscan）を実施した。測定された 7596 種類のタンパクの測定値を用いて PLS-DA を実施すると認知症（AD+DLB）と CN、AD と CN はある程度分類されるものの DLB と CN の分離は不十分であった。AD30 例と CN35 例の PLS-DA で VIP >1 のタンパクのうち BH 法で q value <0.05 であったものに Glucagon、IGFBP-1、ATS3、ITIH3 があった。

③感覚刺激による身体機能の変化に対する脳神経機能の解析

感覚刺激による身体機能評価を 2022 年から開始し健常成人 43 人（男 12 人、女 31 人 平均年齢 43.4. $\pm$ 10.1 歳）に対して測定、解析を 2023 年に行った。味覚（甘・酸・塩・苦・

旨およびコントロール)、視覚 (6 色 (赤、緑、青、黄、黒、透明 (コントロール))) に関して、ランダムな刺激下の状態にて、基本的な身体機能である筋力 (握力)、柔軟性 (座位体前屈)、平衡機能 (重心動揺計総軌跡長) を測定した。測定に伴う変動の有無について、日内変動、順序効果について検討を行い、有意差を認めない事を確認した。特定の刺激に対しての変化が全体にある事はなく、各個人により身体変化をもたらす刺激は異なっていた。最大/最小効果の比較では視覚刺激においては筋力 5.68% (4.14-8.07)、柔軟性 8.52% (5.11-13.39)、平衡機能 30.60% (26.81-36.18)、味覚刺激においては筋力 4.96% (3.67-7.89)、柔軟性 6.11% (4.37-8.86)、および平衡機能 28.92% (21.38-34.01)、の変化を認めた (数値は中央値±IQR)。中央値で約 5%以上の変化を認めており、刺激介入による身体機能変化の可能性が示唆された。中でも平衡機能が最も変化率が大きく、性別においても同様の結果であった。2023 年度に解析を終了し、論文化した。今後、変化割合の大きかった平衡機能に対する感覚刺激の脳機能評価を目的に、個人に最も変化の大きかった視覚/味覚を与えた状態での f-MRI 測定を行う予定である。

D. 考察と結論

①機械学習による prodromal 症状スクリーニング法の最適化とアプリ開発

非運動症状の一部のアンケートが MIBG 異常を呈する LBD 前駆期患者のスクリーニングに、軽微な運動症状のアンケートが DaT 異常を呈する LBD 前駆期患者のスクリーニングに有用であることが示唆された。

OCR の有用性に関しては、手入力と比較して、OCR では一定数のシートの認識や読取にエラーが生じていたが、作業時間が約 1/3 に短縮された。OCR 読取作業そのものは、PC のバックグラウンド上で行われるため、実質必要な時間は操作および入力確認時間のみであり、OCR で要する時間はさらに削減される可能性がある。その一方で、読取設定に時間を要するため、その時間を考慮し作業時間における OCR の有用性と検討する必要がある。

また、OCR で読取するためには、OCR に合わせてワークシートを作成する必要がある。臨床研究においてワークシートの作成が必要であることは、OCR の使用の有無に関わらず求められる作業であるが、研究開始後に導入する場合は、あらかじめワークシートを作成することが求められるため、研究の途中から導入する時は、留意が必要である。また、本検討の結果をもとに複数の臨床研究への導入を開始した。日常臨床で発生する情報を収集するためのフォーマットを OCR で読取り可能な形式で作成することで、円滑に臨床上の紙ベースのデータを臨床研究用の電子データに変換することが出来た。OCR は、データ管理の側面における診療と研究の円滑な連携を図る上で OCR は有用なツールであると考えられる。

その他、OCR の読取結果は CSV ファイルで出力されるため、File Maker や REDCap、EDC など臨床研究で使用頻度の高いデータ集積・管理システムとの連携も可能である。OCR 読取結果は、基本的にワークシート単位で出力される。OCR で読取れば即座に統計解析可能

な状態であるとはいえない。臨床研究でそれらを解析データとして使用するためには、全てのデータを集積、統合、管理し、統計解析ソフトで使用可能なデータセットにする必要があり、これらを想定したデータ管理体制を構築する必要がある。本課題に対しては、クラウドサービスである kintone を導入することで対応可能であった。また、OCR 読取り後のデータ活用に関しては、研究利用だけでなく xReport を使用することで日常臨床において求められる様々な書類への自動転記も可能となった。

本研究の結果、診療や研究目的で紙ベースにて収集されているデータを OCR にて電子データ化し kintone で一括管理する体制を構築した。さらに、kintone から必要な情報を抽出し、オンプレミス環境で要配慮個人情報と突合し xReport を使用することで、データの研究利用だけでなく日常臨床で求められる様々な文書への活用も可能となった。これらを適切に診療や研究に用いることでデータマネジメントの円滑化につながると考える。

しかし、OCR だけでなく kintone や xReport は、使用料が発生するとともに、使用に対して特別な専門知識と技術が求められないが体制構築には一定の労力が求められるため、各種サービスの使用料、実運用までの体制構築とその保守といったデータ管理体制全体を考慮し、労力や時間を含めた費用対効果を検討した上で導入する必要があると考える。

②アプタマーを用いた網羅的プロテオーム解析やメタボローム解析による新規バイオマーカー開発

LR、HR、PD、DLB の血漿 A β composite、p-Tau181、NfL、aSyn/Hb の測定結果より、AD 共病理は PD、DLB 患者の認知機能障害に寄与していることが示唆された。また、ハイリスク者では AD 関連血漿バイオマーカーの上昇がないにも関わらず NfL の上昇を認めたことから、NfL を用いることで α -シヌクレインによる神経障害を発症前から検出できる可能性が示唆された。

DLB15 例、CN35 例の血漿検体を用いたプロテオーム解析では PLS-DA で両群は明確に分離せず、DLB の例数が不足している可能性があると考えられた。ハイリスク者のプロテオーム解析を実施するため、2023 年度内に HR71 例、LR33 例の血漿検体を提出し 2024 年度に SOMAscan によるタンパク質測定結果が判明する予定である。

③感覚刺激による身体機能の変化に対する脳神経機能の解析

今年度の解析は、順番をランダム化して 6 日間行い、既報告と比較して、測定回数が極めて多い研究となっている。本年度の解析によって、回数バイアス、順序効果が、各刺激において差異がない事を確認した。身体評価研究の課題である経験バイアスに対して、本研究は意義のあるものである。本研究において、視覚、味覚刺激について、特定の刺激が有意に身体機能に影響を与えるのではなく、個人によって刺激は異なっており、個々に適した刺激を使用する事による身体機能の変化の可能性が示唆された。また、筋力、柔軟性、平衡感覚の変化率とも中央値で約 5% 以上の変化を認めており、特に平衡機能につい

ては、最も変化率が高くなっており、感覚刺激の反応性が高い可能性がある。姿勢変動および、易転倒性のあるレビー小体型認知症に対して有益になりうると考える。また、視覚刺激と味覚刺激でそれぞれ 40%以上の変化率を呈した被検者もあり、反応性が高い参加者を認めたことも特徴であった。今後、脳機能画像評価を行うことにより、感覚刺激に対する身体機能変化のメカニズムの解析を進め、将来的なレビー小体病のリハビリテーションを含めた日常生活への適応を進めていきたい。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

2022年度

1) Hirakawa A, Hanazawa R, Suzuki K, Sato H. Estimating the longitudinal trajectory of cognitive function measurement using short-term data with different disease stages: application in Alzheimer's disease. *Stat Med.* 41(21): 4200-4214.

2) Hanazawa R, Sato H, Sasaki M, Suzuki K, Hirakawa A. Study designs and statistical analyses in randomized controlled trials of non-pharmacological preventive and therapeutic interventions for dementia: a statistical review. *Dementia Japan.* 37(1): 96-132.

2023年度

1) Saito S, Suzuki K, Ohtani R, Maki T, Kowa H, Tachibana H, Washida K, Kawabata N, Mizuno T, Kanki R, Sudoh S, Kitaguchi H, Shindo K, Shindo A, Oka N, Yamamoto K, Yasuno F, Kakuta C, Kakuta R, Yamamoto Y, Hattori Y, Takahashi Y, Nakaoku Y, Tonomura S, Oishi N, Aso T, Taguchi A, Kagimura T, Kojima S, Taketsuna M, Tomimoto H, Takahashi R, Fukuyama H, Nagatsuka K, Yamamoto H, Fukushima M, Ihara M; COMCID Trial Investigator Group. Efficacy and Safety of Cilostazol in Mild Cognitive Impairment: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2023; 6(12): e2344938.

2) 辻本昌史, 鈴木啓介. アルツハイマー病治験の最前線〜アルツハイマー病疾患修飾薬の進展と課題〜. *医療の広場.* 2023; 63(8): 4-8.

3) 辻本昌史, 鈴木啓介. アデュカヌマブ, レカネマブを踏まえた Alzheimer 型認知症治験薬の今日までの流れ. *medicina.* 2024; 61(1): 162-165.

2024年度

1) Hiraga K, Hattori M, Satake Y, Tamakoshi D, Fukushima T, Uematsu T, Tsuboi T, Sato M, Yokoi K, Suzuki K, Arahata Y, Washimi Y, Hori A, Yamamoto M, Shimizu H, Wakai M, Tatebe H, Tokuda T, Nakamura A, Niida S, Katsuno M. Plasma biomarkers of neurodegeneration in patients and high risk subjects with Lewy body disease. npj Parkinson's Disease. 2024. 135(10): [Epub ahead of print]

2) Tsujimoto M, Hisajima T, Matsuda S, Tanaka S, Suzuki K, Shimokakimoto T, Toyama Y. Exploratory analysis of swallowing behaviour in community-dwelling older adults using a wearable device: Differences by age and ingestant under different task loads. Digit Health. 2024 Jul 25;10:20552076241264640. doi: 10.1177/20552076241264640. PMID: 39070893; PMCID: PMC11282566.

3) Sato H, Hanazawa R, Suzuki K, Hashizume A, Hirakawa A, the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, and the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Self-Organized Prediction-Classification-Superposition of Longitudinal Cognitive Decline in Alzheimer's Disease: An Application to Novel Clinical Research Methodology. IEEE J Biomed Health Inform. 2025. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

2022年度

1) 辻本昌史、鈴木啓介、佐治直樹、櫻井 孝、伊藤健吾、鳥羽研二、ORANGE Registry Study Group. MCI レジストリ (ORANGE-MCI) の構築と解析. 第 63 回日本神経学会学術大会, 東京, 2022. 5. 19

2) 平川晃弘, 佐藤宏征, 花澤遼一, 佐々木誠治, 鈴木啓介, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI). 認知機能評価スケールの長期的変化を予測するアルゴリズムの開発. 第 41 回日本認知症学会学術集会, 東京, 2022. 11. 26

2023年度

1) 鈴木啓介. 研究者/研究支援者の立場からみた高齢者の治験・臨床研究におけるインフォームド・コンセント. 第 35 回日本生命倫理学会年次大会, シンポジウム, 東京, 2023. 12. 9

2) 平島 学、鈴木啓介. 医療機関・製薬企業の全国アンケート調査から見てきた使用成績調査の現状と倫理的課題. 日本臨床試験学会第 15 回学術集会総会, シンポジウム, 大阪, 2024. 3. 8

3) 田中誠也、横井孝、窪浩治、玉腰大悟、佐竹勇紀、平賀経太、勝野雅央、辻本昌史、鈴木啓介. 紙データから電子データへの変換の効率化を目的とした光学文字認識 (OCR) の導入. 第 23 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2023 in 岡山, 岡山,

2023.9.16-17

4) 田中誠也、服部沙織、木ノ下智康、戸田彩乃、佐藤弥生、木村泰之、鈴木啓介. 非臨床研究中核病院におけるモニタリング経験の乏しい研究者／研究補助員でも実施可能なモニタリング支援体制の構築. 日本臨床試験学会第15回学術集会総会, ポスター, 大阪, 2024.3.8

5) 田中誠也、横井 孝、窪 浩治、馬田美和、柏田舞波、玉腰大悟、佐竹勇紀、平賀経太、勝野雅央、辻本昌史、鈴木啓介. 医学系研究における光学文字認識(OCR)を用いた紙データから電子データへの変換効率向上に向けた取り組み. 日本臨床試験学会第15回学術集会総会, ポスター, 大阪, 2024.3.9

6) 木ノ下智康、戸田彩乃、田中誠也、大橋 渉、鈴木啓介. 計量テキスト分析に基づく臨床研究相談の実態報告. 日本臨床試験学会第15回学術集会総会, ポスター, 大阪, 2024.3.9

2024年度

1) 平賀経太、服部誠、佐竹勇紀、玉腰大悟、福島大喜、佐藤茉紀、横井克典、鈴木啓介、新畑豊、植木美乃、木下文恵、松田博史、村田彰宏、山本昌幸、若井正一、松川則之、鷺見幸彦、勝野雅央. Randomized placebo-controlled trial of zonisamide in at-risk subjects of Lewy body disease. 第65回日本神経学会学術大会, 口演, 東京, 2024.5.29

2) 新畑豊、山岡朗子、辻本昌史、松井寛樹、今井絵里子、横井克典、堀部賢太郎、鈴木啓介、武田章敬. パーキンソン病の運動・非運動症状に関わる因子の検討 ―薬剤の影響を含めた解析―. 第65回日本神経学会学術大会, ポスター, 東京, 2024.5.30

3) 今井絵里子、横井克典、辻本昌史、鈴木啓介、山岡朗子、堀部賢太郎、武田章敬、新畑豊、鷺見幸彦. パーキンソン病患者における薬物治療開始時期と予後の関連性. 第65回日本神経学会学術大会, ポスター, 東京, 2024.5.31

4) 横井克典、辻本昌史、今井絵里子、鈴木啓介、山岡朗子、堀部賢太郎、武田章敬、勝野雅央、新畑豊. もの忘れ外来の中のでんかん診療. 第43回日本認知症学会学術集会, ポスター, 郡山, 2024.11.22

5) 田中誠也、鈴木啓介. 地域の医療・介護施設に所属するメディカルスタッフを対象とした臨床研究支援体制の構築. 第23回日本リハビリテーション教育学会学術大会, 口頭, 小田原, 2025.1.11

6) 田中誠也、佐藤景子、大塚仁美、五十公野由起子、鈴木啓介. RBMのために作成したリスクチェックリストの一般化に向けた取り組み. 第16回日本臨床試験学会学術集会総会, ポスター, 横浜, 2025.2.28

7) 田中誠也、馬田美和、柏田舞波、小松悠人、辻本 昌史、鈴木啓介. 光学文字認識における文字のフォントの種類による読取り精度の違い. 第16回日本臨床試験学会学術集会総会, ポスター, 横浜, 2025.3.1

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

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