

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 認知症研究開発事業
(英語) Research and Development Grants for Dementia

研究開発課題名： (日本語) 健康長寿社会の実現を目指した大規模認知症コホート研究
(英語) Large-scale dementia cohort study for realizing healthy aging society

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人九州大学 大学院医学研究院 教授 二宮利治
所属 役職 氏名： (英語) Toshiharu Ninomiya, Professor, Graduate School of Medical Sciences,
Kyushu University

実施期間： 平成28年 4月 1日から平成29年 3月31日

分担研究開発課題名：

(日本語)

- 1) 認知症コホート研究の大規模前向き統合研究
- 2) 福岡県久山町における認知症コホート研究
- 3) 既存コホートデータの統合
- 4) エンドポイント診断の精度管理 (認知症・うつ病)
- 5) エンドポイント診断の精度管理 (心血管病・死亡)
- 6) 身体活動度、体力・運動能力および身体的フレイルが認知症発症に及ぼす影響の検討
- 7) 食事性因子が認知症発症に及ぼす影響の検討
- 8) 多施設間におけるMRI画像データを用いた認知症・うつ病の統合研究
- 9) 認知症コホート研究における倫理的課題の検討

(英語)

- 1) Large-scale, multisite prospective cohort study for dementia
- 2) Cohort study of dementia in Hisayama, Fukuoka
- 3) Meta-analysis of pre-existing cohort study for dementia
- 4) Quality control of endpoints (dementia and depression)
- 5) Quality control of endpoints (cardiovascular events and mortality)

- 6) Association of physical activity, physical fitness, and physical frailty with incident dementia
- 7) Study on the influence of dietary factors on the onset of dementia
- 8) Relationship between dementia/depression and brain structure using multicentric MRI data
- 9) Ethical, Legal, and Social Issues in Prospective Studies on Dementia

研究開発分担者 所属 役職 氏名：

(日本語)

- 1) 国立大学法人 九州大学 大学院医学研究院 教授 二宮利治
- 2) 国立大学法人 九州大学 大学院医学研究院 教授 神庭 重信
- 3) 国立大学法人 九州大学 大学院医学研究院 助教 小原 知之
- 4) 国立循環器病研究センター 医長 小久保 喜弘
- 5) 国立大学法人 九州大学 大学院医学研究院 准教授 秦 淳
- 6) 国立大学法人 九州大学 基幹教育院 教授 熊谷 秋三
- 7) 学校法人 中村学園大学 短期大学部 准教授 内田 和宏
- 8) 国立大学法人 東北大学 加齢医学研究所 教授 瀧 靖之
- 9) 国立大学法人 東京大学 医科学研究所 教授 武藤 香織

(英 語)

- 1) Toshiharu Ninomiya, Professor, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
- 2) Shigenobu Kanba, Professor, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
- 3) Tomoyuki Ohara, Assistant Professor, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
- 4) Yoshihiro Kokubo, Director, National Cerebral and Cardiovascular Center
- 5) Jun Hata, Associated Professor, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
- 6) Shuzo Kumagai, Professor, Faculty of Arts and Science, Kyushu University
- 7) Kazuhiro Uchida, Associate Professor, Nakamura Gakuen University Junior College
- 8) Yasuyuki Taki, Professor, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
- 9) Kaori Muto, Professor, The Institute of Medical Science, Tokyo University

II. 成果の概要（総括研究報告）

1) 認知症コホート研究の大規模前向き統合研究

二宮 利治 教授（九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学分野）と研究開発分担者らは、平成 28 年度は、平成 27 年度に作成した研究プロトコールに基づいて全国 8 地域（青森県弘前市、岩手県矢巾町、石川県中島町、東京都荒川区、島根県海士町、愛媛県中山町、福岡県久山町、熊本県荒尾市）の研究チームにおいて認知症の大規模コホート研究を開始した。本年度は 8 地域のうち 6 地域（弘前市、矢巾町、中島町、荒川区、中山町、荒尾市）においてベースライン調査および頭部 MRI 検査を実施した。調査に先立ち、自治体や調査地区の医師会との協力体制の強化を行った。

青森県弘前市における調査では、平成 28 年 6 月より 65 歳以上の地域住民 1,301 人を対象に認知機能・うつ症状の調査、1,241 人を対象に頭部 MRI 検査を実施した。一次検査として実施した認知機能検査では 533 人（41%）、うつ病検査では 223 人（17%）が陽性であり、二次検査の対象となった。石川県中島町における調査においても、同年 9 月よりの 65 歳以上の住民 551 人に認知機能・うつ症状の調査、258 人に頭部 MRI 検査を実施し、263 人（52%）が認知機能検査、118 名（24%）がうつ病検査が一次検査陽性と判定された。また、同年 10 月より岩手県矢巾町の 65 歳以上の住民 575 人に認知機能・うつ症状の調査、552 人に頭部 MRI 検査を実施したところ、318 人（55%）が認知機能検査、74 名（13%）がうつ病検査が一次検査陽性であった。熊本県荒尾市における調査は、平成 28 年 11 月より 65 歳以上の地域住民 1,553 人を対象として実施された。認知機能調査とうつ症状調査の一次調査陽性者は、それぞれ 698 人（45%）と 160 人（10%）であった。また、頭部 MRI 検査は 1,545 人において行った。東京都荒川区の調査では、平成 28 年 10 月に 65-84 歳の地域住民 42,990 人から無作為抽出された 2,000 人を調査対象者とした。このうち、平成 29 年 1 月より 361 人に認知機能・うつ症状の調査、342 人に頭部 MRI 検査を実施し、認知機能調査では 193 人（53%）、うつ病検査では 74 人（13%）が、一次調査陽性であった。愛媛県中山町においても、同年 1 月より 65 歳以上の地域住民 751 人において一次調査を実施した。現在各地域で認知症、うつ病の二次調査を実施している。以上のような調査を実施し、平成 28 年度は、総計 5,370 人（本年度実施予定人数の 80%）の地域高齢者において認知機能・うつ症状の調査を実施し、4,647 人（本年度実施予定人数の 97%）において頭部 MRI 検査を行った。さらに、各地域において、平成 29 年の認知機能・うつ症状の調査の準備と地域への啓発活動を継続した。

研究統括を目的として九州大学に中央事務局を組織した。データ管理を目的として、セキュリティーの高い広域ネットワークデータ管理システムの構築を行った。各地で収集された血液データは、採血後速やかに LSI メディエンス中央ラボラトリー（東京都板橋区）において測定することにより、血液生化学データの標準化を行った。さらに、生体試料を同一条件で保存管理するために、各地域で収集された生体試料（血清、血漿、DNA）を、中央事務局において 16-18 本に分注後、超低温フリーザー（-80℃）に保存した。この時、各地での採血時間や遠心分離、分注、保存の一連の作業時間と作業中の温度のログを記録し、生体試料の品質に留意した。

2) 福岡県久山町における認知症コホート研究

福岡県久山町では平成 29 年度に 65 歳以上の高齢住民約 2,400 人を対象とした認知症とうつ病の悉皆調査を行う予定である。二宮 利治 教授（九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学分野）、秦 淳 准教授（九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学分野）、小原 知之 助教（九州大学大学院医学研究院 精神病態医学）らは、平成 29 年度に実施予定である福岡県粕屋郡久山町における

認知症コホート研究のベースライン調査と頭部MRI検査の準備を行った。平成28年7月には、研究計画書について倫理審査の承認を得た。さらに、同年11月より久山町自治体および調査地区住民を対象とした調査説明会を実施することにより、本調査の重要性を自治体および地域住民の方に御理解いただき、協力体制の強化を図った。

3) 既存コホートデータの統合

二宮 利治 教授（九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学分野）と該当する研究開発分担者らは、福岡県久山町、石川県中島町、島根県海士町、愛媛県中山町において過去に実施された既存の認知症のコホート研究の追跡調査を統合した成績を用いて、高血圧および糖尿病が認知症発症に及ぼす影響を検討した。本統合研究を行う上で、各コホート間の曝露因子および認知症発症の定義を見直し、可能な限り統一させた。各コホート群から曝露因子の認知症発症のハザード比（多変量調整後）と95%信頼区間のデータを収集し、ランダム効果モデルを用いて統合ハザード比を算出した。しかしながら、高血圧患者では血管性認知症の、糖尿病患者ではアルツハイマー型認知症および血管性認知症の発症リスクが上昇する傾向がみられたが、有意な関係を認めなかった。これは、既存コホート研究であるため、各コホートで収集されたデータの精度が均一ではなかったためと考えられる。

4) エンドポイント診断の精度管理（認知症・うつ病）

神庭 重信 教授（九州大学大学院医学研究院 精神病態医学）、小原 知之 助教（九州大学大学院医学研究院 精神病態医学）らは、全国8カ所で実施される認知症とうつ病調査の診断を標準化するために、診断基準と診断手順、判定票を定めた。また、平成28年7月30日に認知症とうつ病の診断ワークショップを開催し、各サイトから計38名の担当者が参加した。さらに、エンドポイント判定の手順とその判定票を定めた。全てのエンドポイントは中央事務局から選定された2名の独立した判定員による診断が一致した場合に最終診断とする。両者の診断が不一致であった場合は、第3者の判定委員による判定も含めた合議で判定する。エンドポイントの判定に必要な個人情報を削除した調査資料とその判定表は中央事務局を介して送付され、資料や判定票の送付は九州大学が有するファイル共有システムを用いる。認知症・うつ病の診断の評価委員会を組織し、各施設からのべ38名の神経内科医、精神科医を評価委員として選出した。

5) エンドポイント診断の精度管理（心血管病・死亡）

本研究では全国8カ所で登録した住民について、心血管病（脳卒中・虚血性心疾患）の発症および全死亡例（総死亡、原死因別死亡）をエンドポイントとした追跡調査を行う予定である。小久保 喜弘 医長（国立循環器病研究センター予防検診部）、秦 淳 准教授（九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学分野）らは、追跡調査の準備のため、虚血性心疾患と脳卒中の発症登録の方法を確立し、そのために必要な調査票を開発した。

6) 身体活動度、体力・運動能力および身体的フレイルが認知症発症に及ぼす影響の検討

熊谷 秋三 教授（九州大学基幹教育院）らは、GPAQ(Global Physical Activity Questionnaire)やその他の外国で作成されたドメイン別の座位行動の評価法の高齢者における妥当性・再現性に関する論文レビューを行った。この成績を基に、3軸加速度センサー内蔵活動量計(Active style Pro;オムロンヘルスケア株式会社)を標準法としたGPAQによって評価された身体活動量および座位行動の妥当性・再現性を検証するための研究計画を立案した。さらに、身体的フレイルの評価ソフト開発を行い、新規にフレイル予防分析システムを作成した。加えて、各コホートで収集された運動データのデータ整備を支援した。

7) 食事性因子が認知症発症に及ぼす影響の検討

内田 和宏 准教授（中村学園大学短期大学部）は、各地域にて実施された栄養調査のデータの収集と整備、集計を行い、対象者への結果返却作業を実施した。

8) 多施設間における MRI 画像データを用いた認知症・うつ病の統合研究

瀧 靖之 教授（東北大学加齢医学研究所機能画像医学研究分野）は、平成 27 年度に確立した頭部 MRI 画像の撮像に関する最適な撮像条件を基に、多施設における頭部 MRI 検査機器の撮像条件を調整した。また、条件の画像を一元的に扱うための解析方法、プログラムを確立した。さらに、各施設で撮影された頭部 MRI 画像データを匿名化後に東北大学解析ワークステーションに保存し、解析のためのデータベース作成を行った。

9) 認知症コホート研究における倫理的課題の検討

武藤 香織 教授（東京大学医科学研究所公共政策研究分野）は、国内外におけるコホートの先行事例を参照しながら、倫理的法的社会的側面からみた課題を抽出するとともに、次に示す件について助言を実施した（適切なインフォームド・コンセントのあり方に関する助言とモデル書式の作成、コホートの適切なガバナンスに必要な事項や研究参加者との信頼構築に関わる事項についての提案、研究結果の返却に関する検討）。さらに、住民調査を開始した分担研究機関を訪れて実際の住民調査の現場に立ち会い倫理面での課題を確認した。

(英文)

1) Large-scale, multisite prospective cohort study for dementia(Dr. Ninomiya)

Dr. Ninomiya and collaborators launched a large-scale, multisite prospective cohort study for dementia from 8 sites (Hirosaki city, Aomori; Yahagi town, Iwate; Nakajima town, Ishikawa; Arakawa ward, Tokyo; Ama town, Shimane; Nakayama town, Ehime; Hisayama town, Fukuoka; Arao city, Kumamoto), on the basis of the research protocol established in 2015. Six of eight sites (Hirosaki city, Yahagi town, Nakajima town, Arakawa ward, Nakayama town, Arao city) conducted the baseline screening surveys and the brain magnetic resonance imaging (MRI) examinations in this year. Before starting surveys, they strengthened the cooperative relationship with the local government and the local medical association.

In Hirosaki city, Aomori, a total of 1301 residents aged 65 years or older participated in the screening survey of dementia and depression and the brain MRI examination from June, 2016. In the first screening, 533 individuals (41%) and 233 individuals (17%) had cognitive impairment and depressive state, respectively. In Nakajima town, Ishikawa, 551 residents aged 65 years or older received the examination of dementia and depression, 258 of which underwent the brain MRI, from September, 2016. Among them, 263 individuals (52%) were with positive cognitive impairment and 118 individuals (24%) were with positive depressive state in the first screening. In Yahagi town, Iwate, 575 residents aged 65 years or older underwent the screening survey of dementia and depression from October, 2016, of which 318 individuals (55%) 74 individuals (13%) had cognitive impairment and depressive state. The brain MRI examination also performed in 552 residents. Likewise, the survey of dementia and depression conducted in 1,553 residents aged 65 years or older in Arakawa city, Kumamoto from November, 2016. As a consequence, the number of positive cognitive impairment

and depressive state was 698 individuals (45%) and 160 individuals (10%), respectively. 1,545 individuals also underwent the brain MRI examination. In the survey in Arakawa ward, Tokyo, 2,000 individuals were selected randomly from 42,990 residents aged 65–84 years, of which 361 individuals and 342 individuals received the psychological test for dementia and depression and the brain MRI examination from January, 2017. Among them, 193 individuals (53%) and 74 individuals (13%) were positive in the first screening test for cognitive impairment and depressive state, respectively. In Nakayama town, Ehime, the first screening test for dementia and depression and the brain MRI examination were conducted in 751 residents aged 65 years or older. In 2016, a total 5,370 community-dwelling elder individuals were enrolled in the screening survey of dementia and depression, of which 4,647 individuals underwent the brain MRI examination.

The central secretariat was organized in Kyushu University for the project management. The secured wide area network system for the data management was established. Serum biochemistry data was standardized by measuring the data in central laboratory of the LSI Medience Corporation. Biological specimens (serum, plasma, and DNA) collected in each site were stored at -80°C in the central secretariat.

2) Cohort study of dementia in Hisayama, Fukuoka (Drs. Ninomiya, Hata, and Ohara)

Dr. Ninomiya, Dr. Hata, and Dr. Ohara are planning to perform a comprehensive screening survey for dementia and depression for approximately 2,400 residents of Hisayama Town, Fukuoka, in 2017. In 2016, they had a discussion with Health and Welfare Division of Hisayama Town, and had brief meetings and lectures for Hisayama residents. They also prepared some documents that would be necessary for a screening survey in 2017.

3) Meta-analysis of pre-existing cohort study for dementia (Dr. Ninomiya)

Dr. Ninomiya and collaborators performed a meta-analysis from pre-existing prospective cohort studies for dementia from 4 sites (Hisayama town, Fukuoka; Nakajima town, Ishikara; Ama town, Shimane; Nakayama town, Ehime) to investigate the influence of hypertension and diabetes on the development of dementia. Before pooling the follow-up data from each cohort, the definitions of risk factors and diagnosis criteria of dementia were reviewed to standardize them among the included cohorts. Pooled hazard ratios and their 95% confidence intervals were computed by using a random effects model with the aggregated data from each cohort. As a results, hypertensive subjects were likely to have a greater risk of vascular dementia than normotensive subjects. In addition, the risk of Alzheimer's disease tended to increase in the subjects with diabetes as compared with those without. However, these associations did not reach to the statistically significant level, probably because of heterogeneity in the precision of the data among cohorts.

4) Quality control of endpoints (dementia and depression) (Drs. Kanba and Ohara)

To standardize the diagnosis of dementia and depression conducted in the screening and follow-up surveys at eight different local areas in Japan, Dr. Kanba and Dr. Ohara defined the criteria and its diagnostic procedure of each endpoint. They conducted the diagnosis workshop of dementia and depression on July 30, 2016, and a total of 38 staffs of each

area participated in the workshop. They also defined the criteria of endpoint adjudication and its registration form. Every endpoint was assigned by the central committee, and the final diagnosis was determined based on the consensus of diagnosis by two independent adjudicators. A third independent adjudicator adjudicates disagreement cases, and the adjudication committee makes a final diagnosis. All relevant data without personal information and registration forms were sent by the central committee using the secured file sharing system owned by the Kyushu University. A cumulative total of 38 neurologist or psychiatrist was registered as an endpoint adjudicator (23 adjudicators for dementia; 15 adjudicators for depression).

5) Quality control of endpoints (cardiovascular events and mortality) (Drs. Kokubo and Hata)

In this collaborative study, Dr. Kokubo and Dr. Hata are planning to follow up the participants prospectively (recruited from 8 sites). The endpoints of this follow-up study are the development of cardiovascular disease (CVD) (stroke, and coronary heart disease) and mortality (all-cause and cause-specific mortality). In 2016, they established the methods for registration of CVD events. They also prepared case report forms for registration of CVD events.

6) Association of physical activity, physical fitness, and physical frailty with incident dementia (Dr. Kumagai)

Dr. Kumagai and colleagues reviewed the articles addressing the validity and reliability of the measurement of the physical activity and sedentary behavior in global physical activity questionnaire (GPAQ) and various questionnaires among elder people. Based on the findings of this review, they designed a research protocol to confirm the validity and reliability of GPAQ, using tri-axial accelerometer (Active style Pro, Omron Health Care Co. Ltd.) as golden standard. They also developed physical frailty evaluation system along with its feedback sheet to each subject. In addition, they supported the process of the data cleaning for the exercise data collected in each cohort.

7) Study on the influence of dietary factors on the onset of dementia (Dr. Uchida)

Dr. Uchida and colleagues managed the collected dietary data in each facility and returned the analyzed results of diet to participants of each site.

8) Relationship between dementia/depression and brain structure using multicentric MRI data (Dr. Taki)

Based on the most suitable imaging condition about the brain MRI, Dr. Taki and colleagues adjusted the imaging conditions of the brain MRI scan among all the facilities. In addition, they established a method of analysis, a program to treat the image of the condition unitarily. Furthermore, they saved the data of brain MRI image from each facility to Tohoku University analysis work station after anonymity and performed database making for analysis.

9) Ethical, Legal, and Social Issues in Prospective Studies on Dementia (Dr. Muto)

Dr. Muto and colleagues extracted and indicated considerations regarding ethical, legal, and social issues referring to previously conducted national and international research for prospective cohort studies, because some cohort sites planned to start recruitments

and investigations of residents this year. For the principal investigator (PI), co-PIs, and other researchers and administrator who practically conducted the study, they first proposed an appropriate framework for informed consent in this study (e.g., proxy consents and informed assents) and created a format for informed consent. Second, they suggested matters pertinent to the governance of prospective studies and the creation of relationships based on trust between researchers and residents. Third, they started to discuss about the return of both individual and aggregated research results. In addition, they visited two sites that had started investigations for residents and identified ethical considerations in practice.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 2 件、国際誌 14 件）

1. Takae K, Nagata M, Hata J, Mukai N, Hirakawa Y, Yoshida D, Kishimoto H, Tsuruya K, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Serum uric acid as a risk factor for chronic kidney disease in a Japanese community: the Hisayama Study. *Circ J* 2016; 80: 1857-1862.
2. Shibata M, Ninomiya T, Anno K, Kawata H, Iwaki R, Sawamoto R, Kubo C, Kiyohara Y, Sudo N, Hosoi M. Perceived inadequate care and excessive overprotection during childhood are associated with greater risk of sleep disturbance in adulthood: the Hisayama Study. *BMC Psychiatry* 2016; 16: 215.
3. Hata J, Mukai N, Nagata M, Ohara T, Yoshida D, Kishimoto H, Shibata M, Hirakawa Y, Endo M, Ago T, Kitazono T, Oike Y, Kiyohara Y, Ninomiya T. Serum angiopoietin-like protein 2 is a novel risk factor for cardiovascular disease in the community: the Hisayama Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; 36: 1686-1691.
4. Kishimoto H, Ohara T, Hata J, Ninomiya T, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Ikeda F, M Fukuhara, Kumagai S, Kanba S, Kitazono T, Kiyohara Y. The long-term association between physical activity and risk of dementia in the community: the Hisayama Study. *Eur J Epidemiol.* 2016; 31: 267-274.
5. Hirabayashi N, Hata J, Ohara T, Mukai N, Nagata M, Shibata M, Gotoh S, Furuta Y, Yamashita F, Yoshihara K, Kitazono T, Sudo N, Kiyohara Y, Ninomiya T. Association between diabetes and hippocampal atrophy in elderly Japanese: the Hisayama Study. *Diabetes Care.* 2016; 39: 1543-1549.
6. Chatterjee S, Peters SA, Woodward M, Arango SM, Batty GD, Beckett N, Beiser A, Borenstein AR, Crane PK, Haan M, Hassing LB, Hayden KM, Kiyohara Y, Larson EB, Li CY, Ninomiya T, Ohara T, Peters R, Russ TC, Seshadri S, Strand BH, Walker R, Xu W, Huxley RR. Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: A pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. *Diabetes Care.* 2016; 39: 300-307.

7. Ikeda F, Shikata K, Hata J, Fukuhara M, Hirakawa Y, Ohara T, Mukai N, Nagata M, Yoshida D, Yonemoto K, Esaki M, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Combination of Helicobacter pylori antibody and serum pepsinogen as a good predictive tool of gastric cancer incidence: 20-year prospective data from the Hisayama Study. J Epidemiol. 2016; 26: 629-636.
8. Honda H, Sasaki K, Hamasaki H, Shijo M, Koyama S, Ohara T, Ninomiya T, Kiyohara Y, Suzuki S, Iwaki T. Trends in autopsy-verified dementia prevalence over 29 years of the Hisayama Study. Neuropathology. 2016; 36: 383-387.
9. Matsumoto C, Akiyama T, Maruta T, Higuchi S, Nakane H, Ota J, Kanba S. ICD-11 Beta Draft Survey in Japan. Psychiatry Clin Neurosci. 2016; 70: 422-423.
10. Kuroki T, Ishitobi M, Kamio Y, Sugihara G, Murai T, Motomura K, Ogasawara K, Kimura H, Aleksic B, Ozaki N, Nakao T, Yamada K, Yoshiuchi K, Kiriike N, Ishikawa T, Kubo C, Matsunaga C, Miyata H, Asada T, Kanba S. Current viewpoints on DSM-5 in Japan. Psychiatry Clin Neurosci. 2016; 70: 371-393.
11. Kokubo Y, Matsumoto C. Hypertension Is a Risk Factor for Several Types of Heart Disease: Review of Prospective Studies. Adv Exp Med Biol. 2016 (in press).
12. Kokubo Y, Matsumoto C. Traditional Cardiovascular Risk Factors for Incident Atrial Fibrillation. Circ J. 2016; 80:2415-2422.
13. Chen S, Honda T, Narazaki K, Chen T, Nofuji Y, Kumagai S. Global cognitive performance and frailty in non-demented community-dwelling older adults: findings from the Sasaguri Genkimon Study. Great Gerentol Int, 2016; 16: 729-736.
14. 長野真弓, 森山善彦, 畑山知子, 野藤 悠, 西内久人, 熊谷秋三. 地域在住高齢者における縦断的調査への不参加および途中脱落に関連する心身機能と背景因子の探索. 体力科学. 2016; 65: 315-326.
15. Honda T, Chen S, Yonemoto K, Kishimoto H, Chen T, Narazaki K, Haeuchi Y, Kumagai S. Sedentary bout durations and metabolic syndrome among working adults: a prospective cohort study. BMC Public Health. 2016; 16: 888
16. 生内由佳, 本田貴紀, 陳涛, 檜崎兼司, 陳三妹, 熊谷秋三. 地域在住高齢者における社会的活動への参加と体力との関連. 日本公衆衛生雑誌. 2016; 63: 727-737.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 血清尿酸値と慢性腎臓病発症の関係～久山町研究の成績より, 口頭, 二宮 利治, 第7回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会, 2017/2/18, 国内
2. 認知症予防における牛乳・乳製品摂取の有用性: 久山町研究, 口頭, 二宮 利治, 第23回日本未病システム学会学術総会, 2016/11/5, 国内.
3. 久山町研究から見えてきたもの, 口頭, 二宮 利治, 第34回日本神経治療学会総会, 2016/11/4, 国内.

4. 認知症の疫学研究：久山町研究， 口頭， 二宮 利治，第 27 回日本老年医学会・東北地方会，2016/10/30，国内.
5. 高齢者の低栄養問題と低栄養対策として摂取すべき牛乳・乳製品の可能性， 口頭， 二宮 利治，第 75 回日本公衆衛生学会総会，2016/10/27，国内.
6. 疾病予防における血清 EPA/AA 比の重要性：久山町研究の成績より， 口頭， 二宮 利治，第 48 回日本動脈硬化学会総会・学術集会，2016/7/15，国内.
7. 地域住民における認知症の疫学研究：久山町研究<シンポジウム>本邦の認知症大規模コホート研究：何をを目指す？， 口頭， 二宮 利治，第 57 回日本神経学会学術大会，2016/5/19，国内.
8. 福岡県久山町における認知症の疫学：久山町研究， 口頭， 小原知之，二宮利治，第 23 回日本未病システム学会シンポジウム未病と認知症の一次予防，2016/11/6，国内.
9. 認知症医療が目指すもの， 口頭， 小原知之，第 27 回日本老年医学会九州地方会シンポジウム高齢者医療の現状と展望，2017/3/4，国内
10. 心血管病の新しい危険因子としてのバイオマーカー：久山町研究， 口頭， 秦 淳，二宮利治，第 64 回日本心臓病学会学術集会，2016/9/24，国内.
11. 地域住民における座位時間と糖尿病の関連：久山町研究. ポスター， 本田貴紀, 岸本裕歩, 向井直子, 秦 淳, 吉田大悟, 平川洋一郎, 柴田舞欧, 小原知之, 熊谷秋三, 清原 裕, 二宮利治，第 23 回日本未病システム学会学術集会，2016/11/6，国内
12. 性別・年齢階級別にみた脳卒中とその危険因子の疫学， 口頭, 秦 淳，第 42 回日本脳卒中学会学術集会，2017/3/16，国内
13. 地域住民の栄養摂取状況と生活習慣病とのかかわりについて， 口頭， 内田和宏，第 20 回日本病態栄養学会年次学術集会シンポジウム，2017/1/15，国内.
14. The dynamic association between physical and cognitive functions in non-demented community-dwelling older adults: a 2-year longitudinal analysis y, ポスター， Chen T, Narazaki K, Chen S, Haeuchi Y, Kumaga S, AAIC 2016/6/ 24-28，国際.
15. 男性勤労者の客観的に評価された身体活動・座位行動と内臓脂肪面積との関連：TMCPAF スタディ y, 口頭， 八木香里, 陳 涛, 陳 三妹, 諏訪雅貴, 井本貴之, 木田 明, 岩瀬三紀, 横地隆, 熊谷秋三，第 71 回日本体力医学会大会、2016/9/23-24，国内.
16. Combination risk to sleep disturbance of physical activity and sedentary behavior by difference between community-dwelling elderly Japanese people with and without musculoskeletal pain, ポスター， Saito T, Sakita M, Kumagai S, 16th World Congress on Pain 2016, 2016/9/26-30，国際.
17. Internet-based behavior therapy for lifestyle changes in Japanese patients with diabetes: Results of a feasibility study, ポスター， Yamatsu K, Tajiri Y, Kumagai S, 34th World Congress of Sports Medicine, 2016/9/29，国際.
18. 軽度認知機能低下検査の地域使用推進に向けた基準値の作成—MoCA-J の活用に関する検討, 口頭， 鈴木宏幸, 小川将, 藤原佳典, 西真理子, 谷口優, 河合恒, 大淵修一, 熊谷秋三, 新開省二，第 75 回公衆衛生学会総会，2016/10/26-28，国内.
19. 地域在住高齢者における体力と要介護認定との関連：4 年間の前向き研究, 口頭， 生内由佳, 本田貴紀, 檜崎兼司, 陳涛, 陳三妹, 熊谷秋三，第 75 回公衆衛生学会総会，2016/10/26-28，国内.

20. 日本に滞在する学部留学生と日本人学生との精神健康調査および生活調査の比較, 口頭, 林葉子、アティン・スパルティニ、青木 和夫、熊谷 秋三, 第32回日本ストレス学会学術総会, 2016/10/29-30, 国内.
21. Association between objectively-measured sedentary behaviour patterns and cognitive function in non-demented older adults: a cross-sectional study, ポスター, Chen S, Honda T, Chen T, Narazaki K, Haeuchi Y, Kumagai S, The International Congress on Physical Activity and Public Health, 2016/11/16-19, 国際.
22. Factors associated with accelerometer adherence in community-dwelling older adults, ポスター, Zheng W, Chen T, Chen S, Haeuch Y, Kumagai S, The International Congress on Physical Activity and Public Health, 2016/11/16-19, 国際.
23. Associations of objectively measured sedentary time with metabolic syndrome in a general Japanese population: the Hisayama Study. ポスター, Honda T, Kishimoto H, Mukai N, Hata J, Yoshida D, Ohara T, Kumagai S., Kiyohara Y, Ninomiya T., The International Congress on Physical Activity and Public Health, 2016/11/16-19, 国際.
24. Associated factors of objectively-measured sedentary time among Japanese workers: a cross-sectional analysis, ポスター, Ikenaga C, Chen S, Kumagai S., The International Congress on Physical Activity and Public Health, 2016/11/16-19, 国際.
25. 身体活動・座位行動の疫学の成果と展望, 口頭, 熊谷秋三, 第8回九州大学リサーチコア公開講演会, 2017/1/28, 国内.
26. 身体活動・座位行動の疫学: ~生活習慣病・介護予防の観点から~, 口頭, 熊谷秋三, 第26回福岡県理学療法士学会. 2017/2/12, 国内.
27. 健康寿命延伸のための身体活動・運動-疫学調査にみる身体活動・運動や食事の重要性-, 口頭, 熊谷秋三, 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所主催 第18回一般公開セミナー, 2017/2/18, 国内.
28. Distinct pattern of resting state network in children with APOE ε4 allele, ポスター, Oba K, Abe M, Arino A, Yokota S, Takeuchi H, Kawashima R, Taki Y. Organization for Human Brain Mapping, 2016/6/26-30, 国際.
29. 認知症を対象とする前向き研究における研究対象者への倫理的配慮の検討, ポスター, 高島響子, 井上悠輔, 武藤香織, 第35回日本認知症学会学術集会, 2016/12/1, 国内.
30. 認知症を対象とする前向きコホート研究における 研究対象者への倫理的配慮 -インフォームド・コンセントと結果返却を中心に-, ポスター, 高島響子, 井上悠輔, 武藤香織, 第2回研究倫理を語る会, 2017/2/11, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 認知症はこわくない-認知症の予防とその治療-, 小原知之, 地域で取り組む認知症市民フォーラム 2016, 2016/6/18, 国内
2. Kokubo Y. Perspective on Elderly Hypertension in Asia. J Hypertens. 2016 Sep;34 Suppl 1 - ISH 2016 Abstract Book:e182. 海外 (International Society of Hypertension プレナリーセッション) 2016/9/27

3. Kokubo Y. How applicable is the SPRINT study in the Asia Pacific region? Korean Society of Hypertension. 海外（プレナリーシンポジウム）2016/5/21
4. 熊谷秋三, 基調講演：身体活動・座位行動の疫学の成果と展望. 第8回九州大学リサーチコア公開講演会. 2017年1月28日, 九州大学筑紫キャンパス, 春日市, 国内.

(4) 特許出願
該当なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 認知症研究開発事業
(英語) Research and Development Grants for Dementia
- 研究開発課題名： (日本語) 健康長寿社会の実現を目指した大規模認知症コホート研究
(英語) Large-scale dementia cohort study for realizing healthy aging society
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人九州大学 大学院医学研究院 教授 二宮利治
所属 役職 氏名： (英語) Toshiharu Ninomiya, Professor, Graduate School of Medical Sciences,
Kyushu University
- 実施期間： 平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月 31日
- 分担研究 (日本語) 熊本県荒尾市における認知症コホート研究
開発課題名： (英語) The dementia cohort study in Arao city, Kumamoto
- 研究開発分担者 (日本語) 熊本大学大学院生命科学研究部 神経精神医学分野 准教授 橋本衛
所属 役職 氏名： (英語) Associate Professor Mamoru Hashimoto / Department of Neuropsychiatry,
Faculty of Life Sciences, Kumamoto University

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：二宮利治(国立大学法人九州大学 衛生・公衆衛生学講座 教授) 総括研究報告を参照。
(和文)

熊本県荒尾市において、平成28年11月1日現在の荒尾市在住65歳以上高齢者を対象とした、スクリーニング調査(ベースライン調査)を実施した。対象選択には、中心となるモデル地域を3地区(有明・井手川・新生新生西)設定し、モデル地区以外からも研究参加への希望のあった市民を対象とした。

まず、認知症の正しい理解を深め、地域住民の研究参加への協力とモチベーションを高めるために、認知症になっても住みやすい地域づくりへの参加を啓発する健康教室を、荒尾市地域包括支援センター・高齢者支援課とともに平成28年7月~同8月にかけて、計7回開催し、総計343名の住民参加があった。

また、更なる参加を促すために、平成 28 年 12 月～平成 29 年 2 月まで、モデル 3 地区内のすべての行政区および、地区外で研究参加希望のあった地域にて地域座談会を順次計 20 回開催し、総計 372 名の住民参加があった。

スクリーニング調査は平成 28 年 11 月～29 年 2 月末までの土曜・日曜等で実施し、問診・神経心理学的評価・採血採尿・心電図・運動機能調査等は荒尾市民病院健診センターで実施し、頭部 MRI は同院放射線部および大牟田天領病院放射線室の 2 か所で分担して実施した。

調査参加者総数は、1553 名（男 612 女 941、全体平均年齢 74.1 歳、モデル地区内 900 名 モデル地区外参加希望者 653 名）、頭部 MRI 撮像件数は、1545 件であった。

(英文)

A preliminary survey (baseline survey) was conducted among residents of Arao City, Kumamoto Prefecture aged ≥ 65 years as of November 1, 2016. Participants were primarily selected from three designated model areas of the city (Ariake, Idegawa, and Shinsei/Shinsei-nishi). However, participation was also open to residents from outside these areas.

To facilitate an accurate understanding of dementia and increase cooperation and motivation toward study participation among model area residents, seven health classes (total participants: 343) promoting participation in creating a dementia-friendly community were held in cooperation with the Arao City Regional Comprehensive Support Center and Elderly Support Section in July and August 2016. To encourage even greater study participation, a total of 20 community discussion meetings (total participants: 372) were held between December 2016 and February 2017 in all administrative districts within the three model areas and in non-model areas home to other voluntary participants.

The preliminary survey was conducted on Saturdays, Sundays and public holidays between November 2016 and February 2017. Health checks including medical interviews, neuropsychological evaluations, blood and urine testing, electrocardiograms, and motor function assessments were performed at Arao Municipal Hospital Health Evaluation Center. Cranial magnetic resonance imaging (MRI) was performed in the radiology departments of Arao Municipal Hospital and Omuta Tenryo Hospital.

A total of 1,553 individuals participated in the survey (612 men, 941 women; mean age, 74.1 years), comprising 900 from inside the model areas and 653 from outside. A total of 1,545 images were obtained from MRI.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 件）

1. Ikeda M, Mori E, Iseki E, Katayama S, Higashi Y, Hashimoto M, Miyagishi H, Nakagawa M, Kosaka K. Adequacy of using consensus guidelines for diagnosis of dementia with Lewy bodies in clinical trials for drug development. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2016; 41:55-67.

2. Mamiya Y, Nishio Y, Watanabe H, Yokoi K, Uchiyama M, Baba T, Iizuka O, Kanno S, Kamimura N, Kazui H, Hashimoto M, Ikeda M, Takeshita C, Shimomura T, Mori E. The Pareidolia Test: A Simple Neuropsychological Test Measuring Visual Hallucination-Like Illusions. *PLoS One*. 2016 12; 11(5): e0154713.
3. Kabeshita Y, Adachi H, Matsushita M, Kanemoto H, Sato S, Suzuki Y, Yoshiyama K, Shimomura T, Yoshida T, Shimizu H, Matsumoto T, Mori T, Kashibayashi T, Tanaka H, Hatada Y, Hashimoto M, Nishio Y, Komori K, Tanaka T, Yokoyama K, Tanimukai S, Ikeda M, Takeda M, Mori E, Kudo T, Kazui H. Sleep disturbances are key symptoms of very early stage Alzheimer disease with behavioral and psychological symptoms: a Japan multi-center cross-sectional study (J-BIRD). *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016 Mar 21. doi: 10.1002/gps.4470. [Epub ahead of print]
4. Sakamoto F, Shiraiishi S, Tsuda N, Ogasawara K, Yoshida M, Yuki H, Hashimoto M, Tomiguchi S, Ikeda M, Yamashita Y. 123I-MIBG myocardial scintigraphy for the evaluation of Lewy body disease: are delayed images essential? Is visual assessment useful? *Br J Radiol*. 2016 Jun 10:20160144. [Epub ahead of print]
5. Kazui H, Yoshiyama K, Kanemoto H, Suzuki Y, Sato S, Hashimoto M, Ikeda M, Tanaka H, Hatada Y, Matsushita M, Nishio Y, Mori E, Tanimukai S, Komori K, Yoshida T, Shimizu H, Matsumoto T, Mori T, Kashibayashi T, Yokoyama K, Shimomura T, Kabeshita Y, Adachi H, Tanaka T. Differences of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Disease Severity in Four Major Dementias. *PLoS One*. 2016 11(8):e0161092. doi: 0.1371/journal.pone.0161092
6. Koyama A, Matsushita M, Hashimoto M, Fujise N, Ishikawa T, Tanaka H, Hatada Y, Miyagawa Y, Hotta M, Ikeda M: Mental health among younger and older caregivers of dementia patients. *Psychogeriatrics* doi: 2016, 10.1111/psyg.12200
7. Koyama A, Hashimoto M, Tanaka H, Fujise N, Matsushita M, Miyagawa Y, Hatada Y, Fukuhara R, Hasegawa N, Todani S, Matsukuma K, Kawano M, Ikeda M. Malnutrition in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, and frontotemporal lobar degeneration: comparison using serum albumin, total protein, and hemoglobin level. *PLoS One* 11(6): e0157053. doi:10.1371/journal.pone.0157053
8. 橋本 衛. BPSD に対する抗認知症薬の使い方. *精神神経学雑誌*, 2016, 118(6): 436-442
9. 橋本 衛. 注意障害. *老年精神医学雑誌*, 2016, 27(suppl.I):37-44
10. 橋本 衛, 池田 学. 認知症の診断基準. *最新医学*, 2016, 71 (3月増刊号) :570-576
11. 橋本 衛. レビー小体型認知症の薬物療法. *認知症の最新医療*, 2016, 6(3): 123-127
12. 橋本 衛. 常同行動 (同じ行動の繰り返し)、抑うつ、不眠 (睡眠障害)、意欲低下 (アパシー)、拒食・食欲低下. *在宅支援のための認知症 BPSD 対応ハンドブック (服部英幸編集)、ライフ・サイエンス*, 東京, 2016, pp162-184
13. 橋本 衛. Alzheimer 型認知症の病態と薬物療法. *脳神経外科診療プラクティス 8 脳神経外科医が知っておきたい薬物治療の考え方と実際 (清水宏明編集)、文光堂、東京*, 2016, pp96-98

14. 橋本 衛. 抗認知症薬. ブレインナーシング 2016 夏季増刊号、脳神経領域で必須のくすり (橋本洋一郎監修)、メディカ出版、大阪、2016, pp90-95 橋本 衛. BPSD に対する抗認知症薬の使い方. 精神神経学雑誌 118(6): 436-442, 2016

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Depression symptoms in patients with frontotemporal lobar degeneration , Oral , Hashimoto M, Fukuhara R, Kaneda K, Koyama A, Ikeda M. 10th International Conference on Frontotemporal Dementias, Munich German, August 31-September 2, 2016, 国外
2. 併存例をどうするか. アルツハイマー型認知症との合併, 橋本 衛, 口頭, 第 17 回日本正常圧水頭症学会 プレミーティングセミナー, 山形市, 山形テルサ, 2016/03/18, 国内
3. 抗認知症薬の BPSD への適用, 橋本 衛, 口頭, 第 112 回日本精神神経学会学術総会 シンポジウム, 千葉市, 幕張メッセ, 2016/06/03, 国内
4. 高次脳機能障害の診察の進め方, 橋本 衛, 口頭, 第 112 回日本精神神経学会学術総会 教育講演, 千葉市, 幕張メッセ, 2016/06/03, 国内
5. 前頭側頭葉変性症 (FTLD) と抑うつ, 橋本 衛, 口頭, 第 31 回日本老年精神医学会 シンポジウム, 金沢市, 金沢歌劇座, 2016/06/23-24, 国内
6. 抗認知症薬の BPSD への適用, 橋本 衛. 口頭. 第 35 回日本認知症学会学術集会、シンポジウム、東京都千代田区、東京国際フォーラム、2016/12/1-3, 国内
7. 災害時の認知症患者の行動ー熊本地震を通してー, 橋本 衛. 口頭. 第 36 回日本社会精神医学会、シンポジウム、東京都大田区、大田区産業プラザ、2017/03/3-4

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. レビー小体型認知症の臨床, 橋本 衛, 佐賀県物忘れ相談ネットワーク研修会, 佐賀市 (佐賀県医師会・成人病センター), 2016/01/22, 国内
2. レビー小体型認知症の診断と治療, 橋本 衛, 沖縄県北谷町 (中部地区医師会館), 沖縄県中北部レビー小体病を語る会, 2016/01/29, 国内
3. 症候学からみた認知症, 橋本 衛, 鹿児島市 (レンブラントホテル鹿児島), 鹿児島認知症サミット 2016, 2016/02/17, 国内
4. レビー小体型認知症の臨床, 橋本 衛, 佐世保市 (佐世保医師会館), 認知症サポート医等フォローアップ研修会, 2016/02/27, 国内
5. 若年性認知症の医学的理解, 橋本 衛, 熊本市 (熊本県立大学), 平成 27 年度熊本県若年性認知症受入促進研修会, 2016/02/28, 国内
6. 認知症の妄想についてー発現機序とその対応ー, 橋本 衛, 菊池市 (菊池市泗水公民館), 認知症の人と共にくらす会 “きくち” 講演会, 2016/09/09, 国内
7. 知って安心認知症～認知症の基本的理解～, 橋本 衛, 菊池市 (菊池病院内), 第 17 回菊池病院地域交流会 2016, 2016/09/24, 国内

8. 認知症と生活～住み慣れた地域でその人らしく生きる～, 橋本 衛, 熊本市 (熊本市現代美術館内), 平成 28 年度 OT フェスタ, 2016/10/02, 国内
9. 認知症の医学的理解について, 橋本 衛, 熊本市 (熊本県庁地下大会議室), 平成 28 年度病院勤務の医療従事者向け認知症対応力向上研修, 2016/10/16, 国内
10. 高次脳機能障害における社会的行動障害への対応, 橋本 衛, 熊本市 (山崎記念会館), 平成 28 年度 高次脳機能障害支援普及事業九州ブロック会議 in 熊本, 2016/10/21, 国内

(4) 特許出願
該当なし。

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 認知症研究開発事業
(英語) Research and Development Grants for Dementia

研究開発課題名： (日本語) 健康長寿社会の実現を目指した大規模認知症コホート研究
(英語) Large-scale dementia cohort study for realizing healthy aging society

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人九州大学 大学院医学研究院 教授 二宮利治
所属 役職 氏名： (英語) Toshiharu Ninomiya, Professor, Graduate School of Medical Sciences,
Kyushu University

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月 31日

分担研究 (日本語) 青森県弘前市における認知症コホート研究
開発課題名： (英語) Investigation of factors affecting cognitive impairment: A
prospective cohort study in Hirosaki city

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人弘前大学 大学院医学研究科
特任教授 中路重之
所属 役職 氏名： (英語) Hirosaki University Graduate School of Medicine
Professor, Shigeyuki Nakaji

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：二宮利治(国立大学法人九州大学 衛生・公衆衛生学講座 教授) 総括研究報告を参照。

(和文)

青森県弘前市の65～80歳の住民約3,000名を対象とした大規模な認知症コホート研究を立ち上げた。青森県弘前市と連携し、平成28年度は6月7日(火)～13日(月)にかけて、弘前市中央公民館岩木館及び岩木文化センター(あそべる)にて、弘前市住民1,301名に対して各種検査(問診、

認知機能・うつ調査、頭部 MRI 検査、身体所見、血液・尿検査、体力・運動機能検査、便検査、遺伝子検査など）を実施した。

(英文)

We designed a large cohort study for 3,000 people (65 - 80 years old) in Hirosaki city, Aomori prefecture, targeting for dementia. Collaborating with Hirosaki city, 1,301 people in Hirosaki city were participated in this study from June 6 to June 13 in 2016. At “Chuo Kouminkan Iwakikan” and “Iwaki Bunka Center (Asobe-ru) in Hirosaki city, we performed various tests including interview tests, cognitive function / depression tests, head MRI tests, physical examination, blood / urine tests, physical fitness tests, vacteria tests, genetic testing, and so on.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 2件）

1. Kubo K, Sugawara N, Kaneda A, Takahashi I, Nakamura K, Nakaji S, Yasui-Furukori N. Relationship between quality of life and restless legs syndrome among a community-dwelling population in Japan. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:809-15.
2. Akinari Inui, Ippei Takahashi, Sizuka Kuraichi, Yuki Soma, Toshiaki Oyama, Yoshihiro Tamura, Takao Noguchi, Kouichi Murashita, Shigeyuki Nakaji, Wataru Kobayashi. Oral Conditions and dysphagia in Japanese, community-dwelling middle- and older- aged adults, independent in daily living. *Clinical Interventions in Aging* 2017;12:515-21.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 生理的レベルのコルチゾール増加は、インスリン抵抗性ではなくインスリン分泌低下と関連している 口頭 神庭文, 大門眞, 村上宏, 高橋和久, 大高英之, 木村裕輝, 村上洋, 松木恒太, 松橋有紀, 柳町幸, 二川原健, 沢田かおり, 高橋一平, 中路重之. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会 2016.5.20 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 生活習慣病と認知症の一次予防 青森県での取り組み, 中路重之, 第 23 回日本未病システム学会学術総会, 2016.11.6, 国内

(4) 特許出願

該当なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 長認知症研究開発事業
(英語) Research and Development Grants for Dementia

研究開発課題名： (日本語) 健康長寿社会の実現を目指した大規模認知症コホート研究
(英語) Large-scale dementia cohort study for realizing healthy aging society

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人九州大学 大学院医学研究院 教授 二宮利治
所属 役職 氏名： (英語) Toshiharu Ninomiya, Department of Epidemiology and Public Health,
Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月 31日

分担研究 (日本語) 岩手県矢巾町における認知症コホート研究
開発課題名： (英語) The dementia cohort study in Yahaba-town, Iwate

研究開発分担者 (日本語) 岩手医科大学医学部内科学講座神経内科・老年科分野 教授 寺山 靖夫
所属 役職 氏名： (英語) Yasuo Terayama, Professor, Division of Neurology and Gerontology,
Department of Internal Medicine, school of Medicine, Iwate Medical
University

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：二宮利治(国立大学法人九州大学 衛生・公衆衛生学講座 教授) 総括研究報告を参照。

(和文)

平成 27 年度にコホート研究の基盤の整備を行い、平成 28 年度より岩手県矢巾町の 65 歳以上を対象としたベースライン調査を開始した。

矢巾町および矢巾町コミュニティ会長連絡協議会と協議を行い、矢巾町の 41 行政区うち高齢化率の高い 13 行政区在住の 1812 名を対象に調査(健診)の案内を送付した。その結果、575 名(31%)が調査の対象となった。調査は、前半(平成 28 年 10 月 3 日－12 月 12 日、身体測定、採血・尿検査、心電図、一次認知機能検査等)、後半(平成 29 年 1 月 10 日－3 月 10 日、頭部 MRI 検査、アンケート調査、歩行・握力検査、二次認知機能検査等)に分けて実施した。血液・尿の生体試料は、必要な温度等の管理を行い、九州大学の中央事務局に発送した。検査実施のために健診会場とスタッフ(看護師、事務等)を確保した。

前半に一次検査として実施した MMSE では 318 名(55%)、うつ病検査では 74 名(13%)が陽性となり、後半の二次検査の対象となった。頭部 MRI 検査は、検査実施の安全性が確認できた 552 名(96%)に実施した。調査によって収集されたデータは逐次データベースにて管理し、データの精度の確保に努めた。平成 29 年 3 月 28 日には、健診受診者や関係者、計 102 名を対象に、取りまとめたデータを元に報告会(健診事業報告会)を実施した。

当施設では、来年度もベースライン調査を実施する予定であり、今年度対象者の確保と調査実施のために必要な体制整備を進めることができた。研究開発項目は概ね達成されたと考える。

(英文)

Preparations to set up the foundations of a cohort study were made in 2015 with a baseline study initiated in 2016 of residents aged 65 years and older living in Yahaba Town, Iwate Prefecture.

Of the 41 administrative districts in Yahaba Town, 1812 residents living in 13 administrative districts with high aging rates were selected following discussions with the Yahaba Town Office and the Liaison Council for the Community Chairman of Yahaba Town and information on the study (medical examination) was mailed out. As a result, a total of 575 residents (31%) participated in this study. The study was split into two phases. Phase 1 took place between October 3, 2016 and December 12, 2016 and a number of tests were conducted including anthropometric measurement, blood and urinary tests, electrocardiogram, and preliminary cognitive functioning tests. Phase 2, carried out between January 10, 2017 and March 10, 2017, included the following tests: head MRI tests, questionnaire survey, gait and grip strength tests, follow-up and cognitive functioning tests. Biological samples (blood and urine) were kept under required temperatures and sent to the secretariat office in Kyushu University. The venue and relevant staff (nurses and administrative staff) to implement the medical examination were secured.

The results of the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Geriatric Depression Scale (GDS) conducted as preliminary tests in Phase 1 showed that 318 subjects (55%) and 74 subjects (13%) had positive MMSE and GDS scores, respectively. These subjects became candidates for the follow-up study. After obtaining a safety clearance to undergo testing, a brain MRI was performed on 552 subjects (96%). All collected data from the study were entered

and managed in a database, ensuring the accuracy of the data. On March 28, 2017, a briefing session (The Medical Examination Project Briefing) was conducted and a summary of the collected data was presented to 102 subjects of the medical examination and people involved in the project.

This fiscal year we were able to secure participants and establish a necessary system to implement the study, aiding our plans to conduct another baseline study at our facility next fiscal year. All items on the research and development list were largely fulfilled.

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 件）
 該当なし

- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
 該当なし

- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
 該当なし

- (4) 特許出願
 該当なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 認知症研究開発事業
(英語) Research and Development Grants for Dementia
- 研究開発課題名： (日本語) 健康長寿社会の実現を目指した大規模認知症コホート研究
(英語) Large-scale dementia cohort study for realizing healthy aging society
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人九州大学 大学院医学研究院 教授 二宮利治
所属 役職 氏名： (英語) Toshiharu Ninomiya, Professor, Department of Epidemiology and Public Health,
Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
- 実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日
- 分担研究 (日本語) 石川県中島町における認知症コホート研究、既存コホートデータの統合
開発課題名： (英語) The dementia cohort study in Nakajima-town, Ishikawa; Integration of existing cohort
data
- 研究開発分担者 (日本語) 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 教授 山田正仁
所属 役職 氏名： (英語) Masahito Yamada, Professor, Kanazawa University Graduate School of Medical
Sciences

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：二宮利治(国立大学法人九州大学 衛生・公衆衛生学講座 教授) 総括研究報告を参照。

(和文)

わが国は高齢化とともに急増する認知症が大きな医療・社会問題となっている。わが国では2012年に認知症462万人（高齢者の約15%）、軽度認知障害400万人（約13%）と推計されており（厚生労働省研究班による）、金沢大学神経内科が実施した地域在住高齢者（石川県七尾市中島町）の全数調査による実測値（高齢者約2000名における認知症13.3%、軽度認知障害15.5%）とほぼ一致している。金沢大学神経内科では石川県七尾市中島町で認知症早期発見・予防を目的とする認知症地域研究（なかじまプロジェクト）を2006年より10年以上に渡り継続中である（Noguchi-Shinohara, Yamada, et al. *J Alzheimer's Dis* 2013 他）。その中で悉皆調査を行い（調査率 $\geq 90\%$ ）、認知機能健常者の前向き縦断研究により認知症・軽度認知障害の発症あるいは認知機能低下の危険因子及び防御因子に関する研究を行ってきた（Noguchi-Shinohara, Yamada, et al. *PLoS One* 2014）。

石川県中島町における認知症コホート研究では、全国8地域で統一した調査票、認知症の診断方法を用いて地域住民を対象に認知症のスクリーニング調査を行い、さらに追跡調査を実施する。

平成28年度は七尾市健康福祉部に本研究の目的、方法を説明し、七尾市のご協力のもと、住民説明会（平成28年5月と8月の2回実施）を経て平成28年9月より中島町内の公民館及び健康福祉センターにて認知症のスクリーニング調査（脳健診）を実施した。中島町内の一部地域にて公民館や健康福祉センターでの脳健診を希望されない方を対象に訪問形式での調査も実施した。また、1.5テスラのMRI搭載車を中島町内の公民館及び健康福祉センターへ配置し、頭部単純MRI検査を実施した。

平成28年4月1日時点で中島町に住民登録のある65歳以上の方は2141名であった。平成28年度は551名（26%）について本研究への同意を取得し、認知機能検査（Mini-Mental State Examination）を502名、うつ調査（Geriatric Depression Scale）を494名に行った。また、258名が頭部単純MRI検査を受診した。さらに石川県中島町にて平成29年3月に市民公開講座を開催し、およそ100名の来場があった。

(英文)

Summary of findings

The prevalence of dementia is increasing as the population ages, and it has become a serious medical and social problem. In Japan, older people with dementia were estimated to be 4.22 million (about 15% of older people) in the year 2012, and people with mild cognitive impairment (MCI) were to be 4.00 million people (about 13%) (Research Group of the Ministry of Health, Labor and Welfare). These prevalence were almost consistent with our research results (Dementia 13.3%, MCI 15.5%): Population-based cohort study have investigated the correlation between lifestyle and the prevalence of dementia since 2006 (participation rate $\geq 90\%$) in Nakajima-town, Nanao-city,

Ishikawa, Japan (Noguchi-Shinohara, Yamada, et al. *J Alzheimer's Dis* 2013; Noguchi-Shinohara, Yamada, et al. *PloS One* 2014).

In the dementia cohort study in Nakajima-town, Ishikawa, we have conducted a screening survey, using unified questionnaire at 8 cohorts, for older people living in Nakajima. In addition, we have conducted a follow-up study.

In Apr 2016 to Mar 2017, we explained to Nanao-city for the research purposes and methods. We also held explanatory meetings for residents in Nakajima two times (May 2016 and Aug 2016). We have started the screening survey (brain check-up) in Sep 2016 in public hall and health and welfare center in Nakajima. We have also started the in-home survey for residents who did not receive a screening survey in public hall or health and welfare center. The 1.5 tesla MRI loading vehicle have been placed at a public hall or health and welfare center, and we have started the head MRI examination for residents in Nakajima.

The number of older residents aged ≥ 65 years in Nakajima was 2,141, we have got written consent from 551 people (26%). Within the 551 people, 502 people have received neuropsychological test (Mini-Mental State Examination) and 494 people have received depression assessment test (Geriatric Depression Scale). 258 people have underwent head MRI examination. In addition, a citizen public lecture was held in Nakajima, Ishikawa Prefecture in Mar 2017, and there were about 100 visitors.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 7 件）

1. Kovacs GG, Ferrer I, Grinberg LT, Alafuzoff I, Attems J, Budka H, Cairns NJ, Crary JF, Duyckaerts C, Ghetti B, Halliday GM, Ironside JW, Love S, Mackenzie IR, Munoz DG, Murray ME, Nelson PT, Takahashi H, Trojanowski JQ, Ansorge O, Arzberger T, Baborie A, Beach TG, Bieniek KF, Bigio EH, Bodi I, Dugger BN, Feany M, Gelpi E, Gentleman SM, Giaccone G, Hatanpaa KJ, Heale R, Hof PR, Hofer M, Hortobágyi T, Jellinger K, Jicha GA, Ince P, Kofler J, Kövari E, Kril JJ, Mann DM, Matej R, McKee AC, McLean C, Milenkovic I, Montine TJ, Murayama S, Lee EB, Rahimi J, Rodriguez RD, Rozemüller A, Schneider JA, Schultz C, Seeley W, Seilhean D, Smith C, Tagliavini F, Takao M, Thal DR, Toledo JB, Tolnay M, Troncoso JC, Vinters HV, Weis S, Wharton SB, White III CL, Wisniewski T, Woulfe JM, Yamada M, Dickson DW. Aging-related tau astrogliopathy (ARTAG): harmonized evaluation strategy. *Acta Neuropathol* 2016, 131:87-102
2. McKeith I, Boeve B, Dickson D, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, Aarsland D, Galvin J, Attems J, Ballard C, Bayston A, Beach T, Blanc F, Bohnen N, Bonanni L, Bras J, Brundin P, Burn D, Chen-Plotkin A, Duda J, El-Agnaf O, Feldman H, Ferman T, Ffytche D, Fujishiro H, Galasko D, Graff-Radford N, Goldman J, Gomperts S, Honing L, Iranzo A, Kantarci K, Kaufer D, Kukull W, Lee V, Leverenz J, Lippa C, Lewis S, Lunde A, Masellis M, Masliah E,

- McLean P, Mollenhauer B, Montine T, Moreno E, Mori E, Murray M, O'Brien J, Orimo S, MD; Postuma R, Ramaswamy S, Ross O, Salmon D, Singleton A, Taylor A, Thomas A, Tiraboschi P, Toledo J, Trojanowski J, Tsuang D, Walker Z, Yamada M, Kosaka K. Recommendations for the diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Fourth report of the DLB consortium. *Neurology* (In Press)
3. Minikel EV, Vallabh SM, Lek M, Estrada K, Samocha KE, Sathirapongsasuti JF, McLean CY, Tung JY, Yu LPC, Gambetti P, Blevins J, Zhang S, Cohen Y, Chen W, Yamada M, Hamaguchi T, Sanjo N, Mizusawa H, Nakamura Y, Kitamoto T, Collins SJ, Boyd A, Will RG, Knight R, Ponto C, Zerr I, Kraus TFJ, Eigenbrod S, Giese A, Calero M, de Pedro-Cuesta J, Haik S, Laplanche JL, Bouaziz-Amar E, Brandel JP, Capellari S, Parchi P, Poggi A, Ladogana A, O'Donnell-Luria AH, Karczewski KJ, Marshall JL, Boehnke M, Laakso M, Mohlke KL, Kähler A, Chambert K, McCarroll S, Sullivan PF, Hultman CM, Purcell SM, Sklar P, van der Lee SJ, Rozemuller A, Jansen C, Hofman A, Kraaij R, van Rooij JGJ, Ikram MA, Uitterlinden AG, van Duijn CM, Exome Aggregation Consortium (ExAC), Daly MJ, MacArthur DG. Quantifying penetrance in a dominant disease gene using large population control cohorts. *Sci Transl Med* 2016, 8:322ra9
 4. Nakamura K, Mori F, Tanji K, Miki Y, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Yamada M, Wakabayashi K. α -Synuclein pathology in the cranial and spinal nerves in Lewy body disease. *Neuropathology* 2016, 36:262-269
 5. Noguchi-Shinohara M, Komatsu J, Samuraki M, Matsunari I, Ikeda T, Sakai K, Hamaguchi T, Ono K, Nakamura H, Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy-related microbleeds and CSF biomarkers in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2017, 55: 905-913
 6. Umeda T, Ono K, Klein WL, Yamada M, Mori H, Tomiyama T. Rifampicin is a candidate preventive medicine against amyloid β and tau oligomers. *Brain* 2016, 139:1568-1586
 7. Watanabe-Nakayama T*, Ono K*, Itami M, Takahashi R, Teplow DB, Yamada M. High-speed atomic force microscopy reveals structural dynamics of amyloid β_{1-42} aggregates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016, 113:5835-5840 ** *equally contributed
 **Press release from Kanazawa University (<https://www.kanazawa-u.ac.jp/wp-content/uploads/2016/05/160510.pdf>)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Natural phenolic compounds as therapeutic and preventive agents for Alzheimer's disease. (口演) Yamada M. Seminar in Neurosciences, UCSD, San Diego, April 4, 2016 (国外)
2. Possible iatrogenic transmission of cerebral amyloid antipathy and subpial A β deposition via cadaveric dura mater grafting. (口演) Yamada M, Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H. 5th International CAA Conference, Boston, September 8-10, 2016 (国外)

3. 医療行為によって脳betaアミロイドーシスが伝播する可能性について。(口演) 濱口 毅、山田正仁。第57回日本神経学会学術大会、神戸、2016.5.18-21 (国内)
4. ヒトにおけるアミロイドーシスの伝播。(口演) 濱口 毅、山田正仁：第4回日本アミロイドーシス研究会学術集会、東京、2016.8.19 (国内)
5. タンパク質凝集を標的とした認知症治療・予防法の開発。(口演) 山田正仁：第4回ニューロカンファレンス和歌山、和歌山、2016.1.9 (国内)
6. 非アルツハイマー型変性認知症の診断と治療。(口演) 山田正仁：認知症カンファレンス、東京、2016.2.5 (国内)
7. 地域における認知症の課題とアルツハイマー病の診断・予防・治療の新展開。(口演) 山田正仁：ADシンポジウム 2016 in Toyama、富山、2016.2.26 (国内)
8. 地域コホート研究に基づく認知症の治療・予防法の開発とレビー小体型認知症の診断・治療の新展開。(口演) 山田正仁：第24回長野認知症研究会(日医生涯教育講座)、長野、2016.2.27 (国内)
9. 石川県七尾市における認知症早期発見・予防プロジェクト。(口演) 山田正仁、篠原もえ子、岩佐和夫：なかじまプロジェクト：第57回日本神経学会学術大会、神戸、2016.5.18-21 (国内)
10. アルツハイマー病類似の非アルツハイマー型認知症。(口演) 山田正仁：第57回日本神経学会学術大会、神戸、2016.5.18-21 (国内)
11. 食品関連因子による認知症予防・治療法の開発。(口演) 山田正仁、篠原もえ子、小野賢二郎、濱口 毅：第58回日本老年医学会学術集会、金沢、2016.6.8-10 (国内)
12. アルツハイマー病と誤りやすい非アルツハイマー型変性認知症。(口演) 山田正仁：第31回日本老年精神医学会、金沢、2016.6.23-24 (国内)
13. アルツハイマー型変性認知症：レビー小体型認知症と神経原線維変化型老年期認知症を中心に。(口演) 山田正仁：第29回21世紀カンファレンス 認知症画像診断の最前線、福岡、2016.10.1 (国内)
14. 認知症診療における画像診断の役割ー最近の知見ー。(口演) 山田正仁：第34回日本神経治療学会総会、米子、2016.11.3-5 (国内)
15. DLBの画像所見についてー特にMIBG心筋シンチ。(口演) 山田正仁：第10回レビー小体型認知症研究会、横浜、2016.11.5 (国内)
16. 石川県七尾市中島町における認知症疫学研究と予防法開発。(口演) 山田正仁：第32回日本未病システム学会学術総会、横浜、2016.11.5-6 (国内)
17. プリオン病とアルツハイマー病：病因タンパク質の凝集と伝播。(口演) 山田正仁：第2回 Nagoya Neurology Forum、名古屋、2016.11.8 (国内)
18. 認知症地域コホート研究を起点とする予防・治療法の開発。(口演) 山田正仁：第9回宮城認知症地域医療研究会、大崎、2016.11.25 (国内)
19. アルツハイマー病 Update：非アルツハイマー型認知症との鑑別と治療・予防法の開発。(口演) 山田正仁：第21回中部老年期認知症研究会、名古屋、2016.11.26 (国内)
20. PART：加齢に伴う少量の神経原性変化～神経原線維変化型老年期認知症を含む病理用語。(口演) 山田正仁：第35回日本認知症学会学術集会、東京、2016.12.1-3 (国内)

21. 軽度認知障害の背景疾患と進行。(口演) 山田正仁: 第35回日本認知症学会学術集会、東京、2016.12.1-3 (国内)
22. 主観的認知機能障害と身体的健康状態の関連。(ポスター) 阿部智絵美、篠原もえ子、堂本千晶、池田芳久、岩佐和夫、駒井清暢、山田正仁: 第35回日本認知症学会学術集会、東京、2016.12.1-3 (国内)
23. Exogenous amyloid proteins function as seeds in amyloid β -protein aggregation. (ポスター) 小野賢二郎、高橋良一、池田篤平、水口峰之、濱口 毅、山田正仁: 第57回日本神経学会学術大会、神戸、2016.5.18-21 (国内)
24. 外因性アミロイド蛋白のアミロイド β 蛋白凝集へのクロス・シーディング効果。(ポスター) 小野賢二郎、高橋良一、池田篤平、水口峰之、濱口 毅、山田正仁: 第4回日本アミロイドーシス研究会学術集会、東京、2016.8.19 (国内)
25. 高速原子力間顕微鏡を用いたA β 42凝集過程の観察。(ポスター) 小野賢二郎、中山隆宏、伊丹将大、高橋良一、David Teplow、山田正仁: 第35回日本認知症学会学術集会、東京、2016.12.1-3 (国内)
26. ポリフェノールのアルツハイマー病遅延効果。(ポスター) 小林彰子、濱口 毅、篠原もえ子、山田正仁: 日本ポリフェノール学会平成28年度総会、さいたま、2016.8.4-5 (国内)
27. アルツハイマー病における脳アミロイドアンギオパチー関連微小出血と脳糖代謝・灰白質容量との関係。(ポスター) 佐村木美晴、松成一朗、吉田光宏、島 啓介、篠原もえ子、濱口毅、小野賢二郎、山田正仁: アルツハイマー病における脳アミロイドアンギオパチー関連微小出血と脳糖代謝・灰白質容量との関係。第7回日本脳血管・認知症学会学術大会 (VAS-COG Japan 2016)、金沢、2016.8.6 (国内)
28. アルツハイマー病における脳アミロイドアンギオパチー関連微小出血と脳糖代謝・灰白質容量との関係。(ポスター) 佐村木美晴、松成一朗、吉田光宏、島 啓介、篠原もえ子、濱口毅、小野賢二郎、山田正仁: 第4回日本アミロイドーシス研究会学術集会、東京、2016.8.19 (国内)
29. アルツハイマー病におけるCAA関連微小出血と脳脊髄液バイオマーカーとの関連。(ポスター) 篠原もえ子、小松潤史、佐村木美晴、松成一朗、池田篤平、坂井健二、濱口 毅、小野賢二郎、山田正仁: 第57回日本神経学会学術大会、神戸、2016.5.18-21 (国内)
30. アルツハイマー病における微小出血と脳脊髄液バイオマーカーとの関連。(ポスター) 篠原もえ子、小松潤史、佐村木美晴、松成一朗、池田篤平、坂井健二、濱口 毅、小野賢二郎、山田正仁: 第7回日本脳血管・認知症学会学術大会 (VAS-COG Japan 2016)、金沢、2016.8.6 (国内)
31. アルツハイマー病における脳アミロイドアンギオパチー関連微小出血と脳脊髄液バイオマーカーとの関連。(ポスター) 篠原もえ子、小松潤史、佐村木美晴、松成一朗、池田篤平、坂井健二、濱口 毅、小野賢二郎、山田正仁: 第4回日本アミロイドーシス研究会学術集会、東京、2016.8.19 (国内)
32. アルツハイマー病におけるアミロイドアンギオパチー関連微小出血とCSFマーカーの関連。(ポスター) 篠原もえ子、小松潤史、佐村木美晴、松成一朗、池田篤平、坂井健二、濱口 毅、小野賢二郎、山田正仁: 第35回日本認知症学会学術集会、東京、2016.12.1-3 (国内)

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 食事と認知症、山田正仁、金沢大学医薬保健研究域医学系 脳老化・神経病態学（神経内科学）（主催）七尾市（共催）：なかじまプロジェクト市民公開講座、七尾、2017.3.20（国内）
2. 認知症をちゃんと理解していますか？山田正仁、第81回日本循環器学会学術集会 市民公開講座、金沢、2017.3.20（国内）

(4) 特許出願

該当なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 認知症研究開発事業
(英語) Research and Development Grants for Dementia

研究開発課題名： (日本語) 健康長寿社会の実現を目指した大規模認知症コホート研究
(英語) Large-scale dementia cohort study for realizing healthy aging society

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人九州大学 大学院医学研究院 教授 二宮利治
所属 役職 氏名： (英語) Toshiharu Ninomiya, Professor, Graduate School of Medical Sciences,
Kyushu University

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月 31日

分担研究 (日本語) 東京都荒川区における認知症コホート研究
開発課題名： (英語) Tokyo Metropolitan Arakawa Prospective Cohort Study of Happiness, Aging and
Dementia.

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学医学部 精神・神経科学教室 教授 三村 将
所属 役職 氏名： (英語) Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine,
Professor, Masaru Mimura

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：二宮利治(国立大学法人九州大学 衛生・公衆衛生学講座 教授) 総括研究報告を参照。

(和文)

平成 28 年度は、東京都荒川区に在住する平成 28 年 10 月 3 日現在 65 歳以上 85 歳未満の地域住民 42,990 人から無作為抽出を行い、約 2,000 名に質問票を送付し、調査に同意した住民を対象として、慶應大学病院および首都大学東京荒川キャンパスにおいて、平成 29 年 1 月 8 日～9 日および 2 月 27 日～3 月 3 日の 7 日間で、計 361 名の検診調査を行った。このうち、認知機能検査の一次検査で陽性であったものは 193 名（53%）、うつ病検査の一次検査で陽性であったものは 74 名（13%）で、これらに対して二次検査（診断面接）を行った。また検診調査対象者のうち、342 名の頭部 MRI 検査を行った。

(英文)

First, approximately 2,000 potential participants were randomly sampled from 42,990 people aged 65-85 as of October 3, 2016, living in Arakawa ward, Tokyo. Then, a survey was mailed with an informed consent form of the present study. 361 participants who provided informed consent visited either Keio University Hospital or Tokyo Metropolitan University's Arakawa Campus for medical screening with a physical examination on any day during January 8 to 9 or February 27 to March 3, 2016. Of 361, 193 (53%) were evaluated as “positive (showing cognitive decline)” in neuropsychological tests, and 74 (13%) were “positive” in depression screening. As secondary screening, diagnostic interview was conducted to all the “positive” participants. Also, magnetic resonance imaging (MRI) of the head was performed to 342 of the total participants.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

該当なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

該当なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 認知症研究開発事業
(英語) Research and Development Grants for Dementia

研究開発課題名： (日本語) 健康長寿社会の実現を目指した大規模認知症コホート研究
(英語) Large-scale dementia cohort study for realizing healthy aging society

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人九州大学 大学院医学研究院 教授 二宮利治
所属 役職 氏名： (英語) Toshiharu Ninomiya, Professor, Graduate School of Medical Sciences,
Kyushu University

実施期間： 平成 28年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語) 愛媛県中山町における認知症コホート研究
開発課題名： (英語) The dementia cohort study in Nakayama Town, Ehime
研究開発分担者 (日本語) 森 崇明
所属 役職 氏名： (英語) Takaaki Mori, Assistant Professor & Lecture, Department of
Neuropsychiatry, Neuroscience, Ehime University Graduate School of
medicine

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：二宮利治(国立大学法人九州大学 衛生・公衆衛生学講座 教授) 総括研究報告を参照。

(和文)

本研究では、愛媛県伊予市中山町においてコホート研究のベースライン調査を開始した。十分な日程調整や各機関との調整などの準備を行った後、平成 29 年 1 月から 3 月まで一次調査を施行した。問診、認知機能検査、血液生化学的検査、頭部 MRI、運動機能検査、栄養調査などの一次調査を、最終目標 1500 人のうち 751 人の調査を行うことができた。また、当教室が過去に行った認知症の悉皆調査である第 1 回から第 4 回までの「中山町調査」の結果と本研究のデータをリンクさせた。

(英文)

In this study, we started a baseline survey in Nakayama Town, Iyo City, Ehime Prefecture. We sufficiently prepared this study, such as schedule adjustment and collaboration with administrative organizations, and we performed the primary survey from January to March 2017. We were able to investigate 751 out of 1,500 final goals, such as interview, cognitive function tests, blood biochemical examinations, head MRI, exercise function tests, and nutrition survey. In addition, we linked the data of this survey with the results of the past "Nakayama study" from the first to the fourth times, which are exhaustive surveys of dementia.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 2 件、国際誌 3 件）

1. Yoshida T, Mori T, Shimizu H, Yoshino Y, Sonobe N, Matsumoto T, Kikuchi K, Miyagawa M, Iga J, Mochizuki T, Ueno SI. Neural basis of visual perception and reasoning ability in Alzheimer's disease: correlation between Raven's Colored Progressive Matrices test and 123 I-IMP SPECT imaging results. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017, 32, 407-413.
2. Yamazaki K, Yoshino Y, Mori T, Okita M, Yoshida T, Mori Y, Ozaki Y, Sao T, Iga J, Ueno S. Association Study and Meta-Analysis of Polymorphisms, Methylation Profiles, and Peripheral mRNA Expression of the Serotonin Transporter Gene in Patients with Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2016, 41, 334-47.
3. Funahashi Y, Yoshino Y, Yamazaki K, Mori Y, Mori T, Ozaki Y, Sao T, Ochi S, Iga JI, Ueno SI. DNA methylation changes at SNCA intron 1 in patients with dementia with Lewy bodies. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017, 71, 28-35.
4. 清水 秀明, 森 崇明, 上野 修一. 認知機能低下に対する薬物療法 アルツハイマー型認知症・レビー小体型認知症を中心に. *臨床精神薬理* 2016, 19, 1267-1275.
5. 小森 憲治郎, 豊田 泰孝, 森 崇明, 谷向 知. 前頭側頭葉変性症と紛らわしい病態 意味性認知症と見誤り易い症候について. *高次脳機能研究*. 2016, 36, 350-360.

6. Shinagawa S, Shigenobu K, Tagai K, Fukuhara R, Kamimura N, Mori T, Yoshiyama K, Kazui H, Nakayama K, Ikeda M. Violation of Laws in Frontotemporal Dementia: A Multicenter Study in Japan. J Alzheimers Dis. 2017, Epub ahead of print.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 愛媛県中山町における認知症コホート研究, 口頭, 森崇明, 第 57 回日本神経学会学術大会, 2016/5/19, 国内.
2. Association study and meta-analysis of polymorphisms, methylation profiles, and peripheral mRNA expression of the serotonin transporter gene in patients with Alzheimer disease, K Yamazaki, Y Yoshino, T Mori, M Okita, T Yoshida, Y Mori, Y Ozaki, T Sao, J Iga, S Ueno, 30th CINP world congress. 2016/7/3-5, 国外.
3. 前頭側頭葉変性症患者の触法・違反行為に関する多施設後方視敵検討, 品川俊一郎, 繁信和恵, 互健二, 福原竜治, 上村直人, 森崇明, 吉山顕次, 数井裕光, 中山和彦, 池田学, 第 35 回日本認知症学会学術集会, ポスター, 2016/12/01, 国内.
4. アルツハイマー病におけるセロトニントランスポーター遺伝子の機能性多型、末梢血白血球での DNA メチル化率および mRNA 量を用いた解析研究, 山崎 聖広, 吉野 祐太, 森 崇明, 沖田 光雄, 吉田 卓, 森 蓉子, 尾崎 優樹, 佐尾 知子, 伊賀 淳一, 上野 修一, 日本神経精神薬理学会年会, 口頭, 2016/07/02, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 認知症の診断と治療, 森崇明, 愛媛県野村地区認知症講演会, 2016/8/29, 国内.
2. 認知症の精神症状・行動障害について, 森崇明, 第 11 回県医師会公開講座 2016/10/30, 国内.

(4) 特許出願

該当なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 認知症研究開発事業
(英語) Research and Development Grants for Dementia
- 研究開発課題名： (日本語) 健康長寿社会の実現を目指した大規模認知症コホート研究
(英語) Large-scale dementia cohort study for realizing healthy aging society
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人九州大学 大学院医学研究院 教授 二宮利治
所属 役職 氏名： (英語) Toshiharu Ninomiya, Professor, Graduate School of Medical Sciences,
Kyushu University
- 実施期間： 平成 28年 5月 2日 ～ 平成 29年 3月 31日
- 分担研究 (日本語) 島根県海士町における認知症コホート研究、既存コホートデータの統合
開発課題名： (英語) The dementia cohort study in Ama-Town, Shimane
- 研究開発分担者 (日本語) 独立行政法人国立病院機構松江医療センター 院長 中島 健二
所属 役職 氏名： (英語) Kenji Nakashima, M.D., Director, Matsue Medical Center

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：二宮利治(国立大学法人九州大学 衛生・公衆衛生学講座 教授) 総括研究報告を参照。

(和文)

島根県海士町における 60 歳以上の地域住民約 1,100 人（うち 65 歳以上住民：約 900 人）について、認知症発症に関わる危険因子を抽出するため、前向きコホート研究を開始した。

平成 28 年度は、研究参加率を高めることを目的として、海士町と連携して住民説明会、公民館へのポスター展示、チラシ配布およびローカルテレビ（海士テレビ）による宣伝などの複数の手段を用いて、町民への本研究に関する周知を行い、働きかけた。

書面によるインフォームドコンセントを取得し、健康調査票の記入および認知症とうつ病のスクリーニング調査（MMSE と GDS-15）を開始した。278 例のスクリーン調査を終え、平成 28 年度目標達成率は 138%となった。スクリーニングを終えた 278 例の内二次検査の対象となった人数は、認知症とうつ病でそれぞれ 149 例と 37 例であり、陽性率は 54%と 13%であった。

(英文)

In order to clarify the risk factors of dementia, we started the prospective cohort study in Ama-Town. Participants included about 1,100 subjects, aged 60 years or older, residing in the town. In order to increase the participating rate in this study, we gave lectures on this study, showed bill, etc. Standardized neurological examinations including the abbreviated (10-item) version of the motor portion of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (mUPDRS), a Mini-Mental State Examination (MMSE), and a Geriatric Depression Scale 15 (GDS-15), were performed for 278 participants in 2016. In 278 subjects, 149 for dementia (54%) and 37 for depression (13%) were selected for advanced studies.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 件）

1. Yamakawa MY, Uchino K, Watanabe Y, Adachi T, Nakanishi M, Ichino H, Hongo K, Mizobata T, Kobayashi S, Nakashima K, Kawata Y. Anthocyanin suppresses the toxicity of A β deposits through diversion of molecular forms in in vitro and in vivo models of Alzheimer's disease. *Nutr Neurosci*. 2016, 19, 32-42.
2. Ida M, Ando M, Adachi M, Tanaka A, Machida K, Hongo K, Mizobata T, Yamakawa MY, Watanabe Y, Nakashima K, Kawata Y. Structural basis of Cu, Zn-superoxide dismutase amyloid fibril formation involves interaction of multiple peptide core regions. *J Biochem*. 2016, 159, 245-60.

3. Adachi T, Yasui K, Takahashi T, Fujihara K, Watanabe Y, Nakashima K. Anti-myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies in a Patient with Recurrent Optic Neuritis Involving the Cerebral White Matter and Brainstem. Intern Med. 2016, 55, 1351-4.
4. Watanabe Y, Beeldman E, Raaphorst J, Izumi Y, Yoshino H, Masuda M, Atsuta N, Ito S, Adachi T, Adachi Y, Yokota O, Oda M, Hanashima R, Ogino M, Ichikawa H, Hasegawa K, Kimura H, Shimizu T, Aiba I, Yabe H, Kanba M, Kusumi K, Aoki T, Hiroe Y, Watanabe H, Nishiyama K, Nomoto M, Sobue G, Nakashima K; ALS-FTD-Q-J Research Group. Japanese version of the ALS-FTD-Questionnaire (ALS-FTD-Q-J). J Neurol Sci. 2016, 367, 51-5.
5. Tanaka K, Nakayasu H, Yutaka Suto Y, Takahashi S, Konishi Y, Nishimura H, Ueno R, Kusunoki S, Nakashima K. Acute Motor-dominant Polyneuropathy as Guillain-Barré Syndrome and Multiple Mononeuropathies in a Patient with Sjögren's Syndrome. Intern Med, 2016, 55, 2717-22.
6. Nakashita S, Wada-Isoe K, Uemura Y, Tanaka K, Yamamoto M, Yamawaki M, Nakashima K. Clinical assessment and prevalence of parkinsonism in Japanese elderly people. Acta Neurol Scand. 2016, 133, 373-9.
7. Takigawa H, Kitayama M, Wada-Isoe K, Kowa H, Nakashima K. Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago: change throughout a decade. Brain Behav. 2016, 6, e00557.
8. Takigawa H, Kowa H, Nakashima K. No associations between five polymorphisms in COMT gene and migraine. Acta Neurol Scand. 2017, 135, 225-30.
9. Anang JB, Nomura T, Romenets SR, Nakashima K, Gagnon JF, Postuma RB. Dementia Predictors in Parkinson Disease: A Validation Study. J Parkinsons Dis. 2017, 7, 159-62.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Disproportionately Enlarged Subarachnoid-space Hydrocephalus (DESH) を認めた高齢者の臨床経過の検討. ポスター発表 和田健二, 中下聡子, 岸真文, 山本幹枝, 田尻祐喜, 中島健二, 第 35 回日本認知症学会学術集会 2016/12/1, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 島根県海士町における認知症研究 口頭. 和田健二, 中島健二. 第 23 回日本未病システム学会学術総会シンポジウム, 2016/11/6, 国内.

(4) 特許出願

該当なし