

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）

高齢者における認知症や脳血管障害の発症に脳小血管病が関与する
臨床的意義の解明に関する研究 （28-15）

主任研究者 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

研究要旨

3 年間全体について

脳卒中と認知症のクロストークは本邦のみならず、世界的にも注目されており、大規模な研究活動が各国で展開されている。本研究では、①血管機能検査などを用いた認知症のリスク因子解析、②アミロイド関連バイオマーカーと白質病変との関連の解析、③拡散テンソル画像などの MRI 新規撮像法を用いた白質解析、等を計画し、画像診断学や血管生理学、生化学、高齢者医学、神経内科学など多彩な視点から分担して、本邦ならではの視点から脳小血管病の解明を目指した。

報告書に詳述されているように、班員の先生がたの個別の臨床研究による新知見発見も大きなトピックであるが、本班会議全体の大きな研究成果として、①班会議を基盤にして脳小血管病と心房細動についての多施設共同前向き観察研究を 2016 年度に計画し、2017 年度から開始できたこと、②脳小血管病に関する文献を渉猟し、2018 年度に脳ドックガイドラインの脳小血管病セクションの改訂について貢献できたこと、などが挙げられる。

平成 30 年度について

最近の研究から、高血圧や糖尿病も認知症のリスクになると判明しており、その機序として脳小血管病が注目されている。本研究では、画像診断学や血管生理学、生化学、高齢医学、神経内科学など、以下の様な多彩な視点から病態の解明を試みた。

- ① 脳小血管病と認知機能に関する研究を継続する。脳小血管病と心房細動や難聴、栄養など認知症のリスク因子に関する多施設共同研究を実施する。（佐治）
- ② 大脳白質病変と認知機能・身体機能を解析する。また、軽度認知障害や早期認知症患者における食事摂取量及び食物多様性との関連を検討する（櫻井）。
- ③ 高齢糖尿病患者における認知機能障害と脳 MRI 拡散テンソル画像における脳白質統合性異常の危険因子を、横断調査と縦断調査により解明する。（荒木）

- ④ 高齢心不全患者における認知・身体機能低下に関わる因子を脳病変、血行動態、神経体液性因子などの面から検討する。(荏尾)
- ⑤ 神経電気生理学的な客観的指標を用いて脳小血管病変と運動機能、歩行機能との関連を検討する。(北川)
- ⑥ 患者データベースを用いて大脳白質病変及び脳血流動態と臨床症状、老年症候群やバイオマーカーとの関連について、横断・縦断的に解析する。(神崎)
- ⑦ 先行研究で実施した日本人健常者(脳ドック受診者)の追跡調査と、急性期ラクナ梗塞患者における脳小血管病の関与について調査を行う。(塩川)
- ⑧ 血管性認知症の病態や画像を解析する。皮質微小梗塞は認知機能障害の原因となり、アミロイド血管症や細動脈硬化などの関与が推定される。剖検脳を対象に、3TMRIによる画像化技術のバリデーション研究を行う。(冨本)
- ⑨ ラクナ梗塞の新規危険因子を解明する。また発症予測・予後予測因子を検討してラクナ梗塞の新規バイオマーカーを確立する。(八木田)

主任研究者

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

分担研究者

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

荒木 厚 東京都健康長寿医療センター 内科総括部長

荏尾 七臣 自治医科大学 内科学講座循環器内科学部門 教授

北川 一夫 東京女子医科大学 医学部神経内科学 教授

神崎 恒一 杏林大学 医学部高齢医学 教授

塩川 芳昭 杏林大学 医学部脳神経外科 教授

冨本 秀和 三重大学 医学部神経病態内科学認知症医療学 教授

八木田 佳樹 川崎医科大学 脳卒中医学 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

目的：認知症と脳血管障害の共通のリスク因子である脳小血管病の病態解明

必要性：高齢化社会の到来に向けて、認知症と脳卒中（脳血管障害）への対策は医学的・社会的に重要である。その共通基盤である脳小血管病の病態を解明し、進展予防につながるメカニズムを解明することで治療応用に発展しうる。また、脳小血管病は糖尿病やフレイル、老年症候群との関連も示唆されており、脳小血管病の病態解明によって、様々な研究テーマへの知見の応用も可能である。

特色：本研究班は、神経内科学（北川・冨本）、脳卒中学（八木田）、脳神経外科学（塩川）、老年内科学（神崎・櫻井）、糖尿病学（荒木）、循環器内科学（苅尾）など、多方面のエキスパートを分担研究者に迎えている点が特徴である。多方面からの研究視点から脳小血管病の病態を多面的に解明し、新しい研究成果が期待できる。

独創的な点：①認知症バイオマーカーの脳小血管病患者での解析、②拡散テンソル画像や大脳白質病変定量ソフトなどを用いた大脳白質病変の解析、③アミロイド血管症を背景にした脳血管障害や認知機能障害の解明、などのテーマに新規性がある。脳卒中学と認知症学のクロスオーバーによって、新機軸での研究推進が期待できる。

B. 研究方法

3年間全体について

1. 全体計画は以下のような3年計画であった。

平成28年度：研究テーマやプロトコール調整、倫理委員会の承認後、研究を開始する。

平成29年度：研究を継続し、症例登録の進捗や研究途中での問題点などを把握し、班員で問題点や解決策を共有する。

平成30年度：分担研究で見出された知見を考察し、研究のまとめにつなげる。

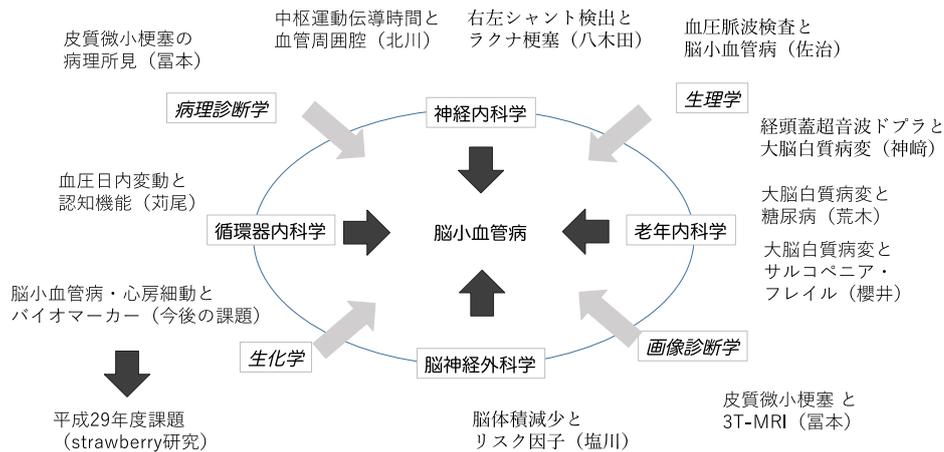
2. 班員の専門領域で研究テーマを分担し、各施設で研究を実施する。研究結果を解析し、脳小血管病の解明につながる糸口とする。

- ① 認知症のリスク因子の解析
- ② バイオマーカーと脳小血管病との関連の解析
- ③ MRI を用いた白質解析

3. 脳小血管病と心房細動に関する多施設共同研究を、研究班の基盤を活用して実施する。心房細動は脳小血管病に関連し、認知機能障害のリスクとなるため、これを解明する。また、脳小血管病と難聴に関する解析についての臨床計画も立案する。

4. 本研究班の研究課題と脳小血管病との関係図：

脳小血管病と心房細動、バイオマーカーの関連について解明すべく、平成 29 年度に多施設共同研究を計画した。平成 30 年度は、この多施設共同研究を引き続き推進した。また、難聴や栄養など新視点の研究軸を展開予定である。



平成 30 年度について

- (1) 班員の専門領域で研究テーマを以下のように分担し、各施設で研究を実施する。得られた研究結果を解析し、脳小血管病の解明につながる糸口とする。
 - ④ 認知症のリスク因子の解析
 - ⑤ バイオマーカーと脳小血管病との関連の解析
 - ⑥ MRI を用いた白質解析
- (2) 脳小血管病と心房細動に関する多施設共同研究を、研究班中心に実施している。心房細動は脳小血管病に関連し、認知機能障害のリスクとなるため、これを解明する。

(荒木) 糖尿病患者250例で脳MRIの拡散テンソル画像による脳白質統合性評価、認知機能、サルコペニア・フレイルの評価、サルコペニアのマーカーの測定(ビタミンD、GDF-15など)を行い、横断調査で認知機能障害や脳白質統合性異常の関連因子を解明する。

(荻尾) 症例登録が遅延したため、平成30年度は引き続き、症例登録および運動療法(監視型・非監視型)を実施する。収集したデータの解析を行い、運動療法が認知機能・運動耐容能・マイオカインに及ぼす影響や安全性・有害事象を評価する。

(北川) 脳血管病変を有する患者の前向き登録研究では、UPDRS Part III, Up and Goテストによる歩行機能評価を行っている。平成29年12月末時点で550症例が登録されている。本年度は400例以上の対象症例で、解析する。脳MRI検査により脳小血管病変の局在や重症度を評価し、UPDRS Part III各項目、血管性パーキンソニズム、歩行速度、歩隔等との関連を検討する。

(神崎) 自律神経機能低下と脳血流動態、および大脳白質病変との関連を縦断調査する。脳血流動態評価法の妥当性も検討する。

(塩川) データ収集と解析作業を継続して実施する。

(富本) 患者剖検脳を用いて画像・病理を比較する。もの忘れ外来受診者の脳小血管病変スコアを算出して認知機能やADL障害に及ぼす影響を明らかにする。

(八木田) データ収集は終了しており、データクリーニング後、論文を作成する。

(倫理面への配慮)

3年間全体について

<臨床研究>厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針に従う。

- ① 個人情報保護：患者データは匿名化して情報管理者が保存する。
- ② 対象者の不利益：本研究は観察研究であり、研究参加による危険性は特にない。
- ③ 説明と理解（インフォームド・コンセント）：倫理委員会で承認されたプロトコールに従って被検者に説明して、被検者の自由意思に基づいた同意を文章で得る。認知症患者を対象とする場合は代諾者（スタディパートナー）にも説明し同意を得る。
- ④ 個人情報保護：患者データは連結可能匿名化して情報管理者が保存する。
- ⑤ 実験、およびデータの品質管理：本試験の完全性、正確性、信頼性を保証するために、(1)被験者からの文書による同意、被験者の的確性を確認するため、回収された症例のデータの記載内容を確認し、必要に応じて症例報告書の変更または修正を担当医師に文書で依頼する。(2)また必要に応じてモニタリングを実施することもある。

C. 研究結果

3年間全体について

① 認知症のリスク因子の解析

認知症のリスク因子解明として、心房細動と腸内細菌についての研究を立ち上げた。

(1) Strawberry 研究

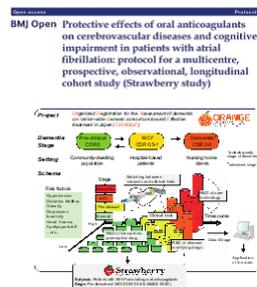
脳小血管病に関連する研究テーマとして、心房細動について多施設共同研究を計画、実施できた。研究プロトコルを国際学会 (The 11th World Stroke Congress) で発表した。あわせて論文が BMJ Open に採択された (図1)。論文では、認知症の基盤研究であるオレンジレジストリ研究の紹介と認知症リスク因子としての心房細動の解析、心房細動が認知症リスクとなる機序等について言及した。

Common risk factors for stroke and dementia

Atrial fibrillation



Presentation of the protocol at the 11th World Stroke Congress (2018/10/18)



Saji N, et al. *BMJ Open*. 2018.

図1. 学会と論文発表の概要図.

平成31年3月末までに、国立長寿医療研究センターなどの参加施設において全体で235例がデータベース登録された。目標症例数には到達できなかったが (図2: グレー線)、毎月の症例登録はペースが落ちることなく登録できた (図2: オレンジ線)。今後の脱落数にもよるが、ベースラインデータの横断解析を実施する症例数を確保できたと考えた。

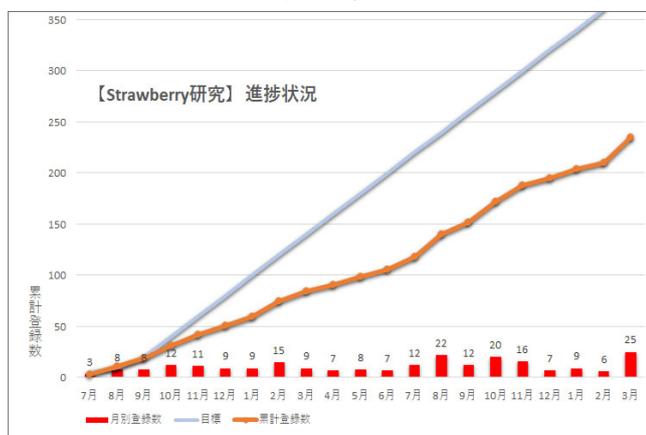


図2. 症例登録の経過.

また、本研究に当センターから登録された 117 例を抽出して基本属性を試行調査した。男性が多く登録されており（66.7%）、年齢の中央値は 76 歳であった（IQR 73-80, range 47-84）。登録時の認知機能については、MMSE の中央値 28 点（IQR 25-29, range 20-30）で、CDRO.5 と軽度認知障害を示唆する症例が半数以上であった（55.6%）。よって、このコホートは高齢で軽度認知障害を呈する心房細動患者が登録されていることがわかった。今後の横断解析実施にむけて準備を進めている。

（2）腸内細菌についての研究

オレンジレジストリを基盤にした単施設の観察研究として、腸内フローラと認知機能についての臨床研究も開始している。研究成果を国際学会で発表し英文論文で公開した。研究成果が注目され、欧米のメディアや本邦の全国紙でニュース配信された。

② バイオマーカーと脳小血管病との関連の解析

上記の研究のサブ解析として、いくつかのバイオマーカー測定と解析を予定している。Strawberry 研究では、研究開始から 2 年間に登録された心房細動患者から得られた血液と尿検体を用いてバイオマーカーを解析し、患者属性や腎機能障害と抗凝固薬の関連、認知機能との関連を横断研究で明らかにする。解析するバイオマーカーとして、①血液検体を用い、アミロイドβ 関連因子やインターロイキン 6、高感度 CRP、MMP-9 など炎症性サイトカイン、②尿検体を用いて、尿中アルブミンや腎機能障害の高感度マーカーである尿中 L 型脂肪酸結合蛋白（L-FABP）、生体内の酸化ストレスマーカーである尿中 8-OHdG、などを測定候補としている。多変量解析を用いて、患者属性と抗凝固薬の選択、腎機能障害の有無、頭部 MRI や認知機能との関連を横断調査する。ただ、検体回収が完了しておらず、今後の課題である。

③ MRI を用いた白質解析

三重大学の冨本教授らが 3T-MRI で解析可能な大脳白質病変解析ソフトを開発された。

る解析
(3D-FLAIR, 3D-T1)

→詳細は、田部井先生・冨本先生
Front Neurol. 2017 Sep 4;8:408.

平成 30 年度について

国立長寿医療研究センターもの忘れ外来を受診し、認知機能正常 (CN, 127 名) あるいは軽度認知障害 (209 名) と診断された 336 名を対象に、大脳白質病変とコグニティブ・フレイルの関連について検討した。大脳白質病変はコグニティブ・フレイルと有意に関連した。その他、コグニティブ・フレイルの関連因子は、年齢、教育歴、総ホモシステイン、APOE4 保有であった。コグニティブ・フレイルは、認知症、特に血管性認知症の危険因子であると報告されている。大脳白質病変の多くは、循環障害に基づく予防可能な病変と考えられており、本研究の結果よりフレイル及び認知障害への対策として、大脳白質病変の形成及び進展を抑制する手段の開発の必要性が示唆された。

東京都健康長寿医療センターでは、通院中の高齢 2 型糖尿病患者を対象にして、エントリー時、及び 3 年後に、①白質病変容積、②認知機能、ADL などの老年症候群の指標、③年齢、血圧、BMI、喫煙、血糖コントロール、血糖変動などの臨床データを計測している。2016 年 10 月からは 3 年次のデータ採取を開始しており、2018 年 4 月までに 54 名に対し、WMH, MMSE, ADL の変化と相互の関連、及び WMH の変化に影響を及ぼした因子について解析した。また、拡散テンソル画像解析を用いた白質病変の解析を別のコホートでおこなっている。昨年、80 名の患者について白質統合性障害の指標である FA (Fractional Anisotropy) が MMSE と関連することを横断研究で示した。現在、症例を増やしており、今年度末には約 150 名程度の糖尿病患者について解析する。

自治医科大学では、心不全患者を対象として認知機能、頭部 MRI、マルチセンサー自由行動下血圧計で得られた血圧値・血圧変動などの計測を行っている。患者 56 名を登録した。運動療法に参加できる患者が少ないという理由から、研究計画通りの登録が困難な状況である。現在登録できた患者のベースラインデータの間解析を進めている。横断解析として、MoCA-J スコアで評価した認知機能、頭部 MRI での脳容積・深部白質病変容積の関連、マルチセンサー自由行動下血圧計から得られた血圧値・血圧変動との関連を検討する。

東京女子医科大学では、平成 28 年度、29 年度は脳小血管病変と中枢伝導時間との関連を 138 症例、276 半球を用いて検討してきた。その結果、脳卒中あるいは一過性脳虚血発作を発症した症候性大脳半球では、深部白質における血管周囲腔拡大数が増大すると中枢運動伝導時間が有意に延長していた (論文投稿中)。本年度は当科で行っている前向き登録研究 400 例から脳 MRI での脳小血管病変の評価と臨床的な運動、歩行機能評価を施行した 343 例を解析し、各脳小血管病変と Up and Go (歩数) との関連は白質病変 (PVH, DWMH) ($R^2=0.064$, $p<0.01$, $R^2=0.094$, $p<0.01$)、ラクナ梗塞 ($R^2=0.023$, $p=0.008$) との間に関連が見られた。

杏林大学高齢医学では、自律神経機能低下と脳血流動態、および大脳白質病変との関連を縦断的に調査している。もの忘れセンター初診時に測定した大脳白質病変、脳血流動態の程度、自律神経機能が、その後の認知機能や日常生活機能低下を予測しうるかどうか、患者データを用いて解析中である。また、脳血流動態評価法の妥当性の検討として、TCDにて評価した脳血流動態はSPECTにより測定された各部位の脳血流量を反映しているかどうかを調べた。大脳白質病変のバイオマーカーも探索しており、EPA/AA比が大脳白質病変と関連することをお示したが(GGI 2015)、近年注目されているその他の ω -3/ ω -6比についても解析した。 ω -3、 ω -6と大脳白質病変との関連において、構成する脂肪酸のバランスが重要であることが示された。

杏林大学脳神経外科では、大脳白質病変を進行させる因子を明らかにするため、脳ドック患者の縦断研究と急性期脳卒中発症患者の横断研究を実施している。富士脳障害研究所付属病院の脳ドック受診者で健常人約1200名に、自動解析システムを使用した大脳白質病変の体積や脳体積を計測し、継続的に臨床情報と比較検討する。また、2016年から2018年にかけて杏林大学病院脳卒中センターに入院したラクナ脳梗塞194症例を対象として、臨床情報を抽出し、入院時の健側の脳白質病変の体積量、微小出血、脳表ヘモジデリン沈着、ラクナ梗塞の数、心機能等との関連を解析する。

三重大学では、共同研究機関である福祉村病院神経病理研究所の福祉村ブレインバンクと共同研究契約を締結し、両機関の倫理委員会の承認のもとに研究を実施した。脳アミロイド血管症(CAA)のある患者10名のホルマリン固定剖検脳について検討を行った。3テスラMRIでMRI撮像を行い、信号異常部位を同定し、剖検脳をパラフィン包埋して切片として、信号異常部位に一致する病理変化を同定した。また、並行してもの忘れ外来を受診した軽度認知症障害患者の頭部MRI磁化率強調画像、拡散テンソル画像を撮像し、脳小血管病スコア、CAAスコア(皮質微小梗塞を加えた修正版)を算出し、認知機能、ADLとの相関を検討した。現在、36名のMCI患者について解析を終了し、両スコアが認知機能と相関するとの結果を得ている。

川崎医科大学では29年度までに後ろ向きコホートを確立し、卵円孔開存に関するデータ収集は終了して現在論文投稿中である。卵円孔開存を合併したラクナ梗塞は高血圧など既知の危険因子の保有率が低かった。また再発が少ない傾向にあった。この理由として再発につながりやすいと考えられる穿通枝の細動脈硬化とは別の機序で発症している例が含まれているものと考えた。卵円孔開存がラクナ梗塞発症に関連する機序として、静脈血に含まれる微小血栓やセロトニン高濃度による血管内皮障害、血小板凝集誘導が想定される。

D. 考察と結論

3年間全体について

認知症の危険因子解明については、本班研究以外にも多種多様な研究グループでプロジェクトが展開されている。今回の研究計画では、脳血管障害を基盤にした認知症の発症機序の解明を目的にしており、心房細動や心不全などの循環器疾患、糖尿病など日常診療で接することが多い疾患を対象にしている。「患者の身近にありふれた疾患」を研究のターゲットにすることで、研究結果が迅速に国民の健康生活に資すると考えている。特に、今年度は大脳白質病変定量ソフトの開発と班研究での運用への道筋がついたことが大きな進展であった。本班会議は、多方面からの検討が特徴であるがゆえに、班全体で統合された研究結果を提示するのが難しいが、課題解明にむけて少しずつ進捗していると考えた。

E. 健康危険情報 なし

F. 研究発表

1. 論文発表

平成 30 年度

1. Saji N, et al. Proportional changes in the gut microbiome: a risk factor for cardiovascular disease and dementia? *Hypertens Res.* 2019 Jan 31. doi: 10.1038/s41440-019-0218-6.
2. Saji N, et al. Analysis of the relationship between the gut microbiome and dementia: a cross-sectional study conducted in Japan. *Scientific Reports.* 2019 Jan 30;9(1):1008. doi: 10.1038/s41598-018-38218-7.
3. Saji N, et al, on behalf of the Strawberry study investigators. Protective effects of oral anticoagulants on cerebrovascular diseases and cognitive impairment in patients with atrial fibrillation: protocol of a multicenter, prospective, observational, longitudinal cohort study (Strawberry study). *BMJ Open* 2018;8:e021759. doi:10.1136/bmjopen-2018-021759.
4. Saji N, et al. Cilostazol may decrease plasma inflammatory biomarkers in patients with recent small subcortical infarcts: a pilot study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018 Jun;27(6):1639-1645.
5. Sugimoto T, Sakurai T, Saji N, et al. Epidemiological and clinical significance of cognitive frailty: A mini review. *Ageing Res Rev.* 2018 Mar 12. pii: S1568-1637(17)30294-5. doi: 10.1016/j.arr.2018.03.002. [Epub ahead of print] Review.
6. Ogama N, Sakurai T, Saji N, Nakai T, et al. Frontal White Matter Hyperintensity is Associated with Verbal Aggressiveness in Elderly Women

with Alzheimer's Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2018 Apr 11;8(1):138-150. doi: 10.1159/000486826. eCollection 2018 Jan-Apr.

7. Sugimoto T, Saji N, Sakurai T, et al; MULNIAD study group. Decreased Glucose Metabolism in Medial Prefrontal Areas is Associated with Nutritional Status in Patients with Prodromal and Early Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2017;60(1):225-233. doi: 10.3233/JAD-170257.
8. Ogama N, Sakurai T, Saji N, et al. Impact of frontal white matter hyperintensity on instrumental activities of daily living in elderly women with Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment. *PLoS One*. 2017 Mar 2;12(3):e0172484. doi: 10.1371/journal.pone.0172484. eCollection 2017.
9. Sugimoto T, Saji N, Sakurai T, et al. Frontal Lobe Function Correlates with One-Year Incidence of Urinary Incontinence in Elderly with Alzheimer Disease. *J Alzheimer's Dis*. 2017;56(2):567-574.
10. 佐治直樹. 高齢者における抗血栓・抗凝固療法. 5. 心房細動と認知症-抗凝固薬の使い方と展望- *Geriatric Medicine*. 57(2): 129-133, 2019.
11. 佐治直樹、櫻井 孝、他. 認知症診療における身体的フレイルの管理. トータルケアをめざしたフレイル診療. *Modern Physician*. 38(5), 575-577, 2018.
12. 佐治直樹、櫻井 孝、他. V. II. 新たな視点・問題点 5. フレイル・サルコペニアと認知症. 日本臨床増刊号 実地診療のための最新認知症学-検査・治療・予防・支援-. 株式会社日本臨床社、p301-305, 2018.

平成 29 年度

1. Saji N, Sakurai T. Is gait speed a risk factor for dementia? *Geriatr Gerontol Int*. 2017 Apr;17 Suppl 1:75-76.
2. Sugimoto T, Sakurai T, Ono R, Kimura A, Saji N, et al. Epidemiological and clinical significance of cognitive frailty: A mini review. *Ageing Res Rev*. 2018 Jul;44:1-7.
3. Ogama N, Sakurai T, Saji N, et al. Frontal White Matter Hyperintensity is Associated with Verbal Aggressiveness in Elderly Women with Alzheimer's Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2018 Apr 11;8(1):138-150.
4. Sugimoto T, Nakamura A, Kato T, Iwata K, Saji N, et al; MULNIAD study group. Decreased Glucose Metabolism in Medial Prefrontal Areas is Associated with Nutritional Status in Patients with Prodromal and Early Alzheimer's Disease.

- J Alzheimers Dis. 2017;60(1):225-233.
5. 佐治直樹、他. V. II. 新たな視点・問題点 5.フレイル・サルコペニアと認知症. 実地診療のための最新認知症学 -検査・治療・予防・支援-. 株式会社日本臨牀社、p301-305, 2018.
 6. 佐治直樹 「認知症」シリーズ(No. 1) 認知症疾患医療センターと one stop service 医療 71(1) 37-40, 2017.
 7. 佐治直樹、櫻井孝. 頸動脈狭窄と認知症. カレントセラピー. 2017, vol.35 No.4. P81.
 8. 鈴木啓介、佐治直樹、渡辺 浩. HumanBridge で多施設参加の患者登録システムを構築し認知症研究の新たな基盤作りを推進. HOPE Vision. 2017 vol.26, P8-9.

平成 28 年度

1. Saji N, Sakurai T. Is gait speed a risk factor for dementia? Geriatr Gerontol Int. 2017 Apr;17 Suppl 1:75-76.
2. Saji N, Murotani K, Shimizu H, et al. Increased pulse wave velocity in patients with acute lacunar infarction doubled a risk of future ischemic stroke. Hypertens Res. 2017;40:371-375.
3. Saji N, et al. Safety and efficacy of non-vitamin K oral anticoagulant treatment compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation who develop acute ischemic stroke or transient ischemic attack: a multicenter prospective cohort study (daVinci study). J Thromb Thrombolysis.
4. Saji N, Sakurai T, Suzuki K, et al. ORANGE' s challenge: developing wide-ranging dementia research in Japan. Lancet Neurol. 2016;15:661-662.
5. Saji N, Toba K, Sakurai T. Cerebral small vessel disease and arterial stiffness: Tsunami effect in the brain? Pulse. 2015;3:182-189.
6. Saji N, Ogama N, Toba K, Sakurai T. White matter hyperintensities and the geriatric syndrome: an important role of arterial stiffness. Geriatr Gerontol Int. 2015;15 (Suppl. 1):17-25.
7. Sugimoto T, Saji N, Sakurai T, et al. Frontal Lobe Function Correlates with One-Year Incidence of Urinary Incontinence in Elderly with Alzheimer Disease. J Alzheimer' s Dis. 2017;56(2):567-574.
8. Shimoyama T, Kimura K, Uemura J, Saji N, Shibasaki K. Post stroke dysglycemia and acute infarct volume growth: a study using continuous glucose monitoring (CGM). Eur Neurol. 2016 Sep 20;76(3-4):167-174.

9. Sugimoto T, Ono R, Saji N, Sakurai T, et al. Prevalence and associated factors of sarcopenia in elderly subjects with amnesic mild cognitive impairment or Alzheimer disease. *Curr Alzheimer Res.* 2016;13:718-726.
10. 佐治直樹、島田裕之、櫻井 孝、他. 日本における認知症克服の取り組み. *Medical Science Digest* 2016;42(14):670-673.
11. 佐治直樹、荒井秀典、櫻井 孝、他. 精神症状と高血圧、降圧治療. *血圧.* 2016;4:37-40.
12. 佐治直樹、荒井秀典、櫻井 孝、他. 2. フレイルとサルコペニア –認知症との新たな接点– 日本臨牀 認知症と類縁疾患. 2016;74:505-509.

2. 学会発表

平成 30 年度

1. 佐治直樹. 脳ドックにおける脳小血管病の検知と対応. 第 44 回日本脳卒中学会学術集会 日本脳卒中学会・日本脳ドック学会・日本脳神経超音波学会 合同企画. 2019 年 3 月 23 日. 横浜.
2. 佐治直樹. 心房細動と認知症：機序の解明に向けて. 第 44 回日本脳卒中学会学術集会 シンポジウム 5「脳血管病と認知症」 2019 年 3 月 21 日. 横浜.
3. Saji N, et al. Gut microbiota and dementia: a cross-sectional study in Japan. *International Stroke Conference 2019.* 2019 年 2 月 6 日. Honolulu.
4. Saji N, et al., 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 MULTICENTER, PROSPECTIVE, OBSERVATIONAL, LONGITUDINAL STUDY. *The 11th World Stroke Congress* 2018 年 10 月 18 日. Montreal.
5. 佐治直樹、他. 腸内フローラは認知症の独立した関連因子でオッズ比も高い. 第 37 回日本認知症学会学術集会 2018 年 10 月 12 日. 札幌.
6. 佐治直樹. 動脈硬化への挑戦 –脈波検査から見えてくる動脈硬化と脳神経疾患–. 第 58 回日本臨床化学会年次学術集会. イブニングセミナー4. 2018 年 8 月 24 日. 名古屋.
7. 佐治直樹、他. ラクナ・BAD 梗塞発症後のシロスタゾール早期導入と炎症性バイオマーカーの推移. 第 59 回日本神経学会学術集会. 2018 年 5 月 26 日. 札幌.
8. Saji N, et al. Cilostazol may decrease plasma inflammatory biomarkers in patients with recent small subcortical infarcts: a pilot study. *The 27th European Stroke Conference.* 2018 年 4 月 11 日 Athens.

平成 29 年度

1. Saji N, et al. Increased pulse wave velocity in patients with acute lacunar infarction doubled a risk of future ischemic stroke. The 3rd European Stroke Organisation Conference 2017年5月16日. Prague.
2. 佐治直樹、他. 【シンポジウム4】認知症の先端的治療およびケアに向けた取り組み. -日本における認知症克服の取り組み- 第32回日本老年精神医学会. 平成29年6月15日. 名古屋.
3. 佐治直樹、他. 【会長企画】認知症、フレイルの生活機能評価の実践と研究応用. 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. 平成29年6月15日. 名古屋.
4. 佐治直樹、他. 【シンポジウム】なぜ、今脳小血管病が注目されているのか 「脳小血管病のサロゲートマーカー：脈波検査は有用か？」 第59回日本老年医学会学術集会. 平成29年6月15日. 名古屋.

平成 28 年度

1. 佐治直樹、他. ラクナ梗塞発症後のPWV高値は将来の脳梗塞再発を予測する. 第42回日本脳卒中学会学術集会. 大阪.
2. Saji N, et al. Definitive anticoagulation for acute ischemic stroke patients with atrial fibrillation: a multicenter prospective cohort study. The 2nd European Stroke Organisation Conference 2016, Barcelona.
3. 佐治直樹、他. 心房細動を伴う虚血性脳血管障害急性期における抗血栓療法の実態調査. 第57回日本神経学会学術集会 2016年 神戸.

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 |