

長寿医療研究開発費 平成30年度 総括研究報告（総合報告及び年度報告）

レビー小体病における preclinical/prodromal 期からの自然歴解明とバイオマーカー開発に関する研究（28-8）

主任研究者 鈴木 啓介 国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進部長

#### 研究要旨

3年間全体について

本研究では、レビー小体病（レビー小体型認知症およびパーキンソン病）における preclinical/prodromal 期からの病態進行の自然歴を明らかにしつつ、生化学的解析により新規バイオマーカーを同定することで、レビー小体病の早期発見・早期治療により認知症克服へ向けた基盤を提供することを目的としている。そこでレビー小体病患者が過去に受診した健康診断のデータを後方視的に収集するとともに、健康診断受診者に対する質問紙を用いた調査によってレビー小体病でみられる非運動症状の有無を解析した。並行して、prodromal 期からの病態進行の自然歴を解明するため、MCI レジストリを活用して本研究の対象となる被験者募集も行った。レビー小体病患者の血清サンプルの網羅的メタボローム解析では、尿酸の上流物質である Hypoxanthine がレビー小体病患者群で有意に低下していた。レビー小体病患者とのうつ症状との関連が示唆される結果も得られた。また神経由来エクソソーム中の  $\alpha$  シヌクレインは、健常者と比べてレビー小体病患者で高値を示すとともに、ハイリスク者においても高値を示した。健康診断受診者においては、質問紙の回答内容から自律神経機能障害や REM 睡眠行動異常が疑われる者が認められ、レビー小体病の診断を受けていない健康診断受診者のなかに、レビー小体病の有リスク者 (at risk) が存在する可能性が強く示唆された。50 歳以上で複数の非運動症状を有するハイリスク者の中に、すでに MIBG 心筋シンチグラフィで異常を示す症例が存在し、健診受診者の中に prodromal 期のレビー小体病患者が存在することも示唆された。

平成30年度について

2019年3月末の時点で、名古屋大学で31名（パーキンソン病12例、レビー小体型認知症5例、健常者14例）、久美愛厚生病院で29名（パーキンソン病29例）、国立長寿医療研究センター11名（レビー小体型認知症11例）の研究対象者から同意が取得され、各種検体や情報の収集が進められ、メタボローム解析を実施するとともに、新たに神経由来エクソソーム中の  $\alpha$  シヌクレインの測定を行った。メタボローム解析の結果、疾患群と健常群において複数の代謝物質で有意差を認めた。神経由来エクソソームに含まれる  $\alpha$  シヌクレ

インは、ハイリスク者においても疾患群と同等に高値を示し、パーキンソン症状の発症前から $\alpha$ シヌクレインがエクソソームを介して伝播する可能性が示唆された。健康診断受診者から回答を得たレビー小体病の prodromal 症状に関するアンケート調査の結果を解析し、日本人健常者におけるスコア分布とカットオフ値を明らかにした。また、50歳以上で複数の非運動症状を有するハイリスク者の中に prodromal 期のレビー小体病患者が存在することが示唆された。

#### 主任研究者

鈴木 啓介 国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進部長

#### 分担研究者

新畑 豊 国立長寿医療研究センター 神経内科部長

勝野 雅央 国立長寿医療研究センター 名古屋大学大学院医学系研究科（教授）

研究期間 平成28年4月1日～平成31年3月31日

#### A. 研究目的

レビー小体型認知症は変性性認知症の中で20～40%程度を占めると推定され、アルツハイマー病に次いで頻度の多い認知症である。レビー小体型認知症では、変動する認知機能低下に加え、幻視、自律神経障害、パーキンソニズムなどの合併を特徴とする。その病態はパーキンソン病と大きく共通しており、 $\alpha$ シヌクレインの細胞内異常蓄積（レビー小体）やミトコンドリア機能障害により大脳（とくに後頭葉）および脳幹の機能低下を来すことが本疾患の中心的病態と考えられている。そのため、レビー小体型認知症とパーキンソン病の両者を併せてレビー小体病と呼ぶことが多い。

レビー小体病では、神経症状の発症数年以上前から便秘、排尿障害、低血圧などの症状がみられることが後方視的研究において示唆されており、アルツハイマー病と同様に認知機能低下の発症前から $\alpha$ シヌクレインの蓄積を初めとする分子病態が進行していることが想定されている。しかし、リスク因子や発症前の進行に関する研究は、アルツハイマー病に比べレビー小体病では大きく遅れている。その重要な要因のひとつはレビー小体病に特異的なバイオマーカーが確立されていないことである。髄液中アミロイド $\beta$ やタウなどが発症前病態の把握に有用なアルツハイマー病とは異なり、髄液ないし血清 $\alpha$ シヌクレインなどはレビー小体病の早期診断マーカーとしての妥当性を欠くことが指摘されている。また、血清尿酸値が高値であるとレビー小体病の発症リスクが低くなること、および疾患の進行速度が遅くなることが過去の研究において明らかにされているが、尿酸以外に現在レ

レビー小体病のバイオマーカーとして確立している測定可能な因子はほとんどない。このことは、レビー小体病の早期病態を解明するためには新規のバイオマーカーの確立とそれを用いた定量的、前向き研究が必要であることを意味している。

そこで、本研究では健康診断やレジストリ研究データと臨床データとの連結という他の研究にはないリソースを用い、preclinical/prodromal 期からの病態進行の自然歴を明らかにしつつ、生化学的解析により新規バイオマーカーを同定することで、レビー小体病の早期発見・早期治療により認知症克服へ向けた基盤を提供することを目指している。

## B. 研究方法

### 3年間全体について

#### ① preclinical/prodromal 期からの自然歴解明

国立長寿医療研究センターおよび名古屋大学とその関連病院に通院中のレビー小体病患者が過去に受診した健康診断のデータを後方視的に収集するとともに、久美愛厚生病院およびだいでうクリニックにおける健康診断受診者に対する質問紙を用いた調査により、レビー小体病の非運動症状の有無を解析した。また、国立長寿医療研究センターで構築している MCI レジストリ (ORANGE-MCI) においてレビー小体病を発症した患者でもデータを後方視的に収集することを計画した。

#### ②レビー小体病患者におけるバイオマーカー開発

名古屋大学と共同して、レビー小体病患者から得られた血清サンプルについて、網羅的メタボローム解析を行った。また対照として疾患のない健常コントロールの血清サンプルについても同様の解析を行った。これらの解析に利用した血清サンプルは、国立長寿医療研究センターおよび名古屋大学とその関連病院から収集されたものである。

### 平成30年度について

#### ①preclinical/prodromal 期からの自然歴解明

prodromal 期からの自然歴解明の一環として、MCI レジストリにおけるデータベースの検索機能を利用して、国立長寿医療研究センターの登録者の中に prodromal 期を含むレビー小体病患者が含まれていないか調査した。

preclinical 期からの自然歴解明について研究方法の概要については変化なし。現在、以下の研究を継続している。

- 1) 共同研究機関の健診受診者に対する、レビー小体病の prodromal 症状に関するアンケート調査
- 2) 健診受診者の中で、50 歳以上で複数の非運動症状を有するレビー小体病のハイリスク群に対して、運動・認知機能、MIBG 心筋シンチグラフィ、DaTSCAN などの各種検査を施行す

る前向き研究

## ②レビー小体病患者におけるバイオマーカー開発

症例を追加し、レビー小体病患者 41 例（レビー小体型認知症 9 例、パーキンソン病 32 例）および健常コントロール 14 例の空腹時血清を用い、キャピラリー電気泳動－飛行時間型質量分析計（CE-TOFMS）のカチオンモード、アニオンモードによるメタボローム解析を実施した。またレビー小体型認知症 2 例、パーキンソン病 2 例、ハイリスク者 2 例、健常者 2 例の血清を利用し、神経由来エクソソーム中の  $\alpha$  シヌクレインの測定を行った。

（倫理面への配慮）

患者の診療情報および検体を用いた研究については、「人を対象とする臨床研究に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関わる倫理指針」を遵守した。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は実施されている。

## C. 研究結果

3 年間全体について

### ① preclinical 期からの自然歴解明

国立長寿医療研究センター、名古屋大学およびその関連病院に通院中のレビー小体病患者が過去に受診した健康診断のデータや神経症状の経時的データ、各種血液検査結果などの収集を行うため、臨床研究の研究計画書および研究対象者への説明文書を作成した。この研究計画書と説明文書をもとに、名古屋大学では倫理委員会の審議を経て 2016 年 10 月 25 日付で承認が得られ、国立長寿医療研究センターにおいても倫理・利益相反委員会を経て、2016 年 12 月 13 日付で承認が得られた。ただその後、2017 年 5 月 30 日に施行された個人情報保護法の改正に伴って改訂された人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に対応すべく研究計画書と説明文書を改訂し、国立長寿医療研究センターでは 2017 年 6 月に開催された倫理・利益相反委員会において審議が行われ、7 月 19 日付で承認が得られた。なお、久美愛厚生病院では倫理委員会の審査を経て、2017 年 2 月 9 日に承認が得られている。承認が得られた説明文書を用いて、レビー小体病患者やコントロールとなる健常者への同意取得が進められた。2019 年 3 月末の時点で、名古屋大学で 31 名（パーキンソン病 12 例、レビー小体型認知症 5 例、健常者 14 例）、久美愛厚生病院で 29 名（パーキンソン病 29 例）、国立長寿医療研究センター 11 名（レビー小体型認知症 11 例）の研究対象者から同

意が取得され、研究計画書に従い各種検体や情報の収集が進められている。

2017年度に、共同研究機関の人間ドック受診者12378名に対してレビー小体病のprodromal症状に関するアンケートを配布し、4953名（男性2641名、女性2312名）から回答を得た。年齢は $51.33 \pm 10.46$ 歳（20～87歳）で、PASE（身体活動量）は $133.26 \pm 82.46$ 、SCOPA-AUT（自律神経障害）は $4.96 \pm 4.16$ 、SAOQ（嗅覚障害）は $96.53 \pm 10.55\%$ 、RBDSQ（レム睡眠行動障害）は $2.12 \pm 2.07$ 、BDI-II（うつ）は $7.00 \pm 6.62$ 、ESS（日中の眠気）は $7.96 \pm 4.42$ であった。日本人健常者において、身体活動量は女性で高く、自律神経障害、うつ、日中の眠気は女性に優位、嗅覚障害とレム睡眠行動障害は男性に優位であることが示された。

50歳以上かつSCOPA-AUT、SAOQ、RBDSQのうち2つ以上で90パーセントイル以上の異常を示す者155名を見出し、レビー小体病のハイリスク群と定義した。ハイリスク群の年齢は $61.43 \pm 7.07$ 歳で、PASEは $123.10 \pm 79.54$ 、SCOPA-AUTは $12.51 \pm 5.19$ 、SAOQは $82.37 \pm 19.79\%$ 、RBDSQは $4.98 \pm 2.74$ 、BDI-IIは $11.97 \pm 8.32$ 、ESSは $9.59 \pm 4.96$ であり、全ての非運動症状のスコアが異常値を示していた。これらの数値は同時に収集したレビー小体病患者のデータとほぼ同等であり、高齢で複数の非運動症状を有する健診受診者がレビー小体病のハイリスク者であることが示唆された。

## ②prodromal期からの自然歴解明

MCIレジストリに登録されたレビー小体病患者においても①と同様のデータ収集やバイオサンプルの収集、保管などを行うため、レジストリの構築作業を進めた。2019年3月末時点で、国立長寿医療研究センターでは294名の被験者（MCIもしくは軽度認知症）から同意が取得され、データベース（CITRUS）へのデータ入力が進められている。本年度から実装されたCITRUSの検索機能を利用して、国立長寿医療研究センターの登録者の中にprodromal期を含むレビー小体病患者が含まれていないか調査したところ、MCIで登録かつMIBG心筋シンチグラフィもしくはDATスキャンで異常を呈した例が1例あった。なおこの症例については本研究への同意取得済みである。またレビー小体型認知症もしくは認知症を伴うパーキンソン病として登録された症例はなかった。

## ③レビー小体病患者におけるバイオマーカー開発

①でも述べたように、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が行われ承認が得られた説明文書を用いて、レビー小体病患者やコントロールとなる健常者への同意取得を進め、血清サンプルを収集した。

メタボローム解析の結果、疾患群と健常群においていくつかの代謝物質の発現について有意差を認めた。中でも、パーキンソン病患者において防御的に働くことが疫学的に知られている尿酸の上流物質であるHypoxanthineや、neurotransmitterの一種でうつ病との関

連も指摘されている Asp や Taurine における有意差は臨床的意義のある結果と考える。ただこれらの解析はサンプル数が増えることによって結果が変わることもあり、サンプル数が最多である平成 30 年度の結果が最も信頼できる結果と判断する。また神経由来エクソソーム中の  $\alpha$  シヌクレインは、健常者と比べてレビー小体病患者で高値を示すとともに、ハイリスク群においても高値を示した。

平成 30 年度について

#### ① preclinical 期からの自然歴解明

2019 年 3 月末の時点で、名古屋大学で 31 名（パーキンソン病 12 例、レビー小体型認知症 5 例、健常者 14 例）、久美愛厚生病院で 29 名（パーキンソン病 29 例）、国立長寿医療研究センター 11 名（レビー小体型認知症 11 例）の研究対象者から同意が取得され、各種検体や情報の収集が進められている。

共同研究機関の人間ドック受診者に対するレビー小体病の prodromal 症状に関するアンケート調査に関しては、2018 年度も現時点までに 2271 名の方から回答いただいた。そのうち、763 名が今年度に初めて回答された方で、1508 名が昨年度に引き続き 2 回目の回答者であった。

平成 29 年度から、ハイリスク群と全てのアンケートスコアが正常な者の 2 群に対してレビー小体病に関する各種検査を前向きに施行する研究を開始し、今までにハイリスク群 13 例、正常群 1 例の評価を完了した。ハイリスク群全例で運動機能や認知機能は保たれていたが、13 例中 5 例でレム睡眠行動障害、嗅覚障害などの非運動症状に加えて MIBG 心筋シンチグラフィで集積低下を認め、prodromal 期のレビー小体病であることが示された。

#### ② prodromal 期からの自然歴解明

MCI レジストリにおける国立長寿医療研究センターの登録者の中に prodromal 期を含むレビー小体病患者が含まれていないか調査したところ、MCI で登録かつ MIBG 心筋シンチグラフィもしくは DAT スキャンで異常を呈した例が 1 例あった。なおこの症例については本研究への同意取得済みであり、各種検体や情報の収集を進めている。またレビー小体型認知症もしくは認知症を伴うパーキンソン病として登録された症例はなかった。

#### ③ レビー小体病患者におけるバイオマーカー開発

レビー小体病患者を対象としたバイオマーカー探索研究では、パーキンソン病 41 例、レビー小体型認知症 16 例、健常者 14 例を登録した。患者群でカフェイン摂取量が有意に少なく、便秘の傾向が見られ、自律神経障害、嗅覚障害、レム睡眠行動障害、うつのスコアが有意に悪化していた。

メタボローム解析の結果では、疾患群と健常群において、Hypoxanthine、N-Acetyllsine、1-Methylnicotinamide、Taurine、Pyruvic acid、Cysteine glutathione disulfide、Asp

などの代謝物質で有意差を認めた。尿酸は抗酸化作用によってパーキンソン病に防御的に働くことが疫学的に知られているが、患者群では尿酸の上流物質である Hypoxanthine のレベルから低値を示していた。Asp や Taurine は neurotransmitter の一種で、うつ病との関連も指摘されており、レビー小体病患者とのうつ症状との関連が示唆された。

また神経由来エクソソーム 1 ユニットあたりに含まれる  $\alpha$  シヌクレインは、健常者 (18.6 ~ 32.4/unit) と比べてパーキンソン病 (29.8 ~ 84.3/unit)、レビー小体型認知症患者 (34.7 ~ 56.7/unit) で高い傾向が見られた。また、ハイリスク者においても疾患群と同等に高値 (35.1 ~ 70.9/unit) を示した。

#### D. 考察と結論

本研究の開始時点で、レビー小体病の非運動症状のスケールに関して、日本人健常者におけるスコア分布やカットオフ値の報告が存在しなかったが、本研究で PASE、SCOPA-AUT、SAOQ、RBDSQ、BDI-II、ESS の日本人健常者におけるスコア分布が明らかとなった。この中に、50 歳以上で複数の非運動症状を有する方が 155 名 (50 歳以上の受診者の 5.6%) 存在した。このハイリスク群を対象に運動・認知機能、MIBG 心筋シンチグラフィ、DaTSCAN などの各種検査を施行したところ、13 例中 5 例で MIBG 心筋シンチグラフィの異常を認めた。MIBG は心臓交感神経への  $\alpha$  シヌクレイン蓄積のマーカーと考えられており、これらの健診受診者は prodromal 期のレビー小体病であることが示された。

ハイリスク群と正常群の健診結果を解析した結果、男性のみ血清 Hb、RBC、ヘマトクリット値、T-Cho、LDL-Cho が低値であった。先行研究において、男性で T-Cho、LDL-Cho 高値群では PD 発症率が低いことが示されており、本研究のハイリスク群と同様の結果であった。また、若年期に貧血を有していた者は 20 年 ~ 30 年後の PD 発症率が高いことも報告されており、本研究のハイリスク群で貧血に関する項目が低値であったことと矛盾しない。

患者血清を利用したメタボローム解析において、平成 28 年度の解析にて有意差を認めた Uric acid (尿酸) は、今回の解析においても有意差には至らないまでも低値を示した。尿酸の上流物質である Hypoxanthine や Xanthine は平成 28 年度の解析において有意差はなかったものの患者群において高値でありその意義が問われたが、症例数を増やした平成 30 年度の解析においては低値を示した。特に Hypoxanthine はレビー小体型認知症とパーキンソン病の両者において、優位に低下していた。このような解析におけるサンプル数の重要性を示したものと思われる。今後さらにサンプル数を増やして代謝変化の全体像を明らかにしていく必要がある。

また、神経由来エクソソーム中の  $\alpha$  シヌクレインの測定においては、レビー小体病患者のみならず、ハイリスク者においても疾患群と同等に高値を示し、パーキンソン症状の発症前から  $\alpha$  シヌクレインがエクソソームを介して伝播する可能性が示唆された。本解析においても、今後サンプル数を増やしての検討が必要と考える。

## E. 健康危険情報

なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

平成28年度

- 1) Saji N, Sakurai T, Suzuki K, Mizusawa H, Toba K, on behalf of the ORANGE investigator, ORANGE's challenge: developing wide-ranging dementia research in Japan. *Lancet Neurol.* 2016; 15(7): 661-662.
- 2) 鈴木啓介、新畑 豊、鷺見幸彦. アルツハイマー病と新オレンジプラン 治療 治験中の薬物. *CLINICAL NEUROSCIENCE* 34(9), 2016、1031-1034
- 3) 佐治直樹、島田裕之、櫻井 孝、武田章敬、柳澤勝彦、鈴木啓介、伊藤健吾、鳥羽研二. 日本における認知症克服の取り組み. *Medical Science Digest.* 2016; 42(14): 670-673.

平成29年度

- 1) 鈴木啓介、新畑豊、鷺見幸彦. アルツハイマー病治療薬の展望 治験中の薬剤や根治治療薬の展望. *認知症の最新医療.* 2017, 7(4), 205-209.
- 2) 鈴木啓介、新畑豊、鷺見幸彦. 認知症治験の難しさ—種々の治験の失敗からわかること. *臨床精神薬理.* 2018. 21(1), 77-84.
- 3) 櫻井孝、佐治直樹、鈴木啓介、伊藤健吾、鳥羽研二. 【わが国で行われている認知症に対する多施設共同調査・研究 Up to date】 オレンジレジストリ MCI レジストリを中心として. *老年精神医学雑誌.* 28(10): 1079-1086, 2017

平成30年度

- 1) Ogawa M, Sone D, Maruo K, Shimada H, Suzuki K, Watanabe H, Matsuda H, Mizusawa H. Analysis of risk factors for mild cognitive impairment based on word list memory test results and questionnaire responses in healthy Japanese individuals registered in an online database. *PLoS One.* 2018; 13(5): e0197466.
- 2) Saji N, Sakurai T, Ito K, Tomimoto H, Kitagawa K, Miwa K, Tanaka Y, Kozaki K, Kario K, Eto M, Suzuki K, Shimizu A, Niida S, Hirakawa A, Toba K, on behalf of the Strawberry study investigators. Protective effects of oral anticoagulants on cerebrovascular diseases and cognitive impairment in patients with atrial fibrillation: protocol for a multicentre, prospective, observational, longitudinal cohort study (Strawberry study). *BMJ Open* 2018; 8: e021759.



## 2. 学会発表

### 平成28年度

- 1) 鈴木啓介、伊藤健吾、新畑 豊、千田一嘉、佐藤弥生、伊藤文隆、飯島祥彦、勝野雅央、渡辺宏久、祖父江元. 認知症・軽度認知障害を対象とした治験におけるインフォームドコンセントの現状と課題. 第57回日本神経学会学術集会 2016. 5. 19 神戸
- 2) 鈴木啓介、伊藤健吾、佐藤弥生、伊藤文隆、片山朱美、本田 愛、伊藤有香、井上麻希、佐藤倫子、鈴木寿恵. 認知機能が低下した被験者を対象とする治験におけるインフォームドコンセント取得の現状. 第16回CRCと臨床試験のあり方を考える会議 2016. 9. 18 大宮
- 3) 本田 愛、中村昭範、加藤隆司、新畑 豊、岩田香織、倉坪和泉、佐藤弥生、鈴木啓介、伊藤健吾、MULNIAD study group. 臨床研究におけるアミロイドPET検査のインフォームドコンセントと結果開示の留意点に関する検討. 第16回臨床試験の在り方を考える会議 2016. 9. 18 大宮
- 4) 倉坪和泉、鷺見幸彦、永田理紗子、鈴木啓介、佐藤弥生、伊藤健吾. 臨床研究における神経心理検査評価者への教育. 第34回日本神経治療学会総会 2016. 11. 5 米子
- 5) 鈴木啓介、伊藤健吾、佐藤弥生、伊藤文隆、片山朱美、本田 愛、伊藤有香、井上麻希、佐藤倫子、鈴木寿恵. 認知症・軽度認知障害を対象とした治験における服薬アドヒアランスの実態について. 第37回日本臨床薬理学会学術総会 2016. 12. 2 米子
- 6) 鈴木啓介、伊藤健吾、鷺見幸彦. 認知症治療における unmet medical needs の克服を目指した創薬の課題と展望—BPSDとレジストリを中心に—. 第37回日本臨床薬理学会学術総会 2016. 12. 3 米子

### 平成29年度

- 1) 佐治直樹、櫻井孝、島田裕之、鈴木啓介、武田章敬、伊藤健吾、鳥羽研二. 多施設共同研究における高齢者総合機能評価の実践：オレンジレジストリ研究. 第59回日本老年医学会学術集会, 名古屋, 2017. 6. 15
- 2) 鈴木啓介、伊藤健吾、千田一嘉、佐藤弥生、平島学、山田和正、川影美千代、田中誠也. 臨床研究の研究計画書および説明文書における倫理指針の遵守状況と臨床研究相談の有用性. 第17回CRCと臨床試験のあり方を考える会議 2017 IN 名古屋, 名古屋, 2017. 9
- 3) 本田愛、中村昭範、加藤隆司、新畑豊、岩田香織、倉坪和泉、菅原通代、山脇望美、鈴木啓介、伊藤健吾、MULNIAD study group. 高齢者の認知機能の経時変化に余暇活動と身体活動が与える影響. 第17回CRCと臨床試験のあり方を考える会議 2017 IN 名古屋, 名古屋, 2017. 9
- 4) 本田愛、加藤隆司、岩田香織、倉坪和泉、新畑豊、鈴木啓介、佐藤弥生、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group. 高齢者の記憶機能に余暇活動と身体活動が与える

影響：縦断的検討. 第36回日本認知症学会学術集会, 金沢, 2017.11

- 5) 鈴木啓介. ICH E6 & E8 Revision への対応 ～研究者、臨床研究推進・運営支援の視点から～. 日本臨床試験学会第9回学術集会総会, 仙台, 2018.2.23
- 6) 鈴木啓介. 適時適切な医療・ケアを目指した、認知症の人等の全国的な情報登録・追跡を行う研究. 平成29年度 脳とこころの研究 第三回公開シンポジウム, 東京, 2018.3.3

平成30年度

- 1) 鈴木啓介. 認知症の治験において求められるブレイクスルー. 第59回日本神経学会学術大会, 札幌, 2018.5.25
- 2) 鈴木啓介、佐治直樹、櫻井 孝、伊藤健吾、鳥羽研二. 治験や臨床研究の加速化を目指した MCI レジストリの構築と事務局体制の整備. 第59回日本神経学会学術大会, 札幌, 2018.5.26
- 3) 平島 学、鈴木啓介、佐藤弥生、片山朱美、本田 愛、伊藤有香、井上麻希、進藤由美、佐治直樹、櫻井 孝、伊藤健吾、鳥羽研二. 臨床試験の加速化を目指した軽度認知障害 (MCI) レジストリの構築. 第39回日本臨床薬理学会学術総会, 京都, 2018.7.3
- 4) 鈴木啓介. 臨床研究と私～医師主導治験が自分を育ててくれた～. 国立精神・神経医療研究センター第8回臨床研究入門講座ワークショップ, 小平, 2018.7.7
- 5) 新畑豊、篠崎未生、山岡朗子、佐竹昭介、近藤和泉、中野真禎、辻本昌史、鈴木啓介、堀部賢太郎、鷺見幸彦. フレイル高齢者の入院期間における認知機能変化. 第37回日本認知症学会学術集会 2018.10.13 札幌
- 6) 鈴木啓介. 臨床研究法時代の今、改めて観察研究について考える. 医療ビッグデータ研修会, 徳島, 2018.11.16
- 7) 鈴木啓介. レビー小体型認知症におけるバイオマーカー. DLB セミナー in 知多, 東浦, 2019.2.6

#### 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