

20121800/A

厚生労働科学研究費補助金  
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

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 清原 裕  
平成25（2013）年 3月

# 目 次

はじめに	1
<b>I. 総括研究報告</b>	
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 清原 裕 (九州大学大学院医学研究院環境医学分野・教授)	2
<b>II. 分担研究報告</b>	
1. 地域一般住民における食事パターンと認知症発症：久山町研究 清原 裕 (九州大学大学院医学研究院環境医学分野・教授) 二宮 利治 (九州大学病院腎高血圧脳血管内科・助教)	7
2. 地域高齢住民における MRI を基盤にした認知症、うつ病、日常生活動作障害 に関する横断研究：久山町研究 神庭 重信 (九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野・教授)	11
3. 一般住民における認知症の病理学的病型分類と動向 岩城 徹 (九州大学大学院医学研究院神経病理学分野・教授)	24
4. 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 中別府 雄作 (九州大学生体防御医学研究所脳機能制御学分野・教授)	29
5. 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 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)	31
6. 日本人におけるアルツハイマー病関連遺伝子の探索 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)	34
7. 久山町研究の証拠の基づく CPA スマートライスタイル (60-70 歳からはじめる認知症予防編) の開発 熊谷 秋三 (九州大学健康科学センター・教授) 内田 和宏 (中村学園大学・講師)	43
8. 認知症予防のための運動介入研究： 神経新生や認知機能の改善に効果的な運動様式に関する動物研究 熊谷 秋三 (九州大学健康科学センター・教授)	47
<b>III. 研究成果の刊行に関する一覧表</b>	50
<b>IV. 研究成果の刊行物・別刷</b>	53

## はじめに

超高齢社会を迎えたわが国では、高齢人口の伸びに比例して認知症患者が急速に増加している。厚生労働省の最近の推計では、その数は2012年時点で約305万人であり、2025年頃には約470万人に達するとされる。このように増え続ける老年期認知症の予防、治療、介護を含めた総合的な対策を講じるには、基礎的研究によって認知症の成因を解明するとともに、疫学研究によって一般住民中の認知症の実態を把握し、その危険因子を明らかにすることが必要不可欠である。しかし、現在のところ、主な認知症病型であるアルツハイマー病(AD)の危険因子として確立されたものは年齢とアポリポ蛋白E $\epsilon$ 4遺伝子多型(ApoE $\epsilon$ 4)のみである。また、脳血管性認知症(VD)の危険因子の検討もほとんど行われていない。一方、福岡県久山町では、1985年から65歳以上の高齢住民を対象に、世界で最も精度の高い認知症の疫学調査が進行中である。また、この町では2002年より生活習慣病のゲノム疫学研究が開始され、その基盤が整備されている。本研究の目的は、久山町における老年期認知症の疫学調査において、ADをはじめ認知症の有病率・発症率の時代的变化を明らかにし、危険因子・防御因子を包括的な健診成績の中より明らかにすることにある。そしてゲノムワイド研究およびマイクロアレイ解析によって、ADの遺伝的危険因子を特定することを目指している。さらに、以上の成果を踏まえ、食事・運動の面からの介入試験を行い、その予防手段の確立を図ることも大きな目標である。

本年度の研究成果により、大豆製品と豆腐、野菜、藻類、牛乳・乳製品の摂取量が多いという食事パターンが認知症発症の有意な防御因子であることが明らかとなった。さらにこれまでの研究成果を基に、AD発症予防を目的とした栄養・運動の面からの介入研究の実施に向けたツールを開発・作成した。さらに、認知症の大規模ゲノム疫学研究やマイクロアレイ解析の結果、APOE遺伝子以外にもいくつかのAD関連候補遺伝子が明らかになった。今後、研究をさらに推し進め、運動、食事性因子、高血圧・糖尿病などの症候因子を含む包括的な健診を基盤とした追跡調査とわが国のトップレベルのゲノム解析によって、認知症の危険因子・防御因子を解明していく所存である。その成果によって認知症の予防手段が確立され、引いては国民の保健・医療・福祉の向上や高齢者医療費の削減につながることを期待したい。

研究代表者 清原 裕



厚生労働科学研究費補助金（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  
総括研究報告書

研究代表者 清原 裕  
(九州大学大学院医学研究院環境医学分野・教授)

**研究要旨** 福岡県久山町において、1988年の循環器病健診に参加した60-79歳の認知症のない久山町住民1006名を17年間前向きに追跡し、地域住民における食事パターンと認知症発症との関係について検討した。Reduced rank regression解析による食事パターン解析で7つの食事パターンが導き出されたが、そのうちの第1食事パターンには、大豆製品と豆腐、緑黄色野菜、淡色野菜、藻類、牛乳・乳製品の摂取量が多く、米の摂取が低いという特徴が見られた。この食事パターンのスコアの4分位別に見た認知症発症の相対危険(性・年齢調整)はスコアの最も低い第1分位群に比べて第4分位群で0.66(95%信頼区間0.47-0.94)と有意に低かった。多変量調整後も同様の傾向が認められた。

さらに、久山町において2012年に65歳以上の高齢住民を対象に頭部MRI検査を基盤とした認知症、うつ病、および日常生活動作障害の有病率調査を行った。1,332名(受診率66.5%)において頭部MRI検査を実施した。今後、様々な危険因子が脳形態に与える影響を検討する予定である。

また、久山町において1986年から2003年までに行われた認知症連続剖検205例と、2005年から2012年までに行われた認知症連続剖検97例の成績を用いて、病理診断に基づく各認知症別の頻度を比較検討した。その結果、時代とともにアルツハイマー病(AD)が増加し、脳血管性認知症(VD)が減少した。さらに異常タウ蛋白質の蓄積についてより精度の高い統計解析を可能にするために、数理形態解析ソフトのMatlabを用いた定量的データ解析プログラムを開発した。

本研究では、ADの遺伝要因を検討することを目的としたマイクロアレイ解析やゲノムワイド研究を行った。昨年度までのマイクロアレイ解析の成績から、AD患者の脳においてPCSK1遺伝子の発現が低下しており、ADの病理変化がインスリン不応答を引き起こすことが示唆されたが、3xTg-ADマウスモデルにおいてもPCSK1遺伝子とインスリンの脳内発現の顕著な低下を認めた。さらに3xTG-ADにhTFAMを導入した3xTG-AD/hTFAMマウスのモリス水迷路を用いた解析では、hTFAM導入により短期記憶維持機能と学習機能の優位な改善が認められた。

ゲノムワイド研究では、九州大学精神科および関連施設において収集されたAD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(GWAS)を実施した。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。新たなADの関連遺伝子を同定するために、APOE遺伝子以外の領域の上位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行ったが、ゲノムワイド有意水準に到達するADの関連遺伝子を同定することはできなかった。rs1992269、rs802571、rs11613092の一塩基多型については、その統合P値が $1 \times 10^{-5}$ 未満であり、示唆的領域と考えられた。

認知症予防のための介入研究に関しては、介入の方法論を検討した。まず4年間の久山町疫学研究の証拠に基づいた介入の実施マニュアルとして「久山町方式：食・運動お勧めメニュー」を作成した。さらに、地域在住高齢者への「久山町方式：食・運動お勧めメニュー」の実行性について検証した。その結果、対象者に対し良好な反応が得られ、今後の地域住民に向けた介入にあたっての実行可能性が確認できた。

さらに、老化促進・AD発症モデルマウスであるSAMP8マウスを用いた動物研究を通して、認知機能の改善に効果的な運動様式の検討を実施した。その結果、対照群に比べ低強度運動群において認知機能の改善効果が認められた。

今後、研究をさらに推し進め、運動、食事性因子、高血圧・糖尿病などの環境因子に遺伝的要因を加えることで、包括的なADの危険因子や防御因子を解明していく予定である。

分担研究者：

神庭 重信	(九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野・教授)
岩城 徹	(九州大学大学院医学研究院 神経病理学分野・教授)
中別府 雄作	(九州大学生体防御医学研究所脳機能制御学分野・教授)
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)
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)
内田 和宏	(中村学園大学・講師)
熊谷 秋三	(九州大学健康科学センター・教授)
二宮 利治	(九州大学病院腎高血圧脳血管内科・助教)

### A. 研究目的

わが国では、高齢者人口が急速に増加し、高齢者の精神疾患として最も頻度の高い認知症が大きな医療・社会問題となっている。このように増え続ける認知症の予防対策を講じるには、認知症発症の危険因子・防御因子を明らかにすることが重要である。本年度は、老年期認知症の疫学調査において、食事パターンと認知症発症の関係を検討した。また、病理診断に基づく認知症の各病型の頻度を比較検討した。そしてゲノムワイド研究およびマイクロアレイ解析によってアルツハイマー病(AD)の遺伝的危険因子を特定する。さらに、以上の結果を踏まえ、食事・運動の面からの介入試験の準備を行い、その予防手段の確立を図る。

### B. 研究方法

1988年の久山町循環器病健診に参加した60-79歳の認知症のない久山町住民1006名を1988年12月から2005年11月まで17年間前向きに追跡し、食事パターンが認知症発症に与える影響を検討した。1988年に70項目の半定量式食物摂取頻度調査票(SFFQ)を用いた食事調査を行った。様々な食品の一週間に摂取する頻度と一回の摂取量から一日の平均摂取量を計算した。栄養素の摂取量は4訂日本食品標準成分表を用いて計算した。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-III-R)に基づいて行った。食事パターン解析にはreduced rank regression(RRR)解析を用いた。認知症の予防因子として7つの栄養素を選択した(飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸、ビタミンC、カリウム、カルシウム、マグネシウム)。この7つの栄養素に関連した食事パターンは19の食品群(米、パン、麺類とそ

の他の穀類、芋類、砂糖・菓子類、油脂と種実、味噌、大豆製品と豆腐、果実と果汁、緑黄色野菜、淡色野菜、漬物、藻類、塩、アルコール、魚、肉、卵、牛乳・乳製品)より抽出した。さらに、食事パターンスコアレベルごとの認知症発症の相対危険はCox比例ハザードモデルを用いて算出した(清原、二宮)。

久山町では定期的に認知症やADL障害者の有病率調査を行っているが、本年度はこの調査に加えて受診者に頭部MRI/MRA検査を施行した。調査対象者は2012年4月1日時点で福岡県久山町に在住する65歳以上の全住民2,083名とした(神庭、清原、二宮)。

また、久山町において1986年から2003年までに行われた認知症連続剖検205例と、2005年から2012年までに行われた認知症連続剖検97例の成績を用いて、病理診断に基づく各認知症別の頻度を比較検討した。病理診断にはHE染色とKlüver-Barrera染色に加えて、平野銀染色およびリン酸化タウ蛋白免疫染色(AT8抗体)とA $\beta$ 免疫染色を行った。ADの病理学的変化は、老人斑の評価はCERAD criteria、神経原線維変化については、Braak and Braak ステージ分類に基づいて行った。レビー小体型認知症(DLB)は2005年改訂の臨床・病理診断基準を用いた(岩城)。

さらに、タウ蛋白質等の病理組織所見を定量的に評価するために、数理形態解析ソフトのMatlabを用いて、色空間変換、K-meansクラスタリングを組み合わせた画像解析アルゴリズムを作成し、定量的データ解析プログラムを開発した。免疫組織化学染色は、抗リン酸化タウ蛋白抗体(AT8)を用いた。顕微鏡用デジタルカメラ(画素数192万画素1600×1200pixels)にて対物レンズ20倍で撮影し、JPEG形式のデジタル画像として保存した(岩城)。

2008年より開始した久山町の剖検脳を用いたAD患者剖検脳の遺伝子発現プロファイリングの解析を本年度も継続した。また、ADモデル動物(変異型マウス*Ps1* 遺伝子、ヒトの変異型APPおよびTAUトランスジーンを持つ3xTg-ADマウス)における認知機能とインスリン不応答の関連の解析を行った。さらに、ヒトミトコンドリア転写因子TFAMトランスジーン(hTFAM)による3xTg-ADマウスの認知機能とインスリン不応答の改善効果の解析した(中別府)。

ミトコンドリア異常がAD発症に及ぼす影響の検討では、異常ミトコンドリアの分解機構であるオートファージに注目した。蛍光タンパク質Keimaを用いてオートファージを特異的に検出する系を開発し、Keima発現線虫のRNAノックダウン・ライブラリーを用いて、オートファージ関連遺伝子のスクリーニングを行うった。さらに、線

虫で特定した遺伝子のヒト・ホモログ遺伝子が、ヒト培養細胞でもミトコンドリアの分解に関与しているかを検討した(康)。

患者対照研究を用いたゲノムワイド関連研究(GWAS)を行うために、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患者サンプルを収集した(神庭)。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GWASを実施した。一塩基多型(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。さらに、AD群・対照群においてAPOEの遺伝子型のタイピングを行い、APOEの遺伝子型を調整した関連解析、またAPOEの遺伝子型(E4アレルの有無)で層別した関連解析を実施した(久保)。

栄養と運動がAD発症に与える影響に関する介入研究を行うにあたり、本年度はこれまでの運動要因、食事要因の、これまでの解析結果に基づいて、介入プログラム開発を目的とした行動科学的アプローチ法による「久山町方式：食・運動お勧めメニュー」の作成を行った。さらに、認知機能水準でカテゴリー化された対象者への「久山方式：食・運動お勧めメニュー」の実行性の検証として、太宰府市在住の高齢者男女16名(男性：7名、女性：9名；平均年齢：75.1歳)を対象とし、1週間の短期介入を実施した(熊谷、内田)。

認知機能の改善に効果的な運動様式を検討するために、SAMP8マウス(オス21週齢)を用いて運動強度と認知機能の関係を検討した。このマウスを低強度運動群(12m/min)、中強度運動群(17m/min)、高強度運動群(22m/min)の各運動群(各n=10)と、対照群(Con:n=9)の4群に割り当てた。各運動群に対しては、トレッドミルを用いた5週間(週5日間)の運動介入を実施し、その際、運動強度毎に走行時間を調節して、各群で走行距離が同一になるよう制御した。運動介入後、モリス水迷路検査およびオープンフィールド検査を実施した(熊谷)。

(倫理面への配慮)

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」「臨床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。研究者は、対象者の個人情報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

1988年の久山町循環器病健診に参加した60-79歳の認知症のない久山町住民1006名を17年間追跡した結果、期間中に271名の全認知症発症を認

めた。RRR解析を用いて7つの食事パターンが導き出されたが、そのうちの第1食事パターン(DP1)には、大豆製品と豆腐、緑黄色野菜、淡色野菜、藻類、牛乳・乳製品の摂取量が多く、米の摂取が低いという特徴が見られた。このDP1のスコアの4分位別に見た全認知症発症の相対危険(性・年齢調整)はスコアの最も低い第1分位群に比べて第4分位群で0.66(95%信頼区間0.47-0.94)と有意に低かった(傾向性p=0.001)。認知症の病型別にみると、第4分位群の第1分位群に対する相対危険は、ADでは0.62(0.39-0.99)、VDでは0.48(0.24-0.93)であった。多変量調整後も同様の傾向を認めた(清原、二宮)。

久山町高齢者(65歳以上)を対象とした頭部MRI/MRA検査と認知症、うつ病、ADL障害の包括的な調査では、1,332名(受診率66.5%)において頭部MRI検査、1,364名(受診率66.6%)において認知機能などの包括的検査を実施した(神庭、清原、二宮)。

また、久山町の連続剖検例における認知症の各病型別の頻度の検討では、近年ADが増加し、VDが減少した。性別にみると男性の認知症は調査当初VDが最も多かったが、最近ではVDが著明に減少しADが増加していた。女性でもADがさらに増加し、VDが減少していた。さらに、異常タウ蛋白質の蓄積について、数理形態解析ソフトのMatlabを用いた定量的データ解析プログラムを開発した。このプログラムを用いて、久山町研究における連続剖検例211例の海馬のCA1領域におけるタウ免疫染色について定量的データを算出した。Braak stageの程度とNFTの数値に相関関係が見られたが、評価の異なる症例も多数見られた(岩城)。

マイクロアレイ解析に関しては、3xTG-ADマウスにおいて、著しい短期記憶維持機能と学習能力の低下を認めた。PCSK1遺伝子とインスリンの脳内発現の顕著な低下を認め、視床下部における $\alpha$ -MSH発現低下、体重増加、膵臓ランゲルハンス島の $\beta$ 細胞の増加を認めた。さらに、3xTG-ADとhTFAMを導入した3xTG-AD/hTFAMマウスのモリス水迷路の解析から、hTFAM導入により短期記憶維持機能と学習機能の優位な改善が認められた。脳組織の病理解析から $\beta$ アミロイド沈着の減少と酸化ストレスマーカーの8-oxo-dGの蓄積の低下を認めた(中別府)。

マクロオートファジーによるミトコンドリア分解に関与する遺伝子のスクリーニングを行った。そして、16,257の遺伝子のノックダウンを行い211個の遺伝子を特定した。次に、この211個の遺伝子をオートファゴソームの膜タンパク質LC3の発現を利用した古典的なオートファージ検出法で調べた。62個の遺伝子がオートファゴソウ

ム膜の形成に影響を与えていた。これらの遺伝子のうち 46 個はヒト・ホモログ遺伝子であった。線虫で特定した遺伝子のヒト・ホモログがオートファジーに関与しているか否かを調べるために、Keima 発現 HeLa 細胞での siRNA ノックダウンによるスクリーニングを行った。上記の LC3 スクリーニング陽性の 62 個と、陰性ながらオートファジーとの関与が考えられる 32 個の遺伝子を調べた(康)。

AD 関連遺伝子の GWAS 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。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。そこで、GWAS にて  $P < 10^{-3}$  を示した 541 SNP 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、再現性研究の候補として 346 の SNP を選択した。これらの SNP について、協力研究機関において収集された独立した AD 症例を用いて再現性を検討した。その結果、25 SNP が  $p < 0.05$  を示したが、Bonferroni 補正後の有意水準である  $p < 1.4 \times 10^{-4}$  を満たすものはみられず、GWAS セットとの統合でも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。ただし rs1992269 (Chr18p11) の統合 p 値は  $1 \times 10^{-5}$  未満であり示唆的領域と考えられた。次に、APOE の遺伝子型のタイピングを行い、APOE の遺伝子型を調整した関連解析、また APOE の遺伝子型 (E4 アレルの有無) で層別した関連解析を実施した。GWAS セットにおいて、APOE 遺伝子型による調整、E4 アレル保有群のみでの解析、E4 アレル非保有群のみでの解析をおこなったところ、それぞれ 53 SNP、47 SNP、35 SNP が  $p < 1 \times 10^{-4}$  を示したが、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。ただし、E4 アレル保有群の解析において、rs802571 (CNTNAP2 領域) と rs11613092 (TAOK3/SDS3 領域) は統合 P 値が  $1 \times 10^{-5}$  未満であり示唆的領域と考えられた(久保)。

本年度は運動、栄養による AD 発症に対する介入研究を行うための準備を行った。久山町方式：食・運動お勧めメニュー「CPA スマートライフスタイル：60-70 歳からはじめる認知症予防編」を作成した。教材名の『CPA』とは『チェック (Check) →プラン (Plan) →アクション (Action)』の頭文字をとったものである。本メニューのチェックの欄では、久山研究から得られた AD の危険因子を参考とした。また、久山町研究や国内外の研究知見から報告されている生活習慣改善目標を網羅するよう工夫した。本メニューを用いて、太宰府市在住の高齢者男女 16 名を対象とした 1 週間の短期介入を実施した結果、教材を利用した初回介入において、実行達成率は、全体で、80.1%となり男性で 85.7%、女性は 75.9%と高い達成率で

あった。目標の達成率が 100%の項目は、「1日1万歩を歩く」「1日3000歩く」「畑や庭仕事」「毎日赤ワインを飲む」「食事のバランス」「地域や自治会などで社会的役割をもつ」となり、運動部門から3項目、食事部門から2項目、生活習慣部門から1項目であった(熊谷、内田)。

SAMP8 マウスを用いた運動強度と認知機能の検討では、モリス水迷路検査における記憶保持試験の成績は、低強度運動群と対照群間の t 検定では有意差が認められた ( $p=0.029$ )。また、オープンフィールド検査の成績においても、低強度運動群と対照群間に有意差が認められた ( $p=0.032$ ) (熊谷)。

#### D. 考察

今回の久山町の成績では、日本人一般高齢者における認知症発症のリスク低下と関連する食事パターンを抽出した。この食事パターンは大豆製品と豆腐、緑黄色野菜、淡色野菜、藻類、牛乳・乳製品の高摂取と米の低摂取に特徴づけられ、おおむね日本人の習慣的な食事に相当していた。この食事パターンは、海外の疫学研究から報告されている認知症予防に関与する食事パターンと類似していた。一方、この食事パターンでは、米の摂取が少ない方が認知症発症に予防的であった。これは、米自体が有害であるというよりは米を多く摂取することにより認知症の予防に有益な食品の摂取が少なくなることにより起ると考えられる。

今回の病理診断を基にした認知症の病型別頻度において、近年は男女とも AD の増加が顕著であった。昨年度までに、我々は糖代謝異常と脂質代謝異常が老人斑の形成に関与していることを明らかにした。近年のこれらの代謝性疾患の増加が AD の増加に寄与している可能性がある。さらに本研究では、タウ病変の自動定量化ソフトを開発し、それを久山町研究の脳病理データベースに応用した。その結果、タウ病変の定量的評価の方が、これまで用いてきた半定量的な Braak stage よりも評価精度が高いことが示唆された。今後、一般住民の健診データを用いて認知症のリスクを評価するためには、脳の部位ごとにタウオパチーの種類を区別した定量的なデータを揃える必要があると考えている。

3xTg-ADモデルマウスでは、 $\beta$ アミロイド産生の増加および NFT の原因となる変異型タウの発現により AD の病理変化が最初に誘導されるが、今回の解析からこの AD 病理変化の下流で脳内のインスリンシグナリングの異常が引き起こされることが明らかになった。昨年度までに我々は、ヒトの AD 脳において PCSK1 遺伝子の発現が顕著に低下するこ

とを確認したが、3xTg-AD脳でも顕著な発現低下を認めた。この事実から、ADの病理変化が先に脳内インスリン抵抗性を引き起こし、さらに糖尿病などによるインスリン抵抗性によってその進行が加速されることが示唆された。また、hTFAMトランスジーンを導入によって3xTg-ADモデルに見られるインスリン抵抗性に関連する肥満やβアミロイド沈着、酸化ストレスなどのAD病理変化の改善を伴い、認知機能も改善されたことより、ミトコンドリア機能の維持によりADの進行を制御できる可能性が示された。

オートファージ遺伝子は酵母では30数種類が見つかっているが、ヒトや哺乳動物では20個以下である。本スクリーニングにより候補遺伝子として同定された解析する事より、ミトコンドリア品質管理に関する、新たな発見になると考えられる。

本年度は、久山町研究のこれまでの成果を活用し、かつ介入対象となる高齢者に配慮した介入教材を作成することができた。この教材の実行性を検証したところ、初回介入を含めた介入初期の脱落は少なかった。今回の介入試行の結果を反映し、さらに利用しやすい教材に改良余地があると考えられる。

SAMP8マウスを用いたモリス水迷路検査の成績は空間記憶能力の指標であることから、本研究では、低強度運動群の空間記憶能力が対照群と比べて改善されていることが示唆された。また、オープンフィールド検査の成績は、SAMP8マウスで認められる老化性情動障害に伴う低不安状態の指標であることから、本研究では、低強度運動群の低不安状態が対照群と比べて改善されていることが示唆された。今後は、生化学検体の解析等を通して、認められた効果の機序解明を図るとともに、認知機能の改善に効果的な運動様式に関して考察を進める予定である。

## E. 結論

久山町における疫学調査では、大豆製品と豆腐、緑黄色野菜、淡色野菜、藻類、牛乳・乳製品の摂取量が多く、米の摂取が低いという食事パターンを有する者は認知症の発症リスクが有意に低かった。

病理診断を基にした認知症の病型別頻度をみると、男女ともにVDの割合が減少し、ADが顕著に増加していることが明らかとなった。さらに異常タウ蛋白質の定量的データ解析プログラムを開発した。

マイクロアレイ解析では、AD脳においてPCSK1の発現が顕著に低下することが明らかになった。

4年間の久山町疫学研究の証拠に基づいた認知症（特に、AD予防に向けた「久山町方式：食・運動お勧めメニュー」とその実施に向けたツールを

開発・作成した。今後の久山町住民に向けた介入にあたっての実行可能性が示唆された。

SAMP8マウスを用いた検討において、低強度運動に対して認知機能の改善効果が認められ、効果的運動様式である可能性が示された。

## F. 健康危険情報

- 大豆製品と豆腐、緑黄色野菜、淡色野菜、藻類、牛乳・乳製品の摂取量が多く、米の摂取が低いという食事パターンは、認知症発症のリスク低下に関与した（清原、二宮）
- 病理診断を基にした認知症の病型別頻度をみると、男女ともにVDの割合が減少し、ADが顕著に増加していた（岩城）
- AD脳においてPCSK1の発現が顕著に低下する（中別府）。
- AD発症予防に向けた「久山町方式：食・運動お勧めメニュー」とその実施に向けたツールを開発・作成した（内田、熊谷）。

## H. 知的所有権の取得状況

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  
分担研究報告書

地域一般住民における食事パターンと認知症発症：久山町研究

研究代表者 清原 裕  
(九州大学大学院医学研究院環境医学分野・教授)  
研究分担者 二宮 利治  
(九州大学病院 腎高血圧脳血管内科・助教)

**研究要旨** 福岡県久山町において1988年の循環器病健診に参加した60-79歳の認知症のない久山町住民1006名を17年間前向きに追跡し、地域住民における食事パターンと認知症発症との関係について検討した。食事パターン解析には reduced rank regression (RRR) 解析を用いた。追跡期間中に271名の認知症発症を認めた。RRR解析を用いて7つの食事パターンが導き出されたが、そのうちの第1食事パターン(DP1)には、大豆製品と豆腐、緑黄色野菜、淡色野菜、藻類、牛乳・乳製品の摂取量が多く、米の摂取が低いという特徴が見られた。このDP1のスコアの4分位別に見た認知症発症の相対危険(性・年齢調整)はスコアの最も低い第1分位群に比べて第4分位群で0.66(95%信頼区間0.47-0.94)と有意に低かった。認知症の病型別にみると、第4分位群の第1分位群に対する相対危険は、アルツハイマー病では0.62(0.39-0.99)、脳血管性認知症では0.48(0.24-0.93)であった。多変量調整後も同様の傾向を認めた。

以上の成績より、日本人一般住民において、大豆製品と豆腐、緑黄色野菜、淡色野菜、藻類、牛乳・乳製品の摂取量が多く米の摂取が低いという食事パターンは、認知症の発症リスク低下に関与することが示唆された。

#### A. 研究目的

超高齢社会を迎えたわが国では、高齢人口の伸びに比例して認知症患者が急速に増加している。このように増え続ける認知症の予防対策を講じるには、疫学研究にてその成因や危険因子を解明することが必要不可欠である。なかでも、食習慣の改善による認知症の予防が期待されているが、未だ予防に効果的な食習慣は確立されていない。そこで、福岡県久山町で行われた認知症の追跡調査の成績から、一般住民における食事パターンと認知症の関係を検討した。

#### B. 研究方法

1988年の久山町循環器病健診に参加した60-79歳の認知症のない久山町住民1006名を1988年12月から2005年11月まで17年間前向きに追跡し、食事パターンが認知症発症に与える影響を検討した。1988年に70項目の半定量式食物摂取頻度調査票(SFFQ)を用いた食事調査を行った。様々な食品の一週間に摂取する頻度と一回の摂取量から一日の平均摂取量を計算した。栄養素の摂取量は4訂日本食品標準成分表を用いて計算した。

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-III-R)に基づいて行った。アルツハイマー病(AD)、脳血管性認知症(VD)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、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。

食事パターン解析には、reduced rank regression (RRR) 解析を用いた。認知症の予防因子として7つの栄養素を選択した(飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸、ビタミンC、カリウム、カルシウム、マグネシウム)。この7つの栄養素に関連した食事パターンは19の食品群(米、パン、麺類とその他の穀類、芋類、砂糖・

菓子類、油脂と種実、味噌、大豆製品と豆腐、果実と果汁、緑黄色野菜、淡色野菜、漬物、藻類、塩、アルコール、魚、肉、卵、牛乳・乳製品)より抽出した。対象者を食事パターンスコアの4分位で4群に分けて、食事パターンスコアレベルごとの認知症発症の相対危険をCox比例ハザードモデルを用いて算出した。

(倫理面の配慮)

本研究は、「疫学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

追跡期間中に 271 名の全認知症発症を認めた。RRR 解析を用いて 7 つの食事パターンが導き出されたが、そのうちの第 1 食事パターン(DP1)には、大豆製品と豆腐、緑黄色野菜、淡色野菜、藻類、牛乳・乳製品の摂取量が多く、米の摂取が低いという特徴が見られた(表 1)。

表 1. 食事パターン1スコアの食品群ごとの因子負荷量

	因子負荷量
米	-0.45
パン	0.10
種類とその他の穀類	0.01
芋類	0.16
大豆製品と豆腐	0.37
味噌	0.01
漬物	0.04
緑黄色野菜	0.40
淡色野菜	0.36
果実と果汁	0.19
藻類	0.24
魚	0.17
肉	0.00
卵	0.15
牛乳・乳製品	0.37
油脂	0.12
砂糖・菓子類	-0.10
アルコール	-0.17
塩	-0.008

この DP1 のスコアの 4 分位別に見た全認知症発症の相対危険(性年齢調整)は、スコアの最も低い第 1 分位群に比べて第 4 分位群で 0.66(95%信頼区間 0.47-0.94)と有意に低かった(傾向性  $p=0.001$ )。認知症の病型別にみると、第 4 分位群の第 1 分位群に対する相対危険は、AD では 0.62(0.39-0.99)、VD では 0.48(0.24-0.93)であった。性、年齢、学歴、高血圧、脳卒中既往歴、血清総コレステロール、糖尿病、body mass index、喫煙、飲酒、運動、エネルギー摂取量で多変量調整後も同様の傾向を認めた(図 1)。

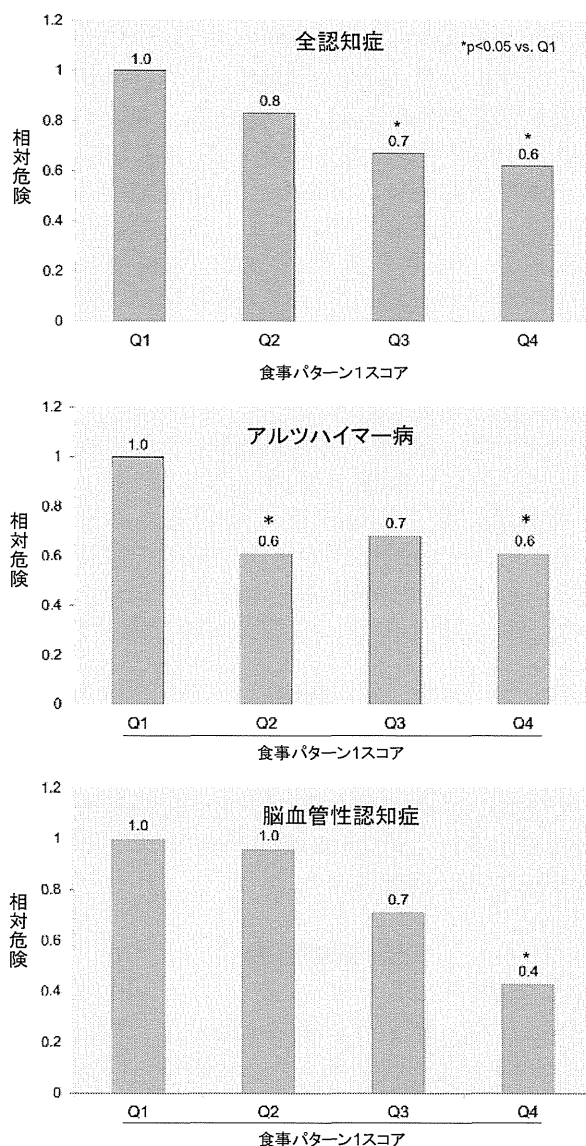


図 1. 食事パターン1スコアレベルと認知症発症の相対危険(多変量調整)

さらに、追跡開始時の糖尿病の有無で層別したところ、糖尿病のない群において、DP1 スコア上昇による AD 発症の相対危険は第 1 分位群に比べて第 4 分位群で 0.49(0.29-0.82)と有意にリスク低下と関連していた(傾向性  $p=0.01$ )。

### D. 考察

本研究では、わが国の一般高齢者における認知症のリスク低下と関連する食事パターンを抽出した。この食事パターンは大豆製品と豆腐、緑黄色野菜、淡色野菜、藻類、牛乳・乳製品の高摂取と米の低摂取に特徴づけられ、おおむね日本人の習慣的な食事に相当していた。

これまでの臨床研究の成績では、多くの研究では地中海式食事パターンの認知症発症への影響が検討されている。しかし、地中海式食事パターンはアジア人にとっては一般的な食事パターンではない。また、米国人において RRR 法を用いて

食事パターンと認知症発症の関連を検討した研究では、サラダドレッシング、ナッツ、トマト、鶏肉、アブラナ科の野菜、果物、濃い緑の葉野菜の摂取が多く高脂肪乳製品、赤身肉、内臓肉、パターの摂取の少ない食事パターンが認知症発症リスクの低下に関与しており、本研究で得られた食事パターンと類似していた。一方、本研究の食事パターンでは米の摂取が少ない方が認知症発症に予防的であった。これは、米自体が有害であるというより、米を多く摂取することにより認知症の予防に有益な食品の摂取が少なくなることにより起因すると考えられる。

本研究では、糖尿病患者は本件の食事パターンをとっている者の頻度が高かった。これは、糖尿病患者が既に食事指導を受けているためと考えられる。そこで、糖尿病の有無で層別の解析を行ったところ、非糖尿病患者では食事パターンと全認知症、AD、VDとの間に有意な関連を認めた。

### E. 結論

日本人の一般住民を対象とした研究において、大豆製品と豆腐、緑黄色野菜、淡色野菜、藻類、牛乳・乳製品の摂取量が多く、米の摂取が低いという食事パターンは認知症の発症リスク低下に関与することが示唆された。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Mukai N, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Fukuhara M, Iwase M, Kiyohara Y. Cut-off values of fasting and post-load plasma glucose and HbA1c for predicting Type 2 diabetes in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study. *Diabet Med* 29: 99-106, 2012
2. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Mukai N, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y. Two risk score models for predicting incident type 2 diabetes in Japanese. *Diabet Med* 29: 107-114, 2012
3. Miyazaki M, Doi Y, Ikeda F, Ninomiya T, Hata J, Uchida K, Shirota T, Matsumoto T, Iida M, Kiyohara Y. Dietary vitamin A intake and incidence of gastric cancer in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Gastric Cancer* 15: 162-169, 2012
4. Ikeda F, Ninomiya T, Doi Y, Hata J, Fukuhara M, Matsumoto T, Kiyohara Y. Smoking cessation improves mortality in Japanese men: the Hisayama Study. *Tob Control* 21: 416-421, 2012
5. Yoshida D, Ninomiya T, Doi Y, Hata J,

- Fukuhara M, Ikeda F, Mukai N, Kiyohara Y. Prevalence and causes of functional disability in an elderly general population of Japanese: the Hisayama Study. *J Epidemiol* 22: 222-229, 2012
6. Iida M, Ikeda F, Ninomiya T, Yonemoto K, Doi Y, Hata J, Matsumoto T, Iida M, Kiyohara Y. White blood cell count and risk of gastric cancer incidence in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Epidemiol* 175: 504-510, 2012
7. Fukuhara M, Arima H, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Doi Y, Hirakawa Y, Matsumura K, Kitazono T, Kiyohara Y. Impact of lower range of prehypertension on cardiovascular events in a general population: the Hisayama Study. *J Hypertens* 30: 893-900, 2012
8. Shikata K, Ninomiya T, Yonemoto K, Ikeda F, Hata J, Doi Y, Fukuhara M, Matsumoto T, Iida M, Kitazono T, Kiyohara Y. Optimal cutoff value of the serum pepsinogen level for prediction of gastric cancer incidence: the Hisayama Study. *Scand J Gastroenterol* 47: 669-675, 2012
9. Gotoh S, Doi Y, Hata J, Ninomiya T, Mukai N, Fukuhara M, Kamouchi M, Kitazono T, Kiyohara Y. Insulin resistance and the development of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama Study. *J Atheroscler Thromb* 19: 977-985, 2012
10. Ozawa M, Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, Doi Y, Hata J, Uchida K, Shirota T, Kitazono T, Kiyohara Y. Self-reported dietary intake of potassium, calcium, and magnesium and risk of dementia in the Japanese: the Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc* 60: 1515-1520, 2012
11. Hirakawa Y, Ninomiya T, Mukai N, Doi Y, Hata J, Fukuhara M, Iwase M, Kitazono T, Kiyohara Y. Association between glucose tolerance level and cancer death in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Epidemiol* 176: 856-864, 2012
12. Ohara T, Ninomiya T, Hirakawa Y, Ashikawa K, Monji A, Kiyohara Y, Kanba S, Kubo M. Association study of susceptibility genes for late-onset Alzheimer's disease in the Japanese population. *Psychiatr Genet* 22: 290-293, 2012
13. Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Takahashi O, Mukai N, Hata J, Iwase M, Kitazono T, Oike Y, Kiyohara Y. Angiotensin-like

protein 2 and risk of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Hisayama Study. Diabetes Care 36: 98-100, 2013

## 2. 学会発表

1. 小澤未央、二宮利治、土井康文、内田和宏、城田知子、福原正代、清原 裕：地域一般住民における食事パターンと認知症発症との関係：久山町研究<ポスター>。第 22 回日本疫学会学術総会、東京、2012. 1
2. 清原 裕：脳卒中発症予防のための risk 管理～best medical treatment を目指して～<シンポジウム>。第 37 回日本脳卒中学会総会、福岡市、2012. 4
3. Ninomiya T: Diabetes and dementia<lecture>. Frontiers in Diabetes 2012 a steno symposium, Copenhagen, Denmark, 2012.5
4. 二宮利治、小原知之、福原正代、神庭重信、北園孝成、清原 裕：地域高齢者が生涯に認知症を発症する確率の検討：久山町研究。第 54 回日本老年医学会学術集会・総会、東京、2012. 6
5. 小澤未央、小原知之、二宮利治、内田和宏、福原正代、清原 裕：地域住民における乳・乳製品の摂取量と認知症発症との関連：久山町研究。第 54 回日本老年医学会学術集会・総会、東京、2012. 6
6. 清原 裕：地域住民の動脈硬化危険因子<シンポジウム>生活習慣病の疫学研究から動脈硬化を予防する。第 44 回日本動脈硬化学会総会・学術集会、福岡市、2012. 7
7. 清原 裕：糖尿病と認知症：久山町研究<シンポジウム>。第 2 回日本認知症予防学会学術集会、北九州市、2012. 9
8. 清原 裕：疫学的エビデンスに基づいた提言。第 35 回日本高血圧学会総会、名古屋市、2012. 9
9. 小原知之、二宮利治、神庭重信、清原 裕：久山町研究-生活習慣病と認知症-<シンポジウム>わが国において継続中の認知症疫学研究。第 31 回日本認知症学会学術集会、つくば市、2012. 10
10. 小原知之、清原 裕：糖尿病と脳血管性認知症：久山町研究<シンポジウム>糖尿病患者の中枢末梢神経障害：血管障害との関連。第 27 回日本糖尿病合併症学会、福岡市、2012. 11
11. 清原 裕：血管性認知症のオーバービュー；疫学的立場から<シンポジウム>血管性認知症の最先端。第 31 回日本認知症学会学術集会、つくば市、2012. 10
12. 清原 裕：肥満症と動脈硬化<教育講演>。第 33 回日本肥満学会、京都市、2012. 10
13. 吉田大悟、二宮利治、小原知之、平川洋一郎、永田雅治、福原正代、池田文恵、向井直子、志方健太郎、清原 裕：地域高齢者における日常生活動作（ADL）障害頻度とその原因疾患の時代的推移：久山町研究。第 23 回日本疫学会学術総会、吹田市、2013. 1

## 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  
分担研究報告書

地域高齢住民における MRI を基盤にした認知症、うつ病、  
日常生活動作障害に関する横断研究：久山町研究

分担研究者 神庭 重信  
(九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野・教授)

**研究要旨** 福岡県久山町において 2012 年に 65 歳以上の高齢住民を対象に頭部 MRI 検査を基盤とした認知症、うつ病、および日常生活動作 (Activities of daily living: ADL) 障害の有病率調査を行った。認知症とうつ病の調査では、2 段階方式の調査法を用いた。本研究は、「疫学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。断面調査において、1,364 名 (受診率 66.6%) の住民が本調査を受診し、頭部 MRI 検査は 1,332 名 (受診率 66.5%) に実施した。また、65 歳以上 79 歳以下の高齢住民における頭部 MRI 検査の受診率は 72.6% (975 名) だった。今後も認知症、うつ病、ADL 障害の調査を継続し、2013 年度から結果解析を開始する予定である。

#### A. 研究目的

わが国は超高齢社会を迎え、高齢人口の伸びに比例して脳血管障害や認知症を有する患者が急速に増加している。また、老年期うつ病も高齢者の生活の質 (QOL) や日常生活動作 (Activities of daily living: ADL) を低下させる疾患であり、近年、認知症との関連が注目されている。老年期の認知症やうつ病の病態生理を明らかにする上で、脳の形態学的変化とこれらの疾患との関係を検討することは極めて重要である。福岡県久山町では、過去 50 年にわたり精度の高い生活習慣病の疫学調査 (久山町研究) を継続している。そこで、65 歳以上の久山町住民を対象に頭部 MRI 検査を基盤とした認知症、うつ病、および ADL 障害の断面調査を行った。

#### B. 研究方法

本研究の対象者は、2012 年 4 月 1 日時点で福岡県久山町に在住する 65 歳以上の全住民 2,083 名とした。本調査の受診者に頭部 MRI/MRA 検査を施行するとともに、認知症、うつ病、ADL 障害の包括的な調査を実施した。認知症とうつ病の調査では、2 段階方式の調査法を用いた。第 1 段階のスクリーニング調査では、原則的に医師が各対象者を直接面接し、Mini-Mental State Examination (MMSE)、改訂版 Wechsler memory scale logical memory A、および Clinical Dementia Rating (CDR) を用いて認知機能低下者を、The Geriatric Depression Scale -Short Form -Japanese

(GDS-S-J) を用いてうつ症状を有する住民を抽出した。認知症やうつ病が疑われる者に対して 2 次調査を行い、家族あるいは主治医からの病歴聴取、神経・理学的所見、The Psychogeriatric assessment scales (PAS)、および Structured Clinical Interview for DSM-IV: SCID に準じた構造化面接により、臨床的な認知症やうつ病の有無、重症度を判定した。ADL 障害は modified Rankin scale、Barthel index、介護保険主治医意見書における障害高齢者の日常生活自立度 (寝たきり度) を用いて評価した。

#### (倫理面の配慮)

本研究は、「疫学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、すべての対象者または代諾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

現在までに 1,364 名 (男性: 599 名、女性: 765 名) の住民が本調査を受診した。頭部 MRI 検査は、ペースメーカーや人工内耳埋め込み術後、検査中の気分不良などの理由で検査を実施できなかった 32 名を除く、1,332 名に実施した。頭部 MRI 検査の受診率は、調査期間中の転出者 6 名、死亡者 27 名を除く 66.5% であり、65 歳以上 79 歳以



下の住民における受診率は72.6% (975名) だった。現在も調査は継続中であり、2013年度から解析を開始する予定である。

#### D. 考察

認知症やうつ病はQOLやADL低下の大きな原因となり、労働力の低下、医療費や介護費用のさらなる増大など、膨大な社会経済的損失をもたらす疾患である。社会保障費を抑制しつつ、WHOが提唱する障害や疾患を持たない「健康寿命」を延伸するうえで、頭部MRI検査を基盤とした地域住民における認知症、うつ病、およびADL障害の実態を明らかにすることは、老年期の認知症やうつ病の病態解明と治療法の飛躍的進歩とともに、医療・福祉の向上をもたらし、とくに高齢者医療費の削減につながると期待される。

#### E. 結論

地域高齢住民を対象に頭部MRI検査を基盤とした認知症、うつ病、ADL障害の横断調査を実施し、現在までに1,364名が調査を受診した。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし

#### G. 研究発表

- 論文発表
1. Kajitani K, Kanba S. Successful treatment of poststroke emotional incontinence with yokukansan, an Asian herbal medicine: report of two cases. *J Am Geriatr Soc* 60: 379-381, 2012.
2. Mabuchi F, Yoshimura K, Kashiwagi K, Yamagata Z, Kanba S, Iijima H, Tsukahara S. Risk factors for anxiety and depression in patients with glaucoma. *Br J Ophthalmol* 96: 821-825, 2012.
3. Ohara T, Ninomiya T, Hirakawa Y, Ashikawa K, Monji A, Kiyohara Y, Kanba S and Kubo M: Association study of susceptibility genes for late-onset Alzheimer's disease in the Japanese population. *Psychiatr Genet* 22: 290-293, 2012
4. Kanba S, Kawasaki H, Ishigooka J, Sakamoto K, Kinoshita T, Kuroki T. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of acute manic or mixed episodes in Asian patients with bipolar I disorder (the AMAZE study). *World J Biol Psychiatry* 2012 (in press)
5. Oda Y, Onitsuka T, Tsuchimoto R, Hirano S, Oribe N, Ueno T, Hirano Y, Nakamura I,

Miura T, Kanba S. Gamma band neural synchronization deficits for auditory steady state responses in bipolar disorder patients. *PLoS One* 7: e39955, 2012.

6. Kato TA, Watabe M, Tsuboi S, Ishikawa K, Hashiya K, Monji A, Utsumi H, Kanba S. Minocycline modulates human social decision-making: possible impact of microglia on personality-oriented social behaviors. *PLoS One* 7: e40461, 2012.
2. 学会発表
1. 神庭重信. <会長講演>文化・こころ・脳・うつ病を例として. 第19回多文化間精神医学会、福岡市、2012.6
2. 二宮利治、小原知之、福原正代、神庭重信、北園孝成、清原 裕. 地域高齢者が生涯に認知症を発症する確率の検討: 久山町研究. 第54回日本老年医学会学術集会・総会、東京、2012.6
3. 神庭重信. <教育講演>若年者のうつ病・うつ状態の理解と対応. 第17回日本デイケア学会、福岡市、2012.9.
4. 神庭重信. <会長講演>精神病理の器質と心因. 第35回日本精神病理精神療学会、福岡市、2012.10
5. 小原知之、二宮利治、神庭重信、清原裕. <シンポジウム>久山町研究-生活習慣病と認知症. 第31回日本認知症学会、つくば市、2012.10
6. Kanba S. <symposium> Characteristics of depression in young Japanese. 15<sup>th</sup> Pacific Rim College of Psychiatrists Scientific Meeting, Seoul, 2012.10

#### H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

## 「脳ドック検診及び資料活用へのご協力をお願い」

平成 24 年 4 月 1 日

研究機関:九州大学大学院 医学研究院 環境医学

研究責任者・個人情報管理責任者:教授 清原 裕

この書類をよく読まれたうえで、この調査に協力してもよいと思われましたら「承諾書」に署名をお願い申し上げます。この調査に協力するかどうかは全くあなたの自由です。もし協力しなくても、あなたの不利益になるようなことは一切ありません。調査に不明な点がありましたら下記の連絡先にお尋ねください。担当者が説明いたします。

連絡先 郵便番号 811-2501

福岡県糟屋郡久山町大字久原 1822-1 ヘルス C&C センター内

九州大学大学院医学研究院 病態機能内科学 久山町研究室

TEL 092-652-3032 FAX 092-652-3075

### ①「ひさやま方式」の健康管理について

久山町と九州大学第二内科は、50年間にわたり、脳卒中・心疾患・がん・高血圧・糖尿病などの生活習慣病の原因究明と予防に努めてまいりました。この健康管理のあり方は「ひさやま方式」と呼ばれ、国内外の高い評価を受けています。久山方式の健康管理とは、健診を受けられた方々の健康調査(追跡調査)や不幸にして亡くなられた方の剖検のデータを集め、それを徹底的に調べて生活習慣病の原因や予防法を明らかにし(疫学調査といいます)、その情報をまた健診の場で皆さん方にお返しして、健康管理に役立てる久山町独自のやり方です。

### ②脳ドック検診及び資料活用の目的と方法

平均寿命の上昇とともに高齢者が急増し、高齢者における日常生活の低下、認知症、うつ病、不眠症などの疾患が、新たな問題となってきております。厚生労働省も平成 18 年の介護保険の見直しで、認知症の「介護」および整形外科的疾患の「予防」の重要性を指摘しています。今回の脳ドック検診はこれら病気の実態を解明し予防法を確立し、皆様の更なる健康増進のための資料となるものです。

### ③脳ドック検診及び資料活用への同意とその撤回について

この研究への協力の同意はあなたの自由意思で決めることで、決して強制するものではありません。また、いつでも同意を取り消すことができます。

### ④個人情報の保護およびデータの二次利用について

検診結果を、研究以外の目的で使用することはありません。検診結果が適正に使用されているかどうかを確認するために、倫理審査委員会等が検診結果を見るがありますが、あなたの名前などの個人情報は一切わからないようにしますのでプライバシーは守られます。検診に参加することに同意された場合、あなたの検診結果などを第三者が見ることについて承諾していただいたこととなります。この検診結果は医学雑誌などに公表される場合がありますが、この場合も、あなたの名前などの個人情報は一切わからないようにします。

### ⑤脳ドック検診及び資料活用に協力することによる利益と不利益

この検診とその資料活用は、今後の医学の発展に大きく寄与することが期待されます。それにより久山町における高齢者の生活習慣病の予防・医療法がさらに発展し、あなたや子供さん達の健康管理に役立てることが出来ます。検診結果や健康調査のデータの流出による不利益がないようにデータを警備会社の防犯センサーで管理された建物内の鍵で閉じられた部屋で厳重に管理・保管いたします。

### ⑥利益相反について

一般に、大学における研究資金は公的資金以外に企業からの寄付や契約でまかなわれることがあり、企業の利益のために研究がなされるのではないかとといった疑問が生じるかもしれません。このような状態を「利益相反」—参加者の利益と企業の利益が相反(衝突)している状態—と呼びますが、この疫学調査で特定の企業が利益を得ることはなく、参加者にも利益相反による不利益が生じることはありません。

### ⑦この検診の責任者の氏名、職名、連絡先

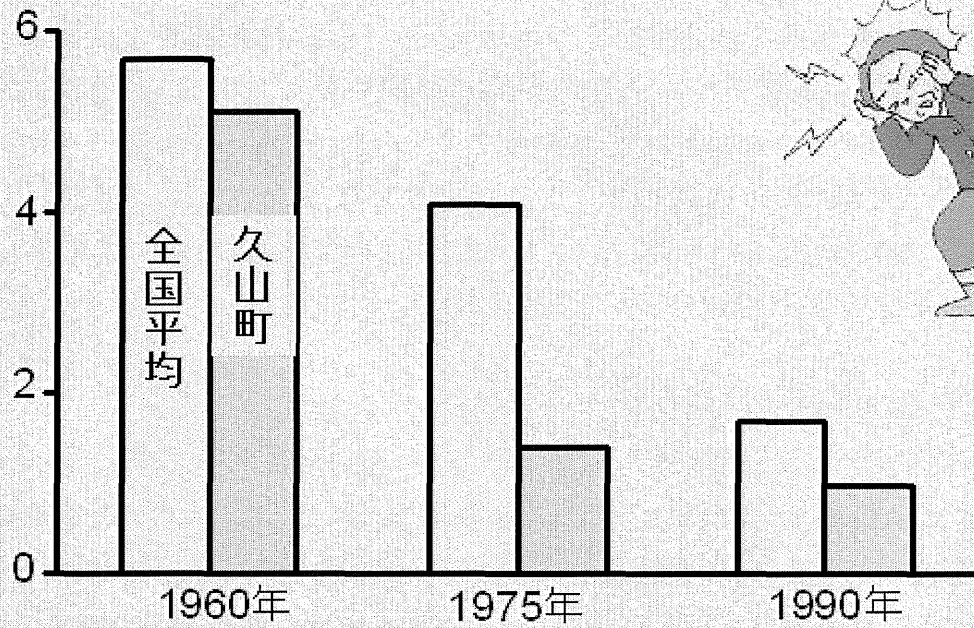
責任者氏名	清原 裕
職 名	九州大学大学院 医学研究院 環境医学分野・教授
連 絡 先	〒811-2501 福岡県糟屋郡久山町大字久原1822-1 ヘルス C&C センター内 久山町研究室 電話 092-652-3032 FAX 092-652-3075

### ⑧同意の手続き

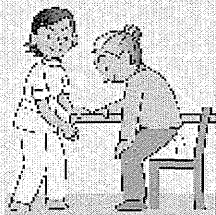
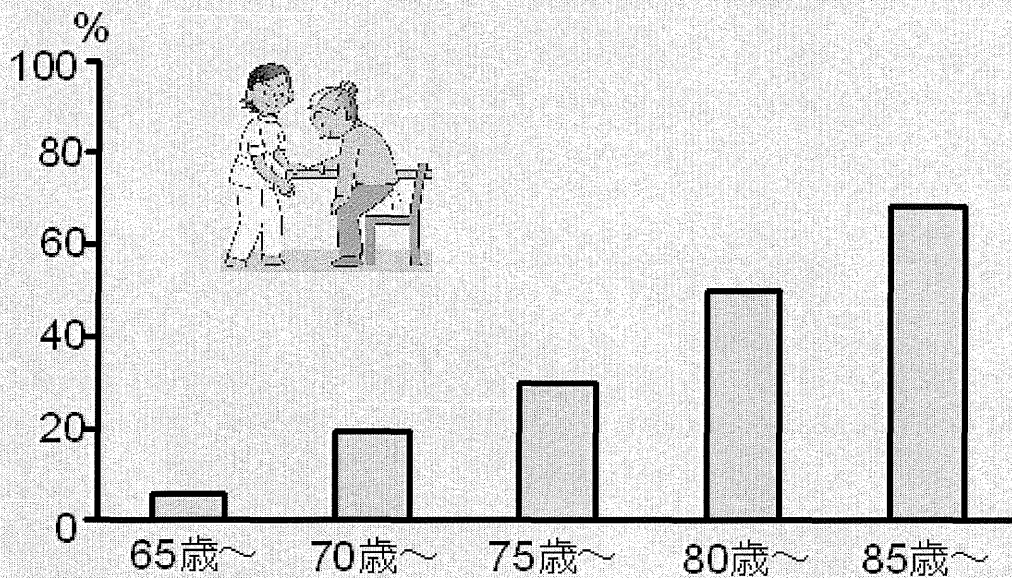
もし、久山町の脳ドック検診への協力を同意していただける場合には、「脳ドック検診及び資料活用」承諾書(別紙)に署名をお願い致します。ご協力の程よろしくお願い申し上げます。

## 脳卒中による死亡率

1年間に千人あたり



## 年齢とともに増える日常生活動作の障害を持つ人の割合 平成10年 久山町



# ひさやま方式の健康管理

久山町住民

健診や調査を行う

健診の場で病気の  
予防や治療につい  
てアドバイスする

久山町

病気の原因や予防法の研究

九州大学病態機能内科  
(第二内科)



## 「脳ドック検診及び資料活用」承諾書

九州大学大学院医学研究院  
環境医学分野・教授 清原 裕 殿

私は「脳ドック検診及び資料活用」について、以下の説明を受け、十分に理解しました。

- 「ひさやま方式」の健康管理について
- 脳ドック検診及び資料活用の目的と方法
- 脳ドック検診及び資料活用への同意とその撤回について
- 個人情報保護およびデータの二次利用について
- 脳ドック検診及び資料活用に協力することによる利益と不利益
- 利益相反について
- この検診の責任者の氏名、職名、連絡先
- 同意の手続き

### 脳ドック検診協力への同意について

九州大学病態機能内科学(旧第2内科)が久山町で行っている疾病予防の為の脳ドック検診について、その趣旨を理解しました。

「はい」または「いいえ」を○で囲んでください。

はい・いいえ

### 資料活用への同意について

今後、調査員が疫学研究の目的に限り、医の倫理の遵守のもと、健康調査を完成させるため、健診記録及び医療機関における診療記録、検査記録、検査所見等の閲覧、複写および借用を行うことを承諾します。

「はい」または「いいえ」を○で囲んでください。

はい・いいえ

### 保健事業への使用の同意について

今後、久山町が、検診結果とその成果を久山町の保健事業に使用することを承諾します。

「はい」または「いいえ」を○で囲んでください。

はい・いいえ

平成 24 年 月 日 受付番号

住所 福岡県糟屋郡久山町(猪野・山田・久原)

署名

## 「脳ドック検診及び資料活用」承諾書

九州大学大学院医学研究院  
環境医学分野・教授 清原 裕 殿

私は「脳ドック検診及び資料活用」について、以下の説明を受け、十分に理解しました。

- 「ひさやま方式」の健康管理について
- 脳ドック検診及び資料活用の目的と方法
- 脳ドック検診及び資料活用への同意とその撤回について
- 個人情報保護およびデータの二次利用について
- 脳ドック検診及び資料活用に協力することによる利益と不利益
- 利益相反について
- この検診の責任者の氏名、職名、連絡先
- 同意の手続き

### 脳ドック検診協力への同意について

九州大学病態機能内科学(旧第2内科)が久山町で行っている疾病予防の為の脳ドック検診について、その趣旨を理解しました。

「はい」または「いいえ」を○で囲んでください。

はい・いいえ

### 資料活用への同意について

今後、調査員が疫学研究の目的に限り、医の倫理の遵守のもと、健康調査を完成させるため、健診記録及び医療機関における診療記録、検査記録、検査所見等の閲覧、複写および借用を行うことを承諾します。

「はい」または「いいえ」を○で囲んでください。

はい・いいえ

### 保健事業への使用の同意について

今後、久山町が、検診結果とその成果を久山町の保健事業に使用することを承諾します。

「はい」または「いいえ」を○で囲んでください。

はい・いいえ

平成 24 年 月 日 受付番号 \_\_\_\_\_

住所 福岡県糟屋郡久山町(猪野・山田・久原) \_\_\_\_\_

本人氏名 \_\_\_\_\_

代諾者署名 \_\_\_\_\_

本人との続柄 \_\_\_\_\_