

認知症発症要因に関する疫学的研究(22-15)

主任研究者 下方 浩史 国立長寿医療研究センター 予防開発部長

研究要旨

3年間全体について

本研究では「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)」の参加者を対象に、加齢に伴う認知機能障害の危険因子を横断的および縦断的に明らかにしていくことを目指した。NILS-LSA は平成9年度に開始された縦断的疫学研究である。対象は無作為抽出された地域住民(観察開始時年齢40歳から79歳まで)約2,300名である。施設内に設けた検査センターで年間を通して毎日7名に対し、医学・心理学・運動生理学・栄養学・遺伝子解析などの千項目以上にも及ぶ学際的かつ詳細な検査・調査を行ってきた。調査は2年ごとに繰り返し実施され、老化による様々な変化をとらえている。平成24年度で第7次調査を終了した。心理調査は3名の心理学者と、8名の臨床心理士が担当し、面接や質問紙調査により認知機能を含む様々な心理データの収集を行ってきた。一般住民を対象にして加齢による認知機能障害とその要因に関連したこれほど大量の縦断的データ蓄積は世界的にもほとんどないと思われる。3年間の研究で、日本人中高年者の認知機能維持に関して総合的かつ先進的な成果が得られた。

平成22年度について

WAIS-R-SF(改訂ウェクスラー成人知能検査簡易版)での知能の4つの下位尺度には年齢、性、教育歴、体格(BMI)、日常生活活動度、喫煙、自覚的健康度など多くの要因が関連していたが、加齢変化の様相に影響を与えていたのは、性、体型と日常生活活動度であった。また、開放性の性格、仕事や家庭、趣味などに生きがいを持つこと、定年退職後も仕事を続けることが、知能の維持向上に役立つことが示された。

平成23年度について

知能・認知機能の加齢変化と、社会的背景や生活習慣などの影響を明らかにした。また、血中脂肪酸濃度が知能や認知機能に与える影響も検討し、DHAやEPAだけでなく、アラキドン酸も知能に良い影響を与える可能性を見出した。さらに、頭部MRIによる変化が知能・認知機能の低下を予測できることがわかった。

平成24年度について

糖尿病・高血圧症の既往や現在の血圧高値は将来の知能低下の予測因子となっていたが、脳血管障害の既往がある者はすでに知能低下を来していた。血液検査所見や身体所見、職業の有無なども将来の知能に影響を与えていた。認知機能障害の危険因子を遺伝子、体力、身体活動、栄養、体格、生活習慣、疾病などから網羅的に検討し、その上で高齢者の認知

機能低下リスク推定式を構築した。最終的な認知機能低下リスク推定式の変数として性別、年齢、CRP 遺伝子多型、BDNF（脳由来神経栄養因子）遺伝子多型、蛋白質摂取量、ビタミン C 摂取量、教育歴、BDNF 遺伝子多型と教育歴の交互作用が残った。これらから、個人での認知機能低下のリスクを予想することが可能となった。

研究期間 平成 22 年 4 月 1 日～平成 25 年 3 月 31 日

主任研究者

下方浩史 国立長寿医療研究センター 予防開発部長

分担研究者

安藤富士子 愛知淑徳大学 教授

#### A. 研究目的

認知症、特にアルツハイマー病には現在のところ根本的な治療法、予防法がなく、病状は長期にわたって慢性に進行して重症に至ることが多い。このため介護や医療に対する費用負担が大きい。認知症の出現頻度は高齢になるほど高くなるので、日本の社会の高齢化にともなって今後急速に患者数が増大し、介護や医療のための費用負担が急騰することが予想される。

認知症は、単一の遺伝子変異によって引き起こされる一部の家族性早発性アルツハイマー病を除いて、数多くのリスクが集積した結果として発症する多因子の疾患である。ライフスタイルや環境要因の影響も大きく、生活習慣病のひとつとも考えられる。認知症の危険因子を明らかにすることは、認知症の予防法を開発することにつながっていく。

本研究では、NILS-LSA 参加者を対象に、加齢に伴う認知機能障害の危険因子を横断的および縦断的に明らかにし、その上で中高年期における認知機能の維持のための新たなストラテジーの開発を目指した。

#### B. 研究方法

##### 3年間全体について

対象は長寿医療研究センター周辺（愛知県大府市および知多郡東浦町）の地域住民からの無作為抽出者（観察開始時年齢 40-79 歳）である。調査内容資料の郵送後、参加希望者には調査内容に関する説明会を開催し、文書による同意（インフォームド・コンセント）の得られた者を対象としている。対象者は 40、50、60、70 歳代男女同数とし一日 7 名、1 年間で約 1,200 人について多数の老化関連要因の調査を年間を通して行い、2 年ごとに追跡観察を行っている。追跡中のドロップアウトは、同じ人数の新たな補充を行い、定常状態として約 2,400 人のダイナミックコホートとすることを目指している。NILS-LSA のデータから、ウェイス成人知能検査（WAIS-R-SF）、生きがい、性格検査（NEO-FFI）、退職

などのデータを用いて、知能に関する縦断的な検討を行った。

#### 平成 22 年度について

WAIS-R-SF の 4 つの下位尺度を用いた。4 つの下位尺度の名称と測定内容、得点範囲は以下のものである。知識；一般的な知識の程度 (0-29 点)、類似；論理的範疇的思考 (0-28 点)、絵画完成；視覚的長期記憶と照合(0-21 点)、符号；情報処理のスピードと正確さ (0-93 点)。性別、教育歴、体格、身体活動度、喫煙、自覚的健康度、生きがい、性格、定年退職後の就労などの関連要因について、知能の加齢変化に及ぼす影響を検討した。

#### 平成 23 年度について

前年度と同様に WAIS-R-SF の下位項目と、知能関連要因との関連の検討を行った。特に性差、抑鬱、栄養との関連についての検討を行った。また頭部 MRI 所見と認知機能との検討を行った。頭部 MRI は脳萎縮、脳室拡大、PVH、ラクナ、脳梗塞、脳血管障害について診断基準を定め、2 人の医師で診断し、スコア化した。ラクナ、脳梗塞該当者の中で自記式質問票で「脳血管障害の既往なし」と回答した場合を無症候性ラクナ、無症候性脳梗塞と定義した。

#### 平成 24 年度について

多くの医学的検査結果や身体所見がその後の知能の加齢変化や認知症発症の予測因子となるかどうかを明らかにすることを目的として NLS-LSA の縦断データを用いて検討した。また、加齢に伴う認知機能障害の危険因子を遺伝子、体力、身体活動、栄養、体格、生活習慣、疾病などから網羅的に検討し、その上で高齢者の認知機能低下リスク推定式を構築し、リスク評価を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立長寿医療研究センターにおける倫理委員会での研究実施の承認を受け、「疫学的研究に関する倫理指針」および、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、インフォームド・コンセントを得て調査を実施している。

### C. 研究結果

#### 3 年間全体について

WAIS-R-SF (改訂ウェクスラー成人知能検査簡易版) での知能の 4 つの下位尺度には年齢、性、教育歴、体格(BMI)、日常生活活動度、喫煙、自覚的健康度など多くの要因が関連していたが、加齢変化の様相に影響を与えていたのは、性、体型と日常生活活動度であった。また、開放性の性格、仕事や家庭、趣味などに生きがいを持つこと、定年退職後も仕事を続けることが、知能の維持向上に役立つことが示された。血中脂肪酸濃度が知能や認知機能に与える影響も検討し、DHA や EPA だけでなく、アラキドン酸も知能に良い影響を与える可能性を見出した。さらに、頭部 MRI による変化が知能・認知機能の低下を予測できることがわかった。糖尿病・高血圧症の既往や現在の血圧高値は将来の知能低下の予測因子となっていたが、脳血管障害の既往がある者はすでに知能低下を来していた。血

液検査所見や身体所見、職業の有無なども将来の知能に影響を与えていた。認知機能障害の危険因子を遺伝子、体力、身体活動、栄養、体格、生活習慣、疾病などから網羅的に検討し、その上で高齢者の認知機能低下リスク推定式を構築した。最終的な認知機能低下リスク推定式の変数として性別、年齢、CRP 遺伝子多型、BDNF（脳由来神経栄養因子）遺伝子多型、蛋白質摂取量、ビタミンC 摂取量、教育歴、BDNF 遺伝子多型と教育歴の交互作用が残った。これらから、個人での認知機能低下のリスクを予想することが可能となった。

#### 平成 22 年度について

- ①知能の加齢変化：知能の 4 つの下位尺度の中で情報処理のスピードと正確さの指標である符号は 40 歳代まで、一般的な知識の程度を示す知識や論理的範疇的思考の指標である類似は 50 歳代まで、そして視覚的長期記憶と照合の指標である絵画完成は 60 歳代まで、加齢と共に得点は増加した。一方、70 歳代であっても加齢と共に得点が減少したのは類似と符号のみであり、知識や絵画完成の得点は 70 歳代でも加齢による変化は認められなかった。
- ②知能の加齢変化における性差：知識、類似、絵画完成では男性の得点が高く、符号では女性の得点が高かった。一般的な知識の保持や推論に関しては男性が優れ、作業の速さや正確性では女性の方が優れていた。
- ③知能の加齢変化に対する教育歴の影響：教育歴は知能の 4 つの下位尺度すべてに影響を与えており、高学歴群では得点が高かった。一方、加齢変化と教育歴の間に有意な交互作用はなかった。
- ④知能の加齢変化に対する体格の影響：縦断的検討では最も健康的な、中等度の体格の群で加齢に伴い、4 つの下位尺度すべての得点が上昇していた。
- ⑤知能の加齢変化に対する日常生活活動度の影響：日常生活活動度は 1 日 10,000 歩以上の群ではなく、中等度の歩行量の群で加齢に伴う変化がもっとも良好であった。
- ⑥知能の加齢変化に対する喫煙の影響：喫煙は知能の 4 つの下位尺度のいずれにも悪影響を与えていたが、一方少なくともこの研究の対象年齢での 8 年間の縦断的検討では、喫煙者の方が知能の加齢に伴う低下は大きくはなかった。
- ⑦知能の加齢変化と自覚的健康度：知能の 4 つの下位尺度すべてに対して自覚的健康度が有意に関連しており、自覚的健康度が高い者では知能得点が高かった。第 1 次調査時の自覚的健康度は 8 年後の知能得点にも影響を与えていた。

#### 平成 23 年度について

- ①生きがいと知能：高齢期に生きがいを持つことのその後の 6 年間の知能の経時変化に与える影響は、性別、生きがいの内容や知能の側面によって異なることが示された。
- ②開放性性格と知能：一般的な知識の量には、全ての年代、性別で、開放性の高低が強く関連していたが、6 年間の経時変化への影響が確認されたのは高年男性のみであった。
- ③余暇活動と知能：中高年者の余暇の過ごし方は、年代によって異なることが示された。さらに、50 代から 70 代では、読書や芸術鑑賞などの文化教養活動を行うことが知能の全て

の側面と関連し、80代では、物書きや和裁・絵画などの創作活動が一般的な知識量や視覚的長期記憶の想起と照合の能力と関連するなど、余暇活動と知能との関連は活動の内容や年代により異なることが明らかとなった。

④抑うつが知能の変化に及ぼす影響：高齢者で抑鬱があると、その後の4年間で情報処理能力としての知能が有意に低下する。中年では鬱の有無による知能の変化はみられなかった。

⑤身体活動と認知機能：2.5Mets以上の仕事身体活動が毎日150分未満である女性高齢者は、認知機能の低下リスクが約2倍になる可能性が示唆された。

⑥頭部MRI所見の変化と認知機能：頭部MRIによる脳萎縮、白質病変、無症候性梗塞の有無がその後の6年間の認知機能低下に関連することを明らかにした。

#### 平成24年度について

##### ①知能の加齢変化に医学・身体学的所見が与える影響

医学・身体学的所見とWAISR-SFとの関係は特に「符号」で顕著であり、「知識」、「類似」でも多くの項目が有意に知能の加齢変化に影響を与えていた。脳血管障害の既往は男性の知識・符号、女性の類似で有意な主効果を示し、これらの検査ではベースラインから得点が低下していた。糖尿病は主効果を示す項目と交互作用のみを示す項目が混在した。高血圧症は交互作用のみを示し、糖尿病・高血圧症があると今後知能が低下する可能性があると考えられた。体重、BMI、ウエスト周囲長では顕著な結果は得られなかった。内臓脂肪面積は男性で交互作用を示した。特筆すべきは身長で、WAIS-R-SFの4つの下位尺度で、身長の低値は男性では主に交互作用、女性では主効果と交互作用を示した。血圧は特に女性の収縮期血圧が知能への交互作用を示した。頸動脈内膜中膜肥厚やプラークの形成は男女ともに知能に主効果・交互作用を与えていた。亜鉛やマグネシウムは知能に保護作用を示した。一方炎症所見であるシアル酸や炎症関連物質であるプロスタグランジン、ロイコトリエンの前駆物質であるジホモγリノレン酸は主効果や交互作用を示し、これらが高値であると知能が低下する可能性が示された。肝機能障害は特に女性で知能に影響していたが、飲酒量やγ-GTPは知能に大きな影響は与えていなかった。一日平均歩数や身体活動は知能への影響が一部認められた。職業の有無の知能への影響は大きく、無職の者では男女ともに8年間で知能が低下することが示された。

##### ②認知機能障害の加齢変化に医学・身体学的所見が与える影響

MMSE得点を連続変数として、WAIS-R-SFと同様の解析を混合モデルで行うとほとんどのモデルが収束しなかった。MCI(MMSE得点27/28)を目的変数とした場合、女性で総頸動脈・分岐部内膜中膜厚、総頸動脈プラークの有無、身長の主効果が有意であった。男性では拡張期高血圧症、収縮期・拡張期血圧、HbA1c、LDLコレステロールにMCIリスクの傾向( $p < 0.10$ )があり、EPA、亜鉛にMCI保護の傾向が認められた。女性ではγ-GTP、空腹時血糖、DHLA MCIリスクの傾向があった。交互作用は女性のft3でのみ有意であった。認知症(MMSE23/24)に関しては女性ではすべてのモデルが収束しなかつ

った。男性では亜鉛に保護的な、HbA1c、EPA、LDL コレステロールにリスク増大の傾向を認めた。

### ③高齢者の認知機能低下リスク推定式を構築

212種の候補遺伝子多型からMMSEが27点以下になるリスクと関連する多型を、優性モデル（野生型+ヘテロ vs ホモ多型）、劣性モデル（野生型 vs ヘテロ+ホモ多型）で一般化推定方程式を用いて求めた。その結果18の遺伝子多型が認知機能に関連する多型として選ばれた。握力、脚筋力など運動・体力要因47の検査項目から、地域や健診で測定可能な、認知機能低下と最も関連する代表的要因として歩行速度が抽出された。詳細な食事調査による118種類の栄養素摂取量から認知機能低下と強く関連する要因として、蛋白質、多価不飽和脂肪酸、ビタミンE、ビタミンC、葉酸が抽出された。身体測定や二重エネルギーX線吸収測定法（DXA）、腹部CTなどから体格・体型として測定された43項目について10年間の縦断的データから認知機能低下リスクとなる要因を検討したが、有用な要因は得られなかった。嗜好や生活習慣、疾患既往、血液検査結果、社会・経済的背景調査項目のうち認知機能低下の要因として教育歴が抽出された。すべての遺伝子多型、環境要因、交互作用要因を一般化推定方程式に同時に投入し、有意でない要因を順に除いていく変数減少法で、すべての要因が同時に有意になるまで変数を減らした。最終的な認知機能低下リスク推定式の変数として性別、年齢、CRP 遺伝子多型、BDNF（脳由来神経栄養因子）遺伝子多型、蛋白質摂取量、ビタミンC摂取量、教育歴、BDNF 遺伝子多型と教育歴の交互作用が残った。遺伝子多型と上記で抽出された認知機能低下の要因との交互作用について一般化推定方程式で検討した。その結果、歩行速度は7種の遺伝子多型と有意な交互作用が認められた。同様にたんぱく質は3種の多型と、多価不飽和脂肪酸は6種の多型と、ビタミンEは7種の多型と、ビタミンCは14種の多型と、葉酸は13種の多型と有意な交互作用があった。また教育歴は7種の多型との間で有意な交互作用が認められた。得られたすべての遺伝子多型、環境要因、交互作用要因を一般化推定方程式に同時に投入し、有意でない要因を順に除いていく変数減少法で、すべての要因が同時に有意になるまで変数を減らした。最終的な認知機能低下リスク推定式の変数として性別、年齢、CRP 遺伝子多型、BDNF（脳由来神経栄養因子）遺伝子多型、蛋白質摂取量、ビタミンC摂取量、教育歴、BDNF 遺伝子多型と教育歴の交互作用が残った。この式を用いて認知機能低下の予測が可能となった。

## D. 考察と結論

NILS-LSAでは調査開始当初より、多数の心理学者や臨床心理士による知能、情動、パーソナリティ、自律・依存、ストレス、ライフイベントなど多彩な心理調査を行うとともに、調査参加者のほぼ全員からの血液サンプルを用いてDNAを自動抽出装置で抽出し蓄積している。きわめて多数の心理学的背景因子が詳細に検討されていると同時に、一般住民のDNA検体がすぐに解析できる形で手元に保存されている。さらに頭部MRIや頸動脈

内中膜肥厚、腹部 CT、視聴覚機能などを含む数多くの医学検査、薬物服用歴や既往歴の調査、計量記録や写真撮影を併用した詳細な栄養調査、一週間のモーションカウンタ装着による運動量評価、生活習慣調査などを行っており、医学、栄養、心理、運動、身体組成のどの分野においても、その内容および規模ともに世界に誇ることのできるデータが蓄積されている。

施設内に専用の検査センターを設け、年間を通して毎日調査とデータ収集を行っていくことは、大学や民間の施設ではほとんど不可能である。無作為抽出された数千人の一般住民を対象とした、詳細で長期にわたる縦断的データを使用した解析は他の施設では行うことが難しく、これらの貴重なデータを活用した中高年者の認知機能に関する研究は国立長寿医療研究センターで実施していくべき重要な課題と考える。

本研究では、さまざまな社会的背景因子、飲酒、喫煙、身体活動、食事などの生活習慣、肥満、痩せなどの体格、MRI による脳所見、頸動脈および眼底動脈の硬化性変化、血圧、血清脂質などの医学的背景因子と、認知機能障害についての関連を、横断的にまた縦断的に明らかにすることを目指してきた。本年度までの研究で、これらの分野で多くの成果をあげることができた。網羅的な解析から、単独で認知機能低下に関連する要因は遺伝子多型も含めて数多く得られた。しかし、それらを組み合わせて独立した影響の強さを検討したところ、体力では歩行速度が、そして栄養では蛋白質摂取量に加えて、抗酸化作用のあるビタミン C、ビタミン E、葉酸、また多価不飽和脂肪酸が有意な要因として残った。歩行速度はサルコペニアや虚弱の要因であることが知られている。また抗酸化ビタミンや多価不飽和脂肪酸は認知症予防に効果があるとされてきた。こうした要因が認知機能低下のリスクを下げる作用がある可能性が改めて示されたことは興味深い。さらに加齢に伴う認知機能低下のリスクを推定するためのツールを開発した。これは運動、栄養、体格、生活習慣、社会・経済的背景などの要因と、遺伝的素因、そしてその組合せから認知機能が低下するリスクが実際にどのくらいあるかを推定するものである。例えば食事の改善や、体力の増進でリスクがどのくらい下げられるのかを予測することができ、例えば介入による予防を行う場合などで対象者のモチベーション向上にもつながるものと期待できる。

## E. 健康危険情報

なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

平成 22 年度

- 1) 安藤富士子、西田裕紀子、下方浩史：認知機能の加齢変化とアンチエイジング。MB Med Rehab 124; 105-113, 2010.
- 2) 下方浩史、安藤富士子：疾病予防のための理想的生活。生活習慣改善による疾病予防一

エビデンスを求めて. 成人病と生活習慣病 40(9); 1026-1031, 2010.

- 3) 安藤富士子、西田裕紀子、下方浩史：認知機能の加齢変化—国立長寿医療センター研究所・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA) より、日本抗加齢医学会雑誌 6(1); 16-22, 2010.
- 4) 安藤富士子、小坂井留美、下方浩史：自覚的健康度(SRH)が知能に及ぼす影響—地域在住中高年者における8年間の縦断的検討. 日本未病システム学会誌 16(2); 262-264, 2011.
- 5) 西田裕紀子、丹下智香子、森山雅子、富田真紀子、安藤富士子、下方浩史：地域在住中高年男性における定年退職後の就労と知能に関する縦断的検討. 日本未病システム学会誌 16(2); 352-354, 2011.

#### 平成 23 年度

- 1) 原田敦、松井康素、下方浩史：認知症高齢者と骨粗鬆症との関連は. 認知症高齢者の転倒予防とリスクマネジメント. 武藤芳照、鈴木みずえ (編集). 日本医事新報社、東京 pp51-54, 2011.
- 2) 安藤富士子、下方浩史：更年期以降、メンタルヘルスに影響を与えるその他の因子—知能の加齢変化の性差とメンタルヘルス. ウェルエイジングのための女性医療. 太田博明 (編) メディカルビュー社、東京. pp145-150, 2011.
- 3) Makizako H, Shimada H, Doi T, Yoshida D, Ito K, Kato T, Shimokata H, Washimi Y, Endo H, Suzuki T: The association between decline in physical functioning and atrophy of medial temporal areas in community-dwelling older adults with amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment. Arch Phys Med Rehabil 92(12); 1992-1999, 2011.
- 4) Shimada H, Kato T, Ito K, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Shimokata H, Washimi Y, Endo T, Suzuki T: Relationship between atrophy of the medial temporal areas and memory function in elderly adults. Eur Neurol 67; 168-177, 2012. 1.494
- 5) 下方浩史、安藤富士子：認知症予防：栄養・愛用品. 老年医学・高齢者医療の最先端. 医学のあゆみ 239(5); 400-405, 2011.
- 6) 下方浩史：高齢者の疾病—疫学、臨床的特徴. 日本医事新報 4544: 42-45, 2011.
- 7) 下方浩史、安藤富士子：軽度～中程度認知症医療における問題点と課題 2. 疫学からみる日本の現状. Progress in Medicine 31; 1833-1837, 2011.
- 8) Holmes MV, Newcombe P, Shimokata H, et al: Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and randomised trials. Lancet 378(9791); 584-594, 2011.

#### 平成 24 年度

- 1) Terabe Y, Harada A, Tokuda H, Okuizumi H, Nagaya M, Shimokata H: Vitamin D Deficiency in Elderly Women in Nursing Homes: Investigation with Consideration of

- Decreased Activation Function from the Kidneys. *J Am Geriatr Soc.* 60: 251-255, 2012.
- 2) Yoshida D, Shimada H, Makizako H, Doi T, Ito K, Kato T, Shimokata H, Washimi Y, Endo H, Suzuki T: The relationship between atrophy of the medial temporal area and daily activities in older adults with mild cognitive impairment. *Aging Clin Exp Res* (in press).
  - 3) Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Shimokata H, Ito K, Washimi Y, Endo H, Suzuki T: Characteristics of Cognitive Function in Early and Late Stages of Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Geriat Geront Int* 13(1):83-89, 2013.
  - 4) Kozakai R, Ando F, Kim HY, Rantanen T, Shimokata H: Regular exercise history as a predictor of exercise in old age among community-dwelling Japanese older people. *J Phys Fitness Sports Med* 1(1): 1-8, 2012.
  - 5) 李成喆, 幸篤武, 森あさか, 丹下智香子, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住高齢者の身体活動と認知機能に関する縦断的研究. *日本未病システム学会雑誌* 18(3); 39-42, 2012.
  - 6) 丹下智香子, 西田裕紀子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史: 成人後期における日常生活活動能力と主観的幸福感の関連に認知機能が及ぼす影響. *日本未病システム学会雑誌* (1882); 68-71, 2012.
  - 7) 西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史: 高年者の開放性が知能の経時変化に及ぼす影響: 6年間の縦断的検討. *発達心理学研究* 23(3); 276-286, 2012.
  - 8) Hida T, Ishiguro N, Shimokata H, Sakai Y, Matsui Y, Takemura M, Terabe Y, Harada A: High prevalence of sarcopenia and reduced leg muscle mass in Japanese patients immediately after a hip fracture. *Geriat Geront Int* (in press).
  - 9) Yuki A, Lee SC, Kim HY, Kozakai R, Ando F, Shimokata H: Relationship between physical activity and brain atrophy progression. *Med Sci Sport Exer* 44(12):2362-2368, 2012.
  - 10) 杉浦彩子, 内田育恵, 中島務, 西田裕紀子, 丹下智香子, 安藤富士子, 下方浩史: 高齢者の耳垢の頻度と認知機能、聴力との関連. *日老会誌* 49(3): 325-329, 2012.
  - 11) Wada-Isoe K, Uemura Y, Nakashita S, Yamawaki M, Tanaka K, Yamamoto M, Shimokata H, Nakashima K: Prevalence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in the Rural Island Town of Ama-cho, Japan. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2: 190-199, 2012.
  - 12) 西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史: 高齢者の抑うつはその後の知能低下を引き起こすか: 8年間の縦断的検討. *老年社会科学* 34(3), 370-381, 2012.
  - 13) Lee SC, Yuki A, Nishita Y, Tange C, Kim HY, Kozakai R, Ando F, Shimokata H: The Relationship Between Light Intensity Physical Activity and Cognitive Function in a Community-Dwelling Elderly population - 8 year longitudinal stud. *J Am Geriatr*

Soc 61(3); 452-453, 2013.

- 14) 下方浩史, 安藤富士子: 認知症の実態と予防の重要性. 日本未病システム学会雑誌 18(3): 79-83, 2012.
- 15) 下方浩史, 安藤富士子: 検査基準値の考え方—医学における正常と異常—. 日本老年医学会雑誌 (印刷中).
- 16) Shimokata H, Ando F: Aging-related genotype. *Anti-Aging Med* 9(6); 185-191, 2012..
- 17) 下方浩史, 安藤富士子: 健康長寿社会を築く長期縦断疫学研究. 日本未病システム学会雑誌(印刷中).
- 18) 大塚礼, 下方浩史, 安藤富士子: 高齢者の栄養に関する疫学研究. *Geriatric Medicine* (印刷中).
- 19) Otsuka R, Kato Y, Imai T, Ando F, Shimokata H: Higher serum EPA or DHA, and lower ARA compositions with age independent of fatty acid intake in Japanese aged 40 to 79. *Lipids* (in press).

## 2. 学会発表

### 平成 22 年度

- 1) 下方浩史: 老化に関する長期縦断疫学研究—老化と老年病の予防を目指して. 第 3 回東京アンチエイジングアカデミー、東京、2010 年 6 月 5 日.
- 2) 下方浩史: 国立長寿医療センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA) からみえてくるもの. 第 52 回日本老年社会学会市民公開講座、大府、2010 年 6 月 18 日.
- 3) 西田裕紀子、丹下智香子、森山雅子、富田真紀子、坪井さとみ、福川康之、安藤富士子、下方浩史: 地域在住高齢者の生きがいと知能—6 年間の縦断的検討—. 日本老年社会学会第 52 回大会, 大府、2010 年 6 月 17 日.
- 4) 西田裕紀子、丹下智香子、森山雅子、富田真紀子、坪井さとみ、福川康之、安藤富士子、下方浩史: 地域在住中高年者の開放性と知能: 6 年間の縦断的検討. 日本心理学会第 74 回大会, 2010 年 9 月 22 日, 豊中.
- 5) Shimokata H: Geriatrics and Health Promotion for the Elderly by Longitudinal Epidemiological Study. *Asia Aging Forum 2010, Oct 30, 2010, Obu.*
- 6) 安藤富士子、小坂井留美、下方浩史: 自覚的健康度(SRH)が知能に及ぼす影響—地域在住中高年者における 8 年間の縦断的検討.—第 17 回日本未病システム学会学術総会、2010 年 11 月 13 日、那覇
- 7) 西田裕紀子、丹下智香子、森山雅子、富田真紀子、安藤富士子、下方浩史: 地域在住中高年男性における定年退職後の就労と知能に関する縦断的検討. 第 17 回日本未病システム学会学術総会、2010 年 11 月 14 日、那覇

### 平成 23 年度

- 1) 牧迫飛雄馬, 島田裕之, 土井剛彦, 吉田大輔, 伊藤健吾, 加藤隆司, 下方浩史, 鷺見幸彦, 遠藤英俊, 鈴木隆雄: 二重課題条件下での反応時間と認知機能および脳萎縮との関連. 第 46 回日本理学療法学会大会, 2011 年 5 月 27 日, 宮崎.
- 2) 土井剛彦, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 吉田大輔, 伊藤健吾, 加藤隆司, 下方浩史, 鷺見幸彦, 遠藤英俊, 鈴木隆雄: 高齢者における歩行指標は脳萎縮と関係するのか?—MRI と 3 軸加速度計を用いた検討—. 第 46 回日本理学療法学会大会, 2011 年 5 月 27 日, 宮崎.
- 3) 吉田大輔, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 伊藤健吾, 加藤隆司, 下方浩史, 鷺見幸彦, 遠藤英俊, 鈴木隆雄: 地域高齢者における内側側頭葉の脳萎縮と日常生活活動との関係. 第 46 回日本理学療法学会大会, 2011 年 5 月 27 日, 宮崎.
- 4) 下方浩史, 安藤富士子: 認知症疫学調査報告の読み方. 企画講演 V-3 今更人には聞けない認知症. 第 26 回日本老年精神医学会. 2011 年 6 月 17 日, 東京.
- 5) 杉浦彩子, 内田育恵, 西田裕紀子, 丹下智香子, 安藤富士子, 下方浩史: 高齢者の認知機能と耳垢、聴力との関連. 第 53 回日本老年医学会学術集会. 2011 年 6 月 17 日, 東京.
- 6) 土井剛彦, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 吉田太輔, 下方浩史, 伊藤健吾, 鷺見幸彦, 遠藤英俊, 鈴木隆雄: 文字流暢性課題とカテゴリー流暢性課題の課題特性. 第 53 回日本老年医学会学術集会. 2011 年 6 月 16 日, 東京.
- 7) 島田裕之, 伊藤健吾, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 吉田太輔, 下方浩史, 鷺見幸彦, 遠藤英俊, 鈴木隆雄: 高齢者における嗅内野皮質周囲の萎縮と認知機能との関係. 第 53 回日本老年医学会学術集会. 2011 年 6 月 16 日, 東京.
- 8) 牧迫飛雄馬, 島田裕之, 土井剛彦, 吉田太輔, 伊藤健吾, 下方浩史, 鷺見幸彦, 遠藤英俊, 鈴木隆雄: 軽度認知機能障害を有する高齢者の QOL と関連する要因. 第 53 回日本老年医学会学術集会. 2011 年 6 月 17 日, 東京.
- 9) 吉田太輔, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 伊藤健吾, 下方浩史, 鷺見幸彦, 遠藤英俊, 鈴木隆雄: 認知機能と関連する日常生活活動の検討. 第 53 回日本老年医学会学術集会. 2011 年 6 月 17 日, 東京.
- 10) 西田裕紀子, 丹下智香子, 森山雅子, 富田真紀子, 坪井さとみ, 福川康之, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住中高年者の抑うつが知能の変化に及ぼす影響: 4 年間の縦断的検討. 第 52 回日本老年社会科学会. 2011 年 6 月 16 日, 東京.
- 11) Makizako H, Shimada H, Suzuki T, Doi T, Yoshida D, Shimokata H, Ito K, Washimi Y, Endo H: Dual-task performance and multi-domain of neurocognitive functions in older adults with and without amnesic mild cognitive impairment. Alzheimer's Association International Conference, Paris, July 19, 2011.
- 12) Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Shimokata H, Ito K, Washimi Y, Endo H, Suzuki T: Whole Brain Atrophy and Spatiotemporal Gait Parameters during Dual-task Gait. Alzheimer's Association International Conference, Paris, July 19,

2011.

- 13) Yoshida D, Shimada H, Makizako H, Doi T, Ito K, Kato T, Shimokata H, Washimi Y, Endo H, Suzuki T: The relationship between atrophy of the medial temporal area and daily activities in community-dwelling older adults. Alzheimer's Association International Conference, Paris, July 19, 2011
- 14) 下方浩史：認知症の実態と予防の重要性. シンポジウム「認知症予防の最前線—現在そして将来、どこまでできるか—」. 第 18 回日本未病システム学会学術総会、2011 年 11 月 20 日、名古屋.
- 15) 西田裕紀子、丹下智香子、富田真紀子、安藤富士子、下方浩史：地域在住中高年者の余暇活動と知能. 第 18 回日本未病システム学会学術総会、2011 年 11 月 19 日、名古屋.
- 16) 安藤富士子、西田裕紀子、下方浩史：喫煙・禁煙が知能の加齢変化に及ぼす影響—地域在住中高年者を対象とした 6 年間の縦断研究—. 第 13 回日本健康支援学会、2012 年 2 月 19 日、筑波.
- 17) 西田裕紀子、丹下智香子、富田真紀子、森山雅子、坪井さとみ、安藤富士子、下方浩史：中高年者の開放性は知能の維持に役立つか—線形混合モデルを用いた 8 年間の縦断的検討. 日本発達心理学会、2012 年 3 月 9 日、名古屋.

#### 平成 24 年度

- 1) 西田裕紀子、丹下智香子、富田真紀子、坪井さとみ、福川康之、安藤富士子、下方浩史：高教育歴は高齢者の知能の維持に役立つか—10 年間の縦断的検討. 日本老年社会科学会第 54 回大会、2012 年 6 月 9 日、佐久.
- 2) 下方浩史：老化に影響する遺伝子多型. シンポジウム「論より証拠—疫学から見た健康長寿のエビデンス」. 第 12 回日本抗加齢医学会総会、2012 年 6 月 24 日、横浜.
- 3) 下方浩史：検査基準値の考え方—医学における正常と異常—シンポジウム「生活自立を指標とした生活習慣病の検査基準値」. 第 54 回日本老年医学会学術総会、2012 年 6 月 27 日、東京.
- 4) 大塚礼、加藤友紀、西田裕紀子、丹下智香子、今井具子、安藤富士子、下方浩史：地域在住高齢男女における n-3 系および n-6 系多価不飽和脂肪酸摂取量と認知機能との関連. 第 54 回日本老年医学会学術総会、2012 年 6 月 27 日、東京.
- 5) 下方浩史：中高年者の栄養と運動—長期縦断疫学研究から. シンポジウム「成人向け保健指導とヘルスプロモーション」、第 60 回日本教育医学会記念大会、2012 年 8 月 26 日、筑波.
- 6) 大塚礼、加藤友紀、今井具子、安藤富士子、下方浩史：地域在住中高年男女における年齢群別の DHA と EPA 摂取量の推移(10 年間). 第 59 回日本栄養改善学会、名古屋、2012 年 9 月 14 日
- 7) 幸篤武、李成喆、小坂井留美、金興烈、安藤富士子、下方浩史：中高年男性における余暇身体活動強度と血清遊離テストステロン濃度の関連. 第 67 回日本体力医学会大会、

岐阜、2012年9月15日.

- 8) 西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 坪井さとみ, 福川康之, 安藤富士子, 下方浩史: 高齢者における知能と抑うつとの相互関係—交差遅延効果モデルの検討—. 日本心理学会第76回大会、川崎、2012年9月11日.
- 9) 李成喆, 幸篤武, 金興烈, 小坂井留美, 西田裕紀子, 丹下智香子, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住中高齢者の体力が認知機能に及ぼす影響に関する縦断的研究、第67回日本体力医学会大会、岐阜、2012年9月14日.
- 10) 小坂井留美, 安藤富士子, 金興烈, 李成喆, 幸篤武, 下方浩史: 運動経験のない中高年者における運動習慣開始の要因. 第67回日本体力医学会大会、岐阜、2012年9月14日.
- 11) 下方浩史, 健康長寿社会を築く長期縦断疫学研究、特別講演、第19回日本未病システム学会総会、金沢、2012年10月27日.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし