

201218001B

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20-24年度 総合研究報告書

研究代表者 清原 裕
平成25(2013)年 3月

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20－24年度 総合研究報告書

研究代表者 清原 裕
平成25（2013）年 3月

目 次

| | |
|---------|---|
| I. はじめに | 1 |
|---------|---|

| | |
|----------|---|
| II. 研究組織 | 3 |
|----------|---|

III. 総合研究報告

| | |
|-----------------------------------|---|
| 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 | 4 |
|-----------------------------------|---|

清原 裕 (九州大学大学院医学研究院環境医学分野・教授)

| | |
|--------------------|----|
| IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 27 |
|--------------------|----|

| | |
|----------------|----|
| V. 研究成果の刊行物・別刷 | 29 |
|----------------|----|

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 ϵ 4 遺伝子多型 (ApoE ϵ 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同定することであった。さらに、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た。

本研究では、久山町における認知症の有病率調査の結果、地域高齢者において認知症、特に AD の頻度は増加傾向にあった。さらに、追跡調査の成績において、糖代謝異常は AD および VD 発症の、高血圧は VD 発症の有意な危険因子であり、剖検脳を用いた病理学的検討において、糖代謝異常および高コレステロール血症が老人斑の形成に密接に関与していることを証明した。一方、認知症の予防因子として、大豆、野菜、乳製品が豊富な食事パ

ターンや運動が認知症の発症リスク低下に関与することを見出した。さらに、ゲノム疫学研究の結果、APOE 遺伝子多型や PICALM 遺伝子多型、脳におけるインスリン生成系とインスリンシグナリング経路の異常及びミトコンドリア機能異常が AD 発症に関与する可能性があることを明らかにした。

本研究の成果は、認知症の生活習慣・環境要因のみならず遺伝的要因も明らかにしており、認知症の予防に大きく貢献することが期待される。今後、これら要因の相互的な作用や生物学的意義を検討し、認知症発症の機序の解明と効果的な認知症の予防手段の確立に努めていく所存である。そして、その成果が国民の保健・医療・福祉の向上とともに高齢者医療費及び介護費の削減につながることを切に願っている。

研究代表者 清原 裕

研究組織

研究者代表者

清原 裕 九州大学大学院医学研究院環境医学・教授

研究分担者

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

城田 知子 中村学園大学・客員教授

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

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
総合研究報告書

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 認知症の疫学調査では、1985年から2005年に福岡県久山町で行われた認知症の有病率調査をもとに、認知症の病型別有病率とその時代的变化を検討した。その結果、全認知症の年齢調整後の有病率は、男女とも1985年から1992年にかけて一旦は低下したが、1992年から2005年にかけて急速に増加した。病型別にみると、アルツハイマー病（AD）の有病率は1985年より時代とともに有意に増加した。一方、脳血管性認知症（VD）は男女とも一旦は減少したが再び増加する傾向にあった。久山町高齢者の追跡調査の成績では、認知症の発症率（千人年）は、全認知症 32.2、AD 14.6、VD 9.5、混合型認知症 3.8、レビー小体型認知症 1.4 であった。認知症群の死亡リスクは非認知症群に比べ 1.7 倍高かった。2005 年の高齢者調査に参加した 1550 人において、日常生活動作（ADL）障害者の頻度は 20.1% であり、ADL 障害の原因疾患として、認知症が 32% と最も多かった。

認知症発症の危険因子の探索では、1988 年の循環器病健診に参加した久山町高齢者を 17 年間前向きに追跡した成績を用いて、高血圧と認知症発症の関係を検討した。その結果、多変量調整後の VD 発症の相対危険は、老年期血圧レベルの上昇に伴い直線的に増加した。同対象者の 15 年前の血圧値を用いて中年期高血圧と認知症発症の関係を検討したところ、VD 発症の相対危険（多変量調整後）は、正常血圧群（<120/80 mmHg）に比べ、ステージ 1 高血圧群（140-159/90-99 mmHg）から有意に上昇した。一方、老年期および中年期高血圧と AD 発症の間に有意な関連を認めなかった。また同様の集団において糖尿病が認知症発症に与える影響について検討したところ、糖尿病患者は正常耐糖能者に比べて認知症発症の相対危険（多変量調整後）が 1.7 倍有意に高かった。とくに、糖負荷 2 時間血糖値と AD および VD の発症リスクとの間に密接な関連が認められた。さらに 1998~2003 年に行われた久山町の連続剖検例 135 例において、糖代謝の指標と AD の病理学的変化との関連について検討した。その結果、負荷後 2 時間血糖値、高インスリン血症、インスリン抵抗性が老人斑の形成に関与していた。APOE ε 4 による層別解析の成績では、APOE ε 4 とこれら糖代謝異常の指標が高い群では老人斑のオッズ比が相乗的に高くなることを見出した。同様に脂質異常症も老人斑の形成に関与することが示唆された。

以上の成績から、認知症が増え続ける背景に糖尿病などの代謝性疾患の急増が存在し、その予防・管理が今後の重要な課題であると考えられる。

本研究では、2012 年に久山町高齢住民 1,332 名（受診率 66.5%）において、頭部 MRI 検査は実施した。さらに、数理形態解析ソフトの Matlab を用いて脳病理学的変化を定量的に解析するプログラムを開発した。今後はより精度の高いデータを用いて、各種危険因子が脳形態に与える影響を検討する予定である。

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およびゲノムワイド研究を行った。マイクロアレイ解析のために、2008 年 12 月より剖検時に前頭葉、側頭葉、海馬、後頭葉から検体を採取し、凍結保存した。このうち、88 症例の脳組織を解析に用いた。AD 患者の剖検脳およびモデルマウスの海馬から調製した RNA を用いたマイクロアレイ解析による遺伝子発現プロファイリングから、AD の病理変化が脳におけるインスリン不応答を引き起こす可能性が示された。さらに、3xTg-AD マウスモデルにおいても PCSK1 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、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 については、統合 P 値が 1×10^{-5} 未満であり、示唆的領域と考えられた。

本研究では、GWAS 研究以外に欧米人で同定された AD 関連遺伝子の再現性研究を行った。その結果、APOE ϵ 4 陽性者における AD を有するリスクは陰性者に比べ 4.54 倍（性・年齢調整）高かった。APOE 以外の遺伝子では、PICALM が AD と有意な関連を示した（オッズ比:1.23）。さらに、久山町高齢住民の DNA サンプルを用いて、ミトコンドリアゲノムと AD との関連を検討したところ、np16227 の変異の頻度が AD 患者において有意に高かった。

AD 発症予防を目的とした栄養・運動の面からの介入研究については、介入の方法論を検討した。まず、AD 発症の予防因子の探索を行った。食習慣に関する検討において、2005 年の久山町高齢者を対象とした断面調査の結果、認知機能低下を有する者は、正常群に比べ、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有意に低かった。さらに、久山町高齢者を 1988 年から 17 年間前向きに追跡した成績を用いて、食事パターンと認知症発症との関係について検討したところ、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。運動に関する検討では、前述の久山町高齢者の追跡調査において、運動習慣のある者は、ない者に比べて約 30% AD 発症のリスクが低下した。特に、継続的な運動を行った者において、より大きなリスク低下が見られた。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では、中等～強強度運動群より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。これらの 4 年間の研究成果を基に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、今後の地域住民を介入するにあたっての実行可能性が認められた。

今後、研究をさらに推し進め、運動、食事性因子、高血圧・糖尿病などの生活習慣・環境要因と遺伝的要因の相互的な作用や生物学的意義を検討していくことにより、認知症発症の機序の解明と効果的な認知症の予防手段の確立に努めていく予定である。

研究分担者：

| | |
|--------|-----------------------------|
| 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) |
| 城田 知子 | (中村学園大学・客員教授) |
| 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、地域住民における認知症の現状および認知症発症の危険

因子・防御因子を明らかにすることが重要である。本研究では、福岡県久山町における老年期認知症の疫学調査において、アルツハイマー病（AD）や脳血管性認知症（VaD）などの認知症の有病率・発症率の時代的变化を検討し、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。そしてゲノムワイド関連解析（GWAS）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す。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の準備を行い、その予防手段の確立を図る。

B. 研究方法

1) AD と他の認知症の疫学調査

久山町では、1985 年、1992 年、1998 年、2005 年に 65 歳以上の住民を対象に認知症調査を行っている。各調査の受診者数はそれぞれ 887 人（受診率 95%）、1189 人（97%）、1437 人（99%）、1566 人（92%）で、精神心理検査を行い[長谷川式簡易知能スケール（HDS）、改訂版 HDS、Mini-mental state examination（MMSE）のいずれか]、認知症が疑われた症例に対し医師が神経・理学的検査と、家族・医療機関からの詳細な病歴の聴取を基にそ

の病型の診断を行ない、アルツハイマー病(AD)、脳血管性認知症(VD)、その他の認知症(OT)に分類し認知症の病型別の有病率の時代的变化を検討した。

2005年の高齢者調査では、Barthel Indexにより日常生活動作(ADL)の評価も行った。Barthel Indexの合計得点が95点以下をADL障害ありと定義した。ADL障害の原因疾患の評価は、質問紙の成績、久山町循環器病健診の成績、臨床カルテ、画像所見を用いて行った。また1985年の認知症調査受診者のうち、認知症を発症していない828人を17年間追跡し、認知症の発症率と生命予後を検討した。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(清原、神庭、岩城)。さらに、2012年に行った認知症調査では、従来の認知症調査に加えて受診者に頭部MRI/MRA検査を施行した(清原、神庭、二宮)。

高血圧と認知症発症の関係の検討では、1988年の久山町循環器病健診に参加した65-79歳の認知症のない久山町住民668人を1988年から17年間前向きに追跡し、老年期高血圧が認知症発症に与える影響を検討した。さらに同対象者の15年前の血圧値を用いて中年期高血圧と認知症発症の関係を検討した。血圧レベルは米国高血圧合同委員会の第7次報告書に基づいて分類した。また糖尿病と認知症発症の検討では、1988年の健診を受診した60歳以上の久山町住民のうち、認知症を発症しておらず75g経口糖負荷試験(OGTT)を受けた1071人を15年間追跡した。糖代謝異常はWHO基準に基づき分類した(清原、二宮)。

1998年10月1日~2003年3月31日の期間に死亡した久山町住民290人のうち、九州大学で解剖した連続剖検は211例であった。そのうち、1988年の健診を受診した165人の剖検脳データベースよりパラフィン切片を用いて、平野銀染色及びタウ抗体免疫染色を行い、ADの病理学的変化である老人斑と神経原線維変化の頻度を分類し、1988年の健診で測定した糖尿病関連因子の指標との関係を検討した。老人斑の評価はCERAD criteria、神経原線維変化については、Braak and Braak stage分類に基づいて行った。糖尿病関連因子として、空腹時血糖、75gOGTT負荷後血糖、空腹時インスリン、HOMA-IR(homeostasis model assessment of insulin resistance、インスリン抵抗性指標)を用いた。同様に、脂質関連因子(総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪)とADの病理学的変化との関連を統計学的に解析した。さらに、1986~2003年に行われた認知症連続剖検205例と、2005~2012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。また、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)。

2) ADの遺伝的危険因子の解明

ADの遺伝的要因を検討することを目的としたマイクロアレイ解析およびゲノムワイド研究を行った。マイクロアレイ解析を行うために、2008年12月より剖検時に前頭葉、側頭葉、海馬、後頭葉から検体を採取し、これまでに100症例分を凍結保存した。このうち、88症例の脳組織を解析に用いた(岩城・中別府)。また、ADモデル動物(3xTg-ADホモ接合マウス)の導入を行った(中別府)。これらの剖検脳およびモデルマウスの海馬から高品質のRNAを抽出し、マイクロアレイ解析を行い、両者の比較検討に基づきAD脳特異的に発現変化する遺伝子を同定した(中別府)。さらに、ヒトミトコンドリア転写因子TFAMトランスジェン(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)。

AD関連遺伝子の同定を目的としたゲノムワイド研究を行うために、2008年度より九州大学病院精神科および21の関連施設・病院の連携を構築し、ADの血液サンプル収集を開始した(神庭)。60歳以上の認知症患者のうち、病歴・画像検査・神経心理検査によりADと診断された患者で、研究への同意が得られた827例をAD群とした。理化学研究所ゲノム医科学研究センターが保有するDNAサンプル8,238例を対照群とした。SNPのタイピングには、73万塩基多型群(SNPs)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、ゲノムワイド関連解析を実施した(久保)。

さらに、九州大学で収集した825名のAD患者と認知症のない久山町住民2,934名のDNAサンプルを用いて、これまでに欧米人を対象としたGWAS研究で同定されたAD関連遺伝子の再現性研究を行った。遺伝子解析にはmultiplex PCR-based Invader assayを用いた。白人を対象としたGWASで報告された8つのAD関連遺伝子のSNPsうち、Y遺伝子と相同性(99.3%)が高く解析できなかったPCDH11X上のSNPを除いた7つのSNPsに、APOEの遺伝子多型を同定するための2つの一塩基多型(SNP)を加えた9つのSNPsを遺伝子解析した。ロジスティック回帰分析を用いて、元研究における非リスクアレルに対するリスクアレルの

オッズ比を算出した（神庭）。

AD 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検討するために、2005 年の久山町高齢者調査に参加した 65 歳以上の住民のうち DNA サンプルの得られた 1,309 人においてミトコンドリア DNA 配列を決定した。対象者中に AD 患者 66 人を認めた（康、神庭、清原）。さらに、本研究では、オートファジーによる異常ミトコンドリアの除去機構（マイトファジー）が認知症発症に及ぼす影響に注目し、まず RNAi（85% の遺伝子をカバーするライブラリーが存在）でノックダウンした線虫を用いて、マイトファジー関連遺伝子の機能的スクリーニング法の確立に努めた。pH 感受性蛍光タンパク質 Keima を線虫で発現させ、リソソームと融合したミトコンドリアを検出することにより一次スクリーニングを行った。二次スクリーニングは、pH 依存的に自己切断を行う cathepsinD をウェスタンブロットで検出して定量的に行った。この方法により同定した遺伝子のヒトホモログを見つけ、ヒト培養細胞でもそれらの遺伝子がミトコンドリアの分解に関与しているかを検討したその遺伝子がミトコンドリアの分解に関わっているかを検討した（康）。

3) AD に対する食事・運動の介入研究の準備

運動と栄養の面から AD の介入試験の準備を行うにあたって、これまでの研究成果や久山町における疫学調査を踏まえて、介入試験のプログラムを検討する必要がある。栄養に関する検討では、まず 2002 年度の久山町成人健診を受診した 60 歳以上の高齢者のうち、2005 年度の高齢者調査に参加した久山町住民 1,133 名を対象とし、食習慣と認知機能の関係を検討した。食習慣調査は、自記式食事歴法調査票（DHQ）を用いた。認知機能の評価には、HDS-R と 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判定した（城田、内田）。さらに、1988 年の久山町健診を受診した 60-79 歳の認知症のない久山町住民 1006 人を 1988 年から 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。栄養素の摂取量は四訂日本食品標準成分表を用いて計算した。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）を元に抽出した。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を算出した（清原、二宮、城田、内田）。

さらに、1988 年の同様の追跡調査の成績を用いて、運動習慣の有無と認知症発症の関係を検討し、さらに、運動習慣の継続と認知症発症の関係を 1983 年および 1988 年の運動習慣に基づき、対象者を運動なし、運動開始、運動中止、運動継続の 4 群に分類し、運動なし群に対する全認知症発症の相対危険を算出した。また、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）。

最終年度には、4 年間の研究成果を基に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「久山町方式：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 人（男性：7 人、女性：9 人；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）。

（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

1) AD と他の認知症の疫学調査

久山町における高齢者認知症の有病率調査では、全認知症の年齢調整後の有病率は、男女とも 1985 年から 1992 年にかけて一旦は低下したが、1992 年から 2005 年にかけて再び急速に増加した。病型別にみると、AD の有病率は 1985 年より時代とともに有意に増加した。一方 VD は男女とも一旦は減少したが再び増加する傾向にあった（清原）。1985 年の認知症調査受診者のうち、認知症を発症

していない 828 人を 17 年間追跡したところ、全認知症、AD、VD、DLB、混合型認知症、その他の認知症の発症率(対 1,000 人年)は、それぞれ 32.3、14.6、9.5、1.4、3.8、3.1 であった。AD、混合型認知症、その他の認知症の発症率は加齢とともに上昇し、特に 85 歳以上でその傾向が強かった。65 認知症例の生存率は、性・年齢を対応させた非認知症対照例に比べ有意に低かった(清原)。

2005 年の久山町の高齢者住民における ADL 障害に関する断面調査では、ADL 障害者の頻度は 20.1% で、男性に比べ女性の方が高かった(男性 14.1%、女性 23.9%)。ADL 障害の原因疾患として、認知症が 32% と最も多かった。さらに、ADL 障害の重症度別に原因疾患をみると、ほぼ寝たきりに相当する重度の ADL 障害者(Barthel Index 20 点未満)では、約 65% が認知症により ADL 障害を生じていた(清原)。

2012 年に行った認知症の有病率調査では、従来の認知機能検査に加えて受診者に頭部 MRI/MRA 検査を施行し、1,332 人(受診率 66.5%)において頭部 MRI 検査を実施した。今後は各種危険因子が脳形態に与える影響を検討する予定である(清原、神庭、二宮)

認知症発症の危険因子の探索では、まず久山町高齢者の追跡調査の成績を用いて、高血圧と認知症発症の関係を検討した。1988 年に測定された老年期血圧レベルの上昇に伴い、VaD 発症の相対危険が直線的に増加した(p for trend = 0.009)。正常血圧(<120/80 mmHg)を基準とすると、多変量調整後の VaD 発症の相対危険は、前高血圧症(120-139/80-89 mmHg) 3.0、ステージ 1 高血圧(140-159/90-99 mmHg) 4.5、ステージ 2 高血圧(\geq 160/100 mmHg) 5.6 であり、ステージ 1 高血圧レベルから有意に上昇した($p < 0.05$)。さらに、同対象者の 15 年前の血圧値を用いて中年期高血圧と認知症発症の関係を検討したところ、VaD 発症の相対危険(多変量調整後)は、正常血圧に比べ、ステージ 1 高血圧 6.0、ステージ 1 高血圧 10.1 と有意に上昇した($p < 0.01$)。一方、老年期および中年期高血圧と AD 発症の間に有意な関連を認めなかった(清原、二宮)。

続いて、1988 年の健診で 75 g OGTT を受けた 60 歳以上の高齢者 1017 人の追跡調査では、糖尿病を有する者は認知症発症の相対危険(多変量調整後)は 1.7 で有意に高かった。病型別にみると、糖尿病を有するものは、AD 発症の相対危険は 2.1 で有意に高かったが、VD の発症リスクとは有意な関連を認めなかった(相対危険 1.8、 $p = 0.09$)。血糖レベル別にみると、糖負荷 2 時間血糖値と AD および VD の発症リスクとの間に密接な関連が認められたが、空腹時血糖レベルではそのような関連はなかった(清原、神庭)。

さらに、久山町における連続剖検例の剖検脳の

データを用いた検討において、糖代謝異常と AD の病理学的変化との関連について検討した。その結果、負荷後 2 時間血糖値、高インスリン血症、インスリン抵抗性が老人斑の形成に関与していた。HOMA-IR の老人斑を有無に対するオッズ比(多変量調整後)は 1 単位上昇毎に 2.03 (95% 信頼区間 1.14-3.60、 $p = 0.02$) であった。さらに APOE ϵ 4 による層別解析の結果、APOE ϵ 4 とこれら糖代謝異常の指標が高い群では老人斑のオッズ比が相乗的に高くなることを見出した。同様の検体を用いて、脂質代謝異常症と老人斑の形成の関係を検討した結果、老人斑形成の頻度はそれぞれ総コレステロール \leq 224mg/dl 62.2%、総コレステロール $>$ 224mg/dl 86.1%、LDLC \leq 155mg/dl 62.7%、LDLC $>$ 155mg/d 85.7%、HDL \geq 40mg/dl 62.7%、HDL $<$ 40mg/dl 83.8%、TG \leq 139mg/d 65.2%、TG $>$ 139mg/dl 77.1% であった。総コレステロール高値、特に LDL コレステロール高値で HDL コレステロール低値の場合、老人斑形成のリスクが高まることが確認された(岩城)。

また、久山町の連続剖検例における認知症の各病型の頻度の検討では、近年では 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は 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。女性の認知症でも AD が増加し、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)。

2) AD の遺伝的危険因子の解明

AD の遺伝的要因を検討することを目的としたマイクロアレイ解析では、新鮮脳凍結検体 88 例において RIN6.9 以上の High quality の RNA を抽出し、前頭葉、側頭葉、海馬について全遺伝子の発現プロファイリングを得た。これらの遺伝子発現プロファイリングから、AD 患者の脳において PCSK1 の発現が顕著に低下しており、AD の病理変化により脳におけるインスリン不応答が引き起こされる可能性が示された。AD マウスモデルとして作成した 3xTg-AD マウスでは、著しい短期記憶維持機能と学習能力の低下を認め、ヒト AD 脳と同様に、PCSK1 とインスリンの脳内発現の顕著な低下を認めた。その他に、視床下部における α -MSH 発現低下、体重増加、膵臓ランゲルハンス島の β 細胞の増加も認めた。さらに、3xTG-AD と hTFAM を導入した 3xTG-AD/hTFAM マウスの Morris 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みられた。脳組織の病理解析からβ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)。

患者対照研究を用いたゲノムワイド研究を実施した結果、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。次に、GWASにて $P < 10^{-3}$ を示した541SNP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SNP346SNP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。再現性研究にて25SNP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はなかった。ただしrs1992269(Chr18p11)の統合p値は 1×10^{-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行ったところ、それぞれ53SNPs、47SNPs、35SNPs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 1×10^{-5} 未満であり示唆的領域と考えられた(久保)。

さらに、九州大学で収集したAD患者と認知症のない久山町住民のDNAサンプルを用いて、これまでに欧米人を対象としたゲノムワイド研究で同定されたAD関連遺伝子の再現性を調べた。その結果、APOE-ε4陰性者と比べてAPOE-ε4陽性者におけるADのオッズ比(性・年齢調整)は、4.54倍有意に高かった($P = 4.6 \times 10^{-27}$)。APOE以外の遺伝子では、性・年齢調整したADのオッズ比は、PICALM(rs3851179)でのみ有意に高かった(オッズ比1.2)(神庭)。

2005年の久山町高齢者調査に参加した65歳以上の住民におけるADとミトコンドリアゲノムの関連について検討では、np16227のAからGへの変異の頻度がAD患者群で有意に高かった(オッズ比5.6)。その他に、オートファジーによる異常ミトコンドリアの除去機構(マイトファジー)がAD発症に及ぼす影響に注目し、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。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ジー検出法で調べた結果、62個の遺伝子がオートファゴソーム膜の形成に影響を与えていた。これらの遺伝子の内46個はヒト・ホモログ遺伝子であった。そこで、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う予定である(康)。

3) ADに対する食事・運動の介入研究の準備

AD発症予防を目的とした栄養・運動の面からの介入研究については、介入の方法論を検討した。まず、AD発症の予防因子の探索を行った。食習慣に関する検討において、2005年の久山町高齢者を対象とした断面調査の結果、認知機能低下群では、正常群に比べ、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有意に低かった。食品群でみると、認知機能低下群では、油脂類、緑黄色野菜、きのこ類の摂取量が有意に低かった(城田、内田)。

さらに、60-79歳の認知症のない久山町住民1006人を1988年から17年間追跡した成績を用いてRRR解析を行った結果、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みられた。このDP1のスコアの4分位別に見た全認知症の発症リスク(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分位群で約30%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0.6($p < 0.05$)、VDでは0.5($p < 0.05$)であった。多変量調整後も同様の傾向を示した(清原、二宮、城田、内田)。

運動に関する検討では、前述の久山町高齢者の17年間の追跡調査の成績から、運動習慣のある人は、ない人に比べて約30%AD発症のリスクが有意に低下した($p < 0.05$)。さらに、1985年から1988年の3年間の運動習慣の継続状態と認知症発症の関係を検討した結果、全認知症発症の相対危険(多変量調整)は、運動開始群0.8(95%信頼区間0.4-1.5)、運動中止群0.8(0.6-1.1)、運動継続群0.7(0.5-0.9)であり、運動継続群においてのみ発症リスクが有意に低かった。AD発症に対する多変量調整後の相対危険は、運動開始群0.4(0.1-1.3)、運動中止群0.78(0.5-1.2)、運動継続群0.6(0.4-0.9)と、AD発症においても運動継続群においてのみ有意な発症リスクの低下が認められた。また、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 ($p=0.03$)。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 ($p=0.03$) (熊谷)。

最終年度には、4 年間の研究成果を基に運動、栄養による AD 発症に対する介入研究を行うための介入実施マニュアル“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 人を対象とした 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」であり、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)。

D. 考察

1) AD と他の認知症の疫学調査

65 歳以上の住民を対象に久山町で 1985 年、1992 年、1998 年、2005 年に行われた認知症の疫学調査の結果では、認知症の有病率は 1985 年から 1988 年にかけて一旦は減少していたが、2005 年には再び増加傾向にあることが明らかにされた。その原因として AD の有病率が時代とともに増加し VD の有病率も 2005 年には増加傾向に転じたことがあげられた。久山町の認知症を剖検所見も加え精度高くその病型を検討すると、AD、VD、DLB、混合型認知症、その他の認知症の順で発症率は高く、混合型も含め AD または VD の関与する認知症は 227 例 (82.5%) であった。以上より、近年における認知症の増加には、AD と VD が強く関与していると考えられる。

認知症の増加傾向の一因として糖代謝異常の増加が考えられている。本研究の成績では、糖代謝異常は AD および VD 発症の共通の危険因子であった。一方、老年期および中年期高血圧は VD 発症の有意な危険因子であった。VD は動脈硬化の危険因子である高血圧、糖代謝異常が密接に関連し、脳動脈硬化を基盤に発症することがうかがえる。しかし AD 発症に対しては動脈硬化の最大の危険因子である高血圧が明らかな影響を及ぼさず、糖

代謝異常のみが有意な危険因子となることから、AD は脳動脈硬化をもとに発症するのではなく、別の機序が作用していることが示唆される。

糖尿病は脳動脈硬化を促進して脳卒中を発生させるとともに、微小血管障害を引き起こして潜在的脳虚血を惹起し、VD の原因となる。一方、高血糖は細胞内の酸化ストレスを増大させ、この酸化ストレスが核酸やミトコンドリアに障害をもたらすことで脳の機能的および構造的異常を徐々にひき起こして脳の老化を促進し、それが AD 様変化につながるの考えもある。さらに高血糖状態が長期間持続することで終末糖化産物 (advanced glycation end products: AGEs) が形成され、AGEs が AD の中核物質であるアミロイド β 蛋白 (amyloid β -protein: A β) の沈着や、タウ形成に関与するとも考えられている。その他の機序として、インスリン代謝異常が AD 発症に関与するという考えがある。インスリンは A β の分泌を促すとともに、細胞外で A β 分解作用を有するインスリン分解酵素 (insulin-degrading enzyme: IDE) と競合して A β の分解を阻害する。その結果、A β が過剰となり老人斑の形成や神経原線維変化をもたらすという説である。つまり、高血糖/糖尿病の脳は A β が沈着しやすい環境下にある可能性がある。久山町における連続剖検による脳データベースを用いた検討でも、糖代謝異常、特にインスリン抵抗性が老人斑の形成に関与する可能性を示すことができたことは意義深いと考えられる。

2) AD の遺伝的危険因子の解明

マイクロアレイ解析では、AD患者の脳において PCSK1 の発現が低下しており、AD の病理変化により脳におけるインスリン不応答を引き起こされる可能性が示された。さらに、3xTg-AD モデルマウスでは、 β アミロイド産生の増加および NFT の原因となる変異型 TAU の発現により AD の病理変化が最初に誘導されるが、3xTg-AD 脳でも PCSK1 の発現低下を認めており、脳内のインスリンシグナリングの異常が起こっていた。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る。前述のように、疫学調査の結果、糖代謝異常やインスリン抵抗性が老人斑の形成や AD 発症と関連が深いことが明らかになっており、本結果は極めて興味深い所見である。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かもしれない。

ゲノムワイド研究では、日本人においても APOE

遺伝子は強力な AD 関連遺伝子であることが確認されたが、APOE 遺伝子以外の AD 関連遺伝子を同定することはできなかった。しかし、rs1992269 (Chr18p11) の統合 p 値は 1×10^{-5} 未満であり示唆的領域と考えられた。さらに、APOE の遺伝子型で層別解析を行っ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) は示唆的領域と考えられた。これらの領域に対しては、他の集団での再現性の検討や機能解析により今後検討を行う必要がある。

さらに、既知の AD 関連遺伝子の日本人サンプルを用いた再現性の検討では、APOE 遺伝子に加えて、PICALM が日本人を含む多人種間で共通した AD の遺伝的危険因子であった。PICALM が AD 発症に関与する機序は未だ明らかではないが、PICALM 遺伝子産物はあらゆる神経細胞に出現し、神経伝達や記憶形成に重要な役割を果たす vesicle-associated membrane protein 2 の輸送に関係すると考えられている。また、PICALM 遺伝子産物はアミロイド前駆蛋白のエンドサイトーシスにも関係するとの説もある。つまり、PICALM の機能的変異は、シナプスの機能やアミロイド前駆蛋白のエンドサイトーシスに影響を及ぼし、AD 発症に関与するのかもしれない。

ミトコンドリア遺伝子と AD の関係の検討では、np16227 の遺伝子多型が AD の有無と有意な関係を示した。np16227 遺伝子の機能は未だ十分に検討されていないため、この遺伝子が AD 発症に関与する機序の解明が必要である。しかし、本サンプル中の AD 患者数が少ないため、今後機能解析に進む前に、他の集団においても同様の関係が得られることを確認する必要があると思われる。

3) AD に対する食事・運動の介入研究の準備

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、他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。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のかもしれない。

さらに、今回の成績では、運動習慣を有することが AD 発症に対して防御的に働くことを示唆している。運動は Aβ 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という可能性が推考される。さらに、本研究では前述のように高血糖/糖尿病が AD や VD の危険因子であった。一方、運動が糖・脂質代謝の改善に有効であることはよく知られている。したがって、運動は脳に直接的に働きかけるだけでなく、糖・脂質代謝の改善といった AD 発症の危険因子の改善を介しても間接的に予防因子として作用することが示唆される。また、SAMP8 マウスを用いた実験では、対照群のみならず、中等～強強度の運動群と比べても、低強度運動群で空間記憶能力良かった。疫学調査の成績でも、運動習慣の継続群で AD 発症リスクは低かった。これらの成績は、低強度の運動を継続的に行うことが認知症予防には重要であることを示唆する結果として興味深い。

今後、久山町における栄養と運動のデータをさらに解析して、認知症の予防に重要な因子を検討し、その結果を介入試験へと応用する必要がある。なお、本年度は、介入試験の準備として、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していくことが重要と思われる。

E. 結論

福岡県久山町における疫学調査によると、地域高齢者において認知症、特に AD の頻度は増加傾向にあった。さらに、同地域の高齢住民の追跡調査の成績では、糖代謝異常は AD および VD 発症の、高血圧は VD 発症の有意な危険因子であった。また、剖検脳を用いた病理学的検討において、糖代謝異常および高コレステロール血症が老人斑の形成に密接に関与していた。

ゲノム疫学研究の結果、APOE 遺伝子多型や PICALM 遺伝子多型、脳におけるインスリン生成系とインスリンシグナリング経路の異常およびミトコンドリア機能異常が AD 発症に関与する可能性があった。

認知症の予防因子として、大豆、野菜、乳製品が豊富な食事パターンや運動が認知症の発症リスク低下に関与することが示唆された。この結果をもとに、認知症予防に向けた「久山方式：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。

F. 健康危険情報

- 認知症、特に AD の頻度は増加傾向にある。
- 地域高齢住民における認知症の発症率は比

較的高く、認知症を発症するとADL障害や死亡のリスクが高まる。

- 糖代謝異常、特にインスリン抵抗性はADおよびVD発症の有意な危険因子である。
- 高血圧はVD発症の有意な危険因子である。
- 病理学的に、脂質代謝異常が老人斑の形成に関与する。
- AD脳においてPCSK1の発現が顕著に低下する。
- APOE遺伝子およびPICALM遺伝子多型がAD発症に関与する可能性がある。
- AD患者の脳では、PCSK1の発現が低下し、脳内インスリン不応答性が生じている可能性がある。
- 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。
- 運動習慣の継続者においてAD発症のリスク低下が見られた。
- 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。

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

G. 研究発表

1. 論文発表

【清原、二宮】

1. Fujimi K, Sasaki K, Noda K, Wakisaka Y, Tanizaki Y, Matsui Y, Sekita A, Iida M, Kiyohara Y, Kanba S, Iwaki T. Clinicopathological outline of dementia with Lewy bodies applying the revised criteria: The Hisayama study. *Brain Pathol* 18: 317-325, 2008
2. Arima H, Kubo M, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Tanizaki Y, Hata J, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y. High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease in a general population of Japanese: the Hisayama study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28: 1385-1391, 2008
3. Maebuchi D, Arima H, Ninomiya T, Yonemoto K, Kubo M, Doi Y, Tanizaki Y, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y. Arterial stiffness and QT interval prolongation in a general population: the Hisayama Study. *Hypertens Res* 31: 1339-1345, 2008
4. Doi Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Iwase M, Arima H, Hata J, Tanizaki Y, Iida M, Kiyohara Y. Fasting plasma glucose cutoff for diagnosis of diabetes in a Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 3425-3429, 2008
5. Kubo M, Hata J, Doi Y, Tanizaki Y, Iida M, Kiyohara Y. Secular trends in the incidence of and risk factors for ischemic stroke and its subtypes in Japanese population. *Circulation* 118: 2672-2678, 2008
6. Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Sasaki K, Iida M, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y: Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly: the Hisayama Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80: 366-370, 2009
7. Imamura T, Doi Y, Arima H, Yonemoto K, Hata J, Kubo M, Tanizaki Y, Ibayashi S, Iida M, Kiyohara Y: LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Stroke* 40: 382-388, 2009
8. Song J, Sumiyoshi S, Nakashima Y, Doi Y, Iida M, Kiyohara Y, Shueichi K: Overexpression of heme oxygenase-1 in coronary atherosclerosis of Japanese autopsies with diabetes mellitus: Hisayama Study. *Atherosclerosis* 202: 573-581, 2009
9. Matsushita T, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Ashikawa K, Liang B, Hata J, Doi Y, Kitazono T, Ibayashi S, Iida M, Kiyohara Y, Nakamura Y: Lack of association between variations of PDE4D and ischemic stroke in the Japanese population. *Stroke* 40: 1245-1251, 2009
10. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Arima H, Kubo M, Tanizaki Y, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y: Proposed criteria for metabolic syndrome in Japanese based on prospective evidence: the Hisayama Study. *Stroke* 40: 1187-1194, 2009
11. Nakashima Y, Kiyohara Y, Doi Y, Kubo M, Iida M, Sueishi K: Risk factors for coronary atherosclerosis in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Pathol Res Pract* 205: 700-708, 2009
12. Mukai N, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y: Impact of metabolic syndrome compared with impaired fasting glucose on the

- development of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Diabetes Care* 32: 2288-2293, 2009
13. Arima H, Tanizaki Y, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y: Impact of blood pressure levels on different types of stroke: the Hisayama Study. *J Hypertens* 27: 2437-2443, 2009
 14. Asano K, Matsushita T, Umeno J, Hosono N, Takahashi A, Kawaguchi T, Matsumoto T, Matsui T, Kakuta Y, Kinouchi Y, Shimosegawa T, Hosokawa M, Arimura Y, Shinomura Y, Kiyohara Y, Tsunoda T, Kamatani N, Iida M, Nakamura Y, Kubo M: A genome-wide association study identifies three new susceptible loci for ulcerative colitis in the Japanese population. *Nature Genet* 41: 1325-1329, 2009
 15. Arima H, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Tanizaki Y, Fukuhara M, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y: Development and validation of a cardiovascular risk prediction model for Japanese: the Hisayama Study. *Hypertens Res* 32: 1119-1122, 2009
 16. Osawa H, Doi Y, Makino H, Ninomiya T, Yonemoto K, Kawamura R, Hata J, Tanizaki Y, Iida M, Kiyohara Y: Diabetes and hypertension markedly increased the risk of ischemic stroke associated with high serum resistin concentration in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Cardiovasc Diabetol* 8: 60, 2009
 17. Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, Fujii H, Doi Y, Hirakata H, Tsuruya K, Iida M, Kiyohara Y, Sueishi K: Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: the Hisayama Study. *Am J Kidney Dis* 51: 21-30, 2010
 18. 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
 19. 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
 20. 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
 21. Yasuda M, Kiyohara Y, Hata Y, Arakawa S, Yonemoto K, Doi Y, Iida M, Ishibashi T. Prevalence and systemic risk factors of retinal vein occlusion in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51: 3205-3209, 2010
 22. 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
 23. Nagata M, Ninomiya T, Doi Y, Yonemoto K, Kubo M, Hata J, Tsuruya K, Iida M, Kiyohara Y. Trends in the prevalence of chronic kidney disease and its risk factors in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Nephrol Dial Transplant* 25: 2557-2564, 2010
 24. 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 disease: the Hisayama Study. *Neurology* 75: 764-770, 2010
 25. Maebuchi D, Arima H, Doi Y, Ninomiya T, Yonemoto K, Tanizaki Y, Kubo M, Hata J, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y. QT interval prolongation and the risks of stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Hypertens Res* 33: 916-921, 2010
 26. Kawamura R, Doi Y, Osawa H, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Tanizaki Y, Iida M, Makino H, Kiyohara Y. Circulating resistin is increased with decreasing renal function in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Nephrol Dial*

- Transplant 25: 3236-3240, 2010
27. 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 Psychiatr Scand* 122: 319-325, 2010
 28. 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
 29. Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Hata J, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: The Hisayama Study. *Neurology* 77: 1126-1134, 2011
 30. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Mukai N, Ikeda F, Fukuhara M, Iwase M, Kiyohara Y. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Risk of Cardiovascular Events in a Japanese Community: The Hisayama Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31: 2997-3003, 2011
 31. Matsuzaki T, Sasaki K, Hata J, Hirakawa Y, Fujimi K, Ninomiya T, Suzuki SO, Kanba S, Kiyohara Y, Iwaki T. Association of Alzheimer disease pathology with abnormal lipid metabolism: The Hisayama Study. *Neurology* 77: 1068-1075, 2011
 32. Ohara T, Ninomiya T, Kubo M, Hirakawa Y, Doi Y, Hata J, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y. Apolipoprotein Genotype for Prediction of Alzheimer's Disease in Older Japanese: The Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc* 59: 1074-1079, 2011
 33. Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, Yoshida D, Doi Y, Hata J, Kanba S, Iwaki T, Kiyohara Y. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama Study. *Hypertension* 58: 22-28, 2011
 34. Usui T, Ninomiya T, Nagata M, Doi Y, Hata J, Fukuhara M, Kiyohara Y. Albuminuria as a Risk Factor for Peripheral Arterial Disease in a General Population. *J Atheroscler Thromb* 18: 705-712, 2011
 35. Hata J, Doi Y, Ninomiya T, Fukuhara M, Ikeda F, Mukai N, Hirakawa Y, Kitazono T, Kiyohara Y. Combined Effects of Smoking and Hypercholesterolemia on the Risk of Stroke and Coronary Heart Disease in Japanese: The Hisayama Study. *Cerebrovasc Dis* 31: 477-484, 2011
 36. 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
 37. 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
 38. Miyazaki M, Doi Y, Ikeda F, Ninomiya T, Hata J, Uchida K, Shiota 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
 39. 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
 40. 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
 41. 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
 42. 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
 43. 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

44. 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
45. Ozawa M, Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, Doi Y, Hata J, Uchida K, Shiota 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
46. 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
47. 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
48. 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
4. Hashioka S, McGeer PL, Monji A, Kanba S: Anti-inflammatory effects of antidepressants: possibilities for preventives against Alzheimer's disease. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 9: 12-9, 2009
5. Mizoguchi Y, Monji A, Kato T, Seki Y, Gotoh L, Horikawa H, Suzuki SO, Iwaki T, Yonaha M, Hashioka S, Kanba S: Brain-derived neurotrophic factor induces sustained elevation of intracellular Ca²⁺ in rodent microglia. *J Immunol* 183: 7778-86, 2009
6. Monji A, Takita M, Samejima T, Takaishi T, Hashimoto K, Matsunaga H, Oda M, Sumida Y, Mizoguchi Y, Kato T, Horikawa H, Kanba S: Effect of yokukansan on the behavioral and psychological symptoms of dementia in elderly patients with Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33: 308-11, 2009
7. 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 Psychiatr Scand* 122: 319-325, 2010
8. 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. *Eur Radiol* 21: 419-425, 2011

【神庭】

1. Fujimi K, Sasaki K, Noda K, Wakisaka Y, Tanizaki Y, Matsui Y, Sekita A, Iida M, Kiyohara Y, Kanba S, Iwaki T: Clinicopathological Outline of Dementia with Lewy Bodies Applying the Revised Criteria: The Hisayama Study. *Brain Pathology* 18: 317-325, 2008
2. Kato T, Mizoguchi Y, Monji A, Horikawa H, Suzuki SO, Seki Y, Iwaki T, Hashioka S, Kanba S. Inhibitory effects of aripiprazole on interferon-gamma-induced microglial activation via intracellular Ca(2+) regulation in vitro. *J Neurochem* 106: 815-825, 2008
3. Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Sasaki K, Iida M, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y: Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly: the Hisayama Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80: 366-370, 2009
4. 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
5. 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
6. Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Yoshida D, Doi Y, Hata J, Kanba S, Iwaki T, Kiyohara Y: Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama Study. *Hypertension* 58: 22-28, 2011
7. Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y,

- Hata J, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y: Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama Study. *Neurology* 77: 1126-1134, 2011
12. Matsuzaki T, Sasaki K, Hata J, Hirakawa Y, Fujimi K, Ninomiya T, Suzuki SO, Kanba S, Kiyohara Y, Iwaki T: Association of Alzheimer disease pathology with abnormal lipid metabolism: the Hisayama Study. *Neurology* 77: 1068-1075, 2011
 13. Kato TA, Shinfuku N, Sartorius N, Kanba S: Are Japan's hikikomori and depression in young people spreading abroad? *The Lancet* 378; 1070, 2011
 14. Kato TA, Monji A, Yasukawa K, Mizoguchi Y, Horikawa H, Seki Y, Hashioka S, Han YH, Kasai M, Sonoda N, Hirata E, Maeda Y, Inouchi T, Utsumi H, Kanba S: Aripiprazole inhibits superoxide generation from phorbol-myristate-acetate (PMA)-stimulated microglia in vitro: implication for antioxidative psychotropic actions via microglia. *Schizophrenia Research* 129: 172-182, 2011
 15. Nakao T, Sanematsu H, Yoshiura T, Togao O, Murayama K, Tomita M, Masuda Y, Kanba S: fMRI of patients with social anxiety disorder during a social situation task. *Neuroscience Research* 69: 67-72, 2011
 16. 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
 17. 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.
 18. 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
 19. 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)
 20. 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.
 21. 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
- 【岩城】**
1. Irie F, Fitzpatrick AL, Lopez OL, Kuller LH, Peila R, Newman AB, Launer LJ. Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE epsilon4: the Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Arch Neurol* 65; 89-93, 2008
 2. Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Sasaki K, Iida M, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y. Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly: the Hisayama Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80; 366-370, 2009
 3. Sasaki K, Minaki H, Iwaki T. Development of oligomeric prion-protein aggregates in a mouse model of prion disease. *J. Pathol* 219; 123-130, 2009
 4. Minaki H, Sasaki K, Honda H, Iwaki T. Prion protein oligomers in Creutzfeldt-Jakob disease detected by gel-filtration centrifuge columns. *Neuropathology* 29; 536-542, 2009
 5. 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
 6. 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 Psychiatr Scand* 122; 319-325, 2010
 7. Matsuzaki T, Sasaki K, Hata J, Hirakawa Y, Fujimi K, Ninomiya T, Suzuki SO, Kanba S,

- Kiyohara Y, Iwaki T. Association of Alzheimer's disease pathology with abnormal lipid metabolism: the Hisayama Study. *Neurology* 77: 1068-1075, 2011
8. Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Hata J, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama Study. *Neurology* 77: 1126-1134, 2011
 9. Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, Yoshida D, Doi Y, Hata J, Kanba S, Iwaki T, Kiyohara Y. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypertension* 58: 22-28, 2011
 10. Ohara T, Ninomiya T, Kubo M, Hirakawa Y, Doi Y, Hata J, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y. APOE genotype for prediction of Alzheimer's disease in Japanese elderly: the Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc* 59: 1074-1079, 2011
 11. Honda H, Sasaki K, Minaki H, Masui K, Suzuki SO, Doh-Ura K, Iwaki T. Protease-resistant PrP and PrP oligomers in the brain in human prion diseases after intraventricular pentosan polysulfate infusion. *Neuropathology* 32: 124-132, 2012
 12. Omoto M, Suzuki SO, Ikeuchi T, Ishihara T, Kobayashi T, Tsuboi Y, Ogasawara J, Koga M, Kawai M, Iwaki T, Kanda T. Autosomal dominant tauopathy with parkinsonism and central hypoventilation. *Neurology* 78: 762-764, 2012
 13. Masui K, Nakata Y, Fujii N, Iwaki T. Extensive distribution of glial cytoplasmic inclusions in an autopsied case of multiple system atrophy with prolonged 18 years clinical course. *Neuropathology* 32: 69-76, 2012
- 【中別府】**
1. Kajitani K, Nomaru H, Ifuku M, Yutsudo N, Dan Y, Miura T, Tsuchimoto D, Sakumi K, Kadoya T, Horie H, Poirier F, Noda M, Nakabeppu Y. Galectin-1 promotes basal and kainate-induced proliferation of neural progenitors in the dentate gyrus of adult mouse hippocampus. *Cell Death Differ* 16: 417-427, 2009
 2. Behmanesh M, Sakumi K, Abolhassani N, Toyokuni S, Oka S, Ohnishi YN, Tsuchimoto D, Nakabeppu Y. ITPase-deficient mice show growth retardation and die before weaning. *Cell Death Differ* 16: 1315-1322, 2009
 3. Fujita K, Seike T, Yutsudo N, Ohno M, Yamada H, Yamaguchi H, Sakumi K, Yamakawa Y, Kido MA, Takaki A, Katafuchi T, Tanaka Y, Nakabeppu Y, Noda M. Hydrogen in drinking water reduces dopaminergic neuronal loss in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *PLoS One* 4: e7247, 2009
 4. 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.
 5. 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: 4834-4848, 2010
 6. 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: 2891-903, 2010.
 7. Ohnishi YN, Ohnishi YH, Hokama M, Nomaru H, Yamazaki K, Tominaga Y, Sakumi K, Nestler EJ, Nakabeppu Y. FosB is essential for the enhancement of stress tolerance and antagonizes locomotor sensitization by FosB. *Biol Psychiatry* 70: 487-495, 2011.
 8. Iwama E, Tsuchimoto D, Iyama T, Sakumi K, Nakagawara A, Takayama K, Nakanishi Y, Nakabeppu Y. Cancer-related PRUNE2 protein is associated with nucleotides and is highly expressed in mature nerve tissues. *J Mol Neurosci* 44: 103-114, 2011.
 9. Fujita K, Nakabeppu Y, Noda M. Therapeutic effects of hydrogen in animal models of Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2011: 307875, 2011
 10. Sheng Z, Oka S, Tsuchimoto D, Abolhassani N, Nomaru H, Sakumi K, Yamada H, Nakabeppu Y. 8-Oxoguanine causes neurodegeneration