

厚生労働科学研究（認知症対策総合研究事業）
アルツハイマー病の危険因子の解明と予防に関する大規模ゲノム疫学研究
分担研究報告

アルツハイマー病の遺伝的危険因子の解明に関する研究

分担研究者 中別府 雄作
(九州大学生体防御医学研究所・教授)

研究要旨 剖検脳 83 例から調製した前頭葉 38 例、側頭葉 35 例、海馬 26 例、後頭葉 14 例の高品質の RNA を用いてマイクロアレイ解析を行った、3 x Tg-AD のホモ接合マウスを樹立し、TFAM-Tg マウスを導入した。

A. 研究目的

アルツハイマー病 (AD) をはじめとする認知症の発症・進展に関連する遺伝子群をマイクロアレイ解析により同定することを目的とする。

B. 研究方法

(1)久山町の剖検脳から RNA を抽出し、その品質を定量化し、マイクロアレイ解析の可否を判定する。(2)高品質 RNA を用いてマイクロアレイ解析を行い、AD 脳特異的に発現変化する遺伝子を同定する。(3)AD 病モデル動物 (3 x Tg-AD ホモ接合マウス)を樹立する。(4)ミトコンドリア転写因子 TFAM-Tg マウスを導入する。

(倫理面への配慮)

九州大学ヒトゲノム遺伝子解析倫理審査専門委員会に承認された研究計画 (承認番号: 第 319-00 号) に従っている。

C. 研究結果

新鮮脳凍結検体 83 例について RNA の抽出を行った。その結果、RIN6.9 以上の quality の良い RNA が前頭葉から 38 例、側頭葉から 35 例、海馬から 26 例抽出できた。一方、後頭葉では RNA の quality は悪く、14 例のみ利用可能であった。マイクロアレイ解析の結果、Fold change の多い遺伝子は海馬に多かったため、まず海馬の RNA を用いて解析した。解析感度を上げるために病歴や病理所見をもとにより他の病態の合併がすくない AD 患者、非 AD 患者を各 4 名選別して比較した。AD による脳組織における cell population change (x 1.5) と病的な影響をもたらす遺伝子発現の fold change (x1.5) を考慮して、有意な遺伝子発現レベルの fold change のカットオフ値を ± 2.25 と規定した。現在の解析結果からは、AD 患者海馬においてこのカットオフ値以上の fold

change を認めた遺伝子は、発現レベルが上昇した遺伝子が 10 個、低下した遺伝子 27 個であった。この中には、これまでに AD 患者において同様の発現変化が報告されている遺伝子がそれぞれ 5 個と 1 個含まれていた。

AD 病モデル (3xTg-AD) マウスのホモ接合体マウスを樹立した。アルツハイマー病モデル (3xTg-AD) マウス交配する目的で TFAM-Tg マウスを導入した。

E. 結論

アルツハイマー病 (AD) の発症・進展に関連する遺伝子群をマイクロアレイ解析により同定することが可能となった。

F. 研究発表

- 論文発表
- Nakabeppu Y, et al., Programmed cell death triggered by nucleotide pool damage and its prevention by MutT homolog-1 (MTH1) with oxidized purine nucleoside triphosphatase. *Mutat Res* 703: 51-58, 2010.
- Iyama T, et al., NUDT16 is a (deoxy)inosine diphosphatase, and its deficiency induces accumulation of single-strand breaks in nuclear DNA and growth arrest. *Nucleic Acids Res* 38:4834-4848, 2010
- Abolhassani N, et al., NUDT16 and ITPA play a dual protective role in maintaining chromosome stability and cell growth by eliminating dIDP/IDP and dITP/ITP from nucleotide pools in mammals. *Nucleic Acids Res* 38:2891-903,

2010.

2. 学会発表

1. Nakabeppu Y, Molecular mechanisms for oxidative DNA damage-induced neurodegeneration, The 7th ASMRM and The 10th J-mit), 2010.12.15, Fukuoka Japan.
2. 中別府雄作, 活性酸素による核酸の損傷と神経変性の機序, 第3回 Kyushu CVD Conference, 2010.11.20, 福岡
3. Sheng Z, Oka S, Nakabeppu Y, Base

excision repair-mediated programmed cell death and neurodegeneration, 3rd International Genome Dynamics in Neurosciences Conference “DNA Repair and Neurological disease”, 2010.07.19, Brighton, UK.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

厚生労働科学研究（認知症対策総合研究事業）
アルツハイマー病の危険因子の解明と予防に関する大規模ゲノム疫学研究
分担研究報告

アルツハイマー病発症におけるミトコンドリアゲノムと
ミトコンドリア機能の関連についての探索

分担研究者 康 東天
(九州大学大学院医学研究院臨床検査医学分野・教授)

研究要旨 p32 のノックアウトマウスは胎生 9.5 日で著明な成長遅延を示し、10.5 日では細胞増殖はほとんど観察されなかった。p32 ノックアウトマウスより樹立した MEF 細胞の解析から、p32 はミトコンドリア内でのミトコンドリア DNA でコードされる蛋白質翻訳に必須であることを見出し、“ミトコンドリア内での蛋白質翻訳に特異的な RNA シャペロン” という、今までに報告の無い新しい機能を持つ蛋白質である可能性が示唆された。p32 ノックアウトマウスが加齢に伴う脳神経機能維持におけるミトコンドリアでのエネルギー代謝の重要性を明らかにするための新しいマウスモデルになる可能性を示している。

A. 研究目的

アルツハイマー病の発症と進展においてミトコンドリア機能異常が関与している可能性が報告されているが、その分子レベルでのメカニズムはほとんど解明されていない。本研究ではアルツハイマー病の発症と進展におけるミトコンドリア機能異常の関与の可能性を分子レベルで明らかにするために異なった角度からのアプローチを取る計画である。第 1 は一次的にミトコンドリアゲノム (mtDNA) に異常があり、その結果としてのミトコンドリア機能異常からアルツハイマー病の発症に至る可能性についての解析であり、アルツハイマー病患者と対照群で mtDNA 配列を直接比較する。第 2 はモデルマウスの作製であり、ミトコンドリア機能保護能力が増強されたマウスならびにミトコンドリア機能低下マウスの解析を行う。第 3 はミトコンドリアゲノムそのものには異常がないが、ミトコンドリアの品質管理機構に異常があり、結果として機能異常ミトコンド

リアの蓄積がアルツハイマー病の発症に至る可能性についての解析である。ミトコンドリアの品質管理機構としてミトコンドリアのオートファジー (ミトファジー) に注目し、ミトファジーに関与する遺伝子の網羅的解析を行う。

B. 研究方法

(1) ミトコンドリアゲノム解析

アルツハイマー病患者約 800 人、対照群約 3000 人で、mtDNA 複製転写御領域である D-loop の DNA 配列を決定する。

(2) p32 ノックアウトマウスの作製と解析

p32 蛋白質は従来 RNA スプライシング因子の 1 つとして、核で作用すると考えられていた因子であるが、分担研究者のグループがそのほとんどがミトコンドリアマトリックスに存在し、酸化リン酸化による ATP 合成に重要な役割を果たしていると報告したものである。

p32 の全身ノックアウトマウスを作製し、その胎児からマウス胎児線維芽細胞 (MEF) 細胞を樹立した。その細胞の増殖能、ミトコンドリア電子伝達系活性、ミトコンドリア DNA, mRNA ならびに翻訳能を測定する。

(3) ミトファジー関連遺伝子の網羅的スクリーニング

線虫に対して siRNA ライブラリーを用いて網羅的 RNA 抑制実験を実施し、ミトファジーの低下をきたす遺伝子のスクリーニングを行う。本年は pH が中性領域では赤、酸性領域では緑の蛍光を発する蛍光蛋白質 KEIMA を線虫の筋肉に発現させ、線虫におけるミトファジー検出系の確立を目指す。

(倫理面への配慮)

研究方法、試料提供協力者に対する説明同意等、九州大学を含む各大学倫理委員会で承認された計画のもとで行われている。

C. 研究結果

(1) ミトコンドリアゲノム解析

対照群約 3000 人で、mtDNA 複製転写御領域である D-loop の DNA 配列を決定した。

(2) p32 ノックアウトマウスの作製と解析

p32 ノックアウトマウスは胎生 10.5 日で致死であった (図 1)。そこで胎児より MEF 細胞を樹立した。樹立した細胞の細胞増殖は野生型に比べ、きわめて不良であった。細胞増殖は p32 cDNA の導入により回復したことから、p32 遺伝子の欠損が原因と考えられる (図 2)。

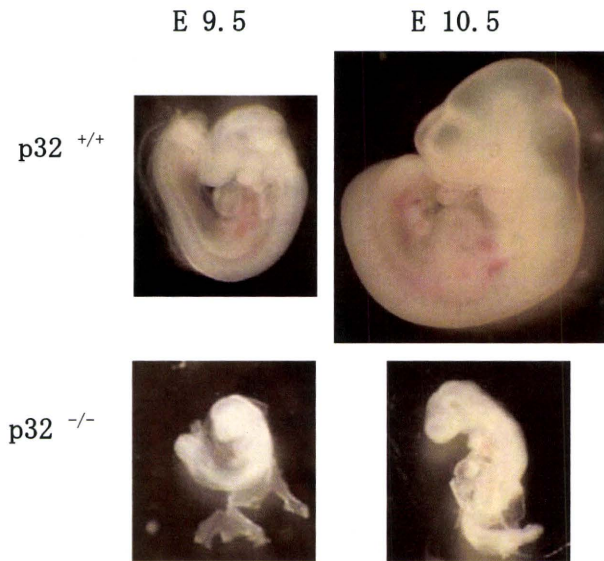


図 1 p32 ノックアウトマウス胎児

細胞増殖能の低下がミトコンドリア電子伝達系機能の低下によるかを調べるため、ミトコンドリア電子伝達系の各複合体の活性を測定したところ複合体 I, III, IV の活性低下が認められた。その原因はミトコンドリア内翻訳の阻害であった (図 3)。

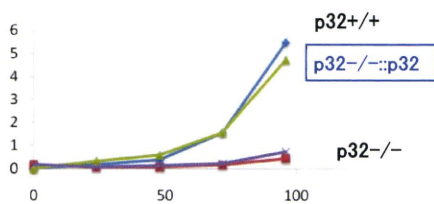


図 2 p32 ノックアウト細胞の増殖能の低下

D. 考察

今年度は不育症の血液凝固系因子の遺伝子検査の実施はなかったが、今後も遺伝子検査症例を増やしていくことで、プロテイン S、プロテイン C、第 XII 因子の遺伝子異常の不育症での役割がより明らかになっていくであろう。

p32 のノックアウトマウスから樹立した MEF 細胞ではミトコンドリア DNA にコードされた蛋白質を含む複合体のみで、活性低下が見られた。ミトコンドリア DNA 量やミトコンドリア DNA 由来の m

RNA 量に変化が無いこと、ミトコンドリア内での蛋白質翻訳が特異的に阻害されることから、ミトコンドリア RNA への結合が認められることから、ミトコンドリア RNA シャペロンであることが示唆される。これまで、ミトコンドリア内で翻訳される蛋白質に特異的な RNA シャペロンの存在は報告されておらず、ミトコンドリア機能異常症における新しい疾患概念の提唱につながる可能性がある。今後ミトコンドリア内翻訳に特異的なシャペロンであることをさらに明確にするために、MEF 細胞を使い、ミトコンドリアでの翻訳レベル、ミトコンドリア DNA コード蛋白質の半減期、電子伝達系複合体の高次構造状態を明らかにしていく必要がある。

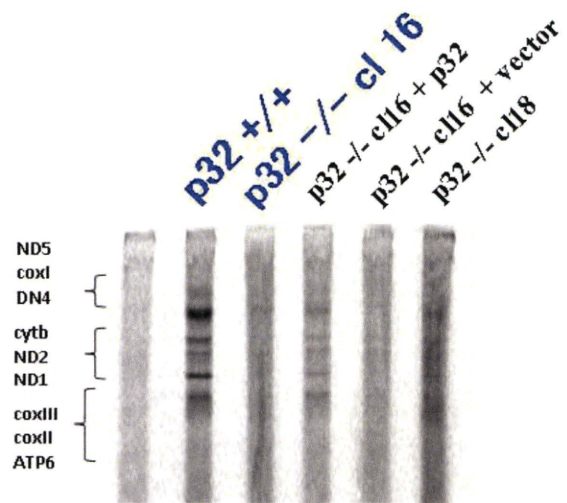
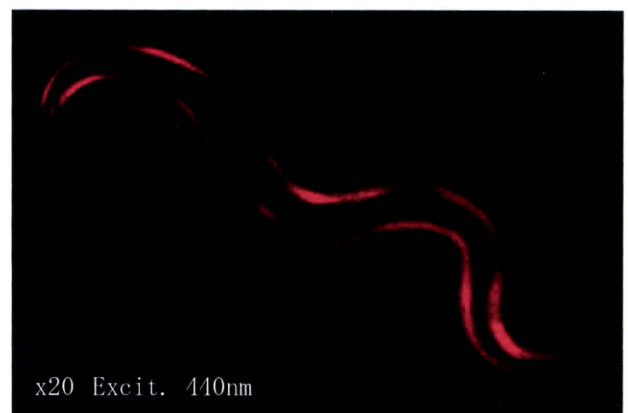


図 3 ミトコンドリア内蛋白質翻訳

(3) ミトファジー関連遺伝子の網羅的スクリーニング

pH が中性領域では赤、酸性領域では緑の蛍光を発する蛍光蛋白質 KEIMA を線虫の筋肉に発現させた (図 4 上)。飢餓環境下でオートファジーにより酸性環境であるリソソームに取り込まれ、点状 580 nm で発光しているのが観察された (図 4 下)。



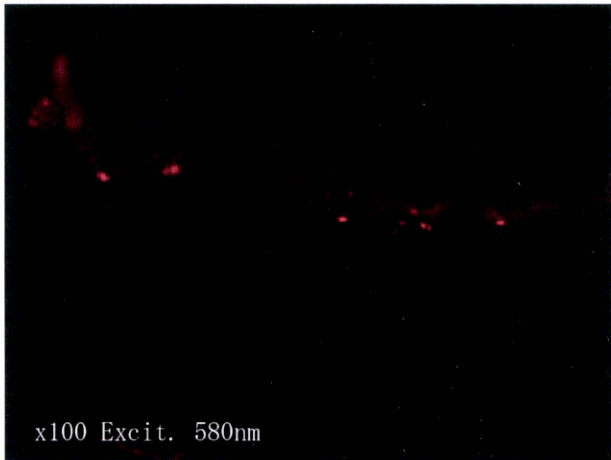


図4. 飢餓誘導性のオートファジー

E. 結論

今後、アルツハイマー病患者の mtDNA は配列を決定する。

p32 のノックアウトマウスより樹立した MEF 細胞の解析から、p32 が“ミトコンドリア内翻訳に特異的なシャペロン”という、今までに報告の無い新しい機能を持つ蛋白質である可能性が示唆された。p32 のノックアウトマウスが神経機能におけるミトコンドリアでのエネルギー代謝の重要性を明らかにするための新しいマウスモデルになる可能性を示している。

ミトファジー遺伝子のスクリーニングに K eima が有用である可能性が確認された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamaguchi, T., Ikeda, Y., Abe, Y., Kuma, H., Kang, D., Hamasaki, N. and Hirai, T. (2010) Structure of the membrane domain of human erythrocyte anion exchanger 1 revealed by electron crystallography. *J Mol Biol*, 397, 179-189.
2. Yamaguchi, T., Fujii, T., Abe, Y., Hirai, T., Kang, D., Namba, K., Hamasaki, N. and Mitsuoka, K. (2010) Helical image reconstruction of the outward-open human erythrocyte band 3 membrane domain in tubular crystals. *J Struct Biol*, 169, 406-412.
3. Uchiumi, T., Ohgaki, K., Yagi, M., Aoki, Y., Sakai, A., Matsumoto, S. and Kang, D. (2010) ERAL1 is associated with

mitochondrial ribosome and elimination of ERAL1 leads to mitochondrial dysfunction and growth retardation. *Nucleic Acids Res*, 38, 5554-5568.

4. Uchida, Y., Mochimaru, T., Morokuma, Y., Kiyosuke, M., Fujise, M., Eto, F., Harada, Y., Kadowaki, M., Shimono, N. and Kang, D. (2010) Geographic distribution of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* strains in Asia. *Int J Antimicrob Agents*, 35, 387-391.
5. Uchida, Y., Mochimaru, T., Morokuma, Y., Kiyosuke, M., Fujise, M., Eto, F., Eriguchi, Y., Nagasaki, Y., Shimono, N. and Kang, D. (2010) Clonal spread in Eastern Asia of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* serogroup O25 strains, and associated virulence factors. *Int J Antimicrob Agents*, 35, 444-450.
6. Takazaki, S., Abe, Y., Yamaguchi, T., Yagi, M., Ueda, T., Kang, D. and Hamasaki, N. (2010) Mutation of His 834 in human anion exchanger 1 affects substrate binding. *Biochim Biophys Acta*, 1798, 903-908.
7. Sekiguchi, K., Akiyoshi, K., Okazaki, N., Yamada, H., Suzuki, M., Maeda, T., Suenobu, S., Izumi, T. and Kang, D. (2010) PLEDs in an infant with congenital protein C deficiency: a case report. *Clin Neurophysiol*, 121, 800-801.
8. Schumann, G., Canalias, F., Joergensen, P.J., Kang, D., Lessinger, J.M. and Klauke, R. (2010) IFCC reference procedures for measurement of the catalytic concentrations of enzymes: corrigendum, notes and useful advice. *Clin Chem Lab Med*, 48, 615-621.
9. Ruhanen, H., Borrie, S., Szabadkai, G., Tynismaa, H., Jones, A.W., Kang, D., Taanman, J.W. and Yasukawa, T. (2010) Mitochondrial single-stranded DNA binding protein is required for maintenance of mitochondrial DNA and 7S DNA but is not required for mitochondrial nucleoid organisation. *Biochim Biophys Acta*, 1803, 931-939.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

厚生労働科学研究（認知症対策総合研究事業）
アルツハイマー病の危険因子の解明と予防に関する大規模ゲノム疫学研究
分担研究報告

日本人におけるアルツハイマー病関連遺伝子の探索

分担研究者 久保 充明
(理化学研究所ゲノム医科学研究センター・副センター長)

研究要旨 九州大学精神科および関連施設において収集されたアルツハイマー病患者 827 例と理化学研究所ゲノム医科学研究センターが保有する対照群 8,238 例を用いて、ゲノムワイド関連解析を実施した。イルミナ OmniExpress チップを用いて 73 万 SNP を測定した結果、APOE 遺伝子領域に非常に強い関連が認められた。一方、APOE 遺伝子以外の既報の領域は全て関連を認めなかった。今後、上位 SNP について独立したサンプル集団を用いて再現性の検討を実施する。

A. 研究目的

アルツハイマー病 (AD) は、環境要因と遺伝要因が発症に關与する多因子疾患である。これまでに APOE 遺伝子を含め、いくつかの関連遺伝子が同定されている。しかし、そのほとんどは欧米人のデータであり、遺伝的背景の異なる日本人において遺伝要因を探索することは極めて重要である。

そこで、我々は、日本人における AD の関連遺伝子を同定するため、ゲノムワイド関連解析を実施した。

B. 研究方法

九州大学病院精神科および 21 の関連施設において 827 例の AD 患者サンプルが収集された。この AD 群と理化学研究所ゲノム医科学研究センターが保有する対照群 8,238 例の DNA サンプルを用いて、AD 関連遺伝子の同定を目的としたゲノムワイド関連解析を実施した。

SNP のタイピングには、73 万 SNP を搭載したイルミナ社の OmniExpress ビーズチップを用いた。

種々の品質管理フィルターをパスした AD 群 816 例および対照群 7,992 例を用いて関連解析を実施した (Figure 1)。なお、AD 群・対照群間の年齢および性別分布に大きな偏りが認められたため、関連解析はすべて性及び年齢を調整し評価した (Figure 2)。

さらに、ゲノムワイド関連解析データを用いて、これまでに報告された AD 関連遺伝子の再現性を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究で用いたサンプルは、すべて研究機関において文書による同意が取得されており、各倫理審査委員会において承認を受けている。

C. 研究結果

1) ゲノムワイド関連解析

種々の品質管理フィルターをパスした約 60.3 万 SNP について、関連解析を実施した結果、APOE 遺伝子領域に $p = 9.0 \times 10^{-22}$ (オッズ比 4.0) の非常に強い関連を認めた (Figure 3)。APOE 遺伝子領域以外には、ゲノムワイドレベルの有意水準を満たす SNP は認められなかった。なお、解析集団における集団の階層化を検討したところ、すべてのサンプルはアジア人のクラスターに存在しており、QQ プロットにおけるラムダ値は 1.087 であることから、解析集団における集団階層化の影響は少ないと考えられた (Figure 4)。

次に、関連解析結果の上位 100SNP を選択し、既報の AD 関連遺伝子領域を除外した後、SNP 間の連鎖不平衡を考慮して、再現性研究の候補 SNP69SNP を選択した。

今後、協力研究機関において収集された独立した AD 症例を用いて、これらの SNP の再現性を検討する。

2) 既報の AD 関連遺伝子の再現性

ゲノムワイドスクリーニングデータを用いて、これまでに報告された AD 関連遺伝子の再現性を

検討した (Table 1)。その結果、APOE 遺伝子領域に強い関連が認められたが、検討できた APOE 遺伝子以外の 7 領域は全て関連を認めなかった。

D. 結論

日本人においても APOE 遺伝子領域は、強力な AD 関連遺伝子であった。

今後、独立した AD 症例による再現性の検討により、新たな日本人 AD 関連遺伝子が同定されると期待される。

G. 研究発表

- 論文発表 (主要論文のみ)
- Cui R, et al. Common variant in 6q26-q27 is associated with distal colon cancer in an Asian population. *Gut*. 2011 Jan 17. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21242260
- Low SK, et al. Impact of LIMK1, MMP2 and TNF- α variations for intracranial aneurysm in Japanese population. *J Hum Genet*. 2011 Jan 13. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21228795.
- Okada Y, et al. Genome-wide association study for C-reactive protein levels identified pleiotropic associations in the IL6 locus. *Hum Mol Genet*. 2011 Jan 10. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21196492.
- Ozeki T, et al. Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet*. 2010 Dec 21. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21149285.
- Chung S, et al. Association of a novel long non-coding RNA in 8q24 with prostate cancer susceptibility. *Cancer Sci*. 2011;102:245-52.
- Fujimoto A, et al. Whole-genome sequencing and comprehensive variant analysis of a Japanese individual using massively parallel sequencing. *Nat Genet*. 2010;42:931-6.
- Yoon KA, et al. A Genome-wide association study reveals susceptibility variants for non-small cell lung cancer in the Korean population. *Hum Mol Genet*. 2010;19:4948-54.
- Ingle JN, et al. Genome-wide associations and functional genomic studies of musculoskeletal adverse events in women

receiving aromatase inhibitors. *J Clin Oncol*. 2010;28:4674-82.

- Miki D, et al. Variation in TP63 is associated with lung adenocarcinoma susceptibility in Japanese and Korean populations. *Nat Genet*. 2010;42:893-6.
- Akamatsu S, et al. A functional variant in NKX3.1 associated with prostate cancer susceptibility down-regulates NKX3.1 expression. *Hum Mol Genet*. 2010;19:4265-72.
- Yamauchi T, et al. A genome-wide association study in the Japanese population identifies susceptibility loci for type 2 diabetes at UBE2E2 and C2CD4A-C2CD4B. *Nat Genet*. 2010;42:864-8.
- Nakashima M, et al. A genome-wide association study identifies four susceptibility loci for keloid in the Japanese population. *Nat Genet*. 2010;42:768-71.
- Takata R, et al. Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for prostate cancer in the Japanese population. *Nat Genet*. 2010;42:751-4.
- Uno S, et al. A genome-wide association study identifies genetic variants in the CDKN2BAS locus associated with endometriosis in Japanese. *Nat Genet*. 2010;42:707-10.
- Kochi Y, et al. A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Nat Genet*. 2010;42:515-9.
- Matsushita T, et al. Association study of the polymorphisms on chromosome 12p13 with atherothrombotic stroke in the Japanese population. *J Hum Genet*. 2010;55:473-6.
- Kamatani Y, et al. Genome-wide association study of hematological and biochemical traits in a Japanese population. *Nat Genet*. 2010;42:210-5.
- Matsushita T, et al. Functional SNP of ARHGEF10 confers risk of atherothrombotic stroke. *Hum Mol Genet*. 2010;19:1137-1146.

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 特許取得 なし
- 実用新案登録 なし

Figure 1. Genome-wide association study of Alzheimer's disease.

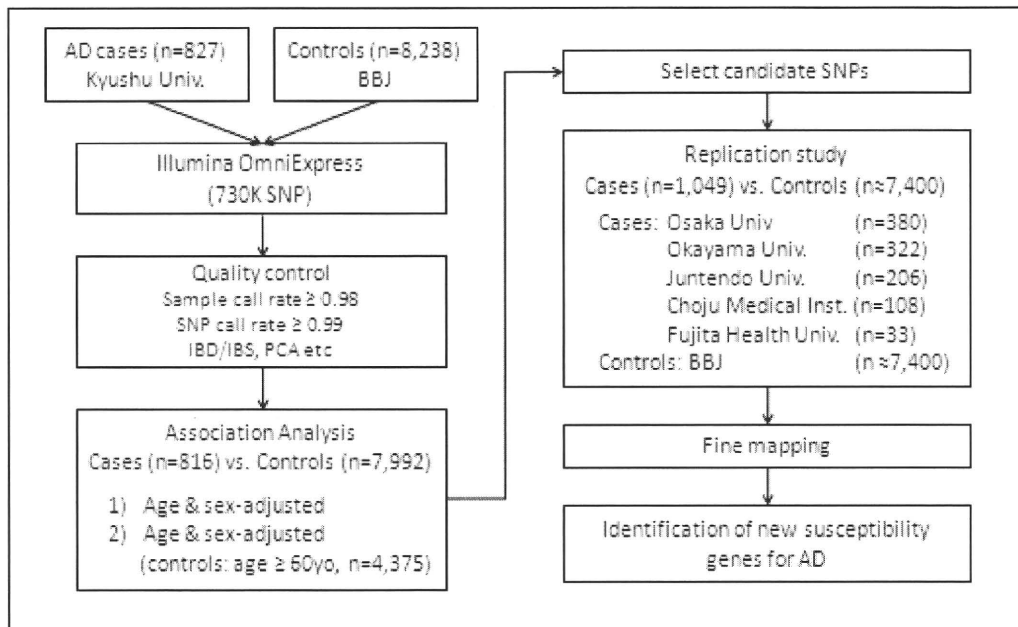


Figure 2. Age and sex distributions of samples used in GWAS.

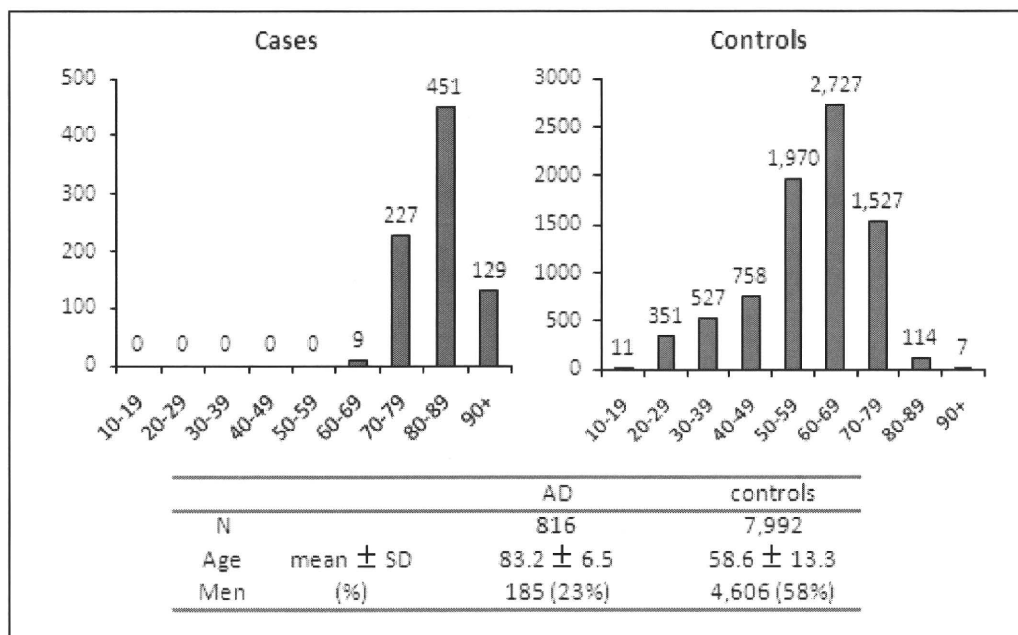


Figure 3. Manhattan plot for GWAS of Alzheimer's disease.

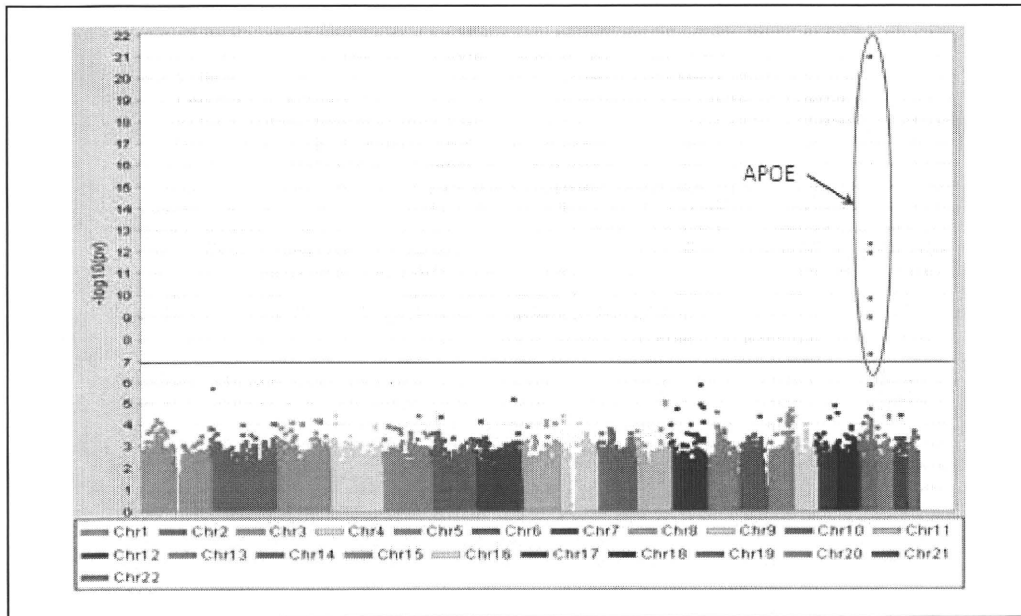


Figure 4. Analysis of population stratification among GWAS samples.

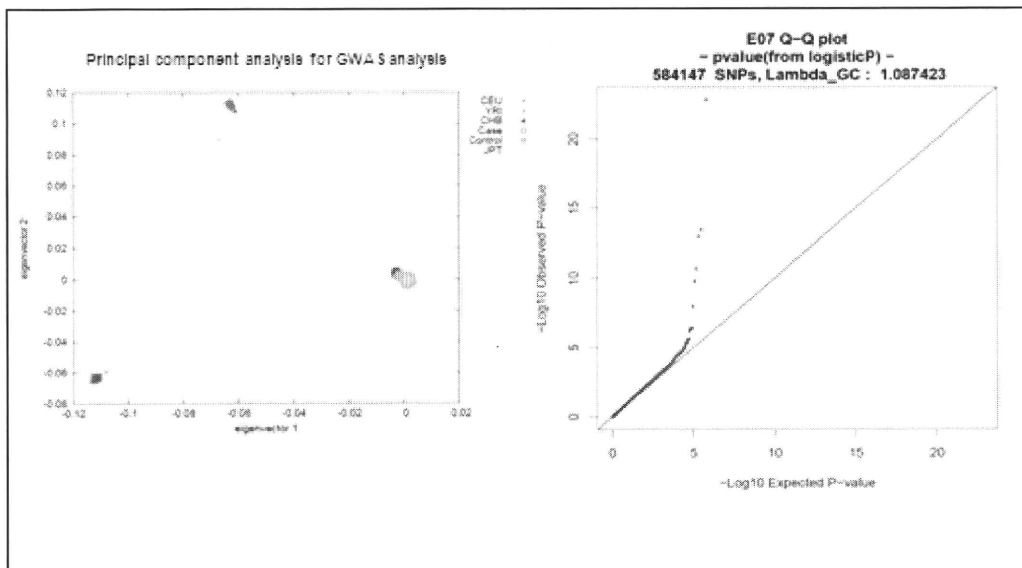


Table 1. Association results of previously reported susceptibility loci for Alzheimer's disease.

Reported SNP	Gene	MAF	Proxy SNP	r ²	MAF		OR	P
		CEU			case	control		
rs6656401	CR1	0.24	rs3818361	0.90	0.39	0.38	0.87	0.15
rs744373	BIM1	0.38	rs7561528	0.77	0.07	0.06	0.88	0.49
rs11754661	MTHFD1L	0.05	NA	-	-	-	-	-
rs11136000	CLU	0.30	rs11136000	-	0.25	0.28	1.13	0.26
rs2373115	GAB2	0.11	rs2292572	1	0.44	0.45	0.99	0.94
rs3851179	PICALM	0.42	rs7941541	0.81	0.41	0.42	0.93	0.45
rs12296395	FAM113B	0.11	rs12296395	0.96	0.08	0.09	1.25	0.16
rs2075650	APOE-TOMM40	0.14	rs2075650	-	0.22	0.16	2.05	8.6x10E-10
rs2627641	EXOC3L2	0.14	rs2627641	0.97	0.42	0.42	0.92	0.39

MAF, minor allele frequency; OR, odds ratio

Proxy SNPs were selected based on the Hapmap CEU population (rs124).

厚生労働科学研究（認知症対策総合研究事業）
アルツハイマー病の危険因子の解明と予防に関する大規模ゲノム疫学研究
分担研究報告

地域在宅高齢者の認知機能と栄養素等摂取との関連について：久山町研究

分担研究者 内田 和宏
(中村学園大学短期大学部食物栄養学科・講師)

研究要旨 福岡県久山町における 2002 年度および 2003 年度の成人健診を受診した 60 歳以上の高齢者で、かつ 2005 年度の高齢者調査に参加した男性 480 名、女性 653 名の計 1,133 名を対象に、認知機能と栄養素等摂取との関連について検討した。改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) と Mini-Mental State Examination (MMSE) による評価で認知機能低下と評価された者は、それぞれ 74 名 (6.5%)、117 名 (10.3%) であった。また HDS-R と MMSE のいずれの方法でも認知機能低下と評価されたものは 63 名 (5.6%) であった。HDS-R、MMSE の両方について、認知機能低下と有意な関連のみられた食事性因子は多価不飽和脂肪酸 (PUFA)、n6 系 PUFA、食物繊維 (総量、水溶性および不溶性)、カリウム、マグネシウム、油脂類、緑黄色野菜およびきのこ類であった。それらの摂取量を 4 分位にわけ、摂取量の一番低い第 1 分位群に対する第 4 分位群の HDS-R、MMSE それぞれの認知機能低下のリスクを、性、年齢、body mass index (BMI)、喫煙習慣、飲酒習慣、身体活動量、脳卒中既往、高血圧既往、糖尿病既往を調整し検討した。その結果、HDS-R、MMSE の両方において有意なリスクの低下がみられた食事性因子は、カリウム (HDS-R; 0.35 (95%CI: 0.16-0.77)、MMSE; 0.41 (95%CI: 0.22-0.79))、マグネシウム (HDS-R; 0.44 (95%CI: 0.21-0.92)、MMSE; 0.43 (95%CI: 0.24-0.77))、総食物繊維 (HDS-R; 0.40 (95%CI: 0.19-0.84)、MMSE; 0.47 (95%CI: 0.26-0.84))、不溶性食物繊維 (HDS-R; 0.40 (95%CI: 0.19-0.83)、MMSE; 0.45 (95%CI: 0.25-0.81))、第一因子得点 (HDS-R; 0.36 (95%CI: 0.17-0.75)、MMSE; 0.49 (95%CI: 0.28-0.88)) であった。以上の結果より、認知機能低下リスクに対し、カリウム、マグネシウム、食物繊維 (総量、不溶性) の摂取が予防的に働くことが示唆された。また副菜型の食事パターンが認知機能低下のリスクを減少させることが示唆された。

A. 研究目的

わが国では、高齢者人口の増加に伴い認知症患者が急速に増えている。近年、アルツハイマー病などの脳の疾患にも栄養・食事が関係していることが報告されるようになり、認知症発症における食事性因子の予防効果が注目されるようになってきたが、まだ十分な検討がなされていない。そこで、福岡県久山町で行われた健診での食習慣調査の成績を用い、一般住民における食事性因子と認知機能との関係について検討した。

B. 研究方法

福岡県久山町における 2002 年度および 2003 年度の成人健診を受診した 60 歳以上の高齢者で、かつ 2005 年度の高齢者調査に参加した男性 480 名、女性 653 名の計 1,133 名を対象とした。食習慣調査は、自記式食事歴法調査票 (DHQ) を用いた。栄養素等摂取量および食品群別摂取量は、残

差法によるエネルギー調整を行った。認知機能の評価には、改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) と Mini-Mental State Examination (MMSE) の日本語版を用い、HDS-R は 20 点以下を、MMSE は 23 点以下を認知機能低下として評価した。HDS-R、MMSE それぞれにおいて、栄養素等摂取量および食品群別摂取量を正常者と認知機能低下者を、共分散分析を用い、性、年齢、body mass index (BMI)、喫煙、飲酒、身体活動量を調整し検討を行った。

また、食物消費構造についての検討を行った。25 食品群を変量とした因子分析の主因子法 (Varimax 回転) を用い、因子負荷量および個人の因子得点を算出した。

HDS-R、MMSE の両方で認知機能低下と関連のみられた食事性因子について、摂取量または因子得点を 4 分位 (Q1-Q4) にわけたときの最低群である第 1 分位群 (Q1) を基準として、ロジスティッ

ク回帰分析を用いて認知機能低下のオッズ比と95%信頼区間を算出した。

C. 研究結果

HDS-R および MMSE において、認知機能低下と評価された者は、それぞれ 74 名 (6.5%)、117 名 (10.3%) であった。また HDS-R と MMSE のいずれの方法でも認知機能低下と評価されたものは 63 名 (5.6%) であった。

1) HDS-R における検討

認知機能低下と評価された者と正常者との比較において、エネルギー、カリウム、マグネシウム、多価不飽和脂肪酸 (PUFA)、n6 系 PUFA および食物繊維の摂取量が認知機能低下者で有意に低値であった。食品群では種実類、油脂類、緑黄色野菜、その他の野菜、漬物、およびきのこ類の摂取量が有意に低値であった。

2) MMSE における検討

認知機能低下者でカリウム、マグネシウム、リン、PUFA、n6 系 PUFA および食物繊維、油脂類、緑黄色野菜およびきのこ類の摂取量が有意に低値であった。

3) 食物消費構造

因子分析の結果、固有値 1 以上の因子は 7 因子抽出された。第一因子の正方向には緑黄色野菜、その他の野菜、藻類、豆・豆製品などの副菜因子が、負方向にはアルコール飲料などの酒類因子が

抽出された。第二因子の正方向には和菓子類、洋菓子類などの菓子因子が、負方向には酒類因子が抽出された。第三因子の正方向にはパン類、その他の穀類、麺類などの主食因子が、負方向には米類などの米食因子が抽出された。第一因子から第三因子までの寄与率は、それぞれ 14.7%、8.9%、6.1%で、第三因子までの累積寄与率は 29.7%であった。

4) 認知機能低下のリスク

HDS-R、MMSE の両方で認知機能低下と関連のみられた食事性因子は、PUFA、n6 系 PUFA、食物繊維 (総量、水溶性および不溶性)、カリウム、マグネシウム、油脂類、緑黄色野菜およびきのこ類であった。これらに加え因子分析により得られた第一因子から第三因子までの因子得点について認知機能低下のオッズ比と 95%信頼区間を算出した。

表1 因子分析による因子負荷量

	第一因子	第二因子	第三因子
米類	-0.089	0.096	-0.584
パン類	-0.022	0.212	0.657
麺類	-0.060	-0.133	0.559
その他の穀類	-0.056	0.204	0.654
種実類	0.110	0.280	0.233
いも類	0.421	0.394	0.005
砂糖類	0.329	0.106	0.076
和菓子類	0.025	0.785	0.064
洋菓子類	0.009	0.731	0.230
油脂類	0.255	0.084	0.268
豆・豆製品	0.542	-0.066	-0.014
みそ	0.222	0.018	-0.038
果実類	0.194	0.400	0.055
緑黄色野菜	0.731	0.029	-0.011
その他の野菜	0.731	0.038	0.021
漬物類	0.115	0.049	-0.191
きのこ類	0.501	0.220	0.097
藻類	0.559	0.151	-0.011
アルコール飲料	-0.216	-0.463	0.136
嗜好飲料	-0.097	0.107	0.047
魚介類	0.432	-0.005	-0.127
肉類	-0.012	0.114	0.005
卵類	-0.078	0.001	-0.095
乳・乳製品	0.167	0.162	0.232
食塩・しょうゆ	0.337	-0.122	-0.006
寄与率	14.7%	8.9%	6.1%
累積寄与率			29.7%

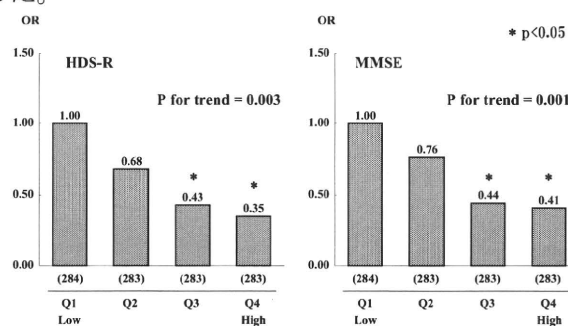


図1 カリウム摂取レベル別の認知機能低下リスク

調整因子: 性、年齢、BMI、喫煙習慣、飲酒習慣、身体活動量、脳卒中既往、高血圧既往、糖尿病既往

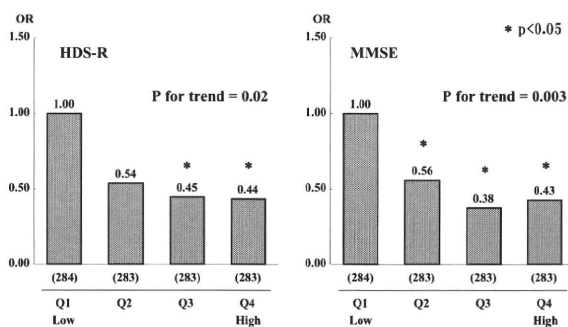


図2 マグネシウム摂取レベル別の認知機能低下リスク

調整因子: 性、年齢、BMI、喫煙習慣、飲酒習慣、身体活動量、脳卒中既往、高血圧既往、糖尿病既往

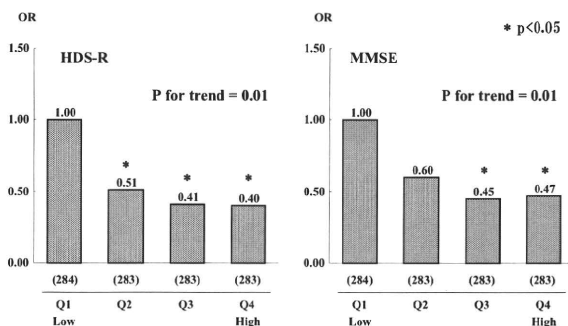


図3 総食物繊維摂取レベル別の認知機能低下リスク

調整因子: 性、年齢、BMI、喫煙習慣、飲酒習慣、身体活動量、脳卒中既往、高血圧既往、糖尿病既往

HDS-R、MMSE の両方において有意なリスクの低下がみられた食事性因子について、カリウム (HDS-R; 0.35 (95%CI: 0.16-0.77)、MMSE; 0.41 (95%CI: 0.22-0.79))、マグネシウム (HDS-R; 0.44 (95%CI: 0.21-0.92)、MMSE; 0.43 (95%CI: 0.24-0.77))、総食物繊維 (HDS-R; 0.40 (95%CI: 0.19-0.84)、MMSE; 0.47 (95%CI: 0.26-0.84))、不溶性食物繊維 (HDS-R; 0.40 (95%CI: 0.19-0.83)、MMSE; 0.45 (95%CI: 0.25-0.81))、第一因子得点 (HDS-R; 0.36 (95%CI: 0.17-0.75)、MMSE; 0.49 (95%CI: 0.28-0.88)) であった。PUFA、n6 系 PUFA、水溶性食物繊維、油脂類、緑黄色野菜およびきのこ類については、有意な関連はみられなかった。

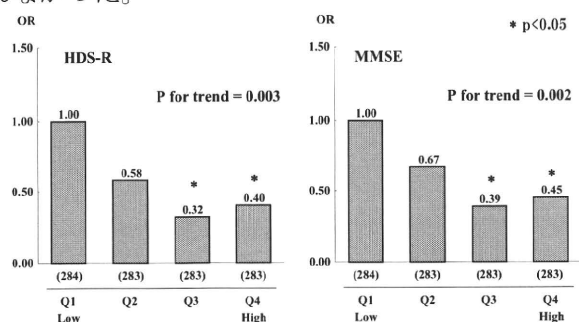


図4 不溶性食物繊維摂取レベル別の認知機能低下リスク
調整因子: 性、年齢、BMI、喫煙習慣、飲酒習慣、身体活動量、脳卒中既往、高血圧既往、糖尿病既往

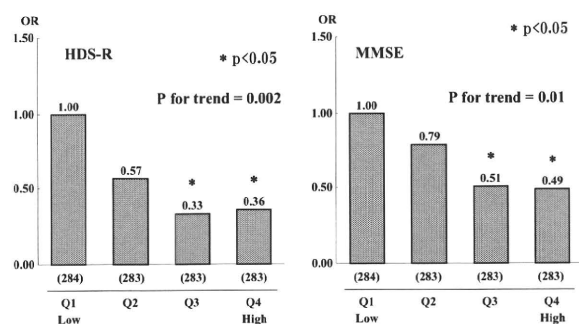


図5 第一因子得点レベル別の認知機能低下リスク
調整因子: 性、年齢、BMI、喫煙習慣、飲酒習慣、身体活動量、脳卒中既往、高血圧既往、糖尿病既往

D. 考察

昨年までの研究では、我々は食事性因子と認知症発症との関連について追跡研究の成績を用いて検討してきた。しかしながら、十分な結果は得られていない。そこで今年度は、より詳細な食習慣調査の成績から、食事性因子の及ぼす認知機能

低下リスクについて横断的に検討を行った。その結果、いくつかの食事性因子について関連がみられた。個々の栄養素について、カリウム、マグネシウムについては、血圧上昇を抑制することにより、食物繊維については血中のコレステロールを低下させ動脈硬化や脳梗塞を予防することにより認知症予防につながると考えられているが、十分な研究成果は報告されていない。また、今回の研究で関連のみられたカリウムや食物繊維（総量、不溶性）については、いずれも野菜類に多く含まれる栄養素であるが、野菜類についてはリスクの低下を示さなかった。しかし食物消費構造を検討した結果では、野菜類を中心とした副菜型の食事パターンが認知機能低下のリスクと関連していた。地中海式の食事パターンが認知症予防と関連していたとの報告があるが、わが国においては副菜型の食事パターンが認知機能低下と関連があることが示唆された。

E. 結論

地域在宅高齢者において、認知機能低下リスクに対し、カリウム、マグネシウム、食物繊維（総量、不溶性）の摂取が予防的に働くことが示唆された。また、副菜型の食事パターンが認知機能低下のリスクを減少させることが示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

I. 研究協力者

城田知子 (中村学園大学・名誉教授)
 八田美恵子 (中村学園大学短期大学部・食物栄養学科・助手)
 小澤未央 (九州大学大学院医学研究院 環境医学分野・大学院生)

厚生労働科学研究（認知症対策総合研究事業）
アルツハイマー病の危険因子の解明と予防に関する大規模ゲノム疫学研究
分担研究報告

地域住民における運動習慣と認知症発症との関係：久山町研究

分担研究者 熊谷 秋三
(九州大学健康科学センター・教授)

研究要旨 福岡県久山町において、1988年から65歳以上の認知症のない804名を17年間前向きに追跡し、運動習慣とアルツハイマー病（AD）および脳血管性認知症（VaD）発症との関係を検討した。追跡期間中に274例の認知症発症が認められ、249例（90.9%）に形態学的評価を行った（145例を剖検で、104例を画像診断で評価した）。調査開始時の運動習慣の有無および運動の種類により対象者を「運動習慣なし」・「個人種目実施」・「集団種目実施」の3群に分類し、運動なし群を基準として、その他の群におけるADおよびVaD発症の相対危険を算出した。性、年齢、教育、高血圧、body mass index、糖尿病、血清総コレステロール、労働時の作業強度、喫煙、飲酒習慣を調整したAD発症の相対危険は、個人種目実施群で0.66、集団種目実施群で0.56と集団種目実施群においてのみ有意に低かった。一方、VaD発症の相対危険は3群で有意な差異を認めなかった。以上の成績より、人とのコミュニケーションを必要とするような運動習慣を有することは、AD発症の保護因子であることが示唆された。

A. 研究目的

日常的な運動はアルツハイマー病（AD）の発症リスクを低下させることが、いくつかの疫学研究により報告されている。このような研究成果から、運動は認知症予防における有効な介入手段として注目されている。しかし、いかなる種類の運動が認知症予防に効果的であるのかは、現在のところ不明のままである。効果的な認知症予防プログラム策定のためには、どのような運動が認知症予防により効果的であるのかを、具体的に明らかにしていく必要がある。そこで本研究では、福岡県久山町で行われた認知症の追跡調査の成績から、認知症の抑制に効果的な運動の種類について検討を行った。

B. 研究方法

1988年の久山町健診を受診した65歳以上の高齢者909名のうち、認知症既発症者33名、追跡開始前に死亡した者2名、脳卒中既発症者53名、および運動習慣に回答もれがあった者17名を除外した804名を対象とした。この対象者を1988年12月から2005年11月までの17年間、前向きに追跡した。対象者が死亡した場合は九州大学病理学教室で剖検を行い、詳細な神経病理学的評価を行った。なお、認知症の臨床診断は、米国精神医学会による精神疾患の診断と統計のためのマニュアル改訂第3版（DSM-ⅢR）に基づいて行った。

AD、脳血管性認知症（VaD）の診断には、それぞれ National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association（NINCDS-ADRDA）の診断基準、Branch of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke with support from the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences（NINDS-AIREN）の診断基準を用いた。17年年間の追跡期間中に274名が認知症を発症し、そのうち249例（90.9%）の脳を剖検あるいはCT/MRIで形態学的に調べた（145例を剖検で、104例を画像診断で評価した）。認知症発症例の病型別内訳はAD163例、VaD76例であった。

（倫理面の配慮）

本研究は、「疫学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」に基づき研究計画書を作成し、九州大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた。本研究は、すべての対象者からインフォームドコンセントを取得したうえで実施した。研究者は、対象者の個人情報の漏洩を防ぐうえで細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

C. 研究結果

調査開始時に、質問紙により運動習慣の有無と運動の種類を調査した。運動種目のうち、散歩、速歩、体操、水泳、ジョギング、自転車、ゴルフの練習など、基本的には一人で行っていると考えられる種目を「個人種目」と定義した。また、ゲートボール、ゴルフ、ケイマンゴルフ、グランドゴルフ、テニス、ダンス、バドミントンなど、通常2人以上で実施する種目を「集団種目」と定義し、認知症発症に及ぼす運動種目の影響を検討した。運動なし群を基準にして、個人種目および集団種目実施群におけるADおよびVaD発症の相対危険を求めた。その結果、性、年齢、教育、高血圧、body mass index、糖尿病、血清総コレステロール、労働時の作業強度、喫煙、飲酒習慣を調整したAD発症の相対危険は、個人種目実施群で0.66、集団種目実施群で0.56と、集団種目実施群においてのみ発症リスクが有意に低かった(図1)。VaD発症の相対危険は、個人種目実施群で0.62、集団種目実施群で0.76といずれも低下傾向を示したものの、統計学的には有意ではなかった(図1)。

D. 考察

認知症の抑制に効果的な運動の種類について、地域在住高齢者を対象に検討を行った。その結果、集団種目を行っている者のAD発症リスクは、運動を行っていない者と比べ、有意に低いことが明らかになった。一方、個人種目の実施はAD発症リスクを抑制する傾向を示したものの、統計学的には有意ではなかった。今回の成績は、人とのコミュニケーションをより必要とするような種類の運動習慣を有することが、AD発症に対して保護的に作用することを示唆している。

運動は、骨格筋を収縮させエネルギーを消費するという「身体的活動」、他者と交流するなどの「社会的活動」、さらには運動技術の獲得などの「知的活動」の3つ側面を併せもっている。「身体的活動」がADを抑制するメカニズムとして、運動はアミロイドβの蓄積を抑制するとともに、神経栄養因子を増加させることで神経毒や酸化ストレスから神経細胞を保護し、AD発症に抑制的に作用する可能性が指摘されている。また、運動は高血圧や糖尿病、脂質異常などのADやVaDの危険因子を改善することで、それらの発症に抑制的に働くものと考えられている。

一方、「社会的活動」は社会的サポート・ネットワークの充実をもたらすと考えられる。社会的サポート・ネットワークの充実は、認知予備能の維持・向上に働くとともに、ストレスフルなライフイベントに対する緩衝剤として働き、ストレス軽減を通して認知症発症に抑制的に作用すると考えられている。また、「知的活動」も認知予備能

の維持・向上にとって有効に作用することが報告されている。したがって、運動には身体的活動によって得られる効果に付随して、「社会的活動」や「知的活動」によってもたらされる効果があり、それらが複雑に絡み合って認知症の発症に抑制的に働いていると推察される。

集団種目実施者では、運動を通して常に他者との関わりを持つことから、社会サポート・ネットワークが充実しやすいと推察される。また、集団種目は個人種目と比べて、会話や他者への配慮、協調性をより必要とし、また、他者の動きを予測する、目で見ても判断し次の行動に移るなど、側頭連合野や前頭連合野を動員する機会が多いと考えられる。したがって、集団種目は「社会的活動」および「知的活動」の側面がより強く、その実施者では多様な刺激によってもたらされた認知予備能の向上が、身体的活動そのものがもたらす効果に付加されることで、認知症発症がより抑制されたものと推察される。

現在わが国では、介護予防の一環として認知症予防も位置づけられているが、認知症予防のための具体的な取り組みはほとんど行われていないのが実情である。その背景の一つとして、科学的根拠に基づいた予防方法が明らかでないことが指摘されていた。これまで、運動は認知症発症の保護因子であることが報告されていたが、どのような種類の運動がより効果的であるかは不明であった。したがって、本研究で得られた知見は、具体的な介入方法を構築する上で貴重な資料となることが期待される。

E. 研究の限界

本研究では、個人種目と集団種目の分類を、種目名によって分類した。そのため、歩行やジョギングなどの個人種目を2人以上で行っている場合に誤分類が生じている可能性がある。

F. 結論

人とのコミュニケーションをより必要とするような種類の運動習慣を有することは、AD発症の保護因子であった。

【参考文献】

- Daffner KR. Promoting successful cognitive aging: a comprehensive review. (2010) J Alzheimers Dis. 19:1101-22.
- Fratiglioni L, Wang HX. Brain reserve hypothesis in dementia. J Alzheimers Dis. (2007) 11-22.
- Pillai JA, Verghese J. Social networks and their role in preventing dementia. Indian J Psychiatry. (2009) 51:22-28.

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Suwa, M., Yamamoto, K., Nakano, H., Sasaki, H., Radak, Z., and Kumagai, S. Brain-derived neurotrophic factor treatment increases the skeletal muscle glucose transporter 4 protein expression in mice. *Physiol. Res.* 59, 619-623, 2010
2. Nagano, M., Sasaki, H., and Kumagai, S. The association between cardiovascular fitness and nonalcoholic fatty liver in newly diagnosed Japanese patients with glucose intolerance. *J. Sports Sci. Med.* 9, 405-410, 2010
3. 天本優子、足達淑子、国柄后子、熊谷秋三. 通信制生活習慣改善法が睡眠改善に及ぼす効果とその関連要因. *日本公衆衛生雑誌*, 57, 195-121, 2010
4. 熊谷秋三、野藤 悠. 運動と遺伝子. 特集: 運動と骨 II. *BONE*, 43, 43-48, 2010
5. N 谷秋三、野藤 悠. and Kumagai, S. Exercise epidemiology on mortality and morbidity with an emphasis on the effects of physical fitness. *Journal of Health Science. 健康科学*, 32, 21-29, 2010
6. 崎田正博, 高杉紳一郎, 熊谷秋三. 加齢による下肢感覚機能の変化と立位姿勢制御に対する影響. *健康科学*, 32, 39-50, 2010
7. 山津幸司、熊谷秋三. Information Communication Technology を活用した身体活動介入プログラムに関する研究. *健康科学*, 32, 31-38, 2010
8. 岸本裕代, 大島秀武, 野藤 悠, 上園慶子, 佐々木 悠, 清原 裕, 熊谷秋三. 日本人地域一般住民における身体活動量の実態: 久山町研究. *健康科学*, 32, 97-102, 2010
9. 木村公喜, 熊谷秋三. 障害と疾病の予防的戦略に関する一考察: スポーツマネジメントの観点から. *健康科学*, 32, 115-122, 2010
10. Sasaki, H., Kaku, Y., Fukudome, M., Tomita, K., Iino, K., Uezono, K., and Kumagai, S. The Occurrence of Emotional/Mental Stress-Induced Atypical "Ketosis-prone Type 2 Diabetes" in Newly Diagnosed Japanese Subjects—Preliminary observations. *健康科学*, 32, 103-107, 2010

2. 学会発表

1. 熊谷秋三 (シンポジスト): 高齢者の運動疫学研究の成果からみた健康支援. シンポジウムテーマ: これからのエイジマネジメント〜60歳からの労働、その産業衛生課題と対策〜. 第83回日本産業衛生学会総会、福井市、

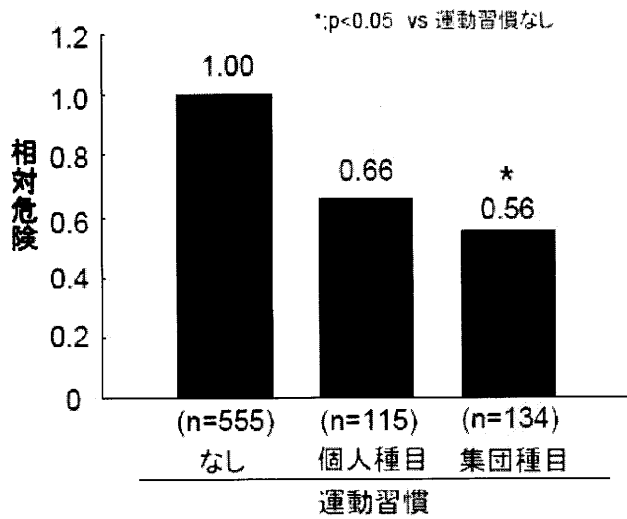
2010年5月26-27日.

2. 熊谷秋三 (招待講演): メンタルヘルスに関する運動疫学研究の紹介とその課題. 第83回日本産業衛生学会、労働者体力問題研究会. 福井市、2010年5月26-27日.
3. Nofuji, Y., Kishimoto, H., Ohshima, H., Kiyohara, Y., and Kumagai, S.: Impact of physical activity and physical inactivity on the expression of obesity in a general Japanese population: the Hisayama Study. 16th International Congress on Obesity, Stockholm, Sweden, 11-15, July, 2010.
4. Matsuo, E., Nofuji, Y., Moriyama, Y., Nagano, M., and Kumagai, S.: The relationship of physical inactivity and appearance of obesity in Japanese community dwelling elderly. 16th International Congress on Obesity, Stockholm, Sweden, 11-15, July, 2010.
5. 宅間真佐代、山下幸子、岸本裕代、野藤 悠、西地令子、熊谷秋三: 勤労者における食物摂取状況と抑うつ傾向との関連. 第65回日本体力医学会大会、市川市、2010年9月16-18日
6. 長野真弓、松尾恵理、森山善彦、井出幸二郎、野藤 悠、熊谷秋三: 地域在住高齢者における認知機能低下・うつ・閉じこもりの重複と身体活動量との関連性. 第65回日本体力医学会大会、市川市、2010年9月16-18日
7. 中野裕史、諏訪雅貴、熊谷秋三: 乳児期の甲状腺ホルモン攪乱による行動特性の変化と脳由来神経栄養因子の関係. 第65回日本体力医学会大会、市川市、2010年9月16-18日
8. N 野裕史、諏訪 H., Kai, Y., Kishimoto, H., Sasaki, H., and Kumagai, S.: Contribution of oxygen uptake at double product break point on metabolic syndrome in male patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. 第65回日本体力医学会大会、市川市、2010年9月16-18日
9. 熊谷秋三 (イブニングセミナー: ワークショップ): わが国における身体活動に関するコホート研究の成果と今後の展望. 第65回日本体力医学会大会、市川市、2010年9月16-18日
10. 熊谷秋三 (教育講演): 運動アプローチ (ミトコンドリアと血糖値). 第10回抗加齢医学の実際 2010, 東京都, 2010年9月19-20日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

アルツハイマー病



脳血管性認知症

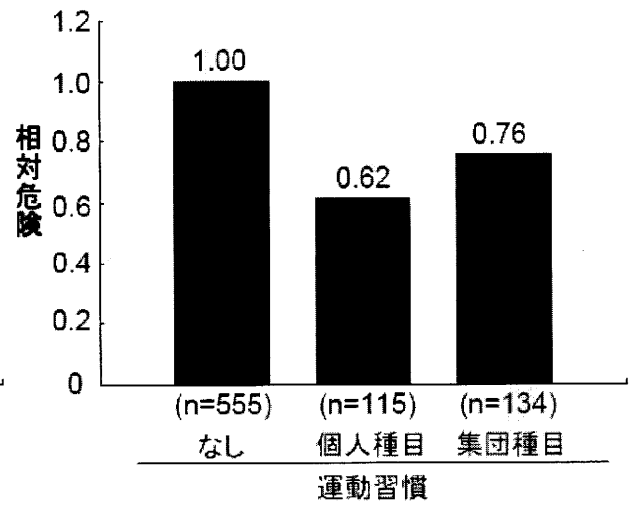


図1 運動の種類別にみた認知症の病型別相対危険
久山町男女804名, 65歳以上, 1988-2005年, 多変量年齢調整

調整因子: 性, 年齢, 教育, 高血圧, body mass index, 血清総コレステロール, 糖尿病, 労働時の作業強度, 喫煙習慣, 飲酒習慣

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
特になし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Yonemoto K, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y	Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama Study.	Stroke	41	203-209	2010
Hata J, Doi Y, Ninomiya T, Tanizaki Y, Yonemoto K, Fukuhara M, Kubo M, Kitazono T, Iida M, Kiyohara Y	The effect of metabolic syndrome defined by various criteria on the development of ischemic stroke subtypes in a general Japanese population.	Atherosclerosis	210	249-255	2010
Yonemoto K, Doi Y, Hata J, Ninomiya T, Fukuhara M, Ikeda F, Mukai N, Iida M, Kiyohara Y	Body mass index and stroke incidence in a Japanese community: the Hisayama Study.	Hypertens Res	34	274-279	2011
Sekita A, Ninomiya T, Tanizaki Y, Doi Y, Hata J, Yonemoto K, Arima H, Sasaki K, Iida M, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y	Trends in prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia in a Japanese community: the Hisayama study.	Acta Psychiatrica Scand	122	319-325	2010
Yoshiura K, Hiwatashi A, Yamashita K, Ohyagi Y, Monji A, Takayama Y, Kamano N, Kawashima T, Kira JI, Honda H	Deterioration of abstract reasoning ability in mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease: correlation with regional grey matter volume loss revealed by diffeomorphic anatomical registration through exponentiated lie algebra analysis.	European Radiology	21	419-425	2011
Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, Hata J, Fujimi K, Matsui Y, Sekita A, Suzuki SO, Kanba S, Kiyohara Y, Iwaki T	Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer's disease: the Hisayama Study.	Neurology	75	764-770	2010
Nakabeppu Y, Oka S, Sheng Z, Tsuchimoto D, Sakumi K	Programmed cell death triggered by nucleotide pool damage and its prevention by MutT homolog-1 (MTH1) with oxidized purine nucleoside triphosphatase.	Mutat Res	703	51-58	2010

Iyama T, Abolhassani N, Tsuchimoto D, Nonaka M, Nakabeppu Y	NUDT16 is a (deoxy)inosine diphosphatase, and its deficiency induces accumulation of single-strand breaks in nuclear DNA and growth arrest.	Nucleic Acids Res	38	4834-4843	2010
Abolhassani N, Iyama T, Tsuchimoto D, Sakumi K, Ohno M, Behmanesh M, Nakabeppu Y	NUDT16 and ITPA play a dual protective role in maintaining chromosome stability and cell growth by eliminating dIDP/IDP and dITP/ITP from nucleotide pools in mammals.	Nucleic Acids Res	38	2891-2903	2010
Yamaguchi, T., Ikeda, Y., Abe, Y., Kuma, H., Kang, D., Hamasaki, N. Hirai, T	Structure of the membrane domain of human erythrocyte anion exchanger 1 revealed by electron crystallography.	J Mol Biol	397	179-189.	2010
Yamaguchi, T., Fujii, T., Abe, Y., Hirai, T., Kang, D., Namba, K., Hamasaki, N. and Mitsuoka, K	Helical image reconstruction of the outward-open human erythrocyte band 3 membrane domain in tubular crystals	J Struct Biol	169	406-412	2010
Uchiumi, T., Ohgaki, K., Yagi, M., Aoki, Y., Sakai, A., Matsumoto, S. and Kang, D	ERAL1 is associated with mitochondrial ribosome and elimination of ERAL1 leads to mitochondrial dysfunction and growth retardation.	Nucleic Acids Res	38	5554-5568	2010
Ruhanen, H., Borrie, S., Szabadkai, G., Tyynismaa, H., Jones, A.W., Kang, D., Taanman, J.W. and Yasukawa, T	Mitochondrial single-stranded DNA binding protein is required for maintenance of mitochondrial DNA and 7S DNA but is not required for mitochondrial nucleoid organisation.	Biochim Biophys Acta	1803	931-939	2010
Miki D, Kubo M, Takahashi A, Yoon KA, Kim J, Lee GK, Zo JI, Lee JS, Hosono N, Morizono T, Tsunoda T, Kamatani N, Chayama K, Takahashi T, Inazawa J, Nakamura Y, Daigo Y	Variation in TP63 is associated with lung adenocarcinoma susceptibility in Japanese and Korean populations.	Nat Genet	42	893-896	2010
Takata R, Akamatsu S, Kubo M, Takahashi A, Hosono N, Kawaguchi T, Tsunoda T, Inazawa J, Kamatani N, Ogawa O, Fujioka T, Nakamura Y, Nakagawa H	Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for prostate cancer in the Japanese population.	Nat Genet	42	751-754	2010
Matsushita T, Umeno J, Hirakawa Y, Yonemoto K, Ashikawa K, Amitani H, Ninomiya T, Hata J, Doi Y, Kitazono T, Iida M, Nakamura Y, Kiyohara Y, Kubo M	Association study of the polymorphisms on chromosome 12p13 with atherothrombotic stroke in the Japanese population.	J Hum Genet	55	473-476	2010

Prescott NJ, Dominy KM, Kubo M, Lewis CM, Fisher SA, Redon R, Huang N, Stranger BE, Blaszczyk K, Hudspith B, Parkes G, Hosono N, Yamazaki K, Onnie CM, Forbes A, Dermitzakis ET, Nakamura Y, Mansfield JC, Sanderson J, Hurles ME, Roberts RG, Mathew CG	Independent and population-specific association of risk variants at the IRGM locus with Crohn's disease.	Hum Mol Genet	19	1828-1839	2010
Matsushita T, Ashikawa K, Yonemoto K, Hirakawa Y, Hata J, Amitani H, Doi Y, Ninomiya T, Kitazono T, Ibayashi S, Iida M, Nakamura Y, Kiyohara Y, Kubo M	Functional SNP of ARHGEF10 confers risk of atherothrombotic stroke.	Hum Mol Genet	19	1137-1146	2010
Suwa, M., Yamamoto, K., Nakano, H., Sasaki, H., Radak, Z., and Kumagai, S	Brain-derived neurotrophic factor treatment increases the skeletal muscle glucose transporter 4 protein expression in mice.	Physiol Res	59	619-623	2010
Nagano, M., Sasaki, H., and Kumagai, S	Association of cardiorespiratory fitness with elevated hepatic enzyme and liver fat in Japanese patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus.	J Sports Sci Med	9	405-410	2010
天本優子、足達淑子、国柄后子、熊谷秋三	通信制生活習慣改善法が睡眠改善に及ぼす効果とその関連要因。	日本公衆衛生雑誌	57	195-121	2010