

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

総括研究報告書

介護予防プログラム開発に関する研究

研究代表者 島田 裕之

国立長寿医療研究センター自立支援システム開発室 室長

研究要旨

軽度認知障害（mild cognitive impairment: MCI）を有する高齢者は、認知機能が正常な高齢者と比較して認知症を発症する危険性が高いが、正常の機能へ回復する例も多く、MCI 高齢者を早期に発見し、認知機能の向上に効果的な介護予防プログラムの提供が求められる。本研究では、MCI を早期に発見するための因子の探索、介入効果指標の検討、そしてランダム化比較試験により効果的な認知機能低下抑制の方法を MCI 高齢者を対象として検討した。

MCI スクリーニングのためには、教育歴、鬱、体力検査が認知機能低下と関連したため、これらの側面をスクリーニング指標に含める必要があると考えられた。介入効果指標の検討では、MRI によって観察された白質病変と認知機能、運動機能、脳萎縮との関連が認められ、介入効果を検討するにあたって、白質病変を調整因子として用いる必要性が示唆された。また、NIRS を用いた負荷試験によって介入効果を把握できる可能性が示された。運動による介入効果については、中間結果ではあるものの全般的認知機能の低下抑制効果や、認知機能低下の要因となる身体活動量や運動機能の向上において運動介入の効果を認めた。

以上の結果から、認知症を予防するための効果的なスクリーニング方法、事前事後の評価方法、介入方法が明らかとなった。今後は大規模スクリーニング調査を実施し、地域から MCI 高齢者を抽出して、運動と学習プログラムの効果検証と比較検討を行っていく。

分担研究者

鈴木 隆雄（国立長寿医療研究センター・研究所長）

下方 浩史（国立長寿医療研究センター・部長）

伊藤 健吾（国立長寿医療研究センター・部長）

朴 眩泰（国立長寿医療研究センター・室長）

久保田進子（名古屋芸術大学・教授）

研究協力者

牧迫 飛雄馬（国立長寿医療研究センター・研究員）

土井 剛彦（国立長寿医療研究センター・研究員）

吉田 大輔（国立長寿医療研究センター・研究員）

堤本 広大（国立長寿医療研究センター・研究員）

阿南 祐也（国立長寿医療研究センター・研究員）

上村 一貴（国立長寿医療研究センター・研究員）

A . 研究目的

1) 軽度認知障害のスクリーニングと関連指標の探索

認知症の介護予防を目指すために、軽度認知機能障害の発症促進因子、抑制因子を運動、栄養、体格などを中心に網羅的に検討し、有意な因子を明らかにすることを研究の目的とした。

2) MRI 画像による介入効果指標の検討

脳室周囲や皮質下および深部白質に、MRI 上認める大脳の白質変化は、虚血性変化で、加齢性に増加し、運動機能や認知機能に影響すると考えられている。本研究では、運動と認知のプログラムへの参加者を対象として、ベースライン時の脳白質変化と運動機能、認知機能の関連性に関して検討した。

3) NIRS による介入効果指標の検討

介入前後の脳活性の変化を非侵襲的かつ明確に測定・検証するため、near infrared spectroscopy (NIRS) により得られた時系列データのノイズ除外法や、一般化線形モデルやランダムフィロイド理論を用いた解析による評価指標の探索を実施した。

4) 介護予防プログラムの効果判定

認知機能向上を目的としたプログラムの中で、運動や身体活動に着目したプログラムの効果検証が近年盛んに行われている。中でも、軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI) を有する高齢者のように、よりリスク

の高い集団に対する効果検証が重要視されている。本研究では、身体活動促進と運動の実施を主に実施する複合的運動プログラムにより MCI 高齢者の認知機能と運動機能が向上するかをランダム化比較試験により検証した。

B . 研究方法

1) 軽度認知障害のスクリーニングと関連指標の探索

国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA) 第 1 次調査から第 6 次調査までに参加した 65 歳以上の地域在住高齢者 1,894 人 (男性 915 人、女性 979 人) を対象とした。平均年齢は 72.8 ± 5.1 歳、延べ 5,484 回の測定を用いた。これらの参加者は愛知県大府市および知多郡東浦町の地域住民からの無作為抽出者である。

認知機能の評価は認知症のスクリーニング検査である mini mental state examination (MMSE) で行い、認知症及び軽度認知機能障害は MMSE が 27 点以下で判定した

疾患既往歴としては、高血圧症、心臓病、糖尿病、脂質異常症、脳卒中についてのデータを用いた。

栄養摂取量に関しては、写真撮影を併用した秤量法による 3 日間の食事調査から、食品群別摂取量と栄養素等摂取量を 5 訂増補日本食品標準成分表により算出した。このうち今回は β カロテン、ビタミン C、ビタミン E、DHA、

EPA、ARA などについての解析を行った。

運動は一日の平均歩数、握力、普通歩速度を、心理・社会的背景は 教育歴、うつ、自覚的健康度、嗜好として喫煙、体格は BMI で判定した。

抑鬱は米国国立精神保健研究所が作成したうつ 20 項目からなる抑鬱自己評価尺度 The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale(CES-D)にて判定し、16 点以上を抑鬱ありとした。

2)MRI 画像による介入効果指標の検討

対象となる被検者は、研究に参加した全 401 例から、除外基準該当者を除いた 375 例であった。

脳の白質病変である T2 高信号域は、脳室周囲高信号域 (PVH: Periventricular Hyperintensity)と部皮質下白質病変 (DSWMH: Deep and Subcortical White Matter Hyperintensity)に分け、Shinohara Y (Cerebrovasc Dis 2007;24:202-209)の基準に基づき、PVH を Grade0-IV に、DSWMH を Grade0-4 に、視覚的に分類した。そして、それぞれのグレードに関して、Grade0-2 と Grade3-4 の 2 群に分けて、統計解析を実施した。

検討したスコアは、運動機能に関しては、重心動揺に関する各指標ならびに Time Up & Go Test (TUG)、神経心理学的機能に関しては、記憶 (単語の即時および遅延再生)、Trail Making Test (TMT)、Flanker test の選択的注

意課題であった。また、MRI を VSRAD 処理によって得られる海馬・海馬傍回萎縮度、全脳皮質萎縮度、白質萎縮度との関連も検討した。

3) NIRS による介入効果指標の検討

対象者は、有酸素運動を中心とし、筋力トレーニング、記憶・学習を要する運動課題や同時課題 (dual-task)での運動を多面的に実施した MCI 高齢者 10 名 (運動群) と健康講座を受けた MCI 高齢者 10 名 (対照群) であった。

脳活動計測のための NIRS はスペクトラテック社製の OEG-16 を使用し、16 チャンネルの計測点を同時に測定した。計測部位に関しては、射出プローブと受光プローブの中間位置とし、国際 10/20 法に準じ、センサーバンドを被験者の前頭前皮質相当部直上の皮膚に密着できるように装着した。介入前後の言語流暢性課題 (word fluency task; WFT) 遂行中の脳活動を NIRS で測定した。3 次元位置情報を 3D のプローブ位置計測システム (FN-1000) により特定した。

解析は、SPM と NIRS-SPM ツールを用いて、wavelet-MDL のトレンド除去によりフィルタ処理と課題中の血流変化信号から interpolation と interpolating kernel を考慮した、p-value の計算アルゴリズムから統計解析を行い、p 値を用いて脳画像で表現した。

4) 介護予防プログラムの効果判定

対象者は、調査期間中(平成23年5月～平成24年2月)に愛知県大府市の住民登録があった65歳以上の高齢者とし、要介護3以上の介護認定を受けていた者や施設入所者、死亡・転出者、他の研究事業に参加している者はあらかじめ除外した。上記の基準を満たした14,313名にダイレクトメールを送付し、最終的に5,104名の対象者から調査の参加と同意が得られた。この5,104名の内、MCIの基準に該当する945名を選出した。MCIの基準は、Petersonら(Petersen RC et al. 2004)が提唱する基準に則り、1)主観的な記憶障害を有するもの、2)客観的な認知機能低下が認められるもの、3)全般的な認知機能は正常範囲内であるもの(Mini-Mental State Examination (Folstein MF et al. 1975)のスコアが24点以上)、4)日常生活活動が自立しているもの、5)認知症の診断を受けていないものとした。客観的な認知機能低下の基準は、各領域別の認知機能検査において各年齢層における健常高齢者のデータベースの平均値より1.5SD(標準偏差値)低下を認めた場合とした。この認知機能検査に関しては、国立長寿医療研究センター自立支援開発研究部自立支援システム開発室 室長島田裕之らによって開発されたタブレットベースの認知機能検査ツール(National Center for Geriatrics and Gerontology-Functional Assessment Tool: NCGG-FAT)にて実施した。NCGG-FATは先行研究により十分な

信頼性・妥当性を持ち合わせていることが確認されている(Makizako H et al. 2012)。運動による介入試験の参入基準として、1)脳血管疾患、パーキンソン氏病、うつ病、膠原病の診断を受けていない、2)心臓ペースメーカーを使用していない、3)重度の視機能低下、難聴を有していない、4)うつ傾向を有していない(Geriatric Depression Scale-15 (Marc LG et al. 2008)のスコアが5点以上、5)他事業に参加していないこととした。同意が得られ全ての検査を受けたもののなかから運動を実施するにあたり医学的問題を抱えているものは除外し、最終的に308名の対象者が無作為化比較試験に参加した。

介入の前後にあたる介入前評価(事前評価)と介入開始から5か月後経過した時点での評価(中間評価)を行った。認知機能評価は全般的な認知機能評価としてMini-Mental State Examination (MMSE)を用い、身体活動の評価は、歩数計(OMRON社製HJA-350IT)を用いて対象者の身体活動を計測した。測定は2週間装着し得られたデータから一日当たりの平均値を算出し、身体活動量(歩数/日)と中強度以上の活動時間(分/日)を算出した。運動機能の維持・向上を検証する調査項目として、1)下肢粗大筋力の指標:5 chair stands test (5CS)、2)移動能力の指標:Timed up & go test (TUG)、3)運動耐容能の指標:6分間歩行試験(6 minutes walking test: 6MWT)を評価した。

運動群の介入は、6 か月の間に、週1回（1回90分間）の教室を計20回実施した。1クラスを約20~30名の対象者として、理学療法士1~3名、運動補助員7名で介入を実施した。介入の内容は、ストレッチ・筋力トレーニングを含む教本に従った体操、有酸素運動、記憶や干渉課題などの認知課題を組み合わせた運動、行動変容技法による運動の習慣化とした。運動教室中に実施する運動は心拍数を開始前後で記録し、有酸素運動においては段階的に強度を設定した（1~10回目：運動強度40%、11~20回目：運動強度60%）。また、運動教室群の対象者には、常時歩数計の装着をうながし、歩数の自己モニタリングと目標設定をすることで定期的な歩行習慣の獲得を目指した指導を行った。目標設定においては行動変容技法を用い、個人への対応に加えグループディスカッションを適宜行った。また、歩数以外にもストレッチや筋力トレーニングを含む体操の実施やその他の運動を記録することで更なる運動時間の獲得と習慣化を目指した。対照群には、認知症に関係するテーマ以外の健康講座（60分間）を中間評価までに1回実施した。

C. 研究結果

1) 軽度認知障害のスクリーニングと関連指標の探索

軽度認知機能障害となる一般背景要因としては年齢の影響が強く、10歳ごとのオッズ比は2.161（95パーセント

信頼区間1.878 - 2.487）であった。また男性が女性よりもリスクが高く、オッズ比は1.337（1.157 - 1.546）であり、教育歴は1年増加ごとのオッズ比は0.882（0.858 - 0.907）と、教育歴が長くなるほど認知機能障害のリスクは低下していた。また抑鬱がある場合にはない場合に比べてオッズ比が1.252（1.065 - 1.472）と有意に高くなっていた。一方、自覚的健康度や喫煙、高血圧症、心臓病、糖尿病、脂質異常症、脳卒中の既往等は今回の検討では有意な結果とならなかった。

体力との関連では身体の柔軟性をみる長坐位体前屈を除いて、握力、脚筋力、脚伸展パワー、全身反応時間、閉眼片足立ち、開眼片足立ち、上体起こし、歩行速度のいずれも成績が良い場合には有意に認知機能障害が生じるリスクは低くなっていた。

栄養素に関しては、脂質、カルシウム、鉄、 α トコフェロール、ビタミンB1、B2、B6、K、C、ナイアシン、葉酸の摂取量が多いと認知機能障害のリスクは有意に低下し、炭水化物の摂取量が多いとリスクは高くなっていた。食品では穀物の摂取量が多いとリスクは高くなり、乳類の摂取量が多いとリスクは低下していた。

2) MRI 画像による介入効果指標の検討

PVHの各グレードの頻度は、Grade 0、I、I、II、IVがそれぞれ13例、114例、202例、41例、5例だった。これから、DSWMHの頻度は、Grade 0、1、

2、3、4 がそれぞれ 3 例、84 例、221 例、61 例、6 例だった。それぞれに関して、PVHGrade0-2 と PVHGrade3-4 の 2 群、DSWMHGrade0-2、DSWMHGrade3-4 の 2 群にそれぞれ群分けした。

年齢は、PVHGrade0-2 が 70.8 ± 4.4 、PVHGrade3-4 が 75.9 ± 5.7 で、DSWMHGrade0-2 が 70.8 ± 4.4 、DSWMHGrade3-4 が 74.2 ± 5.8 で統計学的有意差 ($p < 0.001$) が認められた。

PVH に関して、t 検定で統計学的有意差 ($p < 0.05$) が認められたのは、TUG、単語再認即時、単語遅延再生、TMT、VSRAD 海馬傍回萎縮度、全脳萎縮度であった。このうち、年齢を共変量とした共分散分析で統計学的に有意差があったのは、単語再認即時再生、VSRAD 海馬傍回萎縮度と全脳萎縮度であった。DSWMH で有意差が認められたのは、TUG、重心動揺 (開眼最大振幅比、クロス Y 方向実行値)、単語再認即時、単語遅延再生、TMT、Flanker、VSRAD 全脳萎縮度、VSRAD 白質萎縮度であった。このうち、年齢を共変量とした共分散分析で統計学的に有意差があったのは、VSRAD の全脳萎縮度と白質萎縮度であった。

3) NIRS による介入効果指標の検討

解析の結果、interpolation と interpolating kernel を考慮した、p-value の計算アルゴリズムや modified ICA filter を加味した NIRS-SPM を用いることで、高い空間画像度での脳活性位置を分析すること

ができることが明らかとなった。

本研究の対象となった MCI 高齢者において、運動群は介入後に中前頭回 (middle frontal gyrus : MFG) 及び下前頭回 (inferior frontal gyrus : IFG) における oxy-Hb の活性化が確認された。

4) 介護予防プログラムの効果判定

認知機能検査では、MMSE において有意な運動介入効果が見られた (事前評価 : 運動群 26.7 ± 1.8 , 対照群 26.9 ± 1.8 , 中間評価 : 運動群 26.5 ± 2.2 , 対照群 25.1 ± 2.6 , $p < 0.001$)。

事前評価における身体活動量は、運動群が 6925 ± 3695 歩 / 日、対照群にて 6477 ± 2873 歩 / 日であった。中間評価では、運動群が 8737 ± 4503 歩 / 日、対照群は 6313 ± 2880 歩 / 日で、有意な運動介入効果が認められた ($p < 0.001$)。中強度活動時間については、事前評価にて運動群が 27.6 ± 25.1 分 / 日、対照群にて 23.0 ± 18.7 分 / 日であった。中間評価においては運動群が 42.4 ± 33.5 分 / 日、対照群にて 23.9 ± 20.2 分 / 日で、身体活動量と同様に有意な運動介入効果が認められた ($p < 0.001$)。

また、事前評価と中間評価の期間に変化した歩数ならびに中強度以上の活動時間は、いずれも MMSE の変化と正の相関が見られた (歩数変化 : $r = .25$ $p < .001$ 、中強度以上の活動時間変化 : $r = .23$ $p < .001$)。

運動機能については、5CS、TUG、および 6MWT すべての項目において、対照群と比較して運動群において能力

向上の有意な交互作用を認めた。5CSは、対照群は 8.1 ± 0.2 秒から 7.8 ± 0.1 秒に、運動群は 8.0 ± 0.2 秒から 7.3 ± 0.1 秒と変化し有意な交互作用を示していた ($p = 0.046$)。次に、TUGにおいても同様の傾向が認められ、対照群においては 7.9 ± 0.1 秒から 7.6 ± 0.1 秒に、運動群では 7.9 ± 0.1 秒から 7.3 ± 0.1 秒と有意な交互作用を伴って変化した ($p = 0.036$)。最後に6MWTは、対照群において 451.8 ± 6.0 m から 460.5 ± 5.3 秒と増加したが、運動教室群では 456.1 ± 6.0 秒から 477.5 ± 5.3 秒と大きな増加傾向を示し、他の変数と同様に有意な交互作用を有していた ($p = 0.023$)。

D . 考察

1) 軽度認知障害のスクリーニングと関連指標の探索

NILS-LSAの第1次～6次調査に参加した65歳以上の男女1,894名、延べ5,484回の検査結果を用いて、軽度認知機能障害の発症促進因子、抑制因子を運動、栄養、体格などを中心に網羅的に検討した。背景要因としては、教育歴が軽度認知機能障害の発症抑制因子に、鬱が発症促進因子であった。体力ではほとんどの項目が認知機能障害の抑制要因であり、運動等で体力を維持することが認知機能障害の予防となることが明らかとなった。栄養は抗酸化ビタミンなどが抑制因子であり、これらの摂

取が予防には重要であると考えられた。

2) MRI画像による介入効果指標の検討

大脳の白質病変であるPVHとDSWMHは、加齢性変化であることを再確認した。白質病変の高グレード群では、運動機能や認知機能の低下が検出された。またPVHとDSWMHは、加齢の効果とは別に、大脳皮質の萎縮度との関連が認められ、認知機能や運動機能に影響している可能性が示された。

3) NIRSによる介入効果指標の検討

一般的にNIRS法は血液内のヘモグロビンの酸化程度を比較的簡単にかつ正確に測定できるため、脳内活性度の測定に広く活用されてきた。また、NIRSは時間分解能に優れ、非侵襲的計測が可能である利点を持つが、脳内の解剖学的情報を得られないため、近赤外線測定支点の正確な情報を把握することが難しい点と、測定チャンネル間の最小間隔が大きい点、空間解像度がよくない点が欠点として指摘されてきている。さらに、近赤外分光の光学厚の変化量から得たヘモグロビンの濃度変化は、心拍、皮膚血流、プローブのずれなど高い雑音により確かな生体信号が把握できないと指摘されてきた。本研究で用いたフィルタや一般化線形モデル、interpolationとinterpolating kernelを考慮した、p-valueの計算アルゴリズムや

modified ICA filter を加味した NIRS-SPM を用いることで、高い空間画像度での脳活性位置を把握することが可能であると考えられた。

4) 介護予防プログラムの効果判定

複合的運動プログラムを MCI 高齢者に対してランダム化比較試験により実施した結果、MMSE、身体活動量ならびに下肢粗大筋力、移動能力、および運動耐容能に有意な改善が認められた。今後、プログラムがすべて終了した後に実施予定の最終評価時において、より詳細な検証を行う必要がある。

E . 結論

本研究では、MCI スクリーニングのための関連要因の探索、ニューロイメージングによる介入効果指標の検討、ランダム化比較試験を実施した。

MCI スクリーニングのためには、教育歴、鬱、体力検査が有用であると考えられた。介入効果把握のために、MRI による白質病変を把握して効果検討の調整因子として用いる必要性が示唆された。また、NIRS を用いた負荷試験によって介入効果を把握できる可能性が示された。運動による介入効果については、中間結果ではあるものの全般的認知機能の低下抑制効果や、認知機能低下の要因となる身体活動量や運動機能の向上において運動介入の効果を認めた。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Uemura K, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Doi T, Yamada M, Suzuki T. Factors Associated with Life-Space in Older Adults with Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Geriatr Gerontol Int*, 13(1): 161-166, 2013.
- 2) Uemura K, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Suzuki T. Cognitive function affects trainability for physical performance in exercise intervention among older adults with mild cognitive impairment. *Clinical Interventions in Aging*, 8: 97-102, 2013.
- 3) Makizako H, Doi T, Shimada H, Park H, Uemura K, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Suzuki T. Relationship between going outdoors daily and activation of the prefrontal cortex during verbal fluency tasks (VFTs) among older adults: A near-infrared spectroscopy study. *Arch Gerontol Geriatr*, 56(1): 118-123, 2013.

- 4) Doi T, Makizako H, Shimada H, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Sawa R, Misu S, Suzuki T. Effects of multicomponent exercise on spatial-temporal gait parameters among the elderly with amnesic mild cognitive impairment (aMCI): Preliminary results from a randomized controlled trial (RCT). *Arch Gerontol Geriatr*, 56(1): 104-108, 2013.
- 5) Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Shimokata H, Ito K, Washimi Y, Endo H, Suzuki T. Characteristics of cognitive function in early and late stages of amnesic mild cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int*, 13(1): 83-89, 2013.
- 6) Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Lee S, Park H. Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *BMC Neurol*, 12: 128, 2012.
- 7) Uemura K, Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Suzuki T. Effects of Exercise Intervention on Vascular Risk Factors in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: a Randomized Controlled Trial. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*, 2(1):445-455, 2012.
- 8) Uemura K, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Doi T, Tsutsumimoto K, Suzuki T. A Lower Prevalence of Self-Reported Fear of Falling Is Associated with Memory Decline among Older Adults. *Gerontology*, 58(5):413-418, 2012.
- 9) Doi T, Makizako H, Shimada H, Yoshida D, Ito K, Kato T, Ando H, Suzuki T. Brain Atrophy and Trunk Stability during Dual-task Walking among Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 67(7):790-795, 2012.
- 10) 島田裕之, 堤本広大. 運動による現場での効果: とくに認知症予防の視点から. *Aging & Health*, 21(4): 24-27, 2013.
- 11) 大矢敏久, 内山靖, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 吉田大輔, 上村一貴, 鈴木隆雄. 手段的日常生活活動の自立した地域在住高齢者における転倒恐怖感に関連する要因の検討. *日本老年医学会雑誌*, 49(4):457-462, 2012.
- 12) 牧迫飛雄馬, 島田裕之. 特集: 高齢者の認知機能の評価と測定. 体

- 育の科学, 62(7):485-490, 2012.
- 13) Shimada H, Ishii K, Ishiwata K, Oda K, Suzukawa M, Makizako H, Doi T, Suzuki T. Gait adaptability and brain activity during unaccustomed treadmill walking in healthy elderly females. *Gait Posture*, (in press)
- 14) Makizako H, Furuna T, Ihira H, Shimada H. Age-related differences in the influence of cognitive task performance on postural control under unstable balance conditions. *International Journal of Gerontology*, (in press)
- 15) Makizako H, Doi T, Shimada H, Yoshida D, Takayama Y, Suzuki T. Relationship between dual-task performance and neurocognitive measures in older adults with mild cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int*, (in press)
- 16) Yoshida D, Shimada H, Makizako H, Doi T, Ito K, Kato T, Shimokata H, Washimi Y, Endo H, Suzuki T. The relationship between atrophy of the medial temporal area and daily activities in older adults with mild cognitive impairment. *Aging Clin Exp Res*, (in press)
- 17) Terabe Y, Harada A, Tokuda H, Okuizumi H, Nagaya M, Shimokata H: Vitamin D Deficiency in Elderly Women in Nursing Homes: Investigation with Consideration of Decreased Activation Function from the Kidneys. *J Am Geriatr Soc*. 60: 251-255, 2012.
- 18) Kozakai R, Ando F, Kim HY, Rantanen T, Shimokata H: Regular exercise history as a predictor of exercise in old age among community-dwelling Japanese older people. *J Phys Fitness Sports Med* 1(1); 1-8, 2012.
- 19) 李成喆, 幸篤武, 森あさか, 丹下智香子, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住高齢者の身体活動と認知機能に関する縦断的研究. *日本未病システム学会雑誌* 18(3); 39-42, 2012.
- 20) 丹下智香子, 西田裕紀子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史: 成人後期における日常生活活動能力と主観的幸福感の関連に認知機能が及ぼす影響. *日本未病システム学会雑誌*(1882); 68-71, 2012.
- 21) 西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真

- 紀子, 安藤富士子, 下方浩史: 高齢者の開放性が知能の経時変化に及ぼす影響: 6年間の縦断的検討. 発達心理学研究 23(3): 276-286, 2012.
- 22) Hida T, Ishiguro N, Shimokata H, Sakai Y, Matsui Y, Takemura M, Terabe Y, Harada A: High prevalence of sarcopenia and reduced leg muscle mass in Japanese patients immediately after a hip fracture. *Geriatr Geront Int* (in press).
- 23) Yuki A, Lee SC, Kim HY, Kozakai R, Ando F, Shimokata H: Relationship between physical activity and brain atrophy progression. *Med Sci Sport Exer* 44(12):2362-2368, 2012.
- 24) 杉浦彩子, 内田育恵, 中島務, 西田裕紀子, 丹下智香子, 安藤富士子, 下方浩史: 高齢者の耳垢の頻度と認知機能、聴力との関連. *日老会誌* 49(3): 325-329, 2012.
- 25) Wada-Isoe K, Uemura Y, Nakashita S, Yamawaki M, Tanaka K, Yamamoto M, Shimokata H, Nakashima K: Prevalence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in the Rural Island Town of Ama-cho, Japan. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2: 190-199, 2012.
- 26) 西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史: 高齢者の抑うつはその後の知能低下を引き起こすか: 8年間の縦断的検討. *老年社会科学* 34(3): 370-381, 2012.
- 27) Lee SC, Yuki A, Nishita Y, Tange C, Kim HY, Kozakai R, Ando F, Shimokata H: The Relationship Between Light Intensity Physical Activity and Cognitive Function in a Community-Dwelling Elderly population - 8 year longitudinal stud. *J Am Geriatr Soc* (in press).
- 28) 下方浩史, 安藤富士子: 認知症の実態と予防の重要性. *日本未病システム学会雑誌* 18(3): 79-83, 2102.
- 29) 下方浩史, 安藤富士子: 検査基準値の考え方 - 医学における正常と異常 -. *日本老年医学会雑誌* (印刷中).
- 30) Shimokata H, Ando F: Aging-related genotype. *Anti-Aging Med* 9(6): 185-191, 2012..

- 31) 下方浩史, 安藤富士子: 健康長寿社会を築く長期縦断疫学研究. 日本未病システム学会雑誌(印刷中).
- 32) 大塚礼, 下方浩史, 安藤富士子: 高齢者の栄養に関する疫学研究. Geriatric Medicine (印刷中).
- 33) Otsuka R, Kato Y, Imai T, Ando F, Shimokata H: Higher serum EPA or DHA, and lower ARA compositions with age independent of fatty acid intake in Japanese aged 40 to 79. Lipids (in press).
- 34) Kawashima S, Ito K, Kato T, the SEAD-J Study Group. Inclusion criteria provide heterogeneity in baseline profiles of patients with mild cognitive impairment: comparison of two prospective cohort studies. BMJ Open. 2012 Apr 24;2(2):e000773. Print 2012.
- 35) Shidahara M, Tsoumpas C, McGinnity CJ, Kato T, Tamura H, Hammers A, Watabe H, Turkheimer FE. Wavelet-based resolution recovery using an anatomical prior provides quantitative recovery for human population phantom PET [C-11]raclopride data. Phys Med Biol. 2012 ;57(10):3107-22
- 36) 伊藤健吾, 加藤隆司. 脳血流と脳糖代謝所見は preclinical stage の診断に役立つか. 老年精神医学雑誌 23: 701-707, 2012
- 37) 伊藤健吾, 藤原 謙, 加藤隆司. アルツハイマー病に関する多施設共同研究. 特集 アルツハイマー病の診断と治療の最前線. PET ジャーナル Autumn(19):16-18, 2012
- 38) 加藤隆司, 旗野健太郎, 伊藤健吾. アルツハイマー病診断の新しい展開 特集 核医学検査の効果的な活用法 ~ 最先端の技術を学ぶ. 映像情報 Medical 44(11): 890-895, 2012.
- 39) 久保田進子. 古代エジプトの楽器シストラムとハープを中心に. 日本音楽療法学会東海支部紀要, 3: 7-12, 2012.
2. 学会発表
- 1) Shimada H, Suzuki T, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Park H. Effects of Multicomponent Exercise on Cognitive Function in the Older Adults with Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Randomized Control Trial. Alzheimer's Association

- International Conference 2012, Vancouver, Canada, July 15, 2012.
- 2) Makizako H, Doi T, Shimada H, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Uemura K, Suzuki T. Does a multicomponent exercise program improve dual-task performance in amnesic mild cognitive impairment? A randomized controlled trial. Alzheimer's Association International Conference 2012, Vancouver, Canada, July 17, 2012.
 - 3) Tsutsumimoto K, Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Anan Y, Uemura K, Suzuki T. The impact of exhaustion on gait smoothness among Japanese older people. Joint World Congress of International Society for Posture and Gait Research and Gait & Mental Function, Trondheim, Norway, June 24-28, 2012.
 - 4) Doi T, Makizako H, Shimada H, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Sawa R, Anan Y, Uemura K, Suzuki T. The effects of multicomponent exercise on gait performance among older adults with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. Joint World Congress of International Society for Posture and Gait Research and Gait & Mental Function, Trondheim, Norway, June 24-28, 2012.
 - 5) 牧迫飛雄馬, 島田裕之, 土井剛彦, 朴眩泰, 吉田大輔, 堤本広大, 上村一貴, 阿南祐也, 李相侖, 伊藤忠, 鈴木隆雄. 軽度認知障害を有する高齢者の運動機能低下および脳萎縮と将来の転倒発生との関連. 第9回転倒予防医学研究会研究集会, 東京, 2012年10月7日.
 - 6) 朴眩泰, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 吉田大輔, 堤本広大, 上村一貴, 阿南祐也, 鈴木隆雄. 多面的運動介入が軽度認知症高齢者の脳活動に及ぼす影響. 第54回日本老年医学会学術集会, 東京, 2012年6月29日.
 - 7) 牧迫飛雄馬, 島田裕之, 吉田大輔, 土井剛彦, 堤本広大, 阿南祐也, 上村一貴, 朴眩泰, 鈴木隆雄. 地域高齢者における転倒と運動機能との関連 - 認知機能の影響 -. 第54回日本老年医学会学術集会, 東京, 2012年6月28日.
 - 8) 鈴川芽久美, 波戸真之介, 林悠太,

石本麻友子，島田裕之．要介護高齢者の認知機能低下の特徴—10,865名に対するFIMの大規模調査—．第47回日本理学療法学会大会，神戸，2012年5月27日．

9) 堤本広大，島田裕之，牧迫飛雄馬，土井剛彦，吉田大輔，上村一貴，阿南祐也，大矢敏久，鈴木隆雄．活力低下(exhaustion)を有する高齢者における歩行の質的变化．第47回日本理学療法学会大会，神戸，2012年5月27日．

10) 上村一貴，島田裕之，牧迫飛雄馬，土井剛彦，吉田大輔，堤本広大，朴眩泰，阿南祐也，大矢敏久，内山靖．軽度認知障害を有する高齢者に対する運動介入によるTimed Up & Go Testの向上には認知機能が影響する．第47回日本理学療法学会大会，神戸，2012年5月27日．

11) 牧迫飛雄馬，島田裕之，土井剛彦，吉田大輔，堤本広大，上村一貴，阿南祐也，大矢敏久，朴眩泰，鈴木隆雄．高齢者における外出頻度は文字流暢性課題中の脳血流動態に影響するか？．第47回日本理学療法学会大会，神戸，2012年5月27日．

12) 島田裕之，牧迫飛雄馬，土井剛彦，吉田大輔，堤本広大，上村一貴，阿南祐也，大矢敏久，鈴木隆雄．

軽度認知障害を有する高齢者に対する運動による認知機能低下抑制—ランダム化比較試験による検討—．第47回日本理学療法学会大会，神戸，2012年5月27日．

13) 朴眩泰，島田裕之，土井剛彦，牧迫飛雄馬，吉田大輔，堤本広大，上村一貴，阿南祐也，大矢敏久，鈴木隆雄．軽度認知障害高齢者に対する多面的運動介入が脳活動に与える影響：近赤外分光法による脳活性の計測．第47回日本理学療法学会大会，神戸，2012年5月27日．

14) 阿南祐也，島田裕之，朴眩泰，牧迫飛雄馬，土井剛彦，吉田大輔，堤本広大，上村一貴，大矢敏久，鈴木隆雄．軽度認知障害を有する高齢者における身体活動と運動機能および認知機能の関係．第47回日本理学療法学会大会，神戸，2012年5月27日．

15) 土井剛彦，牧迫飛雄馬，島田裕之，吉田大輔，堤本広大，上村一貴，澤龍一，朴眩泰，阿南祐也，大矢敏久，鈴木隆雄．軽度認知障害高齢者に対する複合的運動プログラムは歩行能力を改善できるのか？—ランダム化比較試験による検証—．第47回日本理学療法学会大会，神戸，2012年5月26日．

16) 牧迫飛雄馬，島田裕之，土井剛彦，

- 吉田大輔，堤本広大，上村一貴，阿南祐也，大矢敏久，鈴木隆雄．複合的運動プログラムは健忘型軽度認知障害を有する高齢者の二重課題遂行能力の改善に効果があるか？—ランダム化比較試験による検討—．第 47 回日本理学療法学会大会，神戸，2012 年 5 月 26 日．
- 17) 島田裕之．生活環境支援を考える上でのエビデンスと活動—ここまで解っている・ここまで取り組んでいる—認知機能低下予防のエビデンス～認知症予防を目指して～．第 47 回日本理学療法学会大会，生活環境支援シンポジウム，神戸，2012 年 5 月 25 日．
- 18) 島田裕之，牧迫飛雄馬，土井剛彦，吉田大輔，堤本広大，上村一貴，阿南祐也，大矢敏久，朴眩泰，鈴木隆雄．軽度認知機能障害を有する高齢者における認知機能向上の規定因子．第 47 回日本理学療法学会大会，神戸，2012 年 5 月 25 日．
- 19) 西田裕紀子，丹下智香子，富田真紀子，坪井さとみ，福川康之，安藤富士子，下方浩史：高教育歴は高齢者の知能の維持に役立つか - 10 年間の縦断的検討．日本老年社会科学会第 54 回大会、2012 年 6 月 9 日、佐久．
- 20) 下方浩史：老化に影響する遺伝子多型．シンポジウム「論より証拠 - 疫学から見た健康長寿のエビデンス」．第 12 回日本抗加齢医学会総会、2012 年 6 月 24 日、横浜．
- 21) 下方浩史：検査基準値の考え方 - 医学における正常と異常 - シンポジウム「生活自立を指標とした生活習慣病の検査基準値」．第 54 回日本老年医学会学術総会、2012 年 6 月 27 日、東京．
- 22) 大塚礼，加藤友紀，西田裕紀子，丹下智香子，今井具子，安藤富士子，下方浩史：地域在住高齢男女における n-3 系および n-6 系多価不飽和脂肪酸摂取量と認知機能との関連．第 54 回日本老年医学会学術総会、2012 年 6 月 27 日、東京．
- 23) 下方浩史：中高年者の栄養と運動 - 長期縦断疫学研究から．シンポジウム「成人向け保健指導とヘルスプロモーション」、第 60 回日本教育医学会記念大会、2012 年 8 月 26 日、筑波．
- 24) 大塚礼，加藤友紀，今井具子，安藤富士子，下方浩史：地域在住中高年男女における年齢群別の DHA と EPA 摂取量の推移(10 年間)．第 59 回日本栄養改善学会、名古屋、2012 年 9 月 14 日
- 25) 幸篤武，李成喆，小坂井留美，金

- 興烈，安藤富士子，下方浩史：中高年男性における余暇身体活動強度と血清遊離テストステロン濃度の関連．第 67 回日本体力医学会大会、岐阜、2012 年 9 月 15 日．
- 26) 西田裕紀子，丹下智香子，富田真紀子，坪井さとみ，福川康之，安藤富士子，下方浩史：高齢者における知能と抑うつとの相互関係 - 交差遅延効果モデルの検討 - ．日本心理学会第 76 回大会、川崎、2012 年 9 月 11 日．
- 27) 李成喆，幸篤武，金興烈，小坂井留美，西田裕紀子，丹下智香子，安藤富士子，下方浩史：地域在住中高齢者の体力が認知機能に及ぼす影響に関する縦断的研究、第 67 回日本体力医学会大会、岐阜、2012 年 9 月 14 日．
- 28) 小坂井留美，安藤富士子，金興烈，李成喆，幸篤武，下方浩史：運動経験のない中高年者における運動習慣開始の要因．第 67 回日本体力医学会大会、岐阜、2012 年 9 月 14 日．
- 29) 下方浩史，健康長寿社会を築く長期縦断疫学研究、特別講演、第 19 回日本未病システム学会総会、金沢、2012 年 10 月 27 日．
- 30) Akinori Nakamura, Takashi Kato. Multimodal Neuroimaging for AD diagnosis - Toward the preclinical detection of Alzheimer disease - Magnetoencephalography International Consortium on Alzheimer's Disease, Madrid, June 13, 2012.
- 31) Ryuichi Takahashi, Kazunari Ishii, Michio Senda, Kengo Ito, Kenji Ishii, Takashi Kato, Morihiro Sugishita, Ryozo Kuwano, Takeshi Iwatsubo, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI). Effects of ApoE epsilon 4 on Regional Cerebral Amyloid Deposition and Glucose Metabolism in Amnesic Mild Cognitive Impairment with Amyloid Pathology Confirmed by PiB PET: Results from J-ADNI. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2012), Vancouver, British Columbia, Canada, July 14-19, 2012
- 32) Kazunari Ishii, Ryuichi Takahashi, Michio Senda, Kengo Ito, Kenji Ishii, Takashi Kato, Morihiro Sugishita, , Takeshi Iwatsubo, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI). Differences in Regional Cerebral Glucose

- Metabolism between PiB Positive and Negative Amnestic Mild Cognitive Impairment: Results from J-ADNI. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2012), Vancouver, British Columbia, Canada, July 14-19, 2012
- 33) Takashi Kato, Kengo Ito, Ken Fujiwara, Akinori Nakamura, Yutaka Arahata, Yukihiro Washimi, and SEAD-J Study Group. Association of cognitive decline with cerebral metabolism and education in amnestic MCI: Implications for the Cognitive Reserve Hypothesis. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2012), Vancouver, British Columbia, Canada, July 14-19, 2012
- 34) 伊藤健吾、藤原謙、加藤隆司 . J-ADNI と US-ADNI の差が機種差に起因する可能性について第 3 回島津 PET ユーザーズミーティング、2012 年 9 月 2 日、松本
- 35) 加藤隆司，藤原 顕，山田貴史，中村昭範，伊藤健吾，SEAD-J Study Group，CRSEAD-J における教育年数と認知機能低下に関する検討：認知予備能仮説の観点から．第 52 回日本核医学会学術総会 日時：2012 年 10 月 11-13(12)日，ロイトン札幌，札幌市
- 36) 加藤隆司，藤原 顕，山田貴史，中村昭範，伊藤健吾，SEAD-J Study Group, CR 健忘型 MCI における認知予備能と認知機能低下，脳糖代謝，局所脳萎縮に関する検討，第 31 回日本認知症学会学術集会，日時：2012 年 10 月 26-28(26)日，つくば国際会議場 つくば市
- 37) 岩田香織，加藤隆司，ディアース ケアステン，加藤公子，倉坪和泉，藤原 謙，牛鼻健二新畑豊，伊藤健吾，中村昭範．fMRI による Default mode network の functional connectivity と、FDG-PET による脳局所ブドウ糖代謝の関連，第 52 回日本核医学会学術総会 日時：2012 年 10 月 11-13(11)日，ロイトン札幌，札幌市
- 38) 太田誠一郎，加藤隆司，二橋尚志，藤原 謙，山田貴史，外山 宏，片田和広，伊藤健吾，Study Group，SEAD-J における教育年数と認知機能低下に関する検討：認知予備能仮説の観点から．第 52 回日本核医学会学術総会 日時：2012 年 10 月 11-13(11)日，第 52 回日本核医学会学術総会，ロイトン札幌，札幌市
- 39) 深谷直彦，加藤隆司，野原孝司，伊藤健吾，撮像，画像再構成条件

- の違いが,3D-SSP の Z 画像におよぼす影響の検討.第 52 回日本核医学会学術総会,日時:2012 年 10 月 11-13(11)日,ロイトン札幌,札幌市
- 40)田島稔久,林 絵美,日比野新,飯田昭彦,加藤隆司,伊藤健吾,PiB アミロイド PET 画像解析における Motion Correction の効果.第 52 回日本核医学会学術総会,2012 年 10 月 11-13(12)日,ロイトン札幌,札幌市
- 41)加藤公子,加藤隆司,倉坪和泉,岩田香織,山岸未沙子,新畑豊,伊藤健吾,MULNIAD study group,中村昭範,詳細な神経心理学的検査による前臨床期のアルツハイマー病検出の可能性,第 31 回日本認知症学会学術集会,日時:2012 年 10 月 26-28 (27)日,つくば国際会議場 つくば市
- 42)中村昭範,加藤隆司,井狩彌彦,千田道雄,石井一成,石井賢二,J-ADNI study group,伊藤健吾,認知症の多施設共同研究をサポートする「ネット画像カンファレンスシステム」の開発,第 31 回日本認知症学会学術集会,日時:2012 年 10 月 26-28 (26)日,つくば国際会議場 つくば市
- 43)藤原謙,加藤隆司,山田貴史,中村昭範,伊藤健吾,SEAD-J Study Group, MCI における灰白質萎縮と糖代謝の神経心理的機能との関連,第 52 回日本核医学会学術総会 日時:2012 年 10 月 11-13(11)日,ロイトン札幌,札幌市
- 44)藤原謙,加藤隆司,石井賢二,石井一成,千田道雄,伊藤健吾,J-ADNI. J-ADNI 被験者の登録時区分による FDG-PET の比較,第 31 回日本認知症学会学術集会,日時:2012 年 10 月 26-28(26)日,つくば国際会議場 つくば市
- 45)岩田香織,加藤隆司,ディアース ケアステン,加藤公子,倉坪和泉,藤原 謙,新畑豊,伊藤健吾,MULNIAD study group,中村昭範,Default mode network の functional connectivity と局所脳糖代謝との相関,第 31 回日本認知症学会学術集会,日時:2012 年 10 月 26-28 (27)日,つくば国際会議場 つくば市
- 46)加藤隆司.画像コメンテータ(核医学の立場から) 症例検討「認知症診療を進める上での診療科別のポイント」,第 28 回ブレイン・ファンクション・イメージング・カンファレンス 2012 年 9 月 8 日ポートピアホール 兵庫県神戸市
- 47)文堂昌彦,加藤隆司,旗野健太郎,中村昭範,中坪大輔,伊藤健吾. 1 C-PIB PET を用いた突発性正常

圧水頭症とアルツハイマー病の合併に関する研究．第31回日本認知症学会学術集会，日時：2012年10月26-28(26)日，つくば国際会議場 つくば市

48)新畑豊，鷺見幸彦，武田章敬，山岡朗子，辻本昌史，川合圭也，桜井孝，文堂昌彦，加藤隆司，伊藤健吾．血管性認知症とアルツハイマー病との識別および co-morbidity に関する検討．第31回日本認知症学会学術集会，日時：2012年10月26-28(27)日，つくば国際会議場 つくば市

49)加藤隆司，岡村信行，藤原 顕，伊藤健吾，千田道雄，石井賢二，石井一成，J-ADNI スタディグループ．[C-11]BF-227 の集積判定方法についての検討．PET コア連絡会議 日時：2011年2012年11月15日 株式会社マイクロン東京本社会議室，東京都千代田区丸の内3-8-1 住友不動産丸の内ビル2階

50)加藤隆司，伊藤健吾，大脳白質病変と運動機能，認知機能との関連に関する検討．厚生労働科学研究費 -介護予防プログラム開発に関する研究(24140101)- 島田班班会議 2012年12月12日 国立長寿医療研究センター，愛知県大府市

51)加藤隆司，岡村信行，藤原 顕，

伊藤健吾，千田道雄，石井賢二，石井一成，桑野良三，岩坪 威，J-ADNI スタディグループ，[C-11]BF-227 の集積判定方法についての検討．バイオマーカによる検証．第9回PETコア拡大分科会 日時：2011年12月22日 ベルサーール八重洲，東京都中央区

52)久保田進子．音楽の効用．第2回東海相談学会例会，名古屋，2012年9月29日．

G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし