

認知症の共生と予防に貢献するエビデンス構築研究（22-23）

主任研究者 櫻井 孝 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター
(センター長特任補佐)

研究要旨

本研究班の目的は、もの忘れセンターのデータベース、バイオバンクの利活用、J-MINT・J-MIND-diabetes 研究を基盤として、認知症の予防・ケアに新たなエビデンスを構築すること、その成果を社会実装することを目的とする。課題①～⑤は認知症の様々なリスクからリスク低減の手段を開発する研究、課題⑥は認知症予防の社会実装の研究、課題⑦は新しい診断技術の開発、課題⑧～⑪は認知症ケア（共生）に関する研究である。

- ① 高齢者 2 型糖尿病における認知症予防のための多因子介入研究（杉本・野間）
- ② 1 型糖尿病の認知障害の機序（森）
- ③ 認知症の新しい危険因子：心房細動、難聴、腸内細菌、歯周病の研究（佐治）
- ④ 頭部 MRI の拡散尖度画像によるレジリエンスのメカニズムの解明（松本）
- ⑤ 血液バイオマーカーを用いた脳内炎症動態が認知症病態に及ぼす影響（安野）
- ⑥ 認知症予防を目指した多因子介入の社会実装研究（櫻井）
- ⑦ 脳由来エクソソーム解析による認知症の診断に資する研究（滝川）
- ⑧ 認知症ケアレジストリの利活用に関する研究に関する研究（武田）
- ⑨ 認知症家族介護者に対するストレスマネジメント手法の開発研究（竹内）
- ⑩ COVID19 パンデミックが認知症高齢者に与える影響（黒田）
- ⑪ アルツハイマー型認知症におけるバランス・歩行障害（藤田）

J-MIND-Diabetes 研究（①）は高齢者糖尿病に対する多因子介入の効果を検証するもので、主論文をリバイス中である。②～⑤の研究では新たな認知症リスクとして、1 型糖尿病、心房細動、難聴、腸内細菌、歯周病、心理的レジリエンス、認知予備能、炎症の視点から研究が進行している。⑥は J-MINT 研究の社会実装のための研究で、2023 年度は大府市で *feasibility study* を行った。⑦脳由来エクソソームの研究であるが、世界的にもモノクローナル抗体の開発で難渋している。本研究班でもなおブレイクスルーに繋がっていない。⑧の研究では、本年度はレカネマブの臨床使用を見込んで、脳内アミロイド蓄積と関連する臨床症候についての解析が行われた。⑨は認知症当事者・家族への支援で、漫才・音楽を中心としたプログラムの RCT での検証を行っている。⑩COVID-19 パンデミックで異なる対策が取られた日本とフィンランドのデータを用いて、ライフスタイルや健

康度自己評価への影響を国際比較した。⑩2023年度に新規に加わった課題で、認知症の身体合併症であるバランス・歩行障害の特徴を解析し、そのメカニズムや臨床的意義を明らかにする。

各個別研究の要旨、詳細はそれぞれの報告書を参照してください。

主任研究者

櫻井 孝 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター（センター長特任補佐）

分担研究者

武田 章敬 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター（センター長）

安野 史彦 国立長寿医療研究センター 精神科（部長）

佐治 直樹 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター(客員研究員)

黒田佑次郎 国立長寿医療研究センター 予防科学研究部（主任研究員）

竹内さやか 国立長寿医療研究センター 看護部（副看護師長）

杉本 大貴 国立長寿医療研究センター 予防科学研究部（外来研究員）

松本奈々恵 国立長寿医療研究センター 予防科学研究部（特任研究員）

滝川 修 国立長寿医療研究センター 研究推進基盤センター（研究員）

藤田 康介 国立長寿医療研究センター 予防科学研究部（研究員）

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）

野間 尚史 大学共同利用機関法人情報・システム研究構築統計数理研究所
データ科学研究系（教授）

A. 研究目的

- ① 高齢者 2 型糖尿病における認知症予防のための多因子介入研究（杉本・野間）
高齢者糖尿病診療ガイドライン 2017 で提唱されたカテゴリー II に該当する高齢者 2 型糖尿病を対象に、糖尿病の管理、運動指導、栄養指導、社会参加から成る多因子介入（ランダム化比較試験）を行い、認知障害の進行抑制効果を明らかにする。
- ② 1 型糖尿病の認知障害の機序（森）
 - 1) 1 型糖尿病は 2 型糖尿病と比し、記憶は保たれているが、遂行機能の一部である作業・運動スピードが低下している。その臨床的差異を、頭部 MRI での画像検査、さらに血液バイオマーカーとして末梢血エクソソーム測定を縦断的に施行、統合的に解析する。
 - 2) 1 型・2 型糖尿病の 3 年後の認知機能の経年変化と患者の栄養状態、フレイル・サルコペニアとの関連を検討し、1 型糖尿病患者の認知機能低下の関与因子を明らかにする。
- ③ 認知症の新しい危険因子：心房細動、難聴、腸内細菌、歯周病の研究（佐治）
認知症のリスクとして、腸内細菌や難聴、心房細動、歯周病について、それぞれ疾患コホートを作って解析する。

- ④ 頭部 MRI の拡散尖度画像によるレジリエンスのメカニズムの解明（松本）
認知予備能には、教育歴や職業、余暇活動、身体活動などの因子が関与し、脳領域としては前頭前野の活動が関わるが、認知予備能の神経基盤については明らかにされていない。本研究では、脳の微細構造を取得できる拡散画像の一つである拡散尖度画像（DKI）を用いて認知予備能の神経基盤を明らかにする。
- ⑤ 血液バイオマーカーを用いた脳内炎症動態が認知症病態に及ぼす影響（安野）
アルツハイマー型認知症(AD)患者を対象として、NCGG で開発された神経炎症マーカーである[11C]DPA-713 を用いた PET イメージングにより以下の課題を検証する。
- 1) 脳内炎症を反映する血液バイオマーカーの同定：[11C]DPA-713 を用いた PET により、変性過程において生じる脳内炎症反応と、末梢血の炎症マーカー（グリア活性化関連因子）の定量を行い、末梢炎症マーカーの定量による脳内炎症の推定精度を検証する。
- 2) 脳内炎症と認知症症状との関連を縦断的に評価：[11C]DPA-713 を用いた PET の継時的な認知症病態評価を行い、初期段階での脳内炎症の程度とその後の認知症者の症状変化との関連を明らかにする。
- ⑥ 認知症予防を目指した多因子介入の社会実装研究（櫻井）
認知症の発症にはライフスタイルの偏りや生活習慣病が関わり、運動・栄養・認知訓練等の複数の介入を同時に行う多因子介入が世界では主流になりつつある。2019 年度より「認知症予防を目指した多因子介入によるランダム化比較試験（J-MINT）」を行い、多因子介入の効果を明らかにした（Sakurai et al., 2024）。本研究の目的は、理想的な条件下で確認された J-MINT の成果を、リアルワールドで検証することである。2023 年度は大府市において、多因子介入プログラムの Feasibility study を行った。
- ⑦ 脳由来エクソソーム解析による認知症の診断に資する研究（滝川）
認知症は長期にわたって、無症状期、軽度認知障害期、認知症期と進展するが、各ステージに応じた脳神経細胞の代謝状態を知ることが、予防、早期発見、治療に必要である。脳神経細胞が分泌するエクソソーム（細胞外小胞）（NDE）が血液中に存在し、その血中 NDE を分離して生化学的・分子生物学的な解析を行うことで、脳神経細胞の代謝状態を非侵襲的に、しかもその経時的な変化も追跡可能である。本研究では血液中の NDE の分離法を確立することを目的とする。
- ⑧ 認知症ケアレジストリの利活用に関する研究に関する研究（武田）
2023 年からアルツハイマー病（AD）治療薬であるレカネマブが使用可能となった。本剤の使用には、アミロイド PET または脳脊髄液検査により、A β 病理が存在することを確認する必要がある。アミロイド PET 検査は実施できる医療機関が限定されており費用も高額である。脳脊髄液検査は一定の侵襲がある。そこで、臨床症状や神経心理検査、頭部 MRI 等の結果から脳内の A β 病理を可能な限り推定することが重要である。本研究では、NCGG の既存 DB を用いて、アミロイド PET を含む研究の 65 歳未満の

対象者において、臨床症状、神経心理検査と A β 病理の有無を検討する。

⑨ 認知症家族介護者に対するストレスマネジメント手法の開発研究（竹内）

本課題では2つの研究により、介護を担う就労者が健康で仕事と介護を両立できる支援を確立し、効果的なストレスマネジメント手法を明らかにする。【研究1】介護をしている就労者におけるワーク・ライフ・バランス実現のための支援手法を開発するために、介護者に現状を問うアンケート調査を行う。【研究2】軽度認知障害（MCI）または認知症の人と家族ペアを対象として、非専門職による介入およびレクリエーションアプローチを特性とした、集団型心理社会的支援プログラムの RCT で検証を行う。

⑩ COVID19 パンデミックが認知症高齢者に与える影響（黒田）

COVID-19 パンデミックの感染防止策として社会的距離の確保が有効であるものの、精神的健康への否定的な影響が懸念され、特に認知症の人や高齢者への影響が顕著である。2023年度はMCI高齢者を対象に、1) COVID-19 パンデミックで異なる対策が取られた日本とフィンランドのデータを用いて、ライフスタイルや健康度自己評価への影響を国際比較する、2) COVID-19 の時間経過によりライフスタイルや健康度自己評価の経時的変化を疫学的に解析した。

⑪ アルツハイマー型認知症におけるバランス・歩行障害（藤田）

認知症患者は早期からバランス障害、歩行障害を呈することが知られているが、そのメカニズムや臨床的意義は明らかでない。本研究では静的（static）な姿勢制御に着目し、認知症に伴うバランス障害について、認知症病型による障害パターンの差異およびMCIからADの進行による経時的変化を明らかにする。

B. 研究方法

① 高齢者2型糖尿病における認知症予防のための多因子介入研究（杉本・野間）

J-MIND-Diabetes 研究は、ランダム化比較試験（18ヵ月間の観察期間）を行う多施設共同研究である。対象は、高齢者糖尿病診療ガイドラインのカテゴリーII（MCI～軽度認知症）に該当する高齢者2型糖尿病154名。カテゴリーIIの基準は、認知障害（MoCA-J ≤ 25 かつ MMSE ≥ 21 ）、BADL 自立（Barthel index > 80 ）。アウトカムの評価は、初回評価、6ヵ月、18ヵ月時に行った。主要アウトカムは、初回評価から18ヵ月時点までの認知機能のコンポジットスコアの変化、副次的アウトカムは、各神経心理検査の変化や、日常生活動作やフレイルの変化、頭部MRIまたはCTの変化、薬剤の使用数である。

介入群は、診療ガイドラインに基づいた糖尿病の治療に加え、月に2回以上の頻度の運動教室、身体活動量のセルフモニタリング、フレイル予防・多様性豊かな食事などの栄養指導、社会参画の指導を含む多因子介入プログラムを実施した。介入・評価は2022年度に終了しており、2023年度はデータを解析して情報提供を行った。

② 1型糖尿病の認知障害の機序（森）

先行研究で認知機能の評価を行った37例のうち、通院継続している1型・2型糖尿病の認知機能（全般的認知機能(MMSE, MoCA-J), 言語的記憶(WMS-R 倫理的記憶 I・II, 遅延再生), 前頭葉機能(FAB), 遂行機能(TMT-A・B, WAIS-IIIの符号・数唱, BADS(鍵探し検査・行為計画検査))の3年後の経年変化を観察した。

フレイル・サルコペニア、栄養評価のため、身体機能評価(J-CHS, 基本チェックリスト, SPPB, 開脚立位・セミタンデム立位・片足立位, time up and go, 5m 歩行速度), 四肢骨格筋量(BIA法), 筋力測定(握力, 膝伸展筋力(アニマ社製 μ TASF-1)), 栄養調査質問表(BDHQ))を実施した。

認知機能評価時に頭部MRI施行、血液検体を保存する。NDEの測定系が確立すれば、1型・2型糖尿病のNDEのインスリンシグナルの変化を測定する。

③ 認知症の新しい危険因子：心房細動、難聴、腸内細菌、歯周病の研究（佐治）

認知症と心房細動、難聴、腸内細菌（歯周病菌）を調査する研究を実施してきた。

2022年度に対象患者を臨床研究に組み入れ、ベースラインデータを固定した。2023年度は、得られた研究データを解析した（2023年度、佐治は内閣府に出張中である）。今後、解析データをまとめ、研究の総括を行う。

④ 頭部MRIの拡散尖度画像によるレジリエンスのメカニズムの解明（松本）

課題1：認知予備能と脳の灰白質、白質線維との関連を全脳から探索する

対象は「認知症のリスクをもつ高齢者に対する進展予防を目指した多因子介入によるランダム化比較試験（J-MINT）」に参加し、DKIを取得した軽度認知障害（MCI）を有する高齢者282名。被験者のDKIの画像解析を実施し、水分子の動きの制限を表すmean kurtosis (MK)と、拡散異方性を表すFAを脳の灰白質・白質の各脳領域・線維から取得した。認知予備能を表す指標である教育歴を目的変数とし、取得した各脳領域のMKあるいは各線維のFAを説明変数、年齢、性別を調整変数とした重回帰分析を行った。

課題2：教育歴の高い人の高齢者における社会参加と認知予備能に関連する脳領域での微小構造の変化との関連

対象は課題1の被験者と同様のMCI高齢者282名の中で教育歴の高い人とした。J-MINTで取得した社会参加に関する質問紙を用いて社会参加の高さを評価する。社会参加の高さを目的変数として、取得した各脳領域のMKあるいは各線維のFAを説明変数、年齢、性別を調整変数とした重回帰分析を行った。

⑤ 血液バイオマーカーを用いた脳内炎症動態が認知症病態に及ぼす影響（安野）

1) 脳内炎症を反映する血液バイオマーカーの同定：25名の被験者において、PET イメージングと血液中のグリア活性化関連因子の測定を行った。血液中の炎症関連物質データによる脳内のPET 炎症定量値の推定可能性について変数減少法に基づく重回帰分析を行った。皮質[11C]DPA-713-BPND：（脳内グリア細胞活性化を反映）を従属変数、独立変数として年齢、性別、診断とともに血清内のグリア細胞活性化に特異性の高い物質：monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1), fractalkine, chitinase 3-like protein-1 (CHI3L1), soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (sTREM2) および clusterin の血清中濃度を用いた。

2) 脳内炎症の認知症症状に対する影響についての縦断的評価：対象は、[11C]DPA-713を用いたPETを施行したAD患者で、PET施行時およびその1年後で全般的認知機能（ADAS得点）と記憶力（WMS-R論理記憶-I得点）の評価を行うことのできた17名。各々の患者において認知機能の年間変化率（%）を計測した。髄液検査によりアミロイド/リン酸化タウの集積の定量を行った（ $A\beta$ 42/40比とp-tau濃度）。11C-DPA713を用いたPETにより側頭葉内側部ミクログリア活性化について定量した。認知機能の年間変化率を目的変数、アミロイド/リン酸化タウ病理の集積およびミクログリア活性化を説明変数としたステップワイズ重回帰分析による検討を行った。

⑥ 認知症予防を目指した多因子介入の社会実装研究（櫻井）

地域で実現可能な介入プログラムを作成するため、大府市の担当者と面談を重ね、J-MINTプログラムと大府市の従来の健康塾プログラムを融合させたプログラムを開発した（認知症予防強化コース）。2023年度に大府市の2か所の公民館（東山校、吉田校）で、80名の研究参加者を登録した。認知症予防強化コースを実行し、12カ月まで継続した者は73名（継続率91.3%）であった。

インストラクター1名が40名を対象に、運動指導、グループワークの情報提供を行った。インストラクターはNCGGが謝金にて1年間雇用し、安全管理責任者1名を配置し、参加者の健康管理を行った。

⑦ 脳由来エクソソーム解析による認知症の診断に資する研究（滝川）

文献情報から血漿中に含まれるNDE量は微量であり、比較的多量（5ml程度）の血漿EV分画の濃縮が必要される。また、アルブミンやIgGのような高濃度に含まれる血漿蛋白がNDE中の $A\beta$ やタウ蛋白等の微量蛋白成分の解析を妨害する可能性が高いことから、可能な限り除去することが望ましいと考えられた。2023年度は、阪大工藤らにより見いだされたNDE表面に特異的発現している膜蛋白X、および米国メイヨークリニックフロリダ池津ら最近同定したNDE表面に特異的に発現している膜蛋白質ATP1a3（ATP輸送分子のサブタイプ）（文献：ATP1A3 as a target for isolating neuron-specific extracellular vesicles from human brain and biofluids. Ikezu T. et

al., Sci Adv. 2023 Sep 15;9(37):eadi3647.) に対する特異的抗体固定化磁気ビーズと ExiQuick を使用した濃縮血漿 EV とを反応させた後、磁気捕集による NDE の分離を検討した。NDE 濃縮分離の評価基準は EV マーカー CD81、CD9、CD63、膜蛋白 X および ATP1a3 の濃縮とし、その濃縮分離の定量的評価は WB と WES 解析により実施した。

⑧ 認知症ケアレジストリの利活用に関する研究に関する研究 (武田)

認知障害を訴え、NCGG もの忘れ外来等を受診して、MULNIAD、SAT、BATON 研究に参加した者 (65 歳未満) で、臨床症状、神経心理検査、アミロイド PET のデータがある者を抽出した。臨床診断、臨床症状、神経心理検査、アミロイド PET の結果につき検討を行った。

⑨ 認知症家族介護者に対するストレスマネジメント手法の開発研究 (竹内)

【研究 1】 介護をしている就労者におけるワーク・ライフ・バランス実現のための支援手法開発

NCGG に通院する患者の家族のうち就労介護者 100 名を対象にニーズ調査 (自記式アンケート) を行った。仕事と介護の両立支援には、介護者の身体的、精神的健康、職場環境 (人間関係、相談できる場所の設定)、介護者の介護環境 (要介護者との関係性)、が影響すると仮説モデルを立て、共分散構造分析を実施した。

【研究 2】 介護をしている就労者向け介入プログラム開発

先行研究、認知症の人と家族に対するニーズ調査をもとに、①MCI・認知症の人と家族の同時参加型、②グループ型、③先行理論とニーズに基づいたマルチコンポーネント型プログラム (回想法、ストレスマネジメント理論、レクリエーションアプローチ [音楽・漫才])、非専門職による介入の特性を有した心理社会的介入プログラムを RCT による効果検証を実施した。

プログラムの 1 クールは 120 分/回×6 回 (3 か月間) で、5 ペア (認知症者 5 名・家族 5 名) の集団介入を行う。対象者は、MCI・認知症の人は、軽度から中等度の認知症 (MMSE15 点以上) と診断された 65 歳以上 90 歳以下の方で、在宅生活継続中の人とした。一方、家族は、在宅生活を送る MCI、軽度から中等度の認知症を有する人の家族介護者 (20 歳以上 90 歳以下) で、本人と一緒に毎回プログラム参加が可能、本研究の参加に同意した者とした。データは、聞き取り調査、自記式アンケートで収集した。主要評価項目は、家族の抑うつ状態 (介入開始時と最終介入時の変化) とした。

⑩ COVID19 パンデミックが認知症高齢者に与える影響 (黒田)

J-MINT 研究に参加中の MCI 高齢者を対象に、COVID-19 に関する質問紙調査を用いた縦断研究を行った。ベースライン調査は、2020 年 12 月から 2021 年 4 月に行われ 410 人 (回収率 77%) から回答を得た。フォローアップ調査は、1 年後の 2021 年 12 月か

ら 2022 年 4 月に行われ 380 人(回収率 72%)から回答を得た。COVID-19 に関する調査票は、WW-FINGER が開発したものを日本語に翻訳をした。

主要アウトカムは、COVID-19 に伴う生活への影響について、家族で過ごす時間、友達や親戚との連絡、孤独感、他人との親密感・親近感、家庭内での意見の対立、家庭内暴力あるいは近親者からの暴力や恐怖、未来への希望、毎日の運動と畑・園芸・家事、喫煙、アルコール摂取、睡眠障害、食事や間食の回数、食欲、野菜の摂取量、果物の摂取量、菓子・ジュースの摂取量、インターネット機器の利用、インターネットを利用した日用品の購入、インターネットを利用した社会福祉・健康管理、インターネットを利用した家族や友人との連絡とし、「とても増えた」から「とても増えた」までの 5 件法で回答を求めた。回答のうち、ライフスタイルが肯定的に変化した場合を” Positive Change” と定義、否定的に変化した場合を” Negative Change”、影響はないとの回答を” Stable” の三群に分けた。さらに、COVID-19 における主観的な記憶力の変化と主観的健康感について 5 件法で回答を求めた。

説明変数は社会的対策の有無であり、他人と身体的な距離を保つ、人と会うことを避ける、公共交通機関の利用を避ける、多くの人が集まる場所へ行かない、流行前よりも自宅にいる時間を長くするなどの行動を「いくつか行った」「ほとんど行った」「常に自宅にいて接触を避けた」の回答を” 社会的対策あり” と定義した。これらの項目は、ベースラインとフォローアップ調査ともにデータを取得しており、ベースラインで Negative Change と回答した場合、フォローアップで Positive Change に変化した場合を” Negative to Positive” と定義、Negative Change と Stable の回答を” Negative to Non-Positive” とし、回答の頻度と割合を集計した。さらに対策の有無における Negative Change のオッズ比を算出するとともに、二項ロジスティック回帰分析にて性別、年齢、教育歴、介入群・対照群、MMSE のスコア、同居家族の有無、現病歴 (3 以上) を調整変数とし、各ライフスタイルの Negative Change の調整済みオッズ比を算出した。これらの分析について、フィンランドの研究者に同様の手続きでの分析を依頼し、集計結果を比較した。今年度はフィンランドのベースライン調査に回答した 613 人の集計結果までを報告する。

⑪ アルツハイマー型認知症におけるバランス・歩行障害 (藤田)

認知機能健常、アルツハイマー型認知症 (AD)、レビー小体型認知症 (DLB)、血管性認知症 (VaD) における重心動揺計のパラメータの差異を解析する。また、バランス障害の視点から各疾患のスクリーニングが可能かを検証する。さらに、MCI から AD に進行する例で、バランス障害の経時的変化を明らかにする。

2023 年度は NCGG もの忘れセンターを受診した方の重心動揺データを解析し、認知症病型ごとの差異について検討した。解析対象者は臨床診断による AD (N=1206)、DLB (N=111)、VaD (N=49) のものとし、開眼および閉眼における重心動揺のパ

ラメータ（合計 40 パラメータ）について認知機能正常（CN, N=423）と比較した。

（倫理面への配慮）

- ① 高齢者 2 型糖尿病における認知症予防のための多因子介入研究（杉本・野間）
本研究は、ヘルシンキ宣言及び厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に示される倫理規範に則り計画され、国立研究開発法人国立長寿医療研究センターの倫理・利益相反委員会の承認を得た。
- ② 1 型糖尿病の認知障害の機序（森）
虎の門病院の研究倫理委員会で試験の科学性と論理性を厳密に審査され承認され、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守する。プライバシー保護に関しては「個人情報保護に関する法律」（平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号）に従い厳重に取り扱う。
- ③ 認知症の新しい危険因子：心房細動、難聴、腸内細菌、歯周病の研究（佐治）
NCGG の倫理・利益相反委員会で承認済みである。「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に示される倫理規範に則り研究を遂行する。
- ④ 頭部 MRI の拡散尖度画像によるレジリエンスのメカニズムの解明（松本）
「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して研究を行う。
- ⑤ 血液バイオマーカーを用いた脳内炎症動態が認知症病態に及ぼす影響（安野）
World Medical Association の倫理規定に基づき施行された。当センターの倫理委員会によって承認され、全被験者に対して文書による説明および同意を得た。
- ⑥ 認知症予防を目指した多因子介入の社会実装研究（櫻井）
NCGG の倫理・利益相反委員会で承認済みである（No.1662-4）。「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に示される倫理規範に則り研究を遂行した。
- ⑦ 脳由来エクソソーム解析による認知症の診断に資する研究（滝川）
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則を遵守して実施する。本研究は NCGG 倫理・利益相反委員会において承認を得ている。
- ⑧ 認知症ケアレジストリの利活用に関する研究（武田）
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則を遵守して実施する。本研究は NCGG 倫理・利益相反委員会において承認を得た。
- ⑨ 認知症家族介護者に対するストレスマネジメント手法の開発研究（竹内）
利益相反・倫理委員会へ申請し、承認を受けて実施した。調査で取得したデータには個人情報が含まれるため、連結可能な匿名化状態でデータベース化する。匿名化データはデータファイルをパスワード管理したうえで、外部記憶装置に保存し、各研究の主任研究者および分担研究者が鍵のかかる保管庫にて一括管理する。

- ⑩ COVID19 パンデミックが認知症高齢者に与える影響（黒田）
国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会の承認を得て実施した（承認番号:1468）。
- ⑪ アルツハイマー型認知症におけるバランス・歩行障害（藤田）
ヘルシンキ宣言及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に示される倫理規範に則り計画され、NCGG の倫理・利益相反委員会の承認を得た。

C. 研究結果

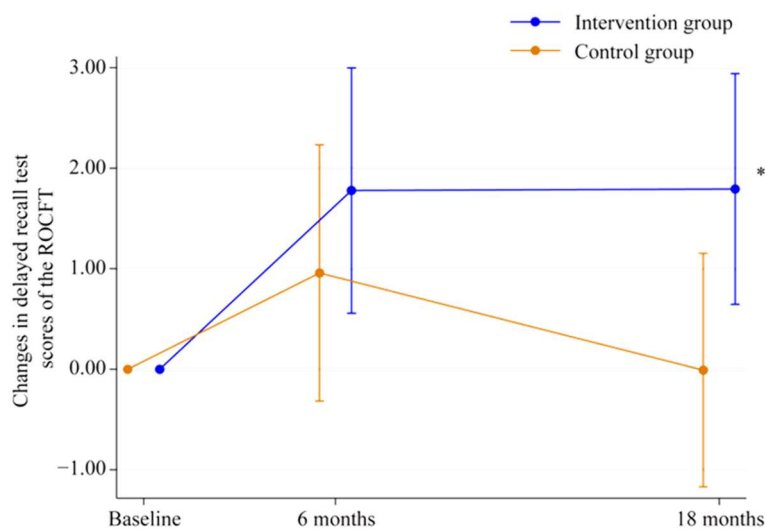
- ① 高齢者 2 型糖尿病における認知症予防のための多因子介入研究（杉本・野間）
J-MIND-Diabetes 研究は 154 名（介入群 81 名、対照群 73 名）を登録した。2020 年以降は、新型コロナウイルス感染症の影響を受け、多くの施設で対象者のリクルートや介入プログラムの提供を停止せざるを得ない状況となった。介入プログラムが中断中も、運動の実施状況などに関する電話フォローや、ホームエクササイズ用の資料や DVD の郵送、外来受診時に歩数計の読み取りおよびフィードバックを行うなど、社会的なつながり・サポートを継続することで参加者のモチベーションの維持を図った。2022 年の 3 月には、全施設におけるプログラムが終了し 110 名が試験を完遂した（継続率 71%）。

表 1 にベースライン時の対象者特性を示す。介入群と対照群でベースライン時の対象者特性に、統計学的有意差のある項目はなかった ($P > 0.05$)。

表 1	介入群 (n = 71)	対照群 (n = 65)
年齢	77.0 (4.0)	76.9 (4.3)
男性	43 (60.6%)	37 (56.9%)
教育年数	11.5 (2.3)	11.4 (2.5)
Barthel Index	99.4 (2.0)	99.5 (1.9)
HbA1c	7.4 (0.9)	7.4 (0.8)
血糖コントロール		
良好群	37 (52.1%)	35 (53.9%)
高血糖または低血糖群	34 (47.9%)	30 (46.2%)
インスリン/SU 薬/グリニド薬の使用	36 (50.7%)	32 (49.2%)
APOE ε 4 (n = 130)	20 (29.4%)	14 (22.6%)
Composite score (mean Z score)	0.03 (0.60)	-0.02 (0.58)
MoCA-J	20.3 (2.9)	20.3 (2.6)
MMSE	27.5 (2.2)	27.5 (2.0)
ROCFT_複写	30.0 (4.6)	29.7 (3.7)
ROCFT_即時再生	11.4 (5.8)	11.3 (6.3)

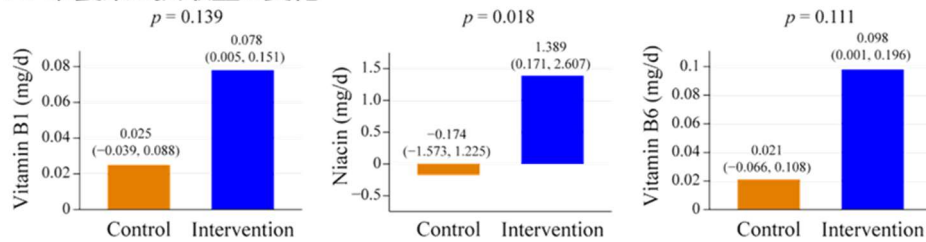
ROCFT_遅延再生	10.4 (6.0)	10.4 (5.4)
数唱_順唱	7.3 (1.9)	7.0 (2.0)
数唱_逆唱	4.6 (1.3)	4.3 (1.3)
DSST	43.1 (15.8)	41.8 (13.5)
単語想起課題	6.4 (2.4)	6.6 (2.4)

主要解析の結果、コンポジットスコアの変化量に介入群と対照群で統計学的有意な群間差はなかった（調整済み平均値の群間差：0.066 [95% CI = -0.089 to 0.222]; $p = 0.400$ ）。しかし、各認知機能をアウトカムとしたMMRMにおいては、介入群においてROCFTの即時再生（ベースラインから18ヵ月後の変化：1.627 [95% CI = 0.97 to 2.956]）および遅延再生（ベースラインから18ヵ月後の変化：1.793 [95% CI = 0.645 to 2.941]）が有意に改善し、また遅延再生課題においては統計学的有意な群間差を認めた（調整済み平均値の群間差：1.803 [95% CI = 0.169 to 3.436]; $p = 0.031$ ）（図1）。

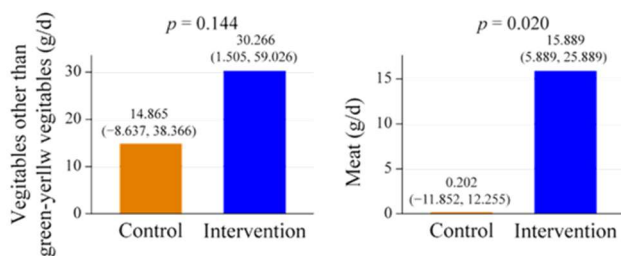


副次アウトカムに関する解析：18ヵ月後、食品群摂取量・栄養素摂取量について、介入群ではビタミン B1, ナイアシン, ビタミン B6 などの栄養素および緑黄色野菜以外の野菜と肉類の摂取が増加していた（図 2）。また、これらの栄養摂取の増加は、認知機能の改善、特に記憶機能の変化と正の相関が認められた。その他、副次アウトカムについて 18 ヶ月時に有意な群間差のあった項目はなかった。

A. 栄養素の摂取量の変化



B. 食品群の摂取量の変化



② 1型糖尿病の認知障害の機序 (森)

- 1) 1型糖尿病は2型糖尿病に比し一部の遂行機能が低下しているが、記憶に関しては非劣勢であることを論文投稿し採択された (Global cognition and executive functions of older adults with type 1 diabetes mellitus without dementia. Diabetes Investig 2024)。この臨床的差異の機序を明らかにするための、患者の頭部MRI、エクソソームデータ解析のための検体保存を行った。
- 2) 1型・2型糖尿病の3年後の認知機能の経年変化について、先行研究で調査した1型2型糖尿病患者各37例のうち、生存し3年後の再検査に同意を得た例 (1型:2型; 28:29例)に、認知遂行機能検査を施行した。追跡率は(1型:2型; 75.6%:78.3%)であった。

経過中の認知症診断された例は(1型:2型; 3:2)例(p=1.0)であった。再調査時の患者背景は年齢(74.6±4.1:74.9±4.9年)(p=0.81)、男/女(1型:2型; 12/16:15/14)、発症年齢(7.7±15.5:51.7±8.5年)(p=0.23)、罹病期間(27.1±14.2:23.0±10.0)(p=0.21)、教育年数(14.3±2.3:14.5±2.6)(p=0.38)で、1型で2型に比し、発症年齢が低く、罹病期間が長い傾向であった。

認知機能検査の経年変化を観察した1型・2型糖尿病群で、MMSE、MoCA-Jなど全般的認知機能は3年間で有意な低下を認めなかった。記憶に関し、1型糖尿病でWMS-Rの論理的記憶Iは3年間で23.6±6.5→20.7±6.6(p=0.02)、WAISの数唱で17.5±3.9→15.6±4.7(p=0.03)と有意に低下した。遅延再生に関し、1型糖尿病でMoCA-Jの遅延再生で、3年間で3.9±1.0→3.3±1.6と有意に低下した(p=0.04)。遂行機能においては、1型糖尿病でTMT-Aは、3年間で45.8±10.6→39.8±14.0(p=0.06)と改善傾向を認めた。しかし、3年後の1型糖尿病の37%の

症例で TMT-A は年齢平均より劣っており、これは 2 型糖尿病の 11% に比し、有意に高頻度であった (χ 二乗検定 $p=0.02$)。

③ 認知症の新しい危険因子：心房細動、難聴、腸内細菌、歯周病の研究（佐治）

【心房細動】 前年度に測定した血液バイオマーカー「ニューロフィラメント L(NfL)」のデータを解析した。保存尿検体を解析企業に発送し、酸化ストレスバイオマーカーである尿中 8-OHdG を測定した。心房細動マネジメントの視点からも解析データを振り返り、2024 年度に予定している論文作成に向けて準備した。

【腸内細菌】 2022 年度に実施したレビー小体型認知症の研究データを解析した。もの忘れ外来患者 109 人を対象に、患者属性、脳 MRI 画像、危険因子などの関連を調査した。脳小血管病の一要素である血管周囲腔拡大は脈波と有意に関連した。血管周囲腔拡大は基底核レベルと半卵円中心レベルで脈波との関連はいずれも有意であった。認知機能と血管周囲腔拡大については、基底核レベルと半卵円中心レベルで異なる可能性もあり解析を進める(論文リバイス中)。サブ解析として軽度認知障害と脳 MRI の画像解析を実施して、脈波検査と脳小血管病の独立した関連を認めた(論文投稿準備中)。

【難聴】 もの忘れ外来と耳鼻咽喉科外来で実施している Escargot 研究で、補聴器装用を新たに開始した 20 名を経過観察し、補聴器装用の経過について実態調査した。2 年後の補聴器使用状況は、以前から所有していた 3 名はそのまま所有、貸出した 17 名のうち 10 名が新規購入、7 名が貸出機を返却した。病院から補聴器を貸し出ししても新規購入につながったのは約 6 割であった。補聴器を購入した 10 名のうち 5 名が日常的に使用できるようになり、4 名が使用できず、1 名が補聴器を紛失していた。

【歯周病】 もの忘れ外来患者 183 例を対象に神経心理検査や脳 MRI、日常生活を評価し、歯科受診歴や歯磨きの状況、残存歯数、歯周病の程度 (CDC/AAP 分類) との関連を解析した。認知症群では、歯周病が重度であり、定期的な歯科通院や残存歯数が少なかった。多変量解析では、視空間/実行系と注意の障害 (オッズ比: 2.11、95%信頼区間: 1.04-4.29, $p=0.04$)、単語再生・再認や口頭命令への従命の障害 (オッズ比: 2.80、95%信頼区間: 1.41-5.32, $p<0.01$) は中等度以上の歯周病と独立して関連し、いずれも MMSE スコアより歯周病と強く関連していた(論文受理済)。

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

2023 年度に全被験者の画像解析を終了した。

課題 1「認知予備脳の高さと、脳の灰白質のどこの脳領域あるいは脳の白質線維に関連がみられるかを全脳から探索する」では、被験者の中から認知機能検査を用いて認知機能正常高齢者に対象を絞った (MMSE28 点以上かつ Montreal Cognitive Assessment26 点以上の高齢者)。被験者の頭部 DKI より MK を算出し、Advanced Normalization Tools を用いて各領域の平均値を求めた。統計解析は、目的変数に各脳

領域の MK、説明変数に教育歴、調整変数に年齢、性別を入れ、重回帰分析を行った。対象となった被験者は 18 名（年齢：71.4±4.2、教育年数：13.5±1.9）であったが、自己申告による左利きと脳画像解析に適さない者を除外し、16 名を統計解析に用いた。その結果、左右上頭頂葉、左右角回などの MK と教育年数に正の相関がみられた（ $p<0.05$ ）（表 2）。

表 2.教育歴と関連のみられた脳領域 (* $P<0.05$)

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

本解析において、認知予備能を表す指標である教育歴が高いほど上頭頂葉、角回などの複数の領域において組織構造が複雑であることが示された。

⑤ 血液バイオマーカーを用いた脳内炎症動態が認知症病態に及ぼす影響（安野）

1) 脳内炎症を反映する血液バイオマーカーの同定：

皮質[11C]DPA-713-BPND（脳内グリア細胞活性化を反映）を従属変数、独立変数として年齢、性別、診断とともに血清内のグリア細胞活性化に特異性の高い物質：

monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1), fractalkine, chitinase 3-like protein-1 (CHI3L1), soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (sTREM2) および clusterin の血清中濃度を用いた。結果、血清中 MCP-1 および sTREM2 の血清中濃度は、皮質 DPA-713-BPND と正の関係性を認めることが示された。

Leave one out 法に基づくクロスバリデーション[cross validation (CV)] 解析において決定係数 LOO CV R2 は 0.04 であり、このモデルが皮質 DPA-713-BPND の変動の 40%説明しえるものと考えられた。

2) 認知症病態評価および MRI 脳画像検査による縦断的な評価

PET イメージングと血液中のグリア活性化関連因子の測定を終了した被験者から 1 年間の認知機能の縦断的評価を行うことのできた AD 患者 17 名において、初期段階での脳内炎症の程度が、その後の認知症者の病態変化を予測し得るかについて検討を行った。ADAS-J-cog 得点および LM-1 得点の平均年間変化率はそれぞれ、 $22.3 \pm 34.0\%$ 、 $19.9 \pm 28.9\%$ であった。認知機能と記憶の年間変化率を予測し得る因子を決定するために、変数減少法ステップワイズ重回帰分析を実施した。従属変数を ADAS-J-cog 得点および LM-1 得点の年間変化率とし、独立変数として年齢、性別、教育年数、APOE4 の有無、髄液中の A β 42/40 比および p-タウ濃度、そして皮質 DPA-713-BPND を導入した。

従属変数：ADAS-J-cog 得点の年間変化率

Step	t	β	P	F	df	p	Adjusted R ²
Full Model				2.21	7, 9	0.13	0.35
Age	0.99	0.31	0.35				
Sex	2.20	0.67	0.06				
Education	1.63	0.65	0.14				
ApoE4 positivity	1.55	0.39	0.16				
CSF A β 42/40 ratio	0.52	0.18	0.61				
CSF p-tau	-1.81	-0.50	0.10				
¹¹ C-DPA713-BP _{ND}	1.77	0.43	0.11				
Final model				6.66	1, 15	0.02*	0.26
¹¹C-DPA713-BP_{ND}	2.58	0.55	0.02*				

従属変数：LM-1 得点の年間変化率

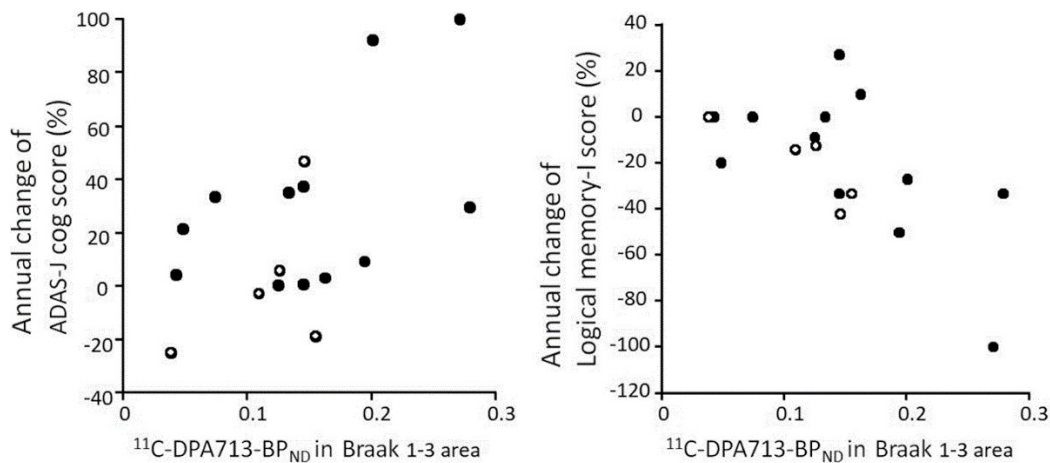
Step	t	β	P	F	df	p	Adjusted R ²
Full Model				2.05	7, 9	0.16	0.32
Age	-2.08	-0.67	0.07				
Sex	-1.33	-0.41	0.22				
Education	-1.74	-0.71	0.12				
ApoE4 positivity	-0.54	-0.14	0.61				
CSF A β 42/40 ratio	-1.32	-0.46	0.22				
CSF p-tau	0.68	0.19	0.51				
¹¹ C-DPA713-BP _{ND}	-2.35	-0.58	0.04				
Final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

*p<0.05

ADAS-J-cog 得点および LM-1 得点の年間変化率の最終予測モデルにおいて、皮質 DPA-713-BPND のみが有意に関連した。このことはある時点での皮質 DPA-713-BPND が、その後の全般的認知機能や記憶力の変化に対して強い影響を有することを示した。

下図は皮質 DPA-713-BPND（横軸）と ADAS-J-cog 得点/ LM-1 得点の年間変化率（縦軸）の関係を示した散布図である。スピアマン相関解析によって両者の間で有意な正の相

関が示された[ADAS-J-cog 得点 : $\rho=0.48, P=0.05$ 、LM-1 得点 : ($\rho=-0.57, P=0.02$)]。皮質 DPA-713-BPND 値が高いほど、認知機能低下率も大きいことが明らかとなった。



⑥ 認知症予防を目指した多因子介入の社会実装研究（櫻井）

2023年度は大府市の2か所の公民館（東山校、吉田校）で feasibility study を行った。大府市では「来るもの拒まない」との方針であり95名の評価を行い80名の登録を行った。12カ月まで継続したものは73名（継続率91.3%）。

症例登録された80名のうち、62名（77.5%）が女性、平均年齢は77.4歳。現病歴として最も多かったのは高血圧症で38名（47.5%）であった。フレイルは3名（3.8%）で、全国平均の7.4%（Kojima G, et al, 2017）と比較しても少なかった。認知機能検査（MoCA-J）の結果、平均点は22.7点でMCI相当と判断される方が62名（77.5%）であった。

最終評価を完了した68名の12か月の変化を解析したところ、認知機能はMoCA-Jの成績で、初回の22.8点から23.1点に上昇した。また、健常範囲の方が25.0%から27.9%まで増加し、MCI相当の方は初回の75.0%から67.6%まで減少した。身体機能は、握力が男性では36.3kgから33.7kgに、女性は22.1kgから21.4kgに減少した。歩行速度に明らかな低下は認めなかった。フレイルについては、プレフレイルとフレイルの方を合算すると初回、6カ月、12か月の推移において44名、42名、40名とやや減少する傾向がみられた。

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

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

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

4項目の平均値	6か月(n=66)	12か月(n=68)
全対象者, n=68	4.4 ± 0.7	4.4 ± 0.6
東山校, n=29	4.3 ± 0.7	4.3 ± 0.7
吉田校, n=39	4.4 ± 0.8	4.4 ± 0.5

⑦ 脳由来エクソソーム解析による認知症の診断に資する研究（滝川）

1) 蛋白 X に対する特異抗体による NDE 分離濃縮の試み

NDE 表面に特異的に発現している蛋白 X に対する市販のウサギポリクローナルを磁気ビーズに固定化し、ExoQuick 濃縮血漿 EV（血漿 1ml に含まれる全 EV）から免疫沈降より NDE 分離濃縮を試みたが、WB 及び WES 解析において、EV マーカー CD81、CD9、CD63、および蛋白 X に相当する分子量を有する蛋白バンドは検出できなかった。

2) ATP1a3 に対する特異抗体による NDE 分離濃縮の試み

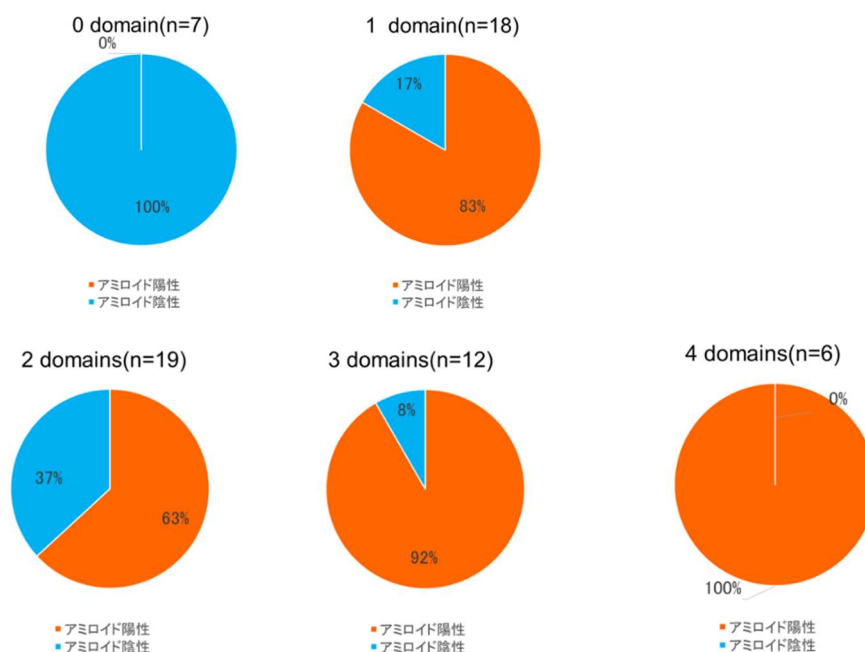
米国メイヨークリニックフロリダ池津らが最近報告した論文で使用している同一の市販抗 ATP1a3 モノクローナル抗体を磁気ビーズに固定して、免疫沈降より NDE の分離を試みたが、WB 及び WES 解析で NDE の分離濃縮を示すマーカー蛋白の検出に成功し

ていない。さらに、市販のウサギポリクローナル抗 ATP1a3 抗体を使用して同様に磁気ビーズ法で NDE の分離濃縮を検討したが、NDE の分離濃縮を示す免疫沈降でのバンドを検出していない。

⑧ 認知症ケアレジストリの利活用に関する研究に関する研究（武田）

対象は 62 例であり、アミロイド PET 陽性が 44 例（71%）、陰性が 18 例（29%）であった。臨床診断は認知機能正常 7 例、健忘型軽度認知障害 19 例、AD 18 例、血管性認知症 1 例、原因不明の認知症 4 例、ロゴペニック失語 5 例、分類不能の失語症 1 例、後部皮質萎縮症 1 例、皮質基底核症候群 3 例、遂行機能障害症候群 3 例であった。

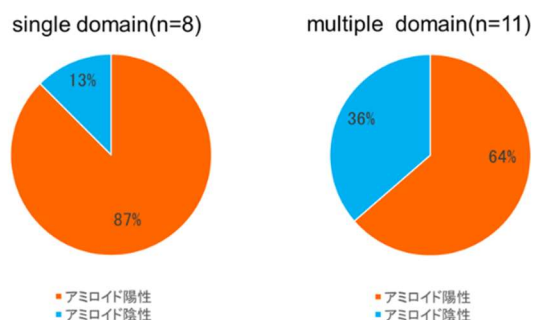
1) 本人や家族が認知障害を訴えていても神経心理検査で認知障害を認めない者は全例アミロイド PET 陰性であった。認知障害を認めた症例では 2 領域の障害でアミロイド PET 陰性の割合が多かった。4 領域の障害では全例アミロイド PET 陽性であった。



2) 神経心理検査で認知障害のない 7 例を除いた 55 例について記憶障害の有無とアミロイド PET の結果につき検討を行った。記憶障害がある方がアミロイド PET 陽性率は高いが、記憶障害がなくてもアミロイド PET 陽性の症例は多く、ロゴペニック失語、遂行機能障害症候群などの AD を原因とする病態が考えられた。

3) 健忘型軽度認知障害の類型とアミロイド PET の結果との検討

健忘型軽度認知障害は、認知障害が記憶障害のみである単一領域 (single domain) と記憶障害に加えて他の認知領域も障害される多領域 (multiple domain) に分類される。単一領域 (single domain) ではアミロイド PET の陽性率が高く、多領域 (multiple domain) ではアミロイド PET の陽性率がやや低い傾向にあった。



⑨ 認知症家族介護者に対するストレスマネジメント手法の開発研究（竹内）

【研究1】 護をしている就労者におけるワーク・ライフ・バランス実現のための支援手法開発

アンケート回収率は100%。就労介護者100名の内、女性は79%、平均年齢は53.85±7.5歳であった。就業形態は正社員41%、非正社員59%で、仕事内容で最も多かったのは医療系が28%、次いで事務系が25%であった。就労介護者が最も介護している続柄は母・義母で77%、次いで父・義父が28%であった。介護保険は申請なしが33%と最も多く、次いで要支援1と要介護3が8%であった。就労介護者の仕事の継続可否は、「仕事を続けられると思う」が77%であった。

【研究2】 介護をしている就労者向け介入プログラム開発

これまで4クール（40ペア）を終了した（目標は120ペア）。40ペアの内訳は、介入群19ペア脱落1ペア、対象群19ペア脱落1ペアである。属性データを下図に示す。MCI・認知症の人は介入群、対象群とも認知症種別はADが最も多かった。介護保険は利用してない、要介護1が半分以上を占めている。家族は同居している方がほとんどを占めていた。

MCI・認知症の人

N(%), Mean ± SD

	介入群 N=19	対照群 N=19
性別	男性10(52),女性9(47)	男性8(42),女性11(57)
年齢	77.7 ± 4.1	79.4 ± 4.5
認知症種別	MCI 3(15), AD15(63), その他1(5)	MCI 6(31), AD9(47), DLB3(15), その他1(5)
介護保険	なし 8(42) 要介護1 9(47) 要介護2 2(10)	なし 8(42) 要介護1 9(47) 要介護2 1(5) 要介護3 1(5)
教育歴	12.6 ± 2.6	12.7 ± 2.9

家族

N(%), Mean ± SD

	介入群 N=19	対照群 N=19
性別	男性6(31),女性13(68)	男性8(42),女性11(57)
年齢	72.3 ± 7.1	79.4 ± 4.5
続柄	配偶者15(78) 実子 3(15) 友人 1(5)	配偶者13(68) 実子 6(31)
介護年数	5.2 ± 3(年)	5.8 ± 1.1(年)
同居有無	あり 19(100)	あり 18(94)

⑩ COVID19 パンデミックが認知症高齢者に与える影響（黒田）

COVID-19 に伴う行動制限による生活への影響について、日本とフィンランドともに、友達と親戚への連絡（日本 64%とフィンランド 55%）、他人との親密感・親近感（45%と 26%）、毎日の運動（28%と 34%）において、多くが否定的な変化を経験したと報告した。一方で、インターネットの利用（20%と 32%）、野菜の摂取量（13%と 20%）、果物の摂取量（16%と 29%）、菓子・ジュースの摂取量（19%と 13%）の項目では、否定的な変化に比べて肯定的な変化が多く報告された。日本とフィンランドで異なるのは、主観的な記憶力の変化と主観的健康感で、フィンランドに比べて日本の対象者に有意に多く否定的な報告がなされた。また、日本のみの報告となるが、ベースラインから 1 年後のフォローアップ時の経時的変化を検討したところ、否定的な変化を経験した人の多くが、否定的な状況が持続していた（Table 2）。

また、COVID-19 の対策の有無とライフスタイルの影響と比較した結果、何らかの対策を講じた群は、通常通りの生活を続けた群に比べて、有意に否定的な変化を経験していることが、友達と親戚への連絡（AOR = 3.04; 95%CI 1.75-5.28）、睡眠障害（AOR = 2.52; CI 1.03-6.21）、他人との親密感・親近感（AOR = 3.31; CI 1.77-6.20）、未来への希望（AOR = 2.30; CI 1.08-4.88）、毎日の運動（AOR = 3.57; CI 1.64-7.80）の項目で認められた。これらの傾向は、フィンランドからの予備的な解析でも同じ方向性であることを確認した。

Table 2. Baseline, Follow-up, and Comparative Analysis of Lifestyle Changes during the COVID-19 Period

	J-MINT trial (Baseline = 409)		J-MINT trial (F/U = 380)		FINGER trial (Baseline = 613)	
	Negative change, n(%)	Positive change, n(%)	Non-Positive	Negative to Positive	Negative change (%)	Positive change (%)
Social stimulation						
Contact with friends and relatives	261 (63.8)	20 (4.9)	238 (97.1)	7 (2.9)	55%	11%
Time spent with family	55 (13.5)	83 (20.3)	48 (94.1)	3 (5.9)	31%	8%
Remote contact with relatives and friends	5 (1.2)	47 (11.5)	4 (80.0)	1 (20.0)	5%	40%
Cognitive stimulation						
Using remote social and health care services	2 (0.5)	10 (2.4)	2 (100)	0 (0)	4%	8%
Using digital services for everyday routine	3 (0.7)	26 (6.4)	2 (66.7)	1 (33.3)	1%	10%
Using internet	9 (2.2)	80 (19.6)	8 (100)	0 (0)	1%	32%
Emotional health						
Experience of loneliness	92 (22.5)	25 (6.1)	59 (89.8)	9 (10.2)	21%	3%
Sleep problems, nightmares	75 (18.3)	15 (3.7)	61 (91.0)	6 (9.0)	15%	2%
Experience of closeness with other people	182 (44.5)	18 (4.4)	166 (97.1)	5 (2.9)	26%	14%
Hopefulness for the future	103 (25.2)	23 (5.6)	94 (97.9)	2 (2.1)	16%	10%
Internal disagreements within the family	55 (13.4)	9 (2.2)	45 (91.8)	4 (8.2)	6%	2%
Fear or experience of domestic violence	6 (1.5)	2 (0.5)	5 (100)	0 (0)	1%	0%
Diet						
Snacking	84 (20.5)	35 (8.6)	70 (87.5)	9 (29.0)	13%	9%
Appetite	28 (6.8)	39 (9.5)	25 (96.2)	1 (3.8)	8%	8%
Number of meals and snacks per day	19 (4.6)	76 (18.6)	13 (76.5)	4 (23.5)	5%	13%
Vegetable consumption	30 (7.3)	52 (12.7)	24 (88.9)	3 (11.1)	7%	20%
Fruit and berries consumption	29 (7.1)	64 (15.6)	24 (88.9)	3 (11.1)	5%	29%
Physical activity						
Leisure time physical activity	115 (28.1)	54 (13.2)	90 (88.2)	12 (11.8)	34%	16%
Smoking and alcohol use						
Smoking	4 (1.0)	12 (2.9)	4 (100)	0 (0)	1%	0%
Alcohol use	10 (2.4)	41 (10.0)	8 (88.9)	1 (11.1)	1%	4%
Self-rated health						
Memory	159 (38.9)	6 (1.5)	143 (99.3)	1 (0.7)	15%	0%
Health status	83 (20.3)	21 (5.1)	-	-	9%	2%

⑫ アルツハイマー型認知症におけるバランス・歩行障害（藤田）

対象の平均年齢は 76.5 ± 5.3 歳、男性は 33.3%、MMSE の総合点（中央値）は 21 点。CN を reference とした線形回帰分析の結果を以下に示す。AD は開眼条件ではすべてのパラメーにおいて CN と有意差がなかったが、閉眼条件において有意に重心動揺が増大した。DLB は平均位置がより後方に位置している点特徴的であった。VaD は最も多くのパラメーターに統計学的有意差を認めた（J Gerotol series A に掲載済み）。

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

	Eyes-open condition						Eyes-closed condition					
	AD (ref. NC)		DLB (ref. NC)		VaD (ref. NC)		AD (ref. NC)		DLB (ref. NC)		VaD (ref. NC)	
	Estimate	95% CI	Estimate	95% CI	Estimate	95% CI	Estimate	95% CI	Estimate	95% CI	Estimate	95% CI
Mean path length	0.06	[-0.11 to 0.22]	0.21	[-0.03 to 0.45]	0.42	[0.10 to 0.73]	0.43	[0.13 to 0.72]	0.27	[-0.17 to 0.71]	0.43	[-0.14 to 1.01]
RMS	0.00	[-0.05 to 0.06]	0.14	[0.06 to 0.23]	0.21	[0.10 to 0.31]	0.12	[0.05 to 0.20]	0.22	[0.10 to 0.33]	0.28	[0.13 to 0.43]
RMS (ML)	0.02	[-0.02 to 0.07]	0.13	[0.07 to 0.20]	0.18	[0.09 to 0.26]	0.09	[0.03 to 0.15]	0.17	[0.09 to 0.26]	0.23	[0.12 to 0.34]
RMS (AP)	-0.01	[-0.06 to 0.03]	0.08	[0.01 to 0.15]	0.12	[0.03 to 0.21]	0.08	[0.02 to 0.14]	0.14	[0.04 to 0.23]	0.18	[0.06 to 0.30]
Rectangular area	0.20	[-1.72 to 2.11]	4.32	[1.50 to 7.14]	8.08	[4.38 to 11.79]	5.00	[1.92 to 8.08]	8.74	[4.20 to 13.28]	8.93	[2.96 to 14.89]
RMS area	0.00	[-0.32 to 0.33]	0.88	[0.40 to 1.35]	1.35	[0.73 to 1.98]	0.88	[0.31 to 1.44]	1.51	[0.67 to 2.34]	1.88	[0.78 to 2.98]
Center of position (ML)	0.02	[-0.22 to 0.25]	-0.07	[-0.41 to 0.28]	0.23	[-0.23 to 0.69]	0.07	[-0.18 to 0.32]	0.22	[-0.15 to 0.59]	0.33	[-0.15 to 0.82]
Center of position (AP)	-0.08	[-0.45 to 0.30]	-0.60	[-1.16 to -0.05]	-0.17	[-0.89 to 0.56]	-0.09	[-0.49 to 0.30]	-0.49	[-1.07 to 0.10]	-0.26	[-1.02 to 0.51]
SD of position (ML)	0.02	[-0.02 to 0.07]	0.13	[0.07 to 0.20]	0.18	[0.09 to 0.26]	0.09	[0.03 to 0.15]	0.17	[0.09 to 0.26]	0.23	[0.12 to 0.34]
SD of position (AP)	-0.01	[-0.06 to 0.03]	0.08	[0.01 to 0.15]	0.12	[0.03 to 0.21]	0.08	[0.02 to 0.14]	0.14	[0.04 to 0.23]	0.18	[0.06 to 0.30]
Mean velocity (ML)	0.02	[-0.07 to 0.11]	0.18	[0.04 to 0.31]	0.24	[0.07 to 0.41]	0.19	[0.04 to 0.34]	0.22	[0.00 to 0.44]	0.32	[0.03 to 0.61]
Mean velocity (AP)	0.04	[-0.05 to 0.12]	0.10	[-0.03 to 0.23]	0.27	[0.11 to 0.44]	0.25	[0.10 to 0.40]	0.15	[-0.08 to 0.37]	0.29	[0.00 to 0.59]
SD of velocity (ML)	0.03	[-0.12 to 0.18]	0.30	[0.08 to 0.52]	0.41	[0.12 to 0.70]	0.34	[0.09 to 0.60]	0.36	[-0.01 to 0.74]	0.55	[0.06 to 1.05]
SD of velocity (AP)	0.06	[-0.08 to 0.21]	0.16	[-0.05 to 0.38]	0.47	[0.19 to 0.76]	0.42	[0.16 to 0.67]	0.26	[-0.12 to 0.63]	0.51	[0.02 to 1.00]
Power of A-area (ML)	1.21	[-0.56 to 2.99]	1.61	[-1.01 to 4.23]	1.88	[-1.56 to 5.32]	-0.37	[-2.10 to 1.36]	3.68	[1.13 to 6.23]	0.40	[-2.95 to 3.75]
Power of B-area (ML)	-1.80	[-3.52 to -0.08]	-1.57	[-4.11 to 0.97]	-1.94	[-5.28 to 1.40]	-1.09	[-2.82 to 0.65]	-2.77	[-5.32 to -0.21]	-0.32	[-3.68 to 3.04]
Power of C-area (ML)	0.58	[-0.51 to 1.67]	-0.04	[-1.64 to 1.57]	0.06	[-2.05 to 2.17]	1.45	[0.22 to 2.69]	-0.91	[-2.73 to 0.91]	-0.08	[-2.48 to 2.31]
Power of A-area (AP)	-1.56	[-3.29 to 0.18]	-0.56	[-3.11 to 1.99]	-0.42	[-3.78 to 2.93]	-0.70	[-2.45 to 1.05]	1.57	[-1.02 to 4.15]	1.39	[-2.00 to 4.79]
Power of B-area (AP)	1.13	[-0.51 to 2.77]	0.35	[-2.07 to 2.76]	1.97	[-1.20 to 5.15]	-0.02	[-1.71 to 1.66]	-0.98	[-3.46 to 1.50]	1.48	[-1.79 to 4.74]
Power of C-area (AP)	0.43	[-0.96 to 1.81]	0.21	[-1.83 to 2.26]	-1.55	[-4.23 to 1.14]	0.72	[-0.79 to 2.24]	-0.59	[-2.82 to 1.64]	-2.87	[-5.81 to 0.06]

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

D. 考察と結論

① 高齢者 2 型糖尿病における認知症予防のための多因子介入研究（杉本・野間）

J-MIND-Diabetes 研究は、MCI を有する高齢者糖尿病を対象として、糖尿病の管理、運動指導、栄養指導、社会参加から成る多因子介入によって、18 ヶ月後の記憶機能を有意に改善することができることを世界で初めて示した。また、多因子介入によって高齢者糖尿病の記憶機能を維持・改善できる可能性を示した。本研究の副次解析において、ビタミン B1、ナイアシン、ビタミン B6、緑黄色野菜以外の野菜、および肉類の摂取量が増加しており、2～3 か月ごとの栄養指導、ランチョンマットや食品の提供、食事日記を用いたフィードバックなどの介入が高齢者糖尿病の食事習慣の変容に効果的であることが示された。栄養摂取量の変化が、認知機能、特に記憶機能の改善に寄与している可能性を示すものである。

本研究の成果は、高齢者糖尿病に対する認知症予防にむけた標準的アプローチの確立に向けた端緒となるものであり、さらに本研究成果は高齢者糖尿病の健康寿命延伸、Quality of life (QOL) 改善に寄与すると期待できる。

② 1 型糖尿病の認知障害の機序（森）

本研究は、先行研究で認知機能の評価を行った 65 歳以上の 1 型糖尿病・2 型糖尿病 37 例を 3 年間観察の転帰を観察し認知機能の評価した。結果、3 年間で 1 型糖尿病・2 型糖尿病それぞれ 4 例(10.8%)で新たに認知症が発症した。過去の本邦での疫学調査 65～69 歳の認知症発症率 1%以下/年(1)に比し高頻度であった。

一方、認知機能の評価しえた集団全体としては、1 型・2 型糖尿病ともに全般的な認知機能である MMSE や MoCA-J は 3 年間で有意な低下は認めなかった。1 型糖尿病では WMS-R の論理的記憶 I や WAIS の数唱が、3 年間で統計学的に有意な低下を認めた。遂行機能に関しては、1 型糖尿病は 2 型糖尿病に比し年齢平均より劣ることが示された。このように 1 型・2 型糖尿病では認知機能の経年変化に差異がある可能性がある。身体機能評価については、65 歳以上の 1 型糖尿病ではサルコペニア 20～42.9%、ダイナペニア 11.4%で 2 型糖尿病に比し有意に高頻度であることが報告されている。本研究の認知機能の経年変化は実際に認知機能が低下しやすい 65 歳以上の患者を対象とし、高血糖に加え、認知機能低下と関連する肥満やインスリン抵抗性有する 2 型糖尿病と比較している。サルコペニア・ダイナペニアの有病率のみならず、認知機能との関連を検討し 2 型糖尿病と比較したい。

③ 認知症の新しい危険因子：心房細動、難聴、腸内細菌、歯周病の研究（佐治）

心房細動、腸内細菌、難聴などは新規の認知症の危険因子として近年注目されている。当センターの臨床研究を進展させ、心房細動と認知機能、脳 MRI 画像の関連、レビー小体型認知症と腸内細菌の関連、難聴と認知機能の解析などを継続する。

心房細動研究については、当初の計画による3年間の観察を実施したが、より長期の観察で認知機能の変化を長く追跡できるため観察期間の延長を計画した。腸内細菌については、パーキンソン病やレビー小体型認知症との関連が報告されている。2022年度は、レビー小体型認知症のデータ収集を実施し、MRI画像の特徴について解析した。2023年度はレビー小体型認知症と腸内細菌との関連を解析予定、来年度も継続する。難聴研究は2年間の観察が終了しデータクリーニングを実施している。補聴器導入が認知症の発症リスク軽減に寄与するのであれば、今後は、高齢者の聞こえや認知機能についてのチェックがさらに重要となる。

④ 頭部MRIの拡散尖度画像によるレジリエンスのメカニズムの解明（松本）

拡散テンソル画像（DTI）は確率密度関数としてガウス分布を仮定しているのに対し、DKIはガウス分布を仮定していない。中枢神経系は細胞間隙が狭く、確率密度関数がガウス分布とはなりにくい特徴があり、中枢神経系を検討することにはDKIが有利である。DKIの特徴的なパラメーターとしてMKがある。脳内で水分子は自由拡散を行っており、MKは水分子の全拡散方向における平均尖度を表す。尖度が高いほど、水分子の拡散がガウス分布からは外れており、拡散環境が制限されていることを表す。つまり、組織構造が入り組んでいるほど水分子は拡散に制限を受け、尖度が高くなり、MKは高くなる。2022年度の解析の結果から、上前頭回、中前頭回、中心前回、中心後回、上頭頂葉、角回、中側頭回、下後頭回のMKが高いほど、MMSEは高いことが示された。上記のMKの解釈から、これらの脳領域の組織構造が複雑であるほど認知機能は高いことがいえる。

また、課題1では左右上頭頂葉、左右角回などのMKと教育歴に相関がみられており、教育年数が長いほど頭頂葉の組織構造が複雑になることが示された。この結果は2023年に行われた日本認知症学会学術集会で報告した。認知予備能を表す指標は教育歴以外に身体活動、社会参加、仕事の種類など複数の因子がある。2024年度は他の因子とMKとの関連も解析を実施する予定である。

⑤ 血液バイオマーカーを用いた脳内炎症動態が認知症病態に及ぼす影響（安野）

1) 脳内炎症を反映する血液バイオマーカーの同定

血清中のMCP1およびsTREM2濃度を血液バイオマーカーとし、性別、診断を共変量とするモデルが、Braak 1-3-TSPO-BPNDを予測できることを示した。脳内グリア活性化は、血液脳関門を通過しえる炎症系促進因子の放出を促す(Fiala et al, 1998)。末梢のMCP1およびsTREM2は、中枢からの漏出に基づくと考えられ、中枢のグリア活性化を反映するものとみなすことができる。同時に、中枢は血液中の免疫システムの活性化に反応し、末梢の炎症促進系のサイトカインは血流を介して、血液脳関門まで移動する(Krstic et al, 2012)。血清中のMCP1およびsTREM2によ

って活性化された末梢免疫細胞が放出した炎症促進系サイトカインは血液脳関門を通過し、中枢のグリア細胞の活性化に影響する可能性がある。血清中の MCP1 および sTREM2 と脳内のグリア細胞の間には、相互に影響を及ぼす関係が仮定される。

2) 脳内炎症の認知症状に対する影響についての縦断的評価

1 年間での全般的認知機能と記憶力の低下率の予測因子を評価するため、変数減少法に基づくステップワイズ重回帰分析を実施した。結果、AD の認知機能の悪化を予測する因子として、TSPO-PET imaging によるグリア活性化指標が、アミロイド・タウ蛋白の集積量よりも強い予測因子であることを示した。グリア活性化は、タウによる神経毒性と認知機能低下の主要な原因であると考えられ、異常なグリア細胞の反応の抑制が AD の治療戦略として有用であることを示すものと考えられた。

⑦ 認知症予防を目指した多因子介入の社会実装研究（櫻井）

認知症予防を目指した多因子介入によるランダム化比較研究（J-MINT 研究）で得られた科学的根拠を基にした地域版 J-MINT プログラムを 1 年間地域住民に提供し、プログラムの実現可能性や地域住民、自治体職員からの受容性を評価した。結果、MoCA-J の点数は 22.8 点から 23.1 点に上昇した。MCI 相当の方は初回の 75.0% から 67.6% まで減少した。身体機能の測定では、握力は男性・女性とも低下を認めたが、歩行速度に明らかな低下は認めなかった。フレイルもやや減少する傾向があった。食品の摂取状況では、全体的に摂取が不足している食品群の品数が減少した。また、症例登録された方の 91.2% が 1 年間のプログラムを完遂し、受容性の評価では 5 点満点中 4.4 点であった。

本研究（Feasibility study）により、プログラムの実施可能性や一定の効果は検証できた。しかし、教室運営に際していくつかの課題も明らかになった。地域版 J-MINT プログラムの全国展開を見据え、教室運営の手続きの簡略化・効率化を進めるほか、マニュアルの作成等によるスタッフ間の意思統一の手段を検討したい。

⑧ 脳由来エクソソーム解析による認知症の診断に資する研究（滝川）

これまでの実験結果から以下の 2 つの作業仮説を立てている。①血漿 NDE は濃縮されているが、存在量は想定以上に微量であり、現在使用している分析法（WB 及び WES 解析）では感度が不十分。②NDE 特異的抗原を利用した免疫沈降条件が最適ではない。①の対策として、検出試薬を変更する等、より高感度な WB 及び WES 解析を行う。また、EV 解析用の高感度ナノ FCM 装置を使用する。②の対策として、免疫沈降の諸条件（磁気ビーズの選択と固定化法、磁気ビーズ表面に固定化された抗体の力価法の確立、抗原-NDE 反応時間・温度、抗体磁気ビーズに結合した NDE の遊離等）の最適化を行う。2024 年度は①と②の実験を実施する計画である。なお、阪大工藤らは蛋白 X に対するモノクローナル抗体を、国内バイオ企業に委託して製造しているが、免

疫沈降の上記諸条件検討に必要な十分量の抗体供給はまだ開始されていない。2024年度は、本抗体の供給が可能になり次第、免疫沈降による NDE 濃縮分離を検討する計画である。また、抗 ATP1a3 抗体による NDE 濃縮分離条件の最適化に関しては、ATP1a3 抗原を発見したメイヨークリニックの池津らと ISEV2024 学会等で詳細な情報交換を行いながら研究を推進する計画である。

⑨ 認知症ケアレジストリの利活用に関する研究に関する研究（武田）

今回は重複病理が少ないと考えられる若年者に限定して検討を行った。アミロイド PET 陽性となった場合は AD のみの可能性が高いと考えられる。今回検討を行った症例は認知障害を示唆する症状のために精査を目的ともの忘れ外来等を受診しており、症状のない正常対照症例を含んでいない。結果、認知障害を示唆する症状があっても神経心理検査で客観的な認知障害を認めなかった症例は、全例アミロイド PET 陰性であった。問診のみではなく神経心理検査の結果にも十分留意して検査を進めることの重要性が示唆された。

障害される認知領域数が2つである場合はアミロイド PET 陰性が少なくなく、さらに増えるとアミロイド PET 陽性が多かった。認知領域の障害は対応する脳の領域の障害を示唆することから、今回の結果は徐々に大脳全般を障害する AD の特徴を背景にしていると考えられた。単一領域の健忘型軽度認知障害は AD であることが多く、多領域の健忘型軽度認知障害はレビー小体病などの他疾患である可能性も少なくないとの既報告がある。今回の検討においても多領域の健忘型軽度認知障害ではアミロイド PET 陰性症例が少なくなく、既報告と矛盾しない結果であった。

⑩ 認知症家族介護者に対するストレスマネジメント手法の開発研究（竹内）

【研究2】介護をしている就労者向け介入プログラム開発

2022年度のパイロット試験では、認知症者の認知機能の改善、介護者の抑うつ改善傾向が見られており、プログラムの脱落率も少ないことから参加者は無理なくプログラムを実施できていると考えられる。現在、40ペアが終了しており、次年度より、NCGGで40ペア、立命館大学朱雀キャンパス（京都市）40ペアを行う予定である。プログラムを実施することで本人の認知機能やADLの変化、家族の抑うつの状況を評価したい。

⑩ COVID19 パンデミックが認知症高齢者に与える影響（黒田）

COVID-19に伴い、友人や親戚への連絡や他人との親密感・親近感といった社会的因子について、特に否定的な影響が認められ、この否定的な影響は1年後も多くに持続する傾向が、日本とフィンランドの二カ国のデータから確認された。他人との距離をとる等の対策がライフスタイルに否定的な影響をもたらすことは先行研究で報告されている

が、MCI 高齢者での情報はほとんどなく、一般高齢者と同様、あるいは主観的な記憶力や主観的健康感、より否定的な影響を受けている可能性が示された。

COVID-19 におけるライフスタイルの影響は否定的な報告が多いが、野菜や果物の摂取、食習慣などで肯定的な変化が認められ、生活の中の可能な範囲でライフスタイルを見直す行動、つまりレジリエンスが認められたのは新たな知見と言える。さらに、COVID-19 の対策とライフスタイルの関連の分析においても、社会的距離をとる等の対策をとった群がより否定的なライフスタイルの変化を経験することを定量的に示した。本研究は、COVID-19 パンデミックが MCI 高齢者のライフスタイルに及ぼす影響が、国際的にも共通するあらたな知見を提示した。これは、今後の感染症対策を講ずる上で、社会的距離を保つことと、ライフスタイルを維持することをセットで考慮する必要がある重要な示唆を与えると考える。具体的には、オンラインでの交流を促進するための技術支援や、安全に社会参加を続けられる環境の整備が提言されているが、MCI 高齢者でも可能かの実現可能性も調べていく必要がある。

⑪ アルツハイマー型認知症におけるバランス・歩行障害（藤田）

本研究の結果、認知症の病型によって静的な姿勢制御の戦略が異なっていることが明らかとなった。認知症に伴う静的な姿勢制御戦略の変化は中枢神経機能の低下を反映していると考えられ、本研究で得られた結果は認知症に伴うバランス障害、歩行障害のメカニズムの解明に寄与するものである。2024 年度は、重心動揺の特性にもとづく認知症病型分類および認知症の早期発見に資する研究を遂行する。

E. 健康危険情報

- ① 高齢者 2 型糖尿病における認知症予防のための多因子介入研究（杉本・野間）
なし
- ② 1 型糖尿病の認知障害の機序（森）
なし
- ④ 認知症の新しい危険因子：心房細動、難聴、腸内細菌、歯周病の研究（佐治）
なし
- ⑤ 頭部 MRI の拡散尖度画像によるレジリエンスのメカニズムの解明（松本）
なし
- ⑥ 血液バイオマーカーを用いた脳内炎症動態が認知症病態に及ぼす影響（安野）
なし
- ⑦ 認知症予防を目指した多因子介入の社会実装研究（櫻井）
なし
- ⑧ 脳由来エクソソーム解析による認知症の診断に資する研究（滝川）

- なし
- ⑨ 脳内アミロイド蓄積を推測する臨床症候（武田）
なし
- ⑩ 認知症家族介護者に対するストレスマネジメント手法の開発研究（竹内）
なし
- ⑪ COVID19 パンデミックが認知症高齢者に与える影響（黒田）
なし
- ⑫ アルツハイマー型認知症におけるバランス・歩行障害（藤田）
なし

F. 研究発表

1. 論文発表（論文の詳細は各報告書を参照してください）
- 1) 高齢者 2 型糖尿病における認知症予防のための多因子介入研究（杉本・野間）
英文論文 3 編 和文論文 なし
 - 2) 1 型糖尿病の認知障害の機序（森）
英文論文 1 編 和文論文 なし
 - 3) 認知症の新しい危険因子：心房細動、難聴、腸内細菌、歯周病の研究（佐治）
英文論文 なし 和文論文 10 編
 - 4) 頭部 MRI の拡散尖度画像によるレジリエンスのメカニズムの解明（松本）
英文論文 2 編 和文論文 なし
 - 5) 血液バイオマーカーを用いた脳内炎症動態が認知症病態に及ぼす影響（安野）
英文論文 5 編 和文論文 なし
 - 6) 認知症予防を目指した多因子介入の社会実装研究（櫻井）
英語論文 22 編 和文論文 5 編
 - 7) 脳由来エクソソーム解析による認知症の診断に資する研究（滝川）
英文論文 1 編 和文論文 なし
 - 8) 認知症ケアレジストリの利活用に関する研究（武田）
英文論文 なし 和文論文 1 件
 - 9) 認知症家族介護者に対するストレスマネジメント手法の開発研究（竹内）
英文論文 なし 和文論文 なし
 - 10) COVID19 パンデミックが認知症高齢者に与える影響（黒田）
英文論文 10 編 和文論文 なし
 - 11) アルツハイマー型認知症におけるバランス・歩行障害（藤田）
英文論文 10 編 和文論文 1 編

2. 学会発表（発表の詳細は各報告書を参照してください）

- 1) 高齢者 2 型糖尿病における認知症予防のための多因子介入研究（杉本・野間）
国内学会 2 件 国際学会 1 件
- 2) 1 型糖尿病の認知障害の機序（森）
国内学会 なし 国際学会 なし
- 3) 認知症の新しい危険因子：心房細動、難聴、腸内細菌、歯周病の研究（佐治）
国内学会 5 件 国際学会 1 件
- 4) 頭部 MRI の拡散尖度画像によるレジリエンスのメカニズムの解明（松本）
国内学会 5 件 国際学会 なし
- 5) 血液バイオマーカーを用いた脳内炎症動態が認知症病態に及ぼす影響（安野）
国内学会 7 件 国際学会 1 件
- 6) 認知症予防を目指した多因子介入の社会実装研究（櫻井）
国内学会 6 件 国際学会 5 件
- 7) 脳由来エクソソーム解析による認知症の診断に資する研究（滝川）
国内学会 なし 国際学会 なし
- 8) 認知症ケアレジストリの利活用に関する研究（武田）
国内学会 1 件 国際学会 1 件
- 9) 認知症家族介護者に対するストレスマネジメント手法の開発研究（竹内）
国内学会 1 件 国際学会 なし
- 10) COVID19 パンデミックが認知症高齢者に与える影響（黒田）
国内学会 9 件 国際学会 3 件
- 11) アルツハイマー型認知症におけるバランス・歩行障害（藤田）
国内学会 4 件 国際学会 1 件

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) Petit 笑店 NO.6578305 (商標) 2022.8
- 2) Petit 茶論 No.6607582 (商標) 2022.8

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし