

I. 総括研究報告

長寿医療研究開発費 平成 30 年度 総括研究報告

オレンジレジストリを活用した認知症予防とケアに関する研究 (30-1)

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)

研究要旨

本研究班は、オレンジレジストリ (地域コホート班、MCI 班、ケア班) を活用して、認知症の予防・ケアに関するエビデンスを集積することを目的とする。認知症の人・介護者を中心とした、認知症の予防法の開発、認知症にやさしい地域づくりをゴールとする。以下 12 の研究から構成されるが、①②⑤⑥⑨⑩⑪が認知症リスクとして重大な糖尿病 (1 型糖尿病を含む) に関する研究、③血管病変・腸内フローラに関する研究、④地域連携、⑦血液バイオマーカーの開発、⑧早期認知症の人の心理的介入研究、⑫神経心理検査の研究という内容である。研究の個別の成果については本文を参照していただきたい。本研究班はオレンジレジストリの利活用という横櫛を通して、加えて、高齢者糖尿病の認知障害・フレイルを予防するための介入試験を行っており、①②⑤⑥⑨⑩⑪⑫の分担研究者にも協力していただいた。

- ① 高齢者糖尿病における血糖コントロールと大脳白質病変・脳萎縮との関連 (櫻井)
- ② 高齢者糖尿病に合併する MCI の病態評価に関する研究 (徳田)
- ③ MCI・認知症の危険因子に関する研究 (佐治)
- ④ 認知症の医療と介護の連携阻害因子に関する研究 (堀部)
- ⑤ 糖尿病性認知症の病態解析 (羽生)
- ⑥ 1 型糖尿病の認知障害の機序 (森)
- ⑦ 脳由来エクソソームを用いた認知症血液バイオマーカー開発 (滝川)
- ⑧ 早期認知症の人 (early stage of dementia) の心理社会的側面に重点化した効果的な介入および評価手法の開発研究 (清家)
- ⑨ 高齢者糖尿病における脳の白質統合性異常に関する研究 (荒木)
- ⑩ インクレチンシグナル活性化と認知症発症抑制に関する臨床基礎研究 (山田)
- ⑪ 糖尿病と認知機能低下予防および糖尿病合併のケアに関する研究 (牧迫)
- ⑫ 認知症予防を評価するための神経心理検査に関する研究 (竹田)

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）

分担研究者

徳田 治彦 国立長寿医療研究センター 臨床検査部（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）

堀部 賢太郎 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター（連携システム室長）

羽生 春夫 東京医科大学病院（主任教授）

滝川 修 豊橋技術科学大学 ・電気・電子情報工学系（特任教授）

森 保道 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 内分泌代謝科（部長）

清家 理 京都大学 こころの未来研究センター 上廣寄付研究部門（講師）

荒木 厚 東京都健康長寿医療センター 糖尿病・代謝・内分泌内科
(内科総括部長)

山田 祐一郎 秋田大学 内分泌・代謝老年内科学部（教授）

牧迫 飛雄馬 鹿児島大学 医学部保健学科 理学療法学専攻
基礎理学療法学講座（教授）

竹田 伸也 鳥取大学 大学院医学系研究科臨床心理学専攻(准教授)

A. 研究目的

本研究班は、オレンジレジストリを活用して、認知症の予防・ケアに関するエビデンスを集積することを目的とする。認知症の人・介護者を中心とした、認知症の予防法の開発、認知症にやさしい地域づくりをゴールとする、以下 12 の研究から構成される。

1. 高齢者糖尿病における血糖コントロールと大脳白質病変・脳萎縮との関連（櫻井）
2. 高齢者糖尿病に合併する MCI の病態評価に関する研究（徳田）
3. MCI・認知症の危険因子に関する研究（佐治）
4. 認知症の医療と介護の連携阻害因子に関する研究（堀部）
5. 糖尿病性認知症の病態解析（羽生）
6. 1 型糖尿病の認知障害の機序（森）
7. 脳由来エクソソームを用いた認知症血液バイオマーカー開発（滝川）
8. 早期認知症の人(early stage of dementia)の心理社会的側面に重点化した効果的な介入および評価手法の開発研究（清家）
9. 高齢者糖尿病における脳の白質統合性異常に関する研究（荒木）
10. インクレチンシグナル活性化と認知症発症抑制に関する臨床基礎研究（山田）
11. 糖尿病と認知機能低下予防および糖尿病合併のケアに関する研究（牧迫）
12. 認知症予防を評価するための神経心理検査に関する研究（竹田）

【個別研究の目的】

高齢者糖尿病における血糖コントロールと大脳白質病変・脳萎縮との関連

大脳白質病変（White Matter Hyperintensity：WMH）は高齢者で高頻度にみられ、脳小血管病の一つとして位置づけられている。WMH は認知機能低下のリスクとなるだけでなく、転倒や歩行障害と関連することが明らかになっている。糖尿病とアルツハイマー型認知症（AD）が合併する機序として、インスリン抵抗性とアミロイド・タウ代謝の異常が指摘されている。しかし、病理的な視点からは、糖尿病と AD 合併例では、老人斑や神経原繊維変化は増加していないことが報告されている。一方、血管病変は増加している。つまり、糖尿病に認知症を合併する機序として、より血管病変の意味が大きいことが考えられる。

高齢期における糖尿病は WMH を加速させる要因として指摘されているが、血糖コントロールとの関連性は明らかではない。本研究は、オレンジレジストリの対象候補者を含む高齢者糖尿病において、AD または認知機能正常 (NC) の高齢者糖尿病において、血糖コントロールと脳画像指標との関連を検討した。

高齢者糖尿病における MCI の病態評価に関する研究

糖尿病が認知症のリスクであることはよく知られているが、その予防のためには前段階である軽度認知障害 (MCI) の適切な評価が必要である。本研究では、現在当院で行われている高齢者糖尿病患者の病態評価について検討し、MCI を含む認知症前段階での検

出に資する病態評価を可能にするべく、現状の課題を明らかとすることを目的とした。

MCI・認知症の危険因子に関する研究

研究1. 脳血管障害と認知機能関連バイオマーカーについての研究

脳卒中の領域では、Branch atheromatous disease (BAD)について様々に検討されてきた。しかし、BAD発症後の神経徴候増悪 (PND: progressive neurological deficit) の機序については未解明である。認知症のリスクについて多面的に解析し、認知症予防につながる糸口を発見することを目的とした。具体的には、バイオマーカーの測定と検討、最近話題になっている腸内フローラの解析を実施し、認知症との関連について検討することを目的とした。

研究2. 腸内フローラについての研究

腸内フローラが様々な疾患のリスクになり得ると報告されているが、認知症との関連や機序については未解明である。

認知症の医療と介護の連携阻害因子に関する研究

「認知症にやさしい地域づくり」は、世界的にみても市区町村等の基礎自治体ベースに進められるものが基本であり、このような都道府県主導の取組はまだ少なく、すぐれて野心的といえる。一方、その数54に及ぶ県内市町村の現状および課題は極めて多様であり県単位で、その地域課題を抽出し課題解決型の施策を推進することは容易ではなく、得てして総花的なものとなる。

同構想で中心地機とされた大府・東浦等の北部知多地域は、県内でも比較的地域資源に恵まれているが、一方、スプロール化した大都市近郊地域として、車社会化による不十分な公共交通機関、非効率な分散居住、疲弊した駅前地域、菲薄化した共同体意識等、現代地方都市の抱える普遍的な課題にも直面している。同地域において、「認知症にやさしい地域」の実現に際しどのような阻害因子があるか、という一面ネガティブな観点からの課題抽出を行い、それを国内外の他地域と比較検討すること等を通じ、綺麗事に終わらず、実現性と具体性のある地域づくりへの提案を目指す。

糖尿病性認知症の病態解析

2型糖尿病は認知症の発症リスクを高めるが、アルツハイマー病 (AD) や脳血管性病変の関与よりも、糖代謝異常が深く関与する病型は糖尿病性認知症と呼ばれる。本研究では、臨床的に診断された糖尿病性認知症の背景病理を推定する目的で、アミロイド、タウPETを施行し病態の解析を行った。

1型糖尿病の認知障害の機序

糖尿病患者では認知症や軽度認知障害 (MCI: mild cognitive impairment)が増加することが知られるが、それらの多くは、肥満やインスリン抵抗性を有する2型糖尿病患者を対象とした研究である。1型糖尿病患者の認知能に関して、若年者では様々な検討がなされているが、高齢者を対象にしたものはない。我々は先行研究において、

実際に認知機能の低下しやすい65歳以上の高齢1型糖尿病患者の認知機能を評価し、アルツハイマー型認知症の頻度は1例（2.6%）と多くはないことを報告した（第59回日本糖尿病学会総会）。1型糖尿病患者が生涯にわたり自己血糖測定やインスリン自己注射の自己管理を行うためには、さらに高次の機能である遂行機能の評価も必要である。高齢1型糖尿病患者の認知機能、特に遂行機能を評価し、血糖コントロールや糖尿病合併症などの因子との関連を検討することで、1型糖尿病患者の認知機能・高次脳機能の特徴を明らかにする目的で本研究を行った。

脳由来エクソソームを用いた認知症血液バイオマーカーに関する研究

平成30年度は血漿から高純度の脳神経細胞由来エクソソーム(NDE:neuron-derived exosomes)を再現性良く分離する方法(SOP:standard operation protocol)の確立すること、NDE中に含まれる病原性蛋白であるA β 42とリン酸化タウ(p-Tau)等のELISA測定系を開発することを目的とした。

早期認知症の人(early stage of dementia)の心理社会的側面に重点化した効果的な介入および評価手法の開発研究

本研究の目的は、早期認知症の人(people with early stage of dementia、以下 PESD)の心理社会的側面に重点化した介入効果の実証である。実証を進めるにあたり、H30年度は、介入内容・方法および効果測定方法の確定を目的に、以下の2研究を実施した。

研究1：PESDと家族介護者のペアを対象とした psycho-social intervention にかかる Systematic Review

研究2：PESDと家族介護者のニーズ分析

高齢者糖尿病における脳の白質統合性異常に関する研究

糖尿病は認知症のみならず軽度認知障害(MCI)をきたしやすい。この糖尿病におけるMCIでは記憶力、実行機能、注意力、情報処理能力などの領域の軽度の認知機能が障害されやすい。このMCIのマーカーとして脳MRIの拡散テンソル画像における脳白質統合性異常が有用である可能性がある。栄養、身体能力、身体活動量と脳の白質統合性異常との関連を検討した報告は乏しい。本研究では高齢者の身体活動、歩行速度、栄養などの生活習慣が脳の白質統合性異常にどのような影響を及ぼすかについて検討を加える。

インクレチンシグナル活性化と認知症発症抑制に関する臨床基礎研究

インクレチンシグナルの活性化がMCI(mild cognitive impairment)の認知機能改善につながるの後ろ向き観察研究があるが、詳細な分子機構や不明である。本研究は、オレンジレジストリを活用し、インクレチン薬であるDPP-4(dipeptidyl-peptidase IV)阻害薬やGLP-1(glucagon-like peptide-1)受容体作動薬の処方の有無で認知機能の経年的変化を観察するとともに、インクレチンシグナルを担うGIP(gastric inhibitory polypeptide)受容体やGLP-1受容体を欠損

するマウスで認知機能や行動生理を解析するものである。

糖尿病と認知機能低下予防および糖尿病合併のケアに関する研究

積極的な身体活動は、糖尿病を有する者のインスリン抵抗性の改善が期待されるほか、認知機能の低下を抑制する保護因子として期待される。認知症の発症リスクが高いとされる糖尿病を有する地域高齢者における身体活動を活性化させる意義を認知機能の低下抑制の面から確認することは重要な課題のひとつと考える。

本研究では、身体活動量を3軸加速度計によって計測し、日常での歩数のほか、強度別（低強度、中強度以上）の身体活動量を算出する。強度別の身体活動量と脳機能との関連を横断的および縦断的に調査し、認知機能低下の抑制に効果をもたらすかと明らかとする。身体活動量と認知機能低下との関連性にACE遺伝子多型の関与があるか否かを検証する。また、糖尿病を合併した認知症患者の家族介護者における介護負担感の状況を調査し、糖尿病を合併することによる影響を検討する。

認知症予防を評価するための神経心理検査に関する研究

本研究では、認知機能およびコミュニケーションについての理解を促す神経心理検査研修プログラムを開発し、その有用性について検討した。

B. 研究方法

高齢者糖尿病における血糖コントロールと大脳白質病変・脳萎縮との関連

外来通院中の65歳以上の糖尿病患者57名（AD; 23名、NC; 34名）を対象とした。血糖測定はSMBGを使用し、1日5回（早朝5時、朝食前、朝食2時間後、昼食前、夕食前）、2か月間に8日間測定した。低血糖は70 mg/dL以下と定義し、各測定時点での低血糖症状の有無を記録した。血糖変動は日中の血糖値の最高値と最低値の差とした。

頭部MRIの撮影と計測:1.5T MRIを用いてT2-weighted, fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像を取得した。SNIPER(Software for Neuro-Image Processing in Experimental Research)を使用し、WMH・頭蓋内・脳実質・脳室・脳脊髄液の体積を測定した。

高齢者糖尿病に合併するMCIの病態評価に関する研究：

糖尿病に合併するMCIに対して、運動を中心とした多因子介入を行い、認知障害の変化を観察する（two armsのRCT）。対象は、70歳～85歳の高齢者2型糖尿病で、高齢者糖尿病のカテゴリーII（MCI～軽度認知症、またはIADLの低下を伴うがBADLの低下のない例）である。0、12、24か月時に、低血糖、高血糖、脳血管障害を評価する。インスリン抵抗性は、HOMA-IR、腹囲で評価し、脳のインスリン作用については、脳由来エクソソーム中の、インスリン受容体（insulin receptor：IR）、インスリン受容体基質（insulin receptor substrate：IRS）を測定する。また血液サン

プルから、糖尿病とADとの関連する因子についても検索する。調整因子として、低血糖、高血糖、脳血管障害の程度をモニタリングする。

MCI・認知症の危険因子に関する研究：

研究1．脳血管障害と認知機能関連バイオマーカーについての研究

2013年5月から2014年4月までの単一施設における観察研究（パイロット研究）により、初回発症脳卒中中で発症48時間以内のラクナ梗塞・BAD患者を連続登録した。入院後3日以内にNIHSSスコアが2点以上増悪した場合をPNDと定義した。入院時と約7病日後に採取した血漿を用いて高感度CRP、インターロイキン6、matrix metalloproteinase-9、amyloid β precursor protein (APP770)を測定した。APP770は、血管内皮障害、血小板活性化、アミロイド沈着に関与しうるバイオマーカーである。これらのバイオマーカーやシロスタゾール早期投与の有無がPNDや退院時機能予後に関連するかどうかを調査した。

研究2．腸内フローラについての研究

単一施設で観察研究を実施した。2016年3月から2017年3月までの期間にももの忘れ外来を受診した患者から同意を取得した。認知機能検査、頭部MRIなどを実施し、採便検体を冷凍保存した。Terminal restriction fragment length polymorphism analysis（T-RFLP法）を用いて腸内フローラを解析した。T-RFLP法は、糞便から細菌由来の混合DNAを抽出し細菌叢を網羅的に解析する手法である。腸内フローラの組成と認知症との関連を多変量ロジスティック解析で分析した。

認知症の医療と介護の連携阻害因子に関する研究：

大府・東浦地域を中心に「あいちオレンジタウン構想懇談会」における参加者調査等を通じ、地域における連携障壁や地域課題を抽出、また米国シカゴで行われるAAIC及びADIカンファレンス等における他地域の関係者との協議および情報収集を行った。

糖尿病性認知症の病態解析

臨床的に糖尿病性認知症と診断された31例と、糖尿病を合併したAD5例を対象に、アミロイド(PiB)、タウ(PBB3)PETを施行した。糖尿病性認知症の診断は、我々が提唱している臨床診断のためのガイドライン(Hanyu H et al. J Am Geriatr Soci 2015)に基づいて行った。

1型糖尿病の認知障害の機序

当院外来通院中の65歳以上の1型糖尿病患者を対象とした。すでに認知症と診断されている患者、認知機能検査に影響を与えうる重篤な精神神経疾患、アルコール・薬物中毒、糖尿病以外の重篤な代謝疾患は除外した。また、基本的ADLが保たれている患者に限定した。

対象患者に下記の神経心理学的検査を施行した。

- ・簡易知能評価スケール MMSE、MoCA
- ・言語的記憶 WMS-R（倫理的記憶Ⅱ、遅延再生のみ）

- ・視覚性記憶 Rey Osterrieth の複雑図形
- ・うつの評価 GDS
- ・遂行機能 FAB、Trail Making test A・B、Stroop Test(加藤による日本語版) I・II、WAIS-IIIの符号・数唱、ADAS の観念運動、BADs の鍵探し検査・行為計画検査

脳由来エクソソームを用いた認知症血液バイオマーカー開発

血漿中の NDE 分離法は、Fiandaca らにより最初に報告されたが (Alzheimers Dement. 11:600-607, 2014)、その方法は特殊な高分子ポリマーを使用した ExoQuick (SBI 社、品番 EXQ5-1) を使用した全エクソソームを濃縮し、次に抗 L1CAM 抗体で免疫沈降で分離する方法である。その再現性を検討するとともに、全エクソソーム分離法として、特殊樹脂カラム吸着法である ExoEasy キット法 (QIAGEN 社) と分子ふるい分離法 (SEC: size-exclusion chromatography) に基づく EVsecond カラム法 (GL サイエンス社) および qEV カラム法 (IZON 社) を検討した。NDE の粒子径及び濃度測定には qNano (IZON 社) を使用した。NDE の蛋白定量は BCA 法 (TaKaRa 社) により行った。

早期認知症の人(early stage of dementia)の心理社会的側面に重点化した効果的な介入および評価手法の開発研究

研究 1 : PESD と家族介護者のペアを対象とした psycho-social intervention にかかる Systematic Review

PESD、家族介護者ペアを対象とした心理社会的介入の効果を示したエビデンスについて、系統的レビューを実施した。本研究における系統的レビューは「システマティックレビューおよびメタアナリシスのための優先的報告項目 (PRISMA 声明)」に準じ、PICO (Patients, Intervention, Comparison, Outcome) に基づく包括的な文献検索をおこなった。発表言語は、日本語、英語とし、対象とする研究デザインは RCT、Non-RCT (quasi-experimental study) とした。検索データソースは、PubMed/MEDLINE、Web of Science, The Cochrane Library、医中誌 Web とした。文献検索方法は、研究内容毎にキーワード、シソーラスを組み合わせた検索式を 2 名独立に構築し、最適な検索式を作成した。

研究 2 : PESD と家族介護者のニーズ分析

PESD(27 名)と家族介護者 (27 名) に対し、PESD と家族介護者が認知症と共に生きていくためのニーズ把握およびアプローチポイントの抽出を目的に、半構造化面接による聞き取り調査を 1 年空けて 2 回実施し、各対象の語りの内容の差、語りの経時的変化を分析した。いずれの面接も、被験者の同意の基、IC レコーダーで音声を録音し、音声データは逐語録に変換した。そして逐語録の内容を切片化し、Self-regulatory model of illness behavior をもとに設定した分析カテゴリーで、内容分析および数量分析を実施した。

高齢者糖尿病における脳の白質統合性異常に関する研究

オレンジレジストリの候補となる当センターのフレイル外来に通院中の 65 歳以上の高齢者 254 名を対象にした (表 1)。脳梗塞既往例は除外した。

栄養は MNA-SF、身体活動量は IPAQ を用いて評価した。BIA 法で四肢筋肉量、握力、歩行速度 (4m)、フレイルの指標として J-CHS、基本チェックリストなどを評価した。頭部 MRI の拡散テンソル画像を撮像し、白質統合性障害の指標として、FA (Fractional Anisotropy) 値と MD (Mean diffusivity) 値を、脳全体および 20 の白質束ごとに算出した。

今回は MNA-SF、身体活動量、歩行速度を 2 値の変数とし、MNA-SF11 点以下を低栄養リスク、1000Mets・分/週以下を身体活動量低下、1.0m/秒未満を歩行速度低下とした。それぞれ 2 群間で脳全体と白質束の FA 値、MD 値を Mann-Whitney 検定で比較した。

表 1 対象の特徴

年齢 (歳)	78.7±5.8
性 (男性%)	33.9
BMI (kg/m ²)	23.2±3.4
HbA1c (%)	6.6±0.8
ASMI (kg/m ²)	男 7.1±0.7 女 5.8±0.8
握力 (kg)	男 26.9±6.6 女 17.9±4.2
歩行速度 (m/sec)	1.11±0.29
MNA-SF (点)	11.1±2.3
IPAQ (Mets・分/週)	
平均±SD	1930±2945
中央値 (4 分位範囲)	1164 (396-2079)

インクレチンシグナル活性化と認知症発症抑制に関する臨床基礎研究

①オレンジレジストリ登録

オレンジレジストリ登録にあたり、臨床心理士による CDR (clinical dementia rating)、MMSE (mini-mental state examination) などの認知機能検査に加えて、基本的 ADL (activity of daily living) や手段的 ADL、血糖コントロール状態を評価するとともに、サルコペニアをインピーダンス法による筋肉量測定や握力測定などで評価し、糖尿病の薬物療法についても検討する。

②インクレチン受容体欠損マウスの解析

GIP 受容体欠損マウスの認知機能や行動生理を解析する。

糖尿病と認知機能低下予防および糖尿病合併のケアに関する研究

鹿児島大学が 2018 年に実施した地域コホート研究 (垂水研究 2018) に参加した 65 歳

以上の地域在住高齢者を対象とした。垂水研究 2018 では、40 歳以上の市民を対象に健康チェック（健診）を実施しており、40 歳以上の中高齢者 1145 名が健診に同意して参加した。そのうち、65 歳以上の高齢者で 3 軸加速度計による 2 週間の身体活動量の計測を実施した 277 名（女性 59.9%）を分析対象とした。対象者は糖尿病の既往歴および現病歴について面接で聴取し、その他の基本情報や生活習慣に関する質問紙に回答してもらい、運動機能や認知機能検査による評価した。認知機能検査は、NCGG-FAT（National Center for Geriatrics and Gerontology-Functional Assessment Tool）で行い、単語記憶（即時再認、遅延再生）、注意機能、遂行機能、情報処理を評価した。また、生体インピーダンス法（Bioelectrical impedance analysis: BIA）にて四肢骨格筋量を計測し、身長で除した骨格筋指数（skeletal muscle mass index: SMI）を算出した。身体活動量の調査には、3 軸加速度計（Active style Pro HJA-750C, Omron）を用い、健診受診日以降の 2 週間に装着してもらった。これらの評価から身体的フレイル（J-CHS 基準）およびサルコペニア（AWGS による基準）を判定した。

地域在住高齢者におけるケアに関する調査として、65 歳以上の地域在住高齢者 2000 名に調査票を配布し、回答のあったデータを分析した。

認知症予防を評価するための神経心理検査に関する研究

認知機能および侵襲的にならない検査の取り方についてのカリキュラムを含む神経心理検査研修プログラムを作成した。対象は、J-MIND-Diabetes に参加し、神経心理検査を実施する専門職 22 名であった。経験年数を 3 年以下の“経験短群”（12 名）と 3 年 1 か月以上の“経験長群”（10 名）にわけた。研修前後で、以下の質問を行った。質問 1 は「高齢者臨床に関心がある（以下、高齢者臨床への関心）、質問 2 は「神経心理検査で捉える基本的な認知機能について理解している（以下、認知機能の理解）」、質問 3 は「記憶や注意機能、遂行機能を捉える神経心理検査について理解している（以下、神経心理検査の理解）」、質問 4 は「1 つの神経心理検査を円滑に実施することができる（一つの検査の円滑な実施）」、質問 5 は「被検者に嫌な思いをさせずに神経心理検査を実施することができる（以下、検査の非侵襲的实施）」、質問 6 は「複数の神経心理検査を組み合わせると円滑に実施することができる（以下、複数の検査の円滑な実施）」を、それぞれ尋ねた。「全く当てはまらない（0 点）」から「とても当てはまる（4 点）」までの 5 件法で回答を求めた。得点範囲は、各質問とも 0～4 点であった。一方、各神経心理検査を実施する際に重要な点や間違いやすい点の成否を尋ねる 14 項目からなるフィディリティ・チェック表（以下、フィディリティ）を作成した。得点範囲は 0～14 点であった。

（倫理面への配慮）

高齢者糖尿病における血糖コントロールと大脳白質病変・脳萎縮との関連

国立長寿医療研究センターの利益相反・倫理委員会の承認を得て研究を行った。

高齢者糖尿病に合併するMCIの病態評価に関する研究：

入院時評価法の検討であり、倫理面への配慮の対象外である。

MCI・認知症の危険因子に関する研究：

研究実施施設における倫理審査委員会で承認され、UMIN-CTRに研究登録した。

認知症の医療と介護の連携阻害因子に関する研究：

該当しない

糖尿病性認知症の病態解析：

本研究は東京医科大学医学研究倫理審査委員会の承認を得た(2017-131, SH3808)。

1型糖尿病の認知障害の機序：

本研究の実施にあたっては人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成26年12月22日制定、平成29年2月28日一部改正）を遵守して研究を施行した。

脳由来エクソソームを用いた認知症血液バイオマーカー開発

H30年度の研究内容は倫理審査を必要としない市販血漿を使用した研究であり、倫理面への配慮は不要であった。

早期認知症の人(early stage of dementia)の心理社会的側面に重点化した効果的な介入および評価手法の開発研究

研究2は疫学研究に充当するため、「臨床研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」に則り、研究を遂行した。研究対象者に対し、同意説明文書に基づいて研究主旨と方法の説明を実施した。参加者が内容をよく理解したことを確認の上で、本調査への参加について、自由意思による同意を文書で得た。同意取得日を記入した同意書を研究実施機関内にて施錠が可能な保管庫にて、分担研究者が一括管理した。

データ管理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。調査により得られたデータは、研究目的以外には使用しない。匿名化データはデータファイルをパスワード管理した上で、外部記憶装置に保存し、分担研究者が鍵のかかる保管庫にて一括管理した。以上により、個人情報漏洩を防御する策を講じた。

高齢者糖尿病における脳の白質統合性異常に関する研究

倫理委員会で承認済みの研究でさらに、研究の同意が得られた患者が対象であり、患者にとってとくに不利益な事象もなく、研究が遂行された。

インクレチンシグナル活性化と認知症発症抑制に関する臨床基礎研究

オレンジレジストリについては、すでに施設の倫理委員会で承認されている。また、GIP受容体欠損マウスを用いた研究についても、施設で承認されている。

糖尿病と認知機能低下予防および糖尿病合併のケアに関する研究

鹿児島県垂水市をフィールドとした研究について、鹿児島大学疫学研究等倫理委員会の承認を得て実施した。

認知症予防を評価するための神経心理検査に関する研究

個人が特定されないように匿名化処理をして解析を行った。

C. 研究結果

高齢者糖尿病における血糖コントロールと大脳白質病変・脳萎縮との関連

対象の臨床像を表1に示す。AD群ではNC群に比べて認知能は低下していたが、糖尿病の罹病期間、合併症の程度には差を認めなかった。血糖の日内変動についても両群で差を認めない。頭部MRIでは、AD群で脳萎縮が高度であり、白質病変が多かった。特に前頭葉の白質病変に差がみられた。

表1. 対象者プロフィール

	AD	NC	p		AD	NC	p		AD	NC	p
年齢	75.6 (5.8)	74.1 (4.6)	0.289	早朝5時, mg/dL	112.5 (21.8)	120.1 (25.1)	0.337	頭蓋内, mL	1458.2 (130.4)	1400.9 (141.1)	0.127
男性, n (%)	12 (52.2)	19 (55.9)	0.783	朝食前, mg/dL	119.4 (21.2)	126.9 (23.3)	0.222	脳実質, mL	1113.7 (125.4)	1117.8 (140.2)	0.003
教育年数	11.3 (2.6)	11.5 (2.6)	0.519	朝食2時間後, mg/dL	183.2 (38.7)	178.6 (28.8)	0.833	全体 WMH, mL	16.6 (13.0)	11.0 (12.8)	0.029
MMSE	20.4 (4.5)	27.4 (2.1)	<0.001	昼食前, mg/dL	139.4 (44.3)	118.2 (26.9)	0.053	前頭葉 WMH, mL	10.9 (9.4)	6.1 (6.1)	0.010
HbA1c	7.4 (0.7)	7.1 (0.5)	0.044	夕食前, mg/dL	139.1 (37.6)	133.9 (19.8)	0.814	側頭葉 WMH, mL	1.0 (1.2)	0.9 (1.5)	0.216
糖尿病罹患歴	14.2 (10.4)	14.4 (9.3)	0.665	血糖変動, mg/dL	96.8 (32.7)	86.9 (24.8)	0.200	後頭葉 WMH, mL	0.5 (0.4)	0.4 (0.5)	0.162
糖尿病性神経障害, n (%)	16 (69.6)	21 (61.8)	0.545	低血糖*	0.61 (1.6)	0.62 (1.1)	0.579	頭頂葉 WMH, mL	4.1 (3.9)	3.5 (5.2)	0.126
糖尿病性網膜症, n (%)	3 (13.0)	11 (32.4)	0.097								
糖尿病性腎症, n (%)	9 (39.1)	9 (26.5)	0.313								
高血圧, n (%)	17 (73.9)	27 (79.4)	0.627								
心疾患, n (%)	5 (21.7)	8 (23.5)	0.874								

* 測定期間中の1人あたりの低血糖回数

t-test (for parametric variables), Mann-Whitney U test (for non-parametric variables).
Chi-squared test or Fisher's exact test (for categorical variables).

AD群、NC群での血糖日内変動と、白質病変、脳体積との関連を表2と表3に示した。AD群では、朝食後2時間血糖値、血糖の日内変動は前頭葉の白質病変、脳実質体積と関連した。NC群では、朝食後2時間血糖値、血糖の日内変動は脳体積とのみ関連した。

表2. ADにおける血糖コントロールと脳画像指標との関連

	White matter hyperintensity											
	全体		前頭葉		側頭葉		後頭葉		頭頂葉		脳実質	
	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p
早朝5時	-0.020	0.929	-0.036	0.877	-0.004	0.987	0.061	0.771	0.014	0.953	-0.357	0.099
朝食前	0.098	0.670	0.095	0.680	0.029	0.899	0.036	0.864	0.076	0.744	-0.223	0.313
朝食2時間後	0.397	0.099	0.521	0.027	-0.131	0.596	-0.112	0.626	0.055	0.827	-0.438	0.061
昼食前	0.074	0.776	0.088	0.737	0.089	0.731	0.208	0.384	-0.032	0.903	-0.396	0.109
夕食前	0.243	0.289	0.203	0.381	0.145	0.528	0.377	0.067	0.239	0.303	-0.326	0.139
血糖変動	0.385	0.086	0.502	0.022	-0.167	0.468	0.000	0.999	0.068	0.774	-0.419	0.051
低血糖	0.042	0.863	0.071	0.773	-0.096	0.691	-0.051	0.822	-0.008	0.974	-0.218	0.346

表3. NCにおける血糖コントロールと脳画像指標との関連

	White matter hyperintensity										脳実質	
	全体		前頭葉		側頭葉		後頭葉		頭頂葉		β	p
	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p		
早朝5時	-0.124	0.510	-0.091	0.633	-0.177	0.342	-0.109	0.548	-0.136	0.474	-0.160	0.328
朝食前	-0.015	0.939	0.010	0.958	-0.068	0.724	-0.097	0.605	-0.019	0.924	-0.155	0.347
朝食2時間後	-0.217	0.223	-0.230	0.197	-0.142	0.426	-0.074	0.667	-0.214	0.234	-0.470	0.010
昼食前	-0.098	0.588	-0.069	0.705	-0.135	0.453	-0.193	0.266	-0.101	0.581	-0.095	0.546
夕食前	-0.092	0.610	-0.070	0.700	-0.107	0.547	-0.033	0.848	-0.107	0.556	-0.087	0.574
血糖変動	-0.161	0.370	-0.182	0.311	-0.053	0.768	-0.052	0.766	-0.161	0.375	-0.393	0.007
低血糖	0.229	0.222	0.146	0.443	0.369	0.042	0.162	0.371	0.270	0.152	0.011	0.942

表 2, 表 3. 重回帰分析 (強制投入法); 独立変数・各血糖指標、従属変数・WMH, 脳萎縮。WMH が従属変数の際は年齢、高血圧を補正、脳萎縮が従属変数の際は年齢を補正

大脳白質病変、脳萎縮と血糖の関連を多変量解析で解析した(表 4)。年齢、高血圧、HbA1c を補正した後でも、AD 群では前頭葉の白質病変は朝食後 2 時間血糖値と有意な関連を示した。脳萎縮は、AD 群、NC 群ともに朝食後 2 時間血糖と関連した。

表 4. WMH・脳萎縮の関連因子

	Factors	β	95% CI	p
AD				
前頭葉 WMH	朝食2時間後	0.489	(0.002; 0.017)	0.018
脳萎縮	朝食2時間後	-0.442	(-0.085; -0.003)	0.035
NC				
側頭葉 WMH	N/A		N/A	
脳萎縮	朝食2時間後	-0.470	(-0.107; -0.030)	0.001
	年齢	-0.460	(-0.665; -0.179)	0.001

重回帰分析(ステップワイズ法); 独立変数・表 2, 表 3 において脳画像指標との関連がみられた血糖指標 (p < 0.10). 従属変数・WMH, 脳萎縮。WMH が従属変数の際は年齢、高血圧、HbA1c を補正、脳萎縮が従属変数の際は年齢、HbA1c を補正

高齢者糖尿病に合併する MCI の病態評価に関する研究

入院中にはほぼ全例が眼科受診しており、網膜症の確認が行われていた。

検体検査としては、血算、一般生化学検査、血糖、HbA1c、に加え、随時尿アルブミン定量、畜尿中 C ペプチド、腫瘍関連マーカー (CEA および CA19-9)、甲状腺ホルモン(遊離 T3 および遊離 T4) および甲状腺刺激ホルモン、副甲状腺ホルモン、ビタミン D、骨代謝マーカー (TRACP-5b および骨型 ALP) 等が実施されていた。

生理検査としては、腹部エコー、頸動脈エコー、心エコー、神経伝導速度、サーモグラフィ、重心動揺、血流依存性血管拡張反応 (FMD) 等が実施されていた。

画像診断法としては、頭部 MRI、DXA 法による骨密度測定（腰椎・大腿骨・全身・体組成分析）、腹部 CT 等が実施されていた。

一方、CGA 関連としては、MMSE が行われているのみで、MOCA-J の実施は限定的であった。

MCI・認知症の危険因子に関する研究（佐治）

研究 1. 脳血管障害と認知機能関連バイオマーカーについての研究

579人の脳卒中入院患者のうち、適格と判断された41例を解析した（男性63%、平均年齢71歳）。PND群では、入院時よりも7日後の炎症性バイオマーカーが上昇していた。シロスタゾール治療群では、アスピリン治療群と比較して炎症性バイオマーカーは7日後に低下傾向であった。多変量解析では、年齢や入院時NIHSSスコアなどがPNDや機能予後と独立して関連していたが、バイオマーカーとは独立した関係を示さなかった。

図 1. 研究の流れ

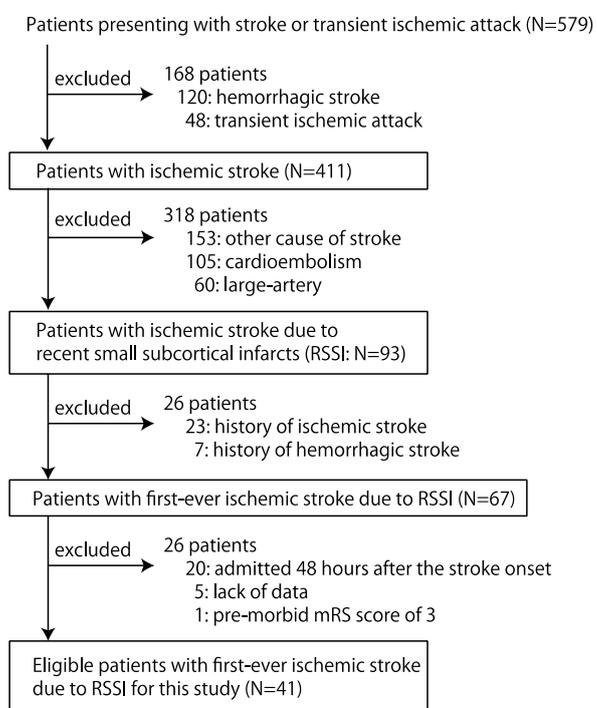


図 2. 各種バイオマーカーと進行性脳卒中との関連

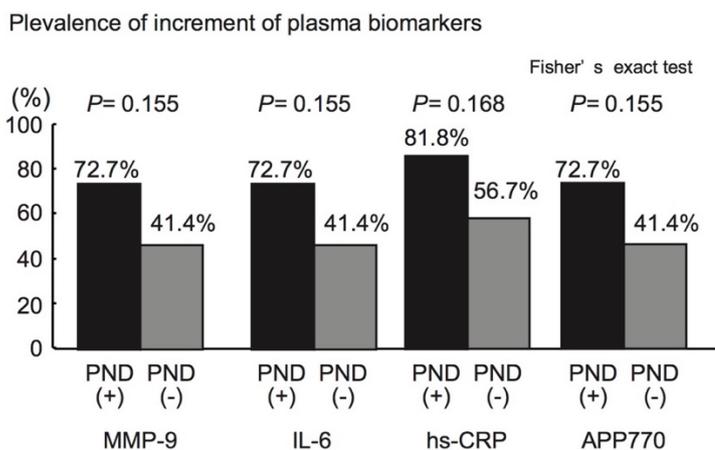
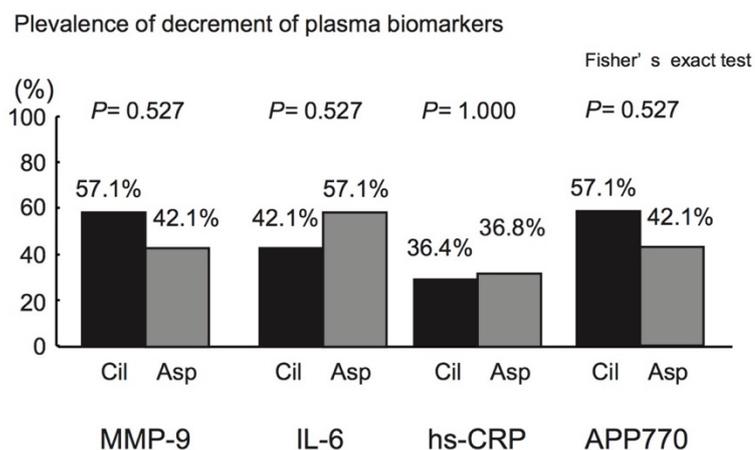


図 3. 各種バイオマーカーと抗血栓薬との関連



研究 2. 腸内フローラについての研究

同意取得した 181 例のうち、適格と判断された 128 例を解析した（女性 59%、平均年齢 74 歳、MMSE 中央値 24 点）。認知症患者（34 例）は、ラクナ梗塞や脳微小出血を有する割合が高かった。T-RFLP 法では、認知症患者においてエンテロタイプ I（バクテロイデス >30%）の割合が低く（14.7% vs. 44.7%）、エンテロタイプ III（その他の菌種）の割合が高かった（85.3% vs. 50.0%）。多変量解析では、エンテロタイプ I（オッズ比 0.1、95%信頼区間 0.02–0.4、 $P < 0.001$ ）、エンテロタイプ III（オッズ比 12.7、95%信頼区間 3.3–65.8、 $P < 0.001$ ）が認知症と強く関連した。

図 4：腸内フローラ研究の流れ

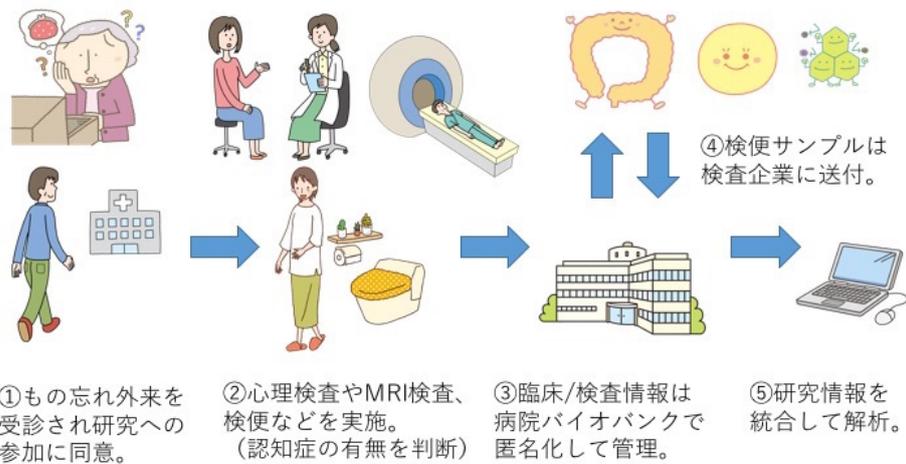
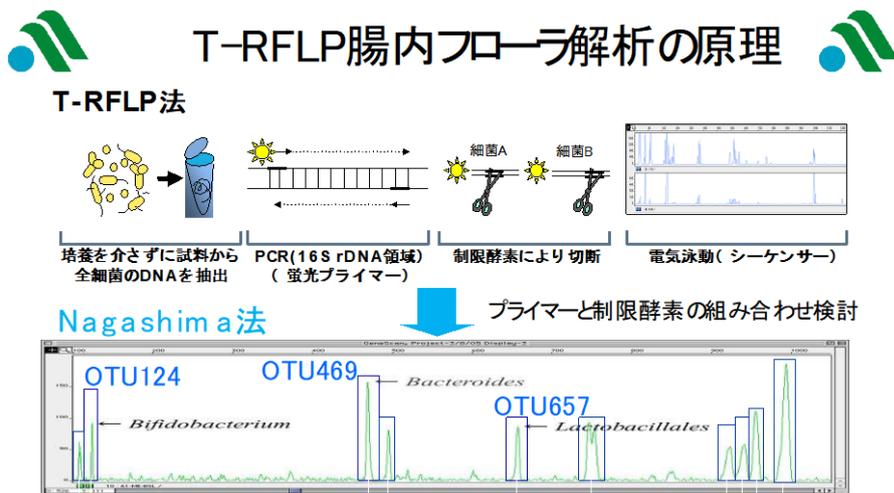


図5. 腸内フローラの解析



隣接するピークをOTU化(operational taxonomic unit)

ヒト腸内細菌に特化(大まかな分類群の識別が可能)

(株式会社テクノスルガ・ラボ 久田貴義さんのご好意による)

T-RFLP法：糞便から細菌由来のDNAを抽出し腸内フローラを網羅的に解析できる。

図6. 研究結果の説明図

図6-1：認知症の有無で腸内フローラの組成を比較した。

結果①：認知症の有無によって腸内細菌の組成に違いがあった。

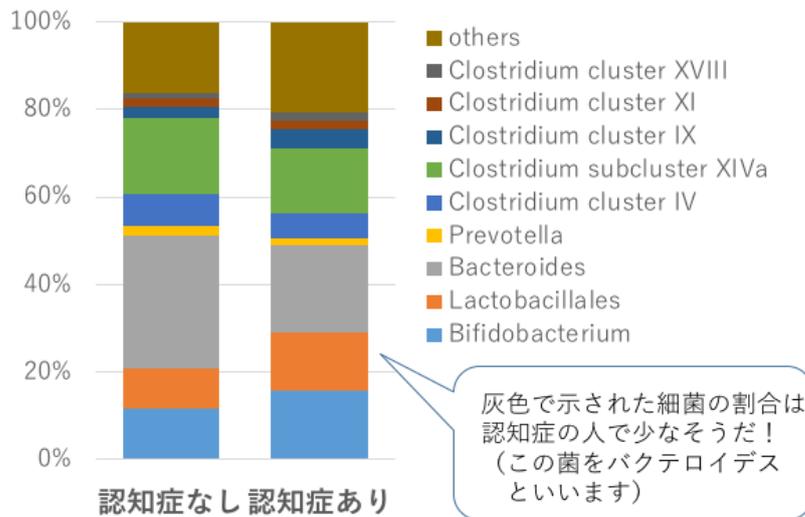
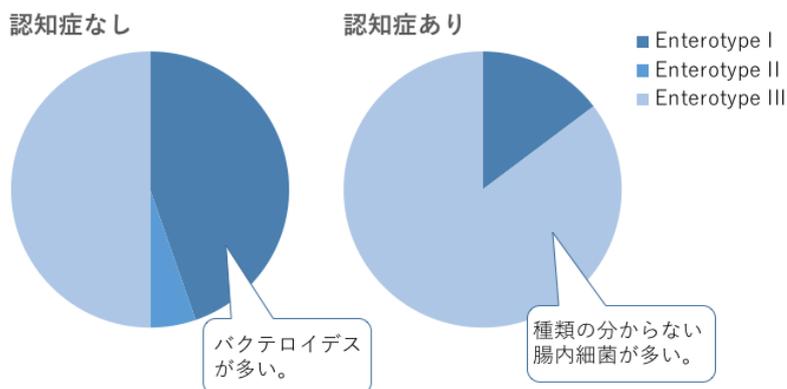


図6-2：認知症の有無でエンテロタイプ（腸内フローラの組成の目安）を比較した。エンテロタイプ1（バクテロイデス>30%）、エンテロタイプ2（プレボテラ>15%）、エンテロタイプ3（その他の細菌が多いタイプ）

結果② 認知症の人では、認知症でない人よりもバクテロイデス（常在菌）が減り、その他の不明な細菌の割合が増えていた。



認知症の医療と介護の連携阻害因子に関する研究

当事者視線の地域課題抽出を行うための当事者グループを立ち上げるため、候補者募集の準備を開始した。

地域のあり方と住民・そして当事者に関する情報収集のため、平成30年7月26日から29日まで米国シカゴで開かれた国際アルツハイマー病協会総会において、Dementia Alliance International 関係者及び日本認知症当事者ワーキンググループ、認知症の人と家族の会関係者からの情報収集等を行った。

大府市担当部局（検討都市推進課）と認知症支援に係る高齢者ボランティア制度の設

立に向けて検討協議を続け、その基本的構想の足場を築いた。

平成 31 年 2 月 26 日、大府市、知多郡医師会、認知症の人と家族の会愛知県支部との共催のもと、オレンジタウン構想大府懇話会を開催した。ここでは地域の様々な立場からの関係者が参集し議論した。

糖尿病性認知症の病態解析

AD 群は全例アミロイド陽性、タウ陽性となったが、糖尿病性認知症群ではアミロイド陽性率は 39% (12/31 例)、タウ陽性率は 81% (17/21 例) となった。アミロイド、タウ PET を同時に施行できた糖尿病性認知症 21 例は、アミロイド陽性/タウ陽性 (AD 病理) が 6 例 (29%)、アミロイド陰性/タウ陽性 (タウオパチー) が 11 例 (52%)、アミロイド陰性/タウ陰性 (非アミロイド/非タウ神経細胞障害) が 4 例 (19%) に分類され、多様な背景病理が推測された。タウオパチー群 11 例のうち、4 例はタウ集積が側頭葉内側領域に局限し、PART (primary age-related tauopathy) に一致していたが、7 例は広範な大脳皮質領域への集積が認められた。

1 型糖尿病の認知障害の機序

40 例に研究参加を依頼し 36 例で文書による同意を取得、現在までに 31 例の神経心理学的検査を終了した。患者背景は (表 1) のとおりであった。簡易知能評価スケールでは MMSE 28.2 ± 1.9 、MoCA 26.1 ± 2.9 で明らかな認知症例は認めなかった。

WMS-R (論理的記憶 II A の粗点/25 点) 9.16 ± 4.42 、言語的記憶において年齢平均値の 1.5SD 以下となる、明らかな MCI 症例 (論理的記憶 II A + II B (合計/50 点) の年齢別のパーセンタイル値 10 未満) は認めなかった。Rey-Osterrieth の複雑模写による視覚的記憶の結果を表 2 に示した。

遂行機能に関して : FAB 15.3 ± 2.3 でカットオフ値である 11 未満の明らかな前頭葉機能低下例は 2 例 (6.4%) であった。FAB の下位項目では Go-No-Go 課題で他の課題との 2 群比較 (対応のある t 検定) で有意に ($p > 0.01$) 低値であった。WAIS-III の数唱の評価点 14.1 ± 3.0 、符号の評価点 11.8 ± 2.7 であった。符号に比し、数唱で有意に ($p > 0.001$) 高評価点であった。-1SD 未満となる、明らかな機能低下例は数唱・符号とも 1 例のみであった。

TMT-A・TMT-B は表 3、表 4 のごとくで、標準群に比し秒数の延長傾向は認めしたが、標準偏差も大きく統計学的有意差は明らかではなかった。Stroop テストは表 5 のごとく、part1 の点の色名、Part2 の非色単語の色プリント名、Part 3 の色単語のプリント名ともに標準群と比し明らかな秒数の延長傾向はないものの、誤答数の多い傾向はあった。より実践的な遂行機能障害をあらわす BADS は行為計画のプロフィール得点 3.68 ± 0.65 (4 点満点)、鍵探しのプロフィール得点 2.16 ± 0.89 (4 点満点) であった。

表 1 患者背景

n	31
年齢(歳)	72.8±4.6
性別(男性/女性)	14/17
教育年数(年)	14.1±2.3
罹病期間(年)	26.0±12.5
HbA1c(%)	7.7±0.7

表 2 Rey Osterrieth complex figure test

	※65-74 歳	本研究
N	(24)	(31)
年齢	70.6±3.3	72.8±4.6
教育年数	11.9±1.9	14.1±2.3
MMSE	29.8±0.3	28.2±2.0
模写得点	35.7±0.8	34.9±1.4
3分後再生	19.0±3.6	16.9±5.6
30分後再生	17.9±3.7	16.4±5.9

※本邦成人における Rey-Osterrieth 複雑図形の基準データ(精神医学 49(2):155-159,2007)

表 3 TMT-A

	標準データ※	本研究
60-69 歳	n=36	n=9
	39.60±12.14	44.6±12.5
70-79 歳	n=36	n=20
	45.58±18.91	50.9±22.2
80-90 歳	n=19	n=2
	56.37±20.20	66.5

表 4 TMT-B

	標準データ※	本研究
60-69 歳	n=36	n=9
	105.2 ±41.2	127.4±43.6
70-79 歳	n=36	n=20
	152.6±88.4	151.6±71.4
80-90 歳	n=19	n=2
	170.2±84.7	186

※Drane et al Neurophychiatry, neuropsychology and Behavioral neurology, 15 39-43
(教育歴年数 12.98±2.65 年)

脳由来エクソソームを用いた認知症血液バイオマーカー開発

血漿から全エクソソーム分離法の検討

1) ExoQuick 法の検討

Fiandaca らの原法 (Alzheimers Dement., 11:600-607, 2014) 及び同グループによる続報 (Frontiers, et al., Neuroscience, 11:278-282, 2017) に従い、ExoQuick を使用した NDE の分離を追試したが再現することはできなかった。ExoQuick 法の全エクソソーム分離の原理は、化学的性状が開示されていない特殊な高分子ポリマーによる沈殿によるものであるが、沈殿の際にエクソソームの凝集が必ず生じるのが欠点である。上記の論文では蒸留水中で 12 時間以上攪拌することでエクソソームを単分散させたとしているが、我々は再現できなかった。また、このような長時間の攪拌ではエクソソーム内容物の代謝や分解による変動が生じる可能性があり、NDE 中のバイオマーカー測定には好ましくない。また、ExoQuick で濃縮した全エクソソーム中の蛋白を可溶化し、SDS-PAGE で解析した結果、アルブミンやイムノグロブリン等の大量混入が確認された。血漿に高濃度で含まれるこれらの血漿蛋白がエクソソームの凝集塊に巻き込まれたものと考えられる。また、血漿中には高濃度の可溶性 L1CAM の存在が報告されており、実際に血漿中の可溶性 L1CAM を ELISA で測定して確認した。ExoQuick 法においては、この可溶性 L1CAM がエクソソーム凝集塊に含まれていると思われるが、L1CAM 抗体は NDE 表面上にある L1CAM 分子とコンタミしている可溶性 L1CAM と競合するため、NDE を定量的に免疫沈降させるには大過剰の抗 L1CAM 抗体が必要となり安価なバイオマーカー測定とはならない。

2) ExoEasy 法の検討

ExoQuick 法に代わる全エクソソームの分離法として、ExoEasy 法 (特殊樹脂カラム吸着法) を検討した。本法では ExoQuick 法で見られたエクソソームの凝集が見られず、また血漿中の夾雑蛋白の混入が少なかった。ただし、樹脂カラムに吸着

した全エクソソームを溶離する XE バッファーは抗原抗体反応を妨害する性質があり、抗 L1CAM 抗体処理前に、限外濾過あるいは SEC で除去する必要のあることが判明した。

3) EVsecond カラム法および qEV カラム法の検討

SEC 原理に基づく EVsecond カラム法および qEV カラム法を検討した。いずれの方法も ExoQuick 法で見られたエクソソームの凝集や血漿中の夾雑蛋白の混入が少ないことを確認した。

早期認知症の人(early stage of dementia)の心理社会的側面に重点化した効果的な介入および評価手法の開発研究

研究 1 : PESD と家族介護者のペアを対象とした psycho-social intervention にかかる

Systematic Review

H30 年度は Systematic Review のデザイン作成を行い、PROSPERO に登録した。2019.5.08 現在、審査中であり、審査終了後に公開される予定。また、作成した検索式を用いて、PubMed / MEDLINE、Web of Science, The Cochrane Library、医中誌 Web よりデータを取得した。1 次スクリーニング対象候補論文は 61 であり、現在、各論文の方法論を質的に評価し、Review 最終採用研究を決定する作業を行っている。

研究 2 : PESD と家族介護者のニーズ分析

PESD と家族介護者のニーズ分析 (1 回目) の結果、PESD では過去の習慣や経歴に基づく語りのウェイトが大きく、自らの特性、慣習、家族への関わりに関する肯定的な表出が、家族介護者よりも有意に高い結果であった ($p=0.034$)。一方、家族介護者は、認知症に伴う否定的な変化の語りの割合が、PESD よりも有意に高い結果であった ($p=0.044$)。これらの結果は、PESD の DBD スケール「短期記憶に関する問題」の該当率、MMSE「即時想起・遅延再生項目」の得点と関係性はなかった。

また、PESD と家族介護者のニーズ分析の経時的変化を分析した結果、PESD の状態で有意に悪化した項目はなかった。語りの内容で好転 (1 回目否定的、2 回目肯定的) したものは、PESD では認知症の治療や家族等の内なる関係、家族介護者では、認知症のイメージや診断結果の捉え方であった。一方、悪化 (1 回目肯定的、2 回目否定的) したものは、PESD・家族介護者共に、PESD の生き様・性格・価値観、地域住民や友人など家族外の関係の捉え方であった。

高齢者糖尿病における脳の白質統合性異常に関する研究

低栄養リスク群の前視床放線の FA 値は栄養リスクなし群と比べて有意の低値を示し、MD 値は有意の高値を示した (図 1)。

身体活動量低値群と身体活動量高値群の比較では、帯状回 (Cingulum Cingulate) の

部位でのみ有意差を認めた。歩行速度低下群は歩行速度正常群と比較して、全脳、および前視床放線、帯状回、小鉗子、下前後頭束、上縦束、下縦束などの複数の線維束でFA低値またはMD高値を示した（図2）

図1 栄養(MNA-SF)とFA, MDの関連

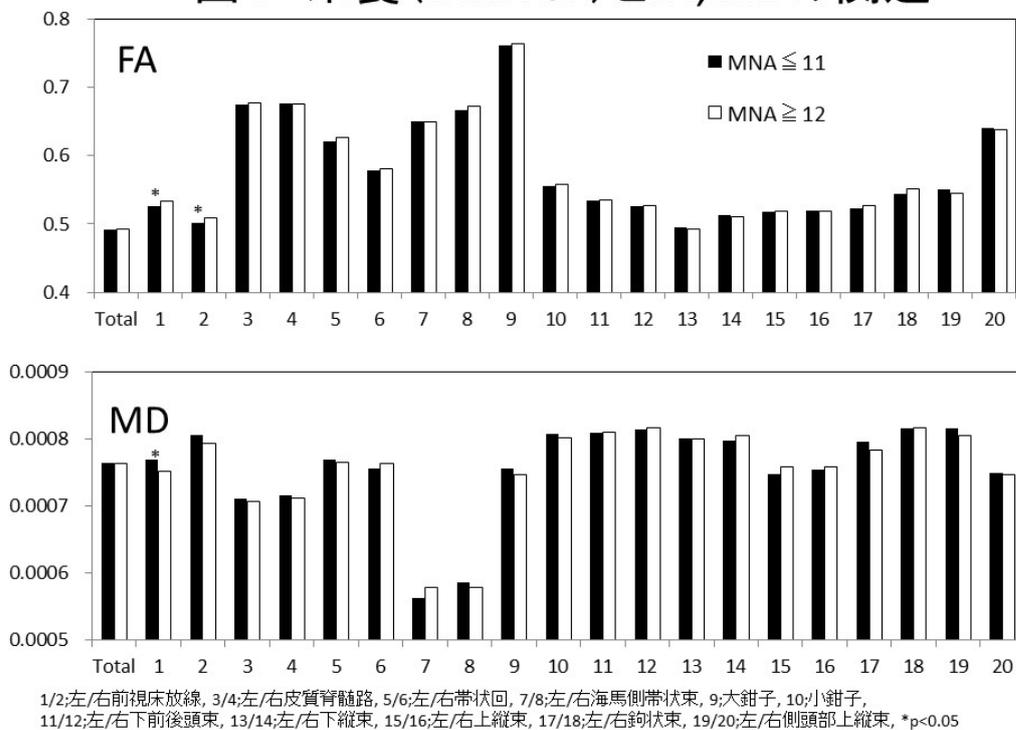
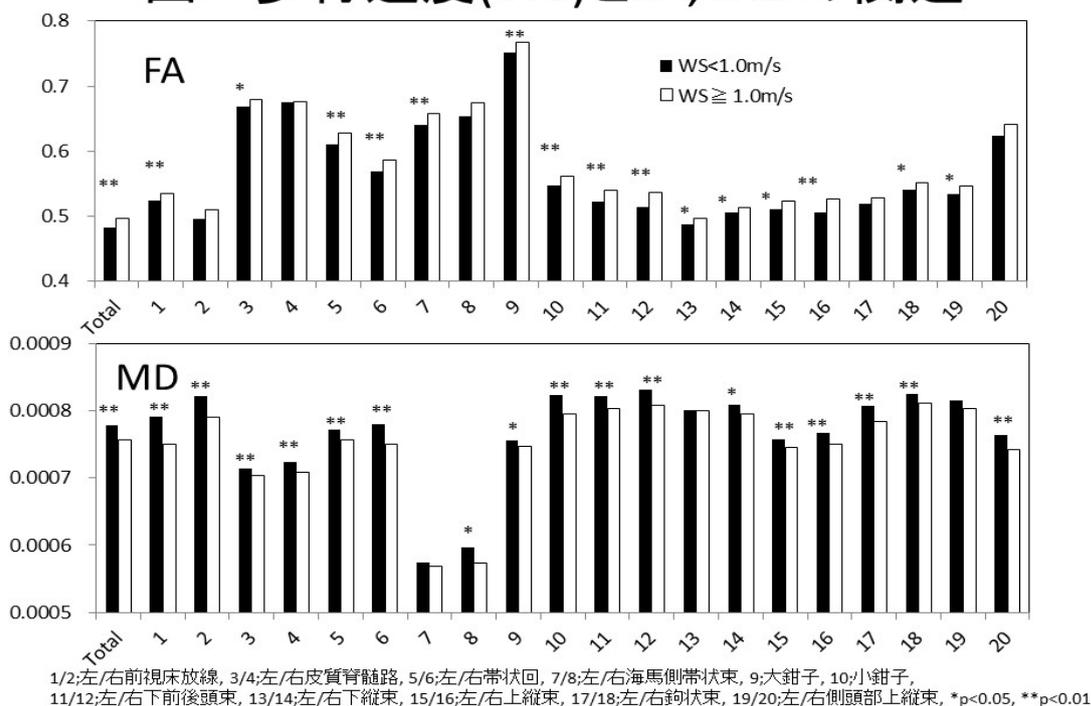


図2 歩行速度(WS)とFA, MDの関連



インクレチンシグナル活性化と認知症発症抑制に関する臨床基礎研究

①オレンジレジストリ登録

オレンジレジストリの登録に向けて、秋田大学医学部附属病院老年科（老年内科、糖尿病・内分泌内科）に通院中あるいは入院の糖尿病患者の認知機能検査を行った。対象者は52名で、平均年齢は76.5歳（±5.7）であり、正常認知機能が14名、MCIから中等度認知症が38名であった。この38名を認知機能検査のパターンから分類すると、アルツハイマー型が30名、血管性が1名、糖尿病性が7名であった。

②インクレチン受容体欠損マウスの解析

GIP受容体欠損マウスは脈拍数が野生型マウスと比較して低いことなど、カロリー制限マウスと類似した表現型を有する。そこで、GIP受容体欠損マウスを長期に渡って通常食で飼育すると、生存は野生型の中央値806日に比し、GIP受容体欠損マウスでは中央値917日と有意に延長していた。また、高架式十字迷路試験を行うと、GIP受容体欠損マウスは、オープンアームに侵入する回数や滞在時間が多く、好奇心が旺盛であると考えられた。認知機能を水迷路試験で行うと、若齢（13週）でも高齢（76週）でも野生型マウスと差異を認めなかった。

糖尿病と認知機能低下予防および糖尿病合併のケアに関する研究

分析対象とした277名のうち、42名（15.2%）で糖尿病の罹患の申告があった。糖尿病あり群と糖尿病無し群で基本情報を比較すると、年齢および教育歴には差異を認めなかったが、糖尿病あり群で男性の割合が有意に多かった（表1）。身体機能について

は、握力には有意な群間は認めなかったが、糖尿病あり群では歩行速度が有意に遅かった ($P=0.049$)。また、骨格筋量を示す SMI は糖尿病あり群が高値であった ($P=0.013$)。認知機能は、いずれの評価においても有意な群間での差異は認められなかった。糖尿病あり群では糖尿病なし群に比べて、身体的フレイルの該当者割合が有意に多かった ($P=0.038$)。サルコペニア該当者は糖尿病あり群で多い傾向であったが、有意な差異ではなかった (表 2)。身体活動量データは、使用する変数とデータとして取り込む基準の検討を行い、現在解析中である。解析に用いる予定の変数は、日歩数 (steps/日)、1日あたりの中強度 (3MTEs) 以上の身体活動時間 (分/日)、低強度 (1.5~2.9METs) の身体活動時間 (分/日)、座位 (sedentary time: 1.4METs 以下) 時間 (分/日) とし、先行研究に準じて日中 (8時から18時) の 75%以上の装着があった日を採用する。

地域在住高齢者におけるケアに関する調査として、65歳以上の地域在住高齢者 2000名に調査票を配布したところ、614名 (30.7%) からの回答が得られた。そのうち、159名 (25.9%) において、家族 (当事者) にもの忘れがあるとの回答があった。家族 (当事者) にもの忘れがあるとの回答があった 159名のうちで、114名 (71.7%) で認知症が疑われ、Zarit 介護負担尺度による家族介護者の負担感を調べると、認知症が疑われる群 (11.2 ± 7.3 点) では、疑われない群 (4.8 ± 6.0 点) に比べて、有意に負担感が大きい結果であった ($p<0.001$)。なお、認知症が疑われる群と疑われない群で糖尿病の合併率には差異を認められなかった。

表1. 65歳以上の身体活動量データ解析対象者 (n = 277) の基本情報の群間比較

	糖尿病なし (n = 235)	糖尿病あり (n = 42)	p値
年齢, 歳	74.9 ± 5.9	74.6 ± 6.2	0.728
性別 (女性), %	147 (62.6%)	19 (45.2%)	0.035
教育歴, 年	11.2 ± 2.3	11.9 ± 3.0	0.118
身長, cm	154.2 ± 9.1	156.2 ± 9.7	0.191
体重, kg	55.3 ± 10.9	61.1 ± 10.1	0.002
SMI, kg/m ²	6.3 ± 1.0	6.8 ± 0.9	0.013
身体機能			
握力, kg	24.8 ± 7.6	25.6 ± 7.3	0.192
歩行, m/s	1.28 ± 0.26	1.19 ± 0.23	0.049
認知機能			
単語記憶 (即時再認), 点	7.3 ± 1.5	7.4 ± 1.5	0.636
単語記憶 (遅延再生), 点	4.0 ± 2.2	4.1 ± 2.2	0.743
注意機能, 秒	24.7 ± 10.8	28.6 ± 33.6	0.152
遂行機能, 秒	54.5 ± 39.3	46.9 ± 35.4	0.242
情報処理, 個	39.3 ± 11.2	40.1 ± 11.8	0.668

表2. 65歳以上の身体活動量データ解析対象者 (n = 277) における身体的フレイルとサルコペニアの該当者割合

	糖尿病なし (n = 235, 84.8%)	糖尿病あり (n = 42, 15.2%)	p値
身体的フレイル			
ロバスト	115 (50.7%)	17 (41.5%)	0.038
プレフレイル	107 (47.1%)	20 (48.8%)	
フレイル	5 (2.2%)	4 (9.8%)	
サルコペニア			
あり	30 (13.3%)	8 (19.0%)	0.325
なし	196 (86.7%)	34 (81.0%)	

認知症予防を評価するための神経心理検査に関する研究

研修プログラム前後での得点の変化および統計値を、Table 1 に示す。群（経験短群，経験長群）と時期（研修前，研修後）を説明変数，各得点を目的変数とした 2 要因の分散分析を行った。その結果、認知機能の理解、検査の非侵襲的実施、複数の検査の円滑な実施、フィディリティで時期の主効果が有意であった（問 2 : $F[1,20]=13.1, p$

<0.01, 問5: $F[1,20]=6.4$, $p<0.05$, 問6: $F[1,20]=9.5$, $p<0.01$, フィディリティ: $F[1,20]=48.7$, $p<0.001$) 神経心理検査の理解では、時期および交互作用が有意であった(時期 $F[1,20]=7.1$, $p<0.05$, 交互作用 $F[1,20]=48.7$, $p<0.05$)。認知機能の理解、神経心理検査の理解、検査の非侵襲的实施、複数の検査の円滑な実施では、経験長群で変化を認めなかったが、経験短群で有意な効果を認めた。フィディリティでは、両群で有意な効果を認めた。高齢者臨床への関心、一つの検査の円滑な実施は有意差を認めなかった。

Table 1 研修前後における評価指標の平均値と標準偏差

評価指標	経験短群 (n=12)		経験長群 (n=10)		統計値(F)
	Pre	Post	Pre	Post	
問1. 高齢者臨床への関心	3.58(0.18)	3.50(0.18)	3.6(0.19)	3.6(0.19)	0.82
問2. 認知機能の理解	2.00(0.27)	3.00(0.16)	3.10(0.29)	3.40(0.18)	13.08**
問3. 神経心理検査の理解	2.00(0.26)	2.92(0.19)	3.20(0.28)	3.30(0.21)	7.13*
問4. 一つの検査の円滑な実施	2.42(0.31)	2.50(0.25)	3.60(0.34)	3.60(0.28)	0.15
問5. 検査の非侵襲的实施	2.25(0.28)	2.83(0.20)	3.10(0.31)	3.30(0.22)	6.37*
問6. 複数の検査の円滑な実施	1.83(0.35)	2.50(0.22)	2.80(0.38)	3.10(0.24)	9.47**
フィディリティ	5.75(1.04)	11.67(0.41)	8.90(1.13)	12.60(0.45)	48.27***

() 内は標準誤差

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.01$

D. 考察と結論

高齢者糖尿病における血糖コントロールと大脳白質病変・脳萎縮との関連

ADのある高齢者糖尿病では、食後高血糖と前頭葉 WMH との関連が示された。ADのある高齢者糖尿病では、WMHの進行に対して食後高血糖の影響を受けやすい事が示唆された。また、食後高血糖は認知機能障害の有無に関わらず、脳萎縮と関連することが示された。高齢者の脳機能を維持するために、日本糖尿病学会・日本老年医学会の合同委員会から、HbA1c値の目標値がガイドラインとして提案され、一般臨床で急速に浸透している。本研究により、HbA1c値のみならず、食後高血糖に配慮した血糖コントロールが必要であることが示唆された。

高齢者糖尿病に合併する MCI の病態評価に関する研究

代謝内科では年間120例以上の糖尿病患者の入院加療が行われている。臨床パスやセット検査の利用により、病態の把握に務めてきた。糖尿病に特有の合併症である、網膜症、腎症および神経障害をはじめ、骨粗鬆症やサルコペニアの評価に重点をおいてきた。したがって現状では骨粗鬆症・フレイル評価を重視した内容となって

いた。即ち、DXA 法による骨量・筋肉量測定および血中ビタミン D レベルや骨代謝マーカーを必須事項としていた。一方、認知機能の評価は十分とはいえず、MMSE が行われていたのみであった。糖尿病はアルツハイマー型認知症をはじめとする認知障害のリスクであるが、その予防のためには MCI の段階でピックアップし適切な介入を行うことが必要である。MCI のピックアップには MMSE と MOCA-J を同時に実施することが有用と考えられ、今後これらの取り組みが必要となる。すでに頭部 MRI は必須事項としており、脳血流シンチグラフィは検討課題となろう。血液検査項目では甲状腺機能は必須事項としていたが、ビタミン B1・B6・B12 は測定していなかった。これらは直ちに実施が可能で、すでに対応を始めている。なお向後、糖尿病教育入院はもとより病態評価目的の短期入院においても、MCI 病態の評価に資する認知機能スクリーニングが可能となるようにすることが必要と考えられた。さらに、外来診療でのフォローアップ体制の構築に向けた取り組みが必要である。

MCI・認知症の危険因子に関する研究（佐治）

研究 1. 脳血管障害と認知機能関連バイオマーカーについての研究

ラクナ梗塞・BAD 患者の炎症性バイオマーカーの上昇は、PND や機能予後との関係が示唆された。シロスタゾールの早期導入は、炎症性バイオマーカーを低下させる傾向があった。APP770 の低下は、脳梗塞発症後の認知機能低下予防に寄与するかもしれない。

研究 2. 腸内フローラについての研究

腸内フローラの組成は認知症と強く関連した。今回の解析は横断調査のため、因果関係については未解明である。

認知症は脳血管障害を背景に発症することもあり、アミロイド仮説やタウ蛋白に関する経路以外の認知症発症機序についても検討することは重要である。今回の研究では、認知症発症機序に関わっている可能性のあるバイオマーカーや昨今注目されている腸内フローラについて検討した。これらの知見が、今後の認知症関連の研究に役立つと思われる。

認知症の医療と介護の連携阻害因子に関する研究：

認知症の当事者参加は、行政的な施策のみならず認知症に関わるアクションの企画立案・実施に際して欠かすことが出来ないが、一方で当事者には少なからぬ負担を強いるものである。身体的、時間的、精神的負担は謝金等では代償しきれないもので、そのようなスキームを立てるからには、それに見合うだけの意義と実りある成果に繋がるものでなくてはならない。しかし、国の内外ではえてして単なるかけ声やアリバイ的な位置づけに墮しているケースも少なからずみられた。当事者参加に関しては先進地ともいえるスコットランドでは、益のない参加招聘からいかに当事者を守るかという配慮も必要とされてきている。

また自治体（ここでは大府市）とのオレンジタウン構想大府懇話会は極めて成功裏に終わったが、その企画開催に際しては、認知症の人に対する「客体」としての視線がまだまだ関係者の間に残っていることも明らかになった。このことは、これらの成果をい

かに実りある地域づくりに繋げていけるか、さらなる分析と検討の必要性が必要であることを痛感させられた。

糖尿病性認知症の病態解析

糖尿病性認知症の背景病理は多様であり、約 30%は AD 病理と考えられたが、残り 70%は非 AD 病理からなり、アミロイド病理よりもタウ病理との関連が推測された。特にアミロイド陰性で広範なタウ集積を認めるパターンが多く、タウオパチーを背景病理とする特徴がみられた。

最近の主に健常者を対象とした研究では、糖尿病やインスリン抵抗性が脳内のアミロイド集積 (PET や脳脊髄液検査による) には変化を及ぼさないが、タウ集積 (脳脊髄液検査による) を促進するという報告が多く、この点で今回のアミロイド、タウ PET 研究の結果とは矛盾しない。糖尿病性認知症は糖尿病のコントロール不良と関連するが、中枢におけるインスリン抵抗性やインスリンシグナルの障害が GSK3- β を介してタウのリン酸化を促進するメカニズムが推測される。

1 型糖尿病の認知障害の機序

1 型糖尿病患者の認知機能に関して、20-40 歳の若年者ではメタアナリシスで非糖尿病患者に比し、mental speed や mental flexibility などの一部で軽度だが有意に低下 (0.3 ~ 0.7SD) していることが報告されている (文献 1)。平均年齢 60 歳の 1 型糖尿病患者 40 例の集団においても正常コントロールに比し、information processing test (TMT A, stroop color word test, Symbol Digit Substitution) のみ軽度低下を認めることが示されているが (文献 2)、実際に認知機能が低下しはじめる 65 歳以上の高齢者ではこれまでに明らかでない。

本研究では 65 歳以上の 31 例の 1 型糖尿病患者に神経心理学的検査を施行した。MMSE, MoCA は集団全体で著しい低下はなく、WMS-R の論理的記憶 II を用いて Petersen' s の診断基準に従い判定すると aMCI は認めず、記憶は保たれる集団であった。

遂行機能に関して、FAB で明らかな前頭葉機能低下を認めたのは 2 例 (6.4%) であった。下位項目では、集団全体で Go/No-Go 課題が葛藤指示以外の他の項目に比し有意に低値であり、葛藤指示においても低得点傾向を認めたことより、干渉刺激に対する過敏性、抑制コントロールの低下の可能性が推察された。また、MoCA の下位項目において、語想起で失点が多い傾向を認めたが、FAB の語の流暢性では有意な低下を認めず、語想起 (psycho-motor speed) の低下は有意ではない可能性が考えられた。

WAIS-III の数唱と符号検査では -1SD を下回る明らかな低下例は各 1 例 (3.2%) と少なく、集団としては working memory の障害は認めなかった。ただし、数唱に比し、有意 ($P < 0.001$) に符号の評価得点は低く、聴覚的短期記憶を中心とした数唱と比較すると、視覚的短期記憶、psycho-motor speed (事務処理の速度と正確さ、運動協応・運動と心のスピード) は劣っている可能性が推察された。

TMT A・B、Stroop テストでは年齢別にみると、標準データに比し著明な低下は認めな

いものの、TMTA・Bの一部で秒数の延長傾向、Stroopの誤答数の多さなど、軽度の機能低下は否定できなかった。しかし、対照がない本研究では統計学的な解析は施行できずに有意か否か明らかではない。今後、対照を設定し、再評価する必要がある。BADsでの行為計画のプロフィール得点は4点満点中 3.68 ± 0.65 と高得点であり、より実践的な遂行機能の著明な低下は認めないことが推察されるが、鍵探し検査のプロフィール得点は 2.16 ± 0.89 (4点満点)であり、対照を設定して再検討が必要である。以上、明らかな認知症のない1型糖尿病患者において、若年者の既報(記憶・学習は保たれるが、一部の遂行機能の軽度低下)と同様の傾向を認めたが、1型糖尿病患者と健常者・2型糖尿病患者など他の集団との差異については、今後コントロールを設定し統計学的な解析を踏まえて再評価する必要がある。

参考文献

1. Brands AM et al. Diabetes Care 2005, 28: (3)726-
2. Augustina M. A et al. Diabetes 2006, 55. (6)1800-

脳由来エクソソームを用いた認知症血液バイオマーカー開発

上述したように本研究において、Fiandacaらの原著論文(Alzheimers Dement., 11:600-607, 2014)で報告されたExoQuick法による全エクソソームの分離法は、1) NDE分離を妨害するエクソソーム凝集体を形成すること、2) その凝集体に血漿中アルブミン等のNDEの生化学解析を妨害する夾雑蛋白が大量に混入すること、3) 高濃度で血漿中に存在する可溶性L1CAMが全エクソソーム分画に混入し、抗L1CAM抗体によるNDEの免疫沈降を阻害することが判明した。以上の理由からExoQuick法による全エクソソームの分離を採用しないことに決定した。

本研究ではExoQuick法に代わる全エクソソーム分離法として、ExoEasy法(特殊樹脂カラム吸着法)とSEC原理に基づくEVsecondカラム法およびqEVカラム法を検討した。いずれの方法もExoQuick法で見られたエクソソームの凝集が見られないこと血漿中の夾雑蛋白の混入が少ない。今後はこれらの方法で得られた全エクソソームから抗L1CAM抗体を使用した免疫沈降で高純度なNDEを分離し、NDE中の $A\beta 42$ とリン酸化タウ(pTau)等の病原性蛋白を測定する。

なお、血漿NDE分離のSOP確立には、NDE純度によるバイオマーカー量の補正が必要であり、神経細胞に特異的なNFL(ニューロフィラメント短鎖)で補正する方法を今後検討する。NDE中の含まれる微量のNFLは、通常ELISA測定の1000倍高感度な全自動デジタルELISA装置(Quanterix社製SIMOA HD-1)で測定する予定であるが、本装置は平成30年3月末に国立長寿医療研究センターに導入済みである。

早期認知症の人(early stage of dementia)の心理社会的側面に重点化した効果的な介入および評価手法の開発研究

研究1: PESDと家族介護者のペアを対象としたpsycho-social interventionにかかる

Systematic Review

現在、作業進行中である。H31年度前半に、適格基準に合致した RCT を対象に含めるかどうかを決定し、データセットを固定する。meta-analysis を行い、効果がある介入プログラム（内容・方法）を明らかにする。

研究 2 : PESD と家族介護者のニーズ分析

PESD と家族介護者のニーズ分析（1回目）の結果から、二者間の語りの内容に、時間軸、物事の捉え方や視野の広さの差が確認された。PESD と家族介護者のニーズ分析の経時的変化では、PESD の状態を示すデータの悪化が見られない中、二者共に「認知症」の受容が進んだ半面、社会に生きる人としての自信喪失、他者関係が閉鎖的になる傾向が見られた。以上より、PESD に対しては自尊感情を満たし、自己肯定感を高めるアプローチ、家族介護者に対しては新しい知識の伝達、同じ介護経験を有する仲間どうしの支え合いや情報共有などを中心とした教育的および認知療法的なアプローチの必要性が示された。

高齢者糖尿病における脳の白質統合性異常に関する研究

本研究では低栄養のリスクと前視床放線の白質統合性異常に関連はみられた。前視床放線は実行機能に関与することも考えられているので、この異常は認知機能障害を介して、低栄養につながった可能性も考えられる。今回、栄養の評価は MNA-SF で行ったが、今後は食物摂取頻度調査票による栄養成分との関連を検討する予定である。また、歩行速度低下と前視床放線、帯状回、小鉗子、下前後頭束、上縦束、下縦束などの白質統合性異常と関連を認めた。この結果は、前視床放線の病変が歩行速度低下や歩行不安定性と関連するという報告 1) や下前後頭束の病変が視空間認知機能障害と関連する 2) という報告とも一致する。今後、さらに症例を増やして、糖尿病患者での解析や多変量解析を行う予定である。また、縦断調査により、栄養、身体機能、身体活動量と脳白質統合性異常との関係を見ていく予定である。

参考文献

- 1) Bolandzadeh N, et al., Neuroimage 2014;99:7-13.
- 2) Voineskos AN, et al., Neurobiol Aging. 2012;33:21-34

インクレチンシグナル活性化と認知症発症抑制に関する臨床基礎研究

高齢 2 型糖尿病では、高い頻度で認知機能が低下していることがわかり、これが血糖コントロールの悪化に繋がる可能性も考えられた。アルツハイマー型では、近時・エピソード記憶のまとまった欠損などが特徴であるので、内服・インスリン注射などの始動時、その場での了解ではなく、忘れてしまうことを考慮した管理方法を提案し、患者さんの自尊心を傷つけず、前向きに治療に迎えるようにすること、血管性では、時間はかかるが課題遂行が可能であるので、時間はかかっても出来ていることを認め、

それを家族にも知ってもらうこと、糖尿病性では、遅延再生の障害は軽度だが注意・集中力・実行機能などの障害を伴うことが多いので、手順をわかりやすく図示し、落ち着いた状況で行えるよう環境や施行時間を調節し自信をもってもらうこと、など、病態にあわせた支援が必要と考えられた。また、これら間で治療薬の認知機能への反応性の差異が今後の課題である。

GIP 受容体欠損マウスでは、カロリー制限マウスと同様に、長寿であることも示すことができた。カロリー制限では、サルコペニアなどの出現が危惧されるが、GIP 受容体欠損マウスでは、運動耐性が保たれ、筋肉量の低下もないことも明らかにしている。

糖尿病と認知機能低下予防および糖尿病合併のケアに関する研究

高齢者糖尿病における身体活動の向上は、代謝異常の是正のみならず、生命予後や日常生活活動能力 (activity of daily living: ADL) の維持、認知機能低下の抑制に有効となるとされている (高齢者糖尿病治療ガイド 2018)。中之条研究の報告からは、1 日 8000 歩、中強度以上の身体活動時間 20 分以上が糖尿病の予防に有効となる可能性が示されている。また、高齢者糖尿病 (2 型糖尿病) において、運動を含む生活習慣への介入は、収縮期血圧、運動耐容能、生活の質 (quality of life: QOL) の改善が期待され、70~90 歳の高齢者糖尿病においては、週 4 時間以上の身体活動を行っている者では、4 時間未満の身体活動の者に比べて死亡の発生が少なかったとされている。しかし、高齢者糖尿病における認知機能低下の抑制に寄与する具体的な身体活動の強度ならびに時間について、客観的な身体活動量データに基づく推奨値は示されていない。

高齢者糖尿病は、認知機能低下および認知症発症の危険因子となり得ることが示唆されており (Livingston G, et al. 2017)、糖尿病における認知症に至らない認知機能障害では、遂行機能、情報処理能力、注意力といった領域の障害が生じやすいとされている。本研究では、招聘型の健診に参加した者を対象で自立度の高い高齢者であり、また罹患歴の情報や血液データによる重症度などの統制は行われていないため、認知機能との関連は明確となっていないものとする。今後は、身体活動状況を組み合わせて解析を実施することで、高齢者糖尿病と認知機能の関連について、身体活動の寄与を調べていく予定である。

また、高齢者糖尿病では、サルコペニア (筋力および筋量の低下) を発症しやすいとも言われている。本研究においても、年齢には差異を認めないものの、糖尿病の罹患患者でサルコペニアの該当者の割合が高い傾向であり、身体的フレイルについては、該当者の割合が有意に高かった。今後は、サルコペニアや身体的フレイルのデータに客観的な身体活動量のデータを連結させて分析し、高齢糖尿病にサルコペニアや身体的フレイルが合併することのリスクや身体活動の影響を調べていく。また、一部の対象においては、ACE 遺伝子多型の関与を調べ、身体活動と認知機能との関連について詳細な分析を進めていく予定である。

認知症に重度な糖尿病が合併すると、在宅での服薬および血糖管理や ADL での支援な

ど、介護負担の増大につながる事が懸念される。糖尿病を合併した認知症患者の家族介護の実態やケアの在り方について、調査を継続していく。

認知症予防を評価するための神経心理検査に関する研究

経験年数が短い検査者に対しては、神経心理検査について学ぶ際、基本的な認知機能についての理解を深める重要性が示唆された。したがって、神経心理検査についての経験が短い検査者が神経心理検査を習得する際に、神経心理検査で扱う基本的な認知機能の理解および検査時のコミュニケーションについての理解を高めるような研修プログラムを設けることが求められよう。

E. 健康危険情報

高齢者糖尿病における血糖コントロールと大脳白質病変・脳萎縮との関連

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

高齢者糖尿病に合併する MCI の病態評価に関する研究

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

糖尿病性認知症の病態解析：

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

MCI・認知症の危険因子に関する研究（佐治）

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

認知症の医療と介護の連携阻害因子に関する研究：

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

1型糖尿病の認知障害の機序

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

脳由来エクソソームを用いた認知症血液バイオマーカー開発

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

早期認知症の人(early stage of dementia)の心理社会的側面に重点化した効果的な介入
および評価手法の開発研究

1. 特許取得：My caregiving map for Informal caregivers of people with dementia
(弁理士相談予定)
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

高齢者糖尿病における脳の白質統合性異常に関する研究

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

インクレチンシグナル活性化と認知症発症抑制に関する臨床基礎研究

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

糖尿病と認知機能低下予防および糖尿病合併のケアに関する研究

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

認知症予防を評価するための神経心理検査に関する研究

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kamiya M, Osawa A, Kondo I, Sakurai T Factors associated with cognitive function that affect decline in activities of daily living level in Alzheimer' s disease. Geriatr Gerontol Int. 18(1):50-56, 2018
- 2) Sugimoto T, Toba K, Sakurai T Status of glycemic control in elderly patients with cognitive impairment treated by general practitioners relative to the glycemic targets recommended for elderly patients by the Japan Diabetes Society (JDS)/Japan Geriatrics Society (JGS) Joint Committee: a retrospective analysis. J Diabetes Investig. 9(5):1230-1232, 2018

- 3) Fujisawa C, Umegaki H, Sakurai T, Toba K, Umegaki H, Kuzuya M Correlation between regional cerebral blood flow and body composition in healthy older women: A single-photon emission computed tomography study. *Geriatr Gerontol Int.* 2018 Aug 18(8):1303-1304, 2018
- 4) Tsujimoto M, Yamaoka A, Horibe K, Takeda A, Arahata Y, Sakurai T, Washimi Y The Validation of the NCGG-4D (National Center for Geriatrics and Gerontology differential diagnostic tool For degenerative Dementia): -a simple and effective tool for diagnosis and longitudinal evaluation. *Journal of Clinical Gerontology & Geriatrics* 9:18-24, 2018
- 5) Ogama N, Sakurai T, Saji N, Nakai T, Niida S, Toba K, Umegaki H, Kuzuya M Frontal White Matter Hyperintensity is Associated with Verbal Aggressiveness in Elderly Women with Alzheimer' s Disease and Amnestic Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders EXTRA* 8(1):138-150, 2018 DOI: 10.1159/000486826, 2018
- 6) Nakamura A, Cuesta P, Fernándezc A, Arahata Y, Iwata K, Kuratsubo I, Bundo M, Hattori H, Sakurai T, Fukuda K, Washimi Y, Endo H, Takeda A, Diers K, Bajo R, Maestú F, Ito K, Kato T Electromagnetic signatures of the preclinical and prodromal stages of Alzheimer' s disease. *Brain.* 141(5):1470-1485, 2018
- 7) Saji N, Tone S, Murotani K, Yagita Y, Kimura K, Sakuirai T Cilostazol may decrease plasma inflammatory biomarkers in patients with recent small subcortical infarcts: a pilot study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* S1052-3057(18)30036-3, 2018
- 8) Sugimoto T, Sakurai T, Ono R, Kimura A, Saji N, Niida S, Toba K, Chen LK, Arai H Epidemiological and Clinical Significance of Cognitive Frailty: a Mini Review. *Ageing Res Rev.* 44:1-7, 2018 Doi:10.1016/j.arr.2018.03.002
- 9) Suma S, Watanabe Y, Hirano H, Kimura A, Edahiro A, Awata S, Yamashita Y, Matsushita K, Arai H, Sakurai T Factors affecting the appetites of persons with Alzheimer' s disease and mild cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int.* 18(8):1236-1243, 2018
- 10) Umegaki H, Makino T, Yanagawa M, Nakashima H, Kuzuya M, Sakurai T, Toba K Maximum gait speed is associated with a wide range of cognitive functions in subjects with a clinical dementia rating of 0.5. *Geriatr Gerontol Int* 18: 1323-1329, 2018
- 11) Arai Y, Kajiwarra K, Toba K, Sakurai T, Mori D, Ookubo N, Fujisaki A A prompt and practical on-site support program for family caregivers of persons with dementia: a preliminary uncontrolled interventional study. *Psychogeriatrics.*

18(6):476–478, 2018

- 12) Sugimoto T, Ono R, Kimura A, Saji N, Niida S, Toba K, Sakurai T. Physical frailty correlates with behavioral and psychological symptoms of dementia and caregiver burden in Alzheimer's disease Clin Psychiatry. 79(6), 2018 pii: 17m11991. doi: 10.4088/JCP.17m11991
- 13) Ishihara M, Saito M, Sakurai T, Shimada H, Arai H Effect of a Positive Photo Appreciation Program on Depressive Mood in Older Adults: A Pilot Randomized Controlled Trial Int J Environ Res Public Health 15(7), 2018. pii: E1472. doi: 10.3390/ijerph15071472
- 14) Toyoshima K, Araki A, Tamura Y, Iritani O, Ogawa S, Kozaki K, Ebihara S, Hanyu H, Arai H, Kuzuya M, Iijima K, Sakurai T, Suzuki T, Toba K, Arai H, Akishita M, Rakugi H, Yokote K, Ito H, Awata S Development of the Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System 8-items, a short version of the Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System 21-items, for the assessment of cognitive and daily functions Geriatr Gerontol Int. 18(10):1458–1462, 2018
- 15) Maki Y, Sakurai T, Okochi J, Yamaguchi H, Toba K Rehabilitation to live better with dementia. Geriatr Gerontol Int. Geriatr Gerontol Int. 18(11):1529–1536, 2018
- 16) Ogama N, Sakurai T, Kawashima S, Tanikawa T, Tokuda H, Satake S, Miura H, Kokubo M, Shimizu A, Niida S, Toba K, Umegaki H, Kuzuya M Postprandial Hyperglycemia is Associated with White Matter Hyperintensity and Brain Atrophy in Older Person with Type 2 Diabetes Mellitus Front Aging Neurosci. 10:273. doi: 10.3389/fnagi.2018.00273. eCollection 2018
- 17) Saji N, Sakurai T, Ito T, Tomimoto H, Kitagawa K, Miwa K, Tanaka Y, Kozaki K, Kario K, Eto M, Hirakawa A, Suzuki K, Shimizu A, Niida S, 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 of a multicenter, prospective, observational, longitudinal cohort study (Strawberry study) BMJ Open 8(11):e021759, 2018
- 18) Kimura A, Sugimoto T, Niida S, Toba K, Sakurai T. Association between appetite and sarcopenia in patients with mild cognitive impairment and early-stage Alzheimer's disease. Front Nutr. 5:128. doi: 10.3389/fnut.2018.00128. eCollection 2018
- 19) Fujisawa C, Umegaki H, Nakashima H, Kuzuya M, Toba K, Sakurai T. Complaint of poor night sleep Is correlated with physical function Impairment in mild

- Alzheimer's disease patients *Geriatr Gerontol Int.* 19(2):171-172, 2019.
- 20) Saji N, Niida S, Murotani K, Hisada T, Tsuduki T, Sugimoto T, Kimura A, Toba K, Sakurai T. Analysis of the relationship between the gut microbiome and dementia: a cross-sectional study conducted in Japan. *Sci Rep.* 9(1):1008, 2019. doi: 10.1038/s41598-018-38218-7.
- 21) Saji N, Hisada T, Tsuduki T, Niida S, Toba K, Sakurai T. Proportional changes in the gut microbiome: a risk factor for cardiovascular disease and dementia? *Hypertens Res.* 2019. doi: 10.1038/s41440-019-0218-6.
- 22) Shigemizu D, Akiyama S, Asanomi Y, Boroevich KA, Sharma A, Tsunoda T, Matsukuma K, Ichikawa M, Takizawa S, Sakurai T, Ozaki K, Niida S Risk prediction models for dementia constructed by supervised principal component analysis using miRNA expression data. *Commun Biol.* 2019 Feb 25;2:77. doi: 10.1038/s42003-019-0324-7. eCollection 2019.
- 23) Ogama N, Sakurai T, Kawashima S, Tanikawa T, Tokuda H, Satake S, Miura H, Kokubo M, Shimizu A, Niida S, Toba K, Umegaki H, Kuzuya M Association of Glucose Fluctuations with Sarcopenia in Older Adults with Type 2 Diabetes Mellitus *J Clin Med.* 2019 In press
- 24) Sonoda T, Matsuzaki J, Yamamoto Y, Sakurai T, Aoki Y, Takizawa S, Niida S, Ochiya T Serum miRNA-based risk predication for stroke. *Stroke* in press
- 25) Sugimoto T, Ono R, Kimura A, Saji N, Niida S, Toba K, Sakurai T. Impact of glycemic control on daily living activities over 1-year follow-up in memory clinic patients with diabetes. *J Am Med Dir Assoc.* in press
- 26) 佐治直樹、荒井秀典、櫻井 孝、鳥羽研二 フレイル・サルコペニアと認知症日本臨牀増刊号「実地診療のための最新認知症学」76 : 301-305, 2018
- 27) 櫻井 孝 Orange 研究 : MCI レジストリ登録事業 日本臨床「実施診療のための最新認知症学」76 (増刊号1) :272-277, 2018
- 28) 櫻井 孝 糖尿病と認知症—高齢者糖尿病診療ガイドライン 2017 を踏まえて—政策医療振興財団「医療の広場」第58巻 第2号4-6 : 2018. 2. 10
- 29) 杉本大貴、小野玲、木村藍、佐治直樹、新飯田俊平、荒井秀典、鳥羽研二、櫻井 孝 コグニティブ・フレイルの考え方 日本心療内科学会誌 22 : 3-8, 2018
- 30) 松村菜穂美、百瀬由美子、櫻井 孝 徘徊を危惧する家族の体験 - 認知症早期 (CDRO.5) と診断された人を見守る家族の語りから - 日本認知症ケア学会誌 17(3) :594-608, 2018
- 31) 櫻井 孝 高齢者の肥満とやせ長寿科学振興財団機関誌『Aging&Health』第85号. 2018年春号 (第27巻第1号) 19-20 2018.4月号
- 32) 杉本大貴、櫻井 孝 : 転倒予防のエビデンス 生活習慣病と転倒 「Loco Cure」

Vol. 4 No. 3 2018 34-39 2018. 8 月号 (第 14 号 8 月号, 2018)

- 33) 杉本大貴、櫻井 孝: コグニティブ・フレイルとは モダンフィジシャン 5
38(5) : 445-449, 2018. 5 月号
- 34) 櫻井 孝: 肥満症 高齢者の生活習慣病 老年医学(下)日本臨牀 76 巻増刊号(通
関第 1148 号) 129-133, 2018 年 8 月 31 日発行
- 35) 櫻井 孝: 認知症疾患におけるもの忘れセンターの取り組みと実践例 Monthly
IHEP No. 274 : 16-25, 2018. 5 月号
- 36) 田口明子、櫻井 孝: 高齢者糖尿病におけるアルツハイマー病の発症機構と病態
特性~脳インスリンシグナル関与の可能性~月刊糖尿病 10(7) : 38-42, 2018
- 37) 櫻井 孝: 特集「糖尿病の最新治療」糖尿病と認知症治療 BIO Clinica 33(13)
12-17, 2018 11 月増刊号
- 38) 大島浩子、竹内さやか、三宅 愛、藤崎あかり、大久保直樹、三村絵美、久田真
未、水野伸枝、猪口里永子、櫻井 孝、鳥羽研二 看護師の視覚情報に基づく転倒危
険度の判断に関する研究 -もの忘れ外来における検討-日本老年医学会雑誌 印刷
中
- 39) 櫻井 孝: 「認知症介護教室」企画・運営ガイドブック 続けられる! はじめ方・
進め方のノウハウ 編集: 国立長寿医療研究センターもの忘れセンター 監修: 鳥羽
研二 編著: 櫻井孝 清家理 中央法規出版 2018
- 40) 杉本 大貴、櫻井 孝: 認知的フレイルとは? フレイルのみかた (編: 荒井秀典)
31-37, 2018 中外医学社 2018 年 4 月 20 日発行
- 41) 杉本 大貴、櫻井 孝: 2019 年版 暮らしの豆知識 8 章 シニアライフ-気にな
る話あれこれ-3. もの忘れと認知症の違いは? 編集・発行 独立行政法人 国民生活
センター 132-133 2018 年 8 月発行
- 42) 櫻井 孝: もの忘れ外来 認知症トータルケア監修・編集 栗田主一、北川泰久、
鳥羽研二、三村將、弓倉整、横手幸太郎日本医師会雑誌 第 147 巻・特別号(2) s309-s310
2018 年 10 月号
- 43) 櫻井 孝: 認知症の診断 1. 診断の手順 認知症トータルケア 監修・編集 栗
田主一、北川泰久、鳥羽研二、三村將、弓倉整、横手幸太郎 日本医師会雑誌 第 147
巻・特別号 (2) s48-s49 2018 年 10 月号
- 44) 櫻井 孝: 高齢者糖尿病治療ガイド 2018 編著者: 日本糖尿病学会・日本老年医学
会 (株)文光堂 2018 年 2 月発行
- 45) Tokuda H, Kuroyanagi G, Onuma T, Enomoto Y, Doi T, Iida H, Otsuka T, Ogura
S, Iwama T, Kojima K, Kozawa O. Ristocetin induces phosphorylated-HSP27 (HSPB1)
release from the platelets of type 2DM patients: Anti-platelet agent-effect on
the release. Biomed. Rep. 2018;8(4):365-372.
- 46) Sakai G, Tokuda H, Yamamoto N, Matsushima-Nishiwaki R, Fujita K, Kawabata

- T, Kozawa O, Otsuka T. Association of HSP22 with mTOR in osteoblasts: regulation of TNF- α -stimulated IL-6 synthesis. *FEBS Lett.* 2018;592(7):1202-1210.
- 47) Fujita K, Otsuka T, Kawabata T, Sakai G, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Tokuda H. Inhibitors of heat shock protein 90 (HSP90; HSPC) augment endothelin-1-induced heat shock protein27 (HSP27; HSPB1) through SAPK/JNK in osteoblasts. *Mol. Med. Rep.* 2018;17(6):8542-8547.
- 48) Fujita K, Otsuka T, Kawabata T, Kainuma S, Sakai G, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Tokuda H. HSP90 limits thrombin-stimulated IL-6 synthesis in osteoblast-like MC3T3-E1 cells: regulation of p38 MAPK. *Int. J. Mol. Med.* 2018;42(4):2185-2192.
- 49) Kawabata T, Tokuda H, Sakai G, Fujita K, Matsushima-Nishiwaki R, Otsuka T, Kozawa O. Repression of IGF-I-induced osteoblast migration by (-)-epigallocatechin gallate through p44/p42 MAP kinase signaling. *Biomed. Rep.* 2018;9(5):318-326.
- 50) Uematsu K, Enomoto Y, Onuma T, Tsujimoto M, Doi T, Matsushima-Nishiwaki R, Tokuda H, Ogura S, Iida H, Kozawa O, Iwama T. Rac regulates the TRAP-induced release of phosphorylated-HSP27 from human platelets via p38 MAP kinase but not JNK. *Cell. Physiol. Biochem.* 2018;49(4):1523-1538.
- 51) Ogama N, Sakurai T, Kawashima S, Tanikawa T, Tokuda H, Satake S, Miura H, Shimizu A, Kokubo M, Niida S, Toda K, Umegaki H, Kuzuya M. Postprandial hyperglycemia is associated with white matter hyperintensity and brain atrophy in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Front. Aging. Neurosci.* 2018;10:273. doi: 10.3389/fnagi.2018.00273.
- 52) Kawabata T, Otsuka T, Fujita K, Sakai G, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Tokuda H. (-)-Epigallocatechin gallate but not chlorogenic acid suppresses EGF-stimulated migration of osteoblasts via attenuation of p38 MAPK activity. *Int. J. Mol. Med.* 2018;42(6):3149-3156.
- 53) Kawabata T, Tokuda H, Sakai G, Fujita K, Matsushima-Nishiwaki R, Kuroyanagi G, Otsuka T, Kozawa O. HSP70 inhibitor suppresses IGF-I-stimulated migration of osteoblasts through p44/p42 MAP Kinase. *Biomedicines.* 2018;6(4). pii: E109. doi: 10.3390/biomedicines6040109.
- 54) Kawabata T, Otsuka T, Fujita K, Sakai G, Kim W, Matsushima-Nishiwaki R, Kuroyanagi G, Kozawa O, Tokuda H. HSP70 inhibitors reduce the osteoblast migration by epidermal growth factor. *Curr. Mol. Med.* 2018;18(7):486-495.
- 55) Ogama N, Sakurai T, Kawashima S, Tanikawa T, Tokuda H, Satake S, Miura H, Shimizu A, Kokubo M, Niida S, Toba K, Umegaki H, Kuzuya M. Association of

- Glucose Fluctuations with Sarcopenia in Older Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Med.* 2019;8(3). pii: E319. doi: 10.3390/jcm8030319.
- 56) Kim W, Tokuda H, Kawabata T, Fujita K, Sakai G, Nakashima D, Tachi J, Kuroyanagi G, Matsushima-Nishiwaki R, Tanabe K, Otsuka T, Iida H, Kozawa O. Enhancement by HSP90 inhibitor of PGD2-stimulated HSP27 induction in osteoblasts: suppression of SAPK/JNK and p38 MAP kinase. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* pii: S1098-8823(18)30084-4. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2019.03.002.
- 57) サブレ森田さゆり、伊藤直樹、木下かほり、小嶋紀子、荒井有紀、道田愛美、山口純世、高道香織、溝神由美子、川嶋修司、谷川隆久、徳田治彦。高齢糖尿病患者に対するフレイル予防介入プログラムの評価についての検討-糖尿病教室を用いた多職種連携による介入-。国立医療学会誌 医療, 2019 73(1):12-19.
- 58) Saji N, Hisada T, Tsuduki T, Niida S, Toba K, Sakurai T. 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.
- 59) Saji N, Niida S, Murotani K, Hisada T, Tsuduki T, Sugimoto T, Kimura A, Toba K, Sakurai T. 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.
- 60) 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 of a multicenter, prospective, observational, longitudinal cohort study (Strawberry study). *BMJ Open* 2018;8:e021759. doi:10.1136/bmjopen-2018-021759.
- 61) Saji N, Tone S, Murotani K, Yagiya Y, Kimura K, Sakurai T. 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.
- 62) 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.
- 63) 佐治直樹。認知症トータルケア VII章。神経画像検査、血液検査、髄液検査 X線CT検査。p198-199.メジカルビュー社、2018.
- 64) 佐治直樹。Information Up-to-Date。大動脈弾性は冠動脈疾患の診断と重症度の予測能を改善する。血圧。25(10) p6-7、先端医学社、2018.
- 65) 佐治直樹、荒井秀典、櫻井 孝、鳥羽研二。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.

- 66) Takenoshita N, Fukasawa R, Ogawa Y, Shimizu S, Umahara T, Ishii K, Shimada H, Higuchi M, Suhara T, Hanyu H. Amyloid and tau positron emission tomography in diabetes-related dementia. *Curr Alzheimer Res.* 15: 1062-1069, 2018.
- 67) Yamakawa H, Okita M, Fukasawa R, Hatanaka H, Namioka N, Hanyu H. A comparison between the Mini-Mental State examination and Montreal Cognitive Assessment in assessing cognitive function in patients with diabetes-related dementia. *Psychogeriatrics.* 18:72-73, 2018.
- 68) 羽生春夫：糖尿病性認知症。 *Dementia Japan* 32:48-56, 2018
- 69) 羽生春夫：糖尿病性認知症 成人病と生活習慣病 48:520-524, 2018
- 70) 羽生春夫：糖尿病性認知症の発症機構と病態特性。 *月刊糖尿病* 10:43-49, 2018.
- 71) 羽生春夫：認知症の予防—生活習慣・生活習慣病との関連性について *Brain & Nerve* 70:191-198, 2018
- 72) 羽生春夫：認知症トータルケア 糖尿病と認知症。 *日本医師会雑誌* 147:286-287, 2018
- 73) 滝川 修、血液バイオマーカー、「認知症トータルケア」日本医師会生涯教育シリーズ 95、147 巻・特別号 (2)、211～212 頁、2018 年
- 74) Mikawa R, Okuno A, Yoshimi T, Watanabe A, Maruyama M, Takikawa O. Partial identification of Amyloid- β degrading Activity in human serum. *Nagoya J Med Sci.* 81:55-64, 2018.
- 75) Fukuda M, Sasaki T, Hashimoto T, Miyachi H, Waki M, Asai A, Takikawa O, Ohno O, Matsuno K. Cyclic analogue of S-benzylisothiourea that suppresses kynurenine production without inhibiting indoleamine 2,3-dioxygenase activity. *Bioorg Med Chem Lett.*, 28:2846-2849, 2018.
- 76) 清家理, 竹内さやか, 大久保直樹 他. 軽度認知障害および早期認知症をもつ人への心理的アプローチによる当事者・家族介護者相互効果検証研究. *長寿科学の最前線* vol.5. 77-80. 2018.
- 77) 清家理「家族介護者の心理教育」. 鳥羽研二 他監修. 『日本医師会雑誌：生涯教育シリーズ 95 認知症トータルケア』, 第 147 巻, (2), 272-274. 2018.
- 78) 清家理「超高齢社会における健康と幸福 -猪突猛進の健康寿命の延伸政策に未来はあるか-」『*ガバナンス*』No. 236. 92-93. 2018.
- 79) 長田久雄, 加藤伸司, 阿部哲也, 矢吹知之, 清家 理, 他 16 名 (早期支援検討委員会委員). 「もしも一気になるようでしたらお読みください」(早期支援につながることの促進を目的にした市民向け冊子). 平成 30 年度厚生労働省老人保健健康増進等事業 認知症の人の家族等介護者への効果的な支援のあり方に関する研究事業. 2019. 3.
- 80) 清家 理 (分担執筆). 第 5 章 地域で支える取り組み・連携 -治し・支える医

療にむけて-

- 81) 荒井秀典 他監修. 生活習慣病と健康長寿・フレイル対策. 先端医学社. (印刷中)
- 82) Tamura Y, Ishikawa J, Fujiwara Y, Tanaka M, Kanazawa N, Chiba Y, Iizuka A, Kaito S, Tanaka J, Sugie M, Nishimura T, Kanemaru A, Shimoji K, Hirano H, Furuta K, Kitamura A, Seino S, Shinkai S, Harada K, Kyo S, Ito H, Araki A. Prevalence of frailty, cognitive impairment, and sarcopenia in outpatients with cardiometabolic disease in a frailty clinic. *BMC Geriatr*. 2018 Nov 6;18(1):264.
- 83) Maeba R, Araki A, Fujiwara Y. Serum Ethanolamine Plasmalogen and Urine Myo-Inositol as Cognitive Decline Markers. *Adv Clin Chem*. 2018;87:69-111.
- 84) Toyoshima K, Araki A, Tamura Y, Iritani O, Ogawa S, Kozaki K, Ebihara S, Hanyu H, Arai H, Kuzuya M, Iijima K, Sakurai T, Suzuki T, Toba K, Arai H, Akishita M, Rakugi H, Yokote K, Ito H, Awata S. Development of the Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System 8-items, a short version of the Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System 21-items, for the assessment of cognitive and daily functions. *Geriatr Gerontol Int*. 2018 Oct;18(10):1458-1462.
- 85) Nauck M, Araki A, Hehnke U, Plat A, Clark D, Khunti K. Risk of hypoglycaemia in people aged ≥ 65 years receiving linagliptin: pooled data from 1489 individuals with type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract*. 2018 Oct;72(10):e13240.
- 86) Omura T, Tamura Y, Kodera R, Oba K, Toyoshima K, Chiba Y, Matsuda Y, Uegaki S, Kuroiwa K, Araki A. Pancreatic cancer manifesting as Sister Mary Joseph's nodule during follow-up of a patient with type 2 diabetes mellitus: a case report. *Geriatr Gerontol Int* 19:363-364, 2019.
- 87) Horikawa C, Kamada C, Tanaka S, Tanaka S, Araki A, Ito H, Matsunaga S, Fujihara K, Yoshimura Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Sone H; Japan Diabetes Complications Study Group. Meat intake and incidence of cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes: analysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *Eur J Nutr* 2019 Feb;58(1):281-290.
- 88) Omura T, Tamura Y, Kodera R, Oba K, Toyoshima K, Chiba Y, Sugihara T, Itabashi M, Shigemoto K, Araki A. The oldest-old type 1 diabetic patient with insulin pump treatment with positive myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) complication: A case report. *Geriatr Gerontol Int* (in press).
- 89) Toba A, Ishikawa J, Suzuki A, Tamura Y, Araki A, Harada K. Orthostatic blood pressure rise is associated with frailty in elderly patients. *Geriatr Gerontol Int* (in press).
- 90) Fukuoka Y, Narita T, Fujita H, Morii T, Sato T, Sassa MH, Yamada Y. Importance of physical evaluation using skeletal muscle mass index and body fat percentage to prevent sarcopenia in elderly Japanese diabetes patients. *J Diabetes Investig*. 10(2):322-330, 2019.
- 91) 牧迫飛雄馬. 理学療法に関するガイドライン update—老年症候群. *PTジャーナル* 第53巻第1号, pp71-77. 2019.
- 92) 牧迫飛雄馬. サルコペニア、フレイルに対する運動療法の標準化. *Therapeutic Research* 40(1), pp21-23. 2019.

2. 学会発表

- 1) Cilostazol May Decrease Plasma Inflammatory Biomarkers in Patients with Recent Small Subcortical Infarcts: A Pilot Study. Saji, N., Tone, S., Murotani, K., Yagita, Y., Kimura, K., & Sakurai, T. the 27th European Stroke Conference 2018 (April, 11-13, 2018 Athens)
- 2) コグニティブ・フレイルの概念と今後の展望 櫻井 孝 日本在宅医学会 第20回記念大会 (2018. 4. 29~30. 東京) シンポジウム 14: 様々な分野から学ぶフレイル対策~支える多職種へのメッセージ~
- 3) 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 鈴木啓介、佐治直樹、櫻井 孝、伊藤健吾、鳥羽研二 第59回日本神経学会学術大会 (2018. 5. 23~26. 札幌)
- 4) 高齢者糖尿病診療ガイドラインに基づいた血糖コントロールと ADL 低下との縦断的関連 杉本大貴、櫻井 孝 第61回日本糖尿病学会 (2018. 5. 24~26. 東京)
- 5) 高齢者脳血管障害のリスク管理: 超高齢者の脳卒中マネジメントを考える 櫻井 孝 第60回日本老年医学会学術集会 (2018. 6. 14~16. 京都) シンポジウム 9
- 6) アルツハイマー型認知症患者における体組成と認知機能の関連 口述木村藍、杉本大貴、北森一哉、佐治直樹、新飯田俊平、鳥羽研二、櫻井 孝 第60回日本老年医学会学術集会 (2018. 6. 14~16. 京都)
- 7) 軽度認知障害及び早期アルツハイマー型認知症患者における食欲とサルコペニアの関連 口述 木村藍、杉本大貴、北森一哉、佐治直樹、新飯田俊平、鳥羽研二、櫻井 孝 第60回日本老年医学会学術集会 (2018. 6. 14~16. 京都)
- 8) 大脳白質病変とコグニティブ・フレイルの関連性 口述杉本大貴、木村藍、小野玲、佐治直樹、新飯田俊平、鳥羽研二、櫻井 孝 第60回日本老年医学会学術集会 (2018. 6. 14~16. 京都)
- 9) 軽度認知障害におけるフレイルと ADL, 認知機能低下との関連性 杉本大貴、木村藍、小野玲、佐治直樹、新飯田俊平、鳥羽研二、櫻井 孝 第60回日本老年医学会学術集会 (2018. 6. 14~16. 京都)
- 10) 重症心身障害への老年医学的視点 中島務、櫻井 孝、内田育恵、杉浦彩子、鈴木宏和 第60回日本老年医学会学術集会 (2018. 6. 14~16. 京都)
- 11) アルツハイマー型認知症患者における項目別基本的 ADL の障害発生と介護負担憎悪との関連—後向きコホート研究— 河原田里果、松田直佳、坪井大和、杉本大貴、小野玲、櫻井 孝 第60回日本老年医学会学術集会 (2018. 6. 14~16. 京都)
- 12) Association between white matter hyperintensity and cognitive frailty among memory clinic outpatients. Sugimoto T, Sakurai T. The Alzheimer's Association International Conference 2018 (July, 21-26, 2018 Chicago)
- 13) Local Community Activities; Dementia Care Classes and Community Salon Prevent

- the Isolation of People with Dementia and Family Caregivers Takeuchi S, Seike A, Ohkubo N, Mizuno N, Saji N, Toba K, Sakurai T. The Alzheimer's Association International Conference 2018 (July, 21-26, 2018 Chicago)
- 14) Exploration of serum microRNA biomarkers for dementia-risk prediction. Asanomi Y, Shigemizu D, Kayano M, Matsukuma K, Ichikawa M, Sudo H, Takizawa S, Sakurai T, Ozaki K, Niida S. 第10回日本RNAi研究会、第5回日本細胞外小胞学会 JSEV (2018. 8. 29~31. 広島)
 - 15) コグニティブ・フレイルの概念と今後の展望 櫻井 孝 第68回日本老年医学会 関東甲信越地方会 (2018. 9. 8. 東京)
 - 16) 10th CTAD(Clinical Trials on Alzheimer's Disease)に参加して 櫻井 孝 第8回認知症予防学会 (2018. 9. 22-9. 24. 東京)
 - 17) 認知症治療の本質を考える：予後を考慮した適切な介入にむけて 櫻井 孝 第8回認知症予防学会 (2018. 9. 22-9. 24. 東京)
 - 18) 認知症予防におけるエビデンスを求めて 櫻井 孝 第8回認知症予防学会 シンポジウム1 (2018. 9. 22-9. 24. 東京)
 - 19) 加齢に伴う肥満とやせの意義：フレイル・認知症の視点から 櫻井 孝 第39回日本肥満学会 (2018. 10. 7-10. 8. 神戸) 特別企画3 SP-3-2
 - 20) 新しい概念 コグニティブ・フレイルとは 櫻井 孝 第37回日本認知症学会学術集会 (2018. 10. 12-10. 14. 札幌) シンポジウム29「フレイルと認知症」
 - 21) 認知症の血中マイクロRNA マーカー探索 櫻井 孝、重水大智、浅海裕也、佐治直樹、尾崎浩一、新飯田俊平、松熊佳奈、市川真紀子、須藤裕子、近藤哲司、滝澤聡子 第37回日本認知症学会学術集会 (2018. 10. 12-10. 14. 札幌) ポスター
 - 22) 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 佐治直樹、新飯田俊平、室谷健太、久田貴義、杉本大貴、木村藍、鳥羽研二、櫻井 孝 第37回日本認知症学会学術集会 (2018. 10. 12-10. 14. 札幌) ポスター
 - 23) AD continuumにおけるTHK-5351の集積と脳萎縮との関連検討 岩田香織、加藤隆司、中島和敬、櫻井 孝、武田章敬、服部英幸、鷺見幸彦、伊藤健吾、中村昭範、MULMIAD Study Group 第37回日本認知症学会学術集会 (2018. 10. 12-10. 14. 札幌) ポスター
 - 24) 長期的な身体活動と大脳皮質下病変との関連 大釜典子、上野美果、遠藤英俊、櫻井 孝、中井敏晴 第37回日本認知症学会学術集会 (2018. 10. 12-10. 14. 札幌) ポスター
 - 25) Cognitive frailty: myth and fact Clinical significance and underlying mechanisms of cognitive frailty: Results from memory clinic patients Sugimoto T, Sakurai T 4th Asian conference for Frailty and Sarcopenia (Oct, 20-21, 2018, Dalian China) SY07

- 26) Can we quantify the person-centered care concept for people with dementia?
- Extract of Priority Approach Points for People with Dementia: A pilot study-
Seike A, Takeda A, Saji N, Endo H, Washimi Y, Toba K, Sakurai T. 12th
International Conference on Alzheimer's Disease & Dementia (October, 29-31,
2018, Valencia)
- 27) もの忘れ外来通院患者におけるコグニティブ・フレイルと大脳白質病変の関連
杉本大貴、木村藍、櫻井 孝 第 29 回日本老年医学会東海地方会 (2018. 11. 3、名
古屋) ポスター
- 28) 高齢者糖尿病における血糖コントロールと脳画像指標との関連 大釜典子、櫻
井 孝、鳥羽研二、梅垣宏行、葛谷雅文 第 29 回日本老年医学会東海地方会
(2018. 11. 3、名古屋) ポスター
- 29) 軽度認知障害及び早期アルツハイマー病患者におけるサルコペニア関連因子の検
討 ポスター木村藍、杉本大貴、櫻井 孝 第 29 回日本老年医学会東海地方会
(2018. 11. 3、名古屋)
- 30) AD continuum における THK-5351 集積と脳萎縮との領域間相関の検討 (Regional
accumulation of THK-5351 and brain atrophy in AD continuum) 岩田香織、加
藤隆司、中島和敬、木村泰之、櫻井 孝、武田章敬、服部英幸、鷺見幸彦、伊藤健
吾、中村昭範、MULNIAD Study Group 第 58 回日本核医学会学術総会 (2018. 11. 15
~17. 沖縄)
- 31) Orange 研究 : 認知症レジストリ登録事業 櫻井 孝 平成 30 年度老人保健事業推
進費等補助金 日本における認知症研究の最前線 (2019. 2. 24、名古屋)
- 32) 谷川隆久、サブレ森田さゆり、川嶋修司、徳田治彦、荒井秀典
高齢者糖尿病におけるフレイルに関連する因子の検討。
第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会、東京、2018 年 5 月 25 日。
- 33) 真野濤、谷川隆久、川嶋修司、徳田治彦、荒井秀典
高齢糖尿病入院患者のポリファーマシーへの介入に対する検討。
第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会、東京、2018 年 5 月 25 日。
- 34) 徳田治彦、藤田和彦、原田敦、新飯田俊平、小澤修。
骨芽細胞においてストレス蛋白質(HAP)90 阻害剤はプロスタグランジン
F₂α (PGF)₂α によるインターロイキン(IL)-6 産生を増強する -p38
mitogen-activated protein kinase (MAPK) 経路の関与-。
第 60 回日本老年医学会学術集会、京都、2018 年 6 月 15 日。
- 35) 酒井剛、徳田治彦、小澤修。
骨芽細胞において HSP22 は TNF-α による IL-6 産生を mTOR を介して抑制する。
第 91 回日本生化学会、京都、2018 年 9 月 25 日。
- 36) 酒井剛、徳田治彦、藤田和彦、川端哲、小澤修。

- 骨芽細胞において HSP70 は TGF- β による VEGF 生産を p38 MAP-kinase を介して抑制的に制御する。第 20 回日本骨粗鬆症学会、長崎、2018 年 10 月 26 日。
- 37) 藤田和彦、徳田治彦、川端哲、酒井剛、小澤修。
骨芽細胞において HSP90 の阻害剤は PGF2 α によるインターロイキン (IL)-6 産生を促進する。
第 20 回日本骨粗鬆症学会、長崎、2018 年 10 月 28 日。
- 38) 川端哲、徳田治彦、藤田和彦、酒井剛、大塚聖視、小澤修、大塚隆信。
Resveratrol は SAPK/JNK および Akt を阻害し epidermal growth factor (EGF) による骨芽細胞の遊走を抑制する。
第 20 回日本骨粗鬆症学会、長崎、2018 年 10 月 28 日。
- 39) 千田一嘉、佐竹昭介、近藤和泉、徳田治彦、松井康素。
呼吸リハビリテーション外来の COPD 患者と「フレイル予防：CGA 外来」の老年症候群患者のフレイルの比較。
第 29 回日本老年医学会東海地方会、名古屋、2018 年 11 月 3 日。
- 40) 佐々木由美、山田茜、谷川隆久、川嶋修司、徳田治彦。
糖尿病チーム医療での臨床検査技師としての取り組み。
第 32 回東海糖尿病治療研究会 糖尿病患者教育担当者セミナー、名古屋、2018 年 9 月 2 日。
- 41) 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。2019/3/23.横浜。脳ドックにおける脳小血管病の検知と対応。佐治直樹。
- 42) 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。心房細動と認知症：機序の解明に向けて。佐治直樹 平成 30 年度名古屋市認知症セミナー 2019/3/6 名古屋。認知症予防の科学的根拠。
- 43) International Stroke Conference 2019 2019 年 2 月 6 日。Honolulu. Saji N, Niida S, Murotani K, Hisada T, Sugimoto T, Kimura A, Toba K, Sakurai T. Gut microbiota and dementia: a cross-sectional study in Japan.
- 44) The 11th World Stroke Congress 2018 年 10 月 18 日 Montreal. PROTECTIVE EFFECTS OF ORAL ANTICOAGULANTS ON CEREBROVASCULAR DISEASES AND COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION: PROTOCOL FOR A MULTICENTER, PROSPECTIVE, OBSERVATIONAL, LONGITUDINAL STUDY. Naoki Saji, Takashi Sakurai, Kengo Ito, Hidekazu Tomimoto, Kazuo Kitagawa, Kaori Miwa, Yuji Tanaka, Koichi Kozaki, Kazuomi Kario, Masato Eto, Keisuke Suzuki, Atsuya Shimizu, Shumpei Niida, Akihiro Hirakawa, Kenji Toba, on behalf of the Strawberry study investigators.
- 45) 37 回日本認知症学会学術集会 2018 年 10 月 12 日。札幌。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。佐治直樹、新飯田俊平、室谷健太、久田貴義、杉本大貴、木村藍、鳥羽研二、櫻井孝。
- 46) 第 26 回国立病院臨床検査技師協会東海北陸支部学会。2018 年 10 月 6 日。名古屋。認知症検査と対応力 -患者を取り巻く環境と接遇意識-。佐治直樹

- 47) 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. 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. 佐治直樹
- 48) 第59回日本神経学会学術集会 2018年5月26日 札幌. 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. 佐治直樹、刀祢重信、室谷健太、八木田佳樹、木村和美、櫻井 孝.
- 49) The 27th European Stroke Conference 2018年4月11日 Athens. Saji N, Tone S, Murotani K, Yagita Y, Kimura K, Sakurai T. Cilostazol may decrease plasma inflammatory biomarkers in patients with recent small subcortical infarcts: a pilot study.
- 50) 羽生春夫：糖尿病に特徴的な認知症の臨床と病理。第52回糖尿病学の進歩 シンポジウム 2018/3/3
- 51) 羽生春夫：糖尿病性認知症。第52回日本成人病（生活習慣病）学会シンポジウム 2018/1/14
- 52) 羽生春夫：糖尿病合併症としての認知症。第8回日本認知症予防学会学術集会—共催シンポジウム— 2018/9/23
- 53) 羽生春夫：糖尿病と認知症。第37回日本認知症学会プレナリーレクチャー。 2018/10/14
- 54) 羽生春夫：生活習慣から認知症を予防する。第37回日本認知症学会 市民公開講座。2018/10/14
- 55) 滝川 修、脳リキッドバイオプシー（脳由来エクソソーム解析）による神経疾患の予防・診断・治療、シンポジウム9、第114回精神神経学会、2018年6月21日、神戸
- 56) 清家 理. 患者・家族を「診る・見る」ために —必要な知識とワザ—. 信州大学医学部. 2018. 07. 05
- 57) Sayaka Takeuchi , Aya Seike, Akari Fujisaki, Naoki Okubo, Naoki Saji, Kenji Toba and Takashi Sakurai. Dementia Care Classes and Community Salon Prevent the Isolation of People with Dementia and Family Caregivers. AAIC, Chicago. 2018
- 58) 清家理「認知症家族・介護者のケア」全国老人保健施設協会管理医師研修会, 東京, 2018. 9. 15.
- 59) 清家理. 『つながり』をみなおす・みつめる・つくる. 国立長寿医療研究センター認知症予防フォーラム：認知症予防の最前線（東京）. 2018. 09. 17
- 60) 清家理, Carl Becker, 荒井秀典 他. 認知症予防のための自助・互助醸成プログラムの介入効果と持続検証 —Dementia Friendly community リーダー育成プログラムの開発をめざして—, 認知症予防学会（東京）, 2018. 9. 23
- 61) 清家理, 竹内さやか, 鳥羽研二 他. 認知症に係るボランティア育成に必要な教育的支援方法の探索 —試行的ボランティア育成プログラムのトライアル結果より— 認知症予防学会（東京）, 2018. 9. 23

- 62) 清家理「錆びないココロづくり-健康長寿時代を上手に楽しく生きるコツ-」第21回健康講座, 大府市, 2018. 12. 17.
- 63) 清家理. 学びあいから生まれる支えあいの可能性: 認知症を例に. 超高齢社会をよりよく生きる術. 京都大学. 2019. 1. 13
- 64) 清家理. 今日から使える知識とワザ: 認知症の人と家族の『ココロとくらしのケア』. 認知症をめぐる『転ばぬ先の杖』-認知症になる前のお話と認知症になった時のお話-. 尼崎市. 2019. 2. 9
- 65) Araki A: Diabetes Care of Elderly Patients in Japan: a Geriatrician's Perspective. (JDS/EASD 合同 The 7th East-West Forum) Diabetes Care in the Ageing Adult. 第61回日本糖尿病学会年次学術集会, 東京, 5月26日, 2018.
- 66) Araki A, Ishikawa J, Tamura Y. Sarcopenia in patients with cardiometabolic disease in the Frailty Clinic. 4th Geriatric Innovation Forum, Nagoya, January 19, 2019.
- 67) 荒木 厚、豊島堅志、田村嘉章、栗田主一、横手幸太郎、認知・ADL7 妥当性検討WG: 認知機能・ADL の評価に基づいた高齢者糖尿病の管理-DASC-8 を用いた検討。(シンポジウム3) 高齢者の生活習慣病の管理(糖尿病・脂質異常症・肥満). 第60回日本老年医学会年次学術集会, 京都, 6月14日, 2018.
- 68) 荒木 厚: 高齢者の肥満症にどう対応するか?(シンポジウム6) ライフステージに合わせた肥満症対策. 第39回日本肥満学会, 神戸, 10月8日, 2018.
- 69) 荒木 厚: 高齢者糖尿病とフレイル, ADL 低下.(合同シンポジウム2) 高齢者. 第33回日本糖尿病合併症学会, 東京, 10月20日, 2018.
- 70) 荒木 厚: 健康長寿をめざした高齢者糖尿病の食事療法. 日本糖尿病学会: 食事療法に関するシンポジウム(2018年): 再び日本人にふさわしい糖尿病食事療法を考える), 東京, 11月5日, 2018.
- 71) 荒木 厚: (区民のための特別講演会) 認知症を考慮した高齢者糖尿病の治療. 第36回江戸川医学会. 東京, 11月10日, 2018.
- 72) 荒木 厚: (日本栄養療法評議会合同パネルディスカッション) 高齢者糖尿病に対する栄養管理. 疾患をふまえた高齢者の栄養管理. 第22回日本病栄養学会年次学術集会. 横浜, 1月12日, 2019.
- 73) 荒木 厚: (シンポジウム) サルコペニア予防の栄養管理と体組成測定. 疾患の体組成と栄養管理. 第22回日本病栄養学会年次学術集会. 横浜, 1月13日, 2019.
- 74) 荒木 厚: (専門医のための指定講演) 老年症候群を考えた高齢者糖尿病の診かた. 第53回糖尿病学の進歩. 青森, 3月2日, 2019.
- 75) 富岡一俊, 牧迫飛雄馬, 木山良二, 谷口善昭, 桑波田聡, 竹中俊宏, 窪菌琢郎, 大石充. 地域在住高齢者における精神・認知機能とサルコペニアとの関連. 第5回日本地域理学療法学会学術大会, 2018年12月(横浜).

- 76) 谷口善昭, 牧迫飛雄馬, 富岡一俊, 木山良二, 窪菌琢郎, 大石充. 地域在住高齢女性における骨粗鬆症と握力、歩行速度、筋量との関係. 第5回日本地域理学療法学会学術大会, 2018年12月(横浜).

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

※予定を含めて記載すること。該当がない場合には「なし」と記載すること。