

201305031A

厚生労働科学研究費補助金

厚生労働科学特別研究事業

## 認知症予防のための戦略研究

研究実施計画書作成に関する研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 朝田 隆

平成26（2014）年 3月

厚生労働科学研究費補助金

厚生労働科学特別研究事業

## 認知症予防のための戦略研究

研究実施計画書作成に関する研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 朝田 隆

平成26（2014）年 3月

# 目 次

## I. 総括研究報告

『認知症予防のための戦略研究』研究実施計画書作成に関する研究	-----1
筑波大学医学医療系	朝田 隆

## II. 分担研究報告

1. 『認知症予防のための戦略研究』研究実施計画書作成に関する研究	-----19
新潟大学脳研究所	池内 健
2. 『認知症予防のための戦略研究』研究実施計画書作成に関する研究	-----32
鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野	中島健二
3. 『認知症予防のための戦略研究』研究実施計画書作成に関する研究	-----34
九州大学大学院医学研究院環境医学分野	清原 裕
4. 『認知症予防のための戦略研究』研究実施計画書作成に関する研究	-----38
東北大学大学院医学系研究科 高齢者高次脳医学	目黒 謙一
5. 『認知症予防のための戦略研究』研究実施計画書作成に関する研究 ～認知症・認知機能低下抑制を企図した運動プログラムの作成～	-----41
筑波大学体育系	田中喜代次
6. 『認知症予防のための戦略研究』研究実施計画書作成に関する研究 ～学術サイトの立場から～	-----47
金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）	山田正仁
7. 『認知症予防のための戦略研究』研究実施計画書作成に関する研究 ～認知症・認知機能低下予防に関する運動疫学の体系的レビュー～	-----52
九州大学基幹教育院	熊谷秋三
8. 『認知症予防のための戦略研究』研究実施計画書作成に関する研究	-----58
久留米大学バイオ統計センター	角間辰之
9. 『認知症予防のための戦略研究』研究実施計画書作成に関する研究	-----63
脳血管研究所	杉下 守弘

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----67
---------------------	---------

# I. 総括研究報告書

# 厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

## 研究報告書

平成 25 年度 厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

『認知症予防のための戦略研究』研究実施計画書作成に関する研究

## 統括研究報告書

研究代表者 朝田隆（筑波大学医学医療系 教授）

### 研究要旨

運動習慣をつけることによる認知症予防介入研究を今後実施する。そのためにどのような介入方法、実施体制、成果物作成に関するプランニングを作成すべきかについて計画を作成する。その骨格は以下に示される。65歳以上の高齢者に対して、自治体単位のクラスター・ランダム化比較試験（クラスター-RCT）により、運動介入プログラムと知的活動に基づく介入を実施する。この介入による認知機能の低下並びに認知症の発症に対する抑制効果の評価を行うものである。介入研究を機能させるための組織として、部会と委員会を置く。部会：学術部会、運動部会、座学部会、バイオ部会、データセンター部会、IT部会。また委員会：研究推進委員会、組み入れ・除外判定委員会、プログラム標準化委員会、臨床判定委員会、データ関連委員会、IT関連委員会である。研究結果として検討項目ごとに結果を示す。Ⅰ目標登録症例数の設定、

Ⅱ学術サイトの役割・責務、Ⅲ運動介入の実際、Ⅳ座学の実行：認知症予防の学習、Ⅴ戦略研究中央事務局機能、Ⅵ評価項目と臨床判定、Ⅶ生化学的データである。これらの成果を要約して研究遂行の指針を示すプロトコールとして完成させつつある。また個々の実務や規約については、マニュアルとして個々にまとめている。なお本報告書以外に、プロトコールとマニュアルでは、倫理的事項、データの公明性に関する事項についても詳細な検討を行っている。

### A. 研究目的

わが国の65歳以上高齢者の28%が認知症あるいは軽度認知障害（MCI）と推定されている。これらは、今後の高齢化の進行と共に増加し続けることが予測され、国際的な関心も高まっている。一方、一部の治療可能な認知症を除いて、その根本的な治療法は現在の所存在せず、症状の多くは進行性である。また、認知症の発症予防に関しても様々な方法が検討されているが、確実に有効とされるものはない。現状では限られた数の高齢者を対象とした研究において、有酸素性運動等の運動の有効性が報告されているにすぎない。そこで運動習慣をつけることによる認知症予防介入研究を今後実施する。そのためにどのような介入方法、実施体制、成果物作成に関するプランニングを作成すべきかについて計画を作成する。

### B. 研究方法

前もって立てられた本研究の基本方針は以下の通りである。全国の自治体の手上げ方式により、参加者を募る。これに沿い、研究班員による検討の積み重ねによって具体案を構築してゆく。成果物は研究の対象、方法等の道筋を記述するプロトコールと個々の作業や工程を具体的に詳述したマニュアルである。

本研究の基本方針となる骨格を以下に示す。65歳以上の高齢者に対して、自治体単位のクラスター・ランダム化比較試験（クラスター-RCT）により、運動介入プログラムと知的活動に基づく介入を実施する。この介入による認知機能の低下並びに認知症の発症に対する抑制効果の評価を行う。

#### 主な適格規準

65歳以上の認知症ではない者（運動介入群及び対照群の合計で1万人程度を想定している）。MCIは健常者に含み、除外しない。

## 目標登録症例数

運動介入群及び対照群の合計で1万人程度（運動介入群5000例、対照群5000例）とする。

## 研究期間

平成26年4月1日～平成31年3月31日

## 研究デザイン

本研究は、人口規模、高齢化率などの基準をもとに選定された全国の市町村を対象としたクラスターRCTである。本研究の参加研究機関が、対象となる市町村（自治体）を選定して本研究を実施する。全国で約20のクラスター（それぞれ300～500名程度）を選定し、各自治体においてこれらのクラスターを対象に、運動介入群または対照群（コントロール群）の2群に無作為に割り付けを行う。なお介入効果が調査地域の間で大きくばらつくと予想されることから、そのばらつきを防ぐため、後述の6-2-2に述べる諸要因を考慮して地域を層別因子として割付を行う。

運動介入群は、1年目に運動介入プログラムによる運動教室と座学教室に参加する。対照群では座学教室に参加する。いずれの群でも2、3、4年目に身体活動計による身体活動、体力、社会活動、知的活動等に関するデータ収集及び認知機能検査等を行う。5年目は上記の検査の結果から介入効果を解析する。

以上の骨格に則って、研究目標を達成するためにはいかなる介入方法を行い、実施体制をどのように構築し、さらには世界に発信できる成果物を生み出すプランニングを研究班員による話し合いの中から生み出して行く。そのために本研究班では、介入研究を機能させるための組織として、部会と委員会を置く。

## 部会

- ・学術部会
- ・運動部会
- ・座学部会
- ・バイオ部会
- ・データセンター部会
- ・IT部会

## 委員会

- ・研究推進委員会：全5部会メンバーで構成  
参加募集・登録、研究のチーム編成、研究の振進行次第、各サイト責任者に対する説明会、予算立案、講習会開催、問題点の解決・対応
- ・組み入れ・除外判定委員会：学術、運動、座学部会メンバーで構成
- ・プログラム標準化委員会：学術、運動、座学部会メンバーで構成  
（教材作成、講習会、チュータリング等実務）
- ・臨床判定委員会：学術、心理部会  
（判定上の問題点、コンバート判定）
- ・データ関連委員会：データセンター部会、学術、運動、座学部会
- ・IT関連委員会：厚労省、学術部会、データセンター部会

## C. 研究結果 検討項目ごとに結果を示す。

### I 目標登録症例数の設定

クラスター無作為化試験における対象者数の設定は、通常の無作為割り付け試験(RCT)に比べ症例数設計

に必要となる情報の数が増える。介入の対象となる住民はクラスターに属することから扱うデータは、階層的なデータ構造を持ち、クラスター間相関を考慮にいたした対象者数の設定が必要となる。又、クラスターの数と各クラスターにおけるサンプル数の設定もRCTのサンプル数決定では必要としない情報である。以上の理由で、対象者数の設定はある程度しっかりした根拠をベースに必要な対象者数を試算した。

(1) 対象群の認知機能の変化

九州大学 熊谷らは、福岡県粕屋郡篠栗町在住の 65 歳以上の健常者 845 名に対し 2011 年と 2 年後の 2013 年の 2 時点において MMSE を測定し、2 年間で MMSE が 0.04 (SD=2.3) 悪化したと報告した。

表 1 熊谷らのデータ

性別	ベースライン			2 年後		
	対象者数	平均	SD	平均	SD	2 時点の相関
男性	361	27.93	1.96	27.76	2.31	0.54
女性	484	27.87	2.06	27.92	2.24	0.59
全体	845	27.89	2.02	27.85	2.27	0.57

一方、運動介入による MMSE の変化について十分なエビデンスが得られていないのが現状であるが、介入による MMSE の改善が 0.4 から 0.6 程度であれば臨床的観点から十分と考えられる。

(2) クラスター間相関

クラスター間相関(Intraclass correlation coefficient)の推定は、65 歳以上の認知症でない住民を対象とした 5 地域での調査結果を用いた。

表 2 5 クラスターのベースラインデータ

Cluster	サンプル数	変数	N	平均	標準偏差
筑波大	564	mmse	564	27.88	1.85
		age	564	76.51	7.76
		education	564	11.62	3.10
金沢大	839	mmse	839	26.85	2.93
		age	839	75.13	6.79
		education	832	9.70	2.20
九州大 1	2129	mmse	2109	27.40	2.49
		age	2129	73.68	6.21
		education	0	.	.
九州大 2	1324	mmse	1324	27.44	2.60
		age	1324	74.36	6.65
		education	0	.	.
鳥取大	619	mmse	619	26.75	2.56
		age	619	75.78	6.59
		education	600	9.75	2.17

5 地域をクラスターと定義し、混合モデルによりクラスター相関の推定値を算出した。

表3 5地域のクラスター相関

解析データ	クラスター相関
5地域	0.031
AGE<80	0.025
AGE<80 (共変：量 AGE,SEX)	0.022

クラスター無作為試験におけるクラスター間相関の値は 0.05 程度との報告もあり、5 地域から推定値を症例数設計に用いることにする。

### (3) 必要サンプル数の試算

現時点で、参加可能と考えられるクラスターの数は 10 から 20 程度であり、クラスター内のサンプル数は 150~500 と予測されている。そこで、検出力 80%、有意水準 5%、クラスター相関=0.04、介入群と対照群の効果を MMSE の変化と定義し、更に運動介入群の MMSE は 0.4~0.6 改善と仮定した時 2 群の効果の差は 0.44~ 0.64 と予想される。このシナリオの下での必要サンプル数の試算を下記の表に示した。尚、現時点で予想される脱落率を断定できないので、脱落率が 10%と 30%の場合のサンプル数を同時に示した。

表4 必要サンプル数の試算

各群クラスター数	各クラスター内サンプル数	効果の差	総対象者数 (脱落率 10%, 30%)
21	150	0.44	6300 (6930, 8190)
20	300	0.44	12000 (13200, 15600)
19	500	0.44	19000 (20900, 24700)
11	150	0.64	3300 (3630, 4290)
10	300	0.64	6000 (6600, 7800)
10	500	0.64	10000 (11000, 13000)

## II 学術サイトの役割・責務

### 1 学術サイトの登録

- 1.1 主任研究者が所属する機関の倫理委員会で承認が得られた研究計画書について、各学術サイトの倫理委員会における審査・承認をうける。
- 1.2 倫理委員会の承認が得られたことを、中央事務局に連絡し学術サイトとして施設登録をおこなう。

### 2 学術サイトと自治体との協力体制と地区担当事務局の設置

- 2.1 研究概要の説明と同意：研究実施地域の自治体の首長と実務担当者に対して、本研究の概要について説明し、参加同意を得る。
- 2.2 地区担当事務局の設置：研究の実務をおこなうために、学術サイトと自治体の職員からなる地区担当事務局を設置する (#4)。



- 3 学術サイトの実務：地区担当事務局を中心に、自治体と協力し研究を遂行する（研究の流れ図を参照）
  - 3.1 調査および教室開催の準備：調査（基本データ、認知機能、体力、身体活動総量、採血など）体制の整備（#5）、運動・座学教室の準備（会場、講師、交通手段など）（#6）。
  - 3.2 募集人数の決定：各自治体で募集する研究参加者数を決定する。
  - 3.3 参加希望者募集の案内。
  - 3.4 参加希望者への説明会開催（研究に関する書面同意取得）。
  - 3.5 データセンターへ参加者の登録依頼（ID など）。
  - 3.6 スクリーニング調査・ベースライン調査（#5）の実施、参加者の最終決定、参加不適格者への通知。
  - 3.7 運動・座学教室開催（#6）。
  - 3.8 参加者管理：参加者への対応、出欠確認、欠席者（ドロップアウト）への対応など。
  - 3.9 追跡調査（#5）の実施。
- 4 地区担当事務局の構築
  - 4.1 学術サイト：学術サイト責任者（戦略研究の研究分担者）、学術サイト実務担当者（1名以上）、学術サイト事務担当者（2名以上、週3-5日、1日6-8時間の勤務が必要）（必要人数は参加人数による）。
  - 4.2 自治体担当者：2名以上、週3-5日、1日6-8時間の勤務。自治体で人員が確保できない場合、学術サイトが市町村OBを非常勤で雇用。（必要人数は参加人数による）。
- 5 調査内容及び調査体制の構築
  - 5.1 スクリーニング調査・ベースライン調査・追跡調査の内容
    - 5.1.1 基本情報：アンケート（運動習慣、社会活動、生活習慣、既往歴など）、身長、体重、血圧測定など。
    - 5.1.2 認知機能検査、診断。
    - 5.1.3 体力測定、身体活動量調査。
    - 5.1.4 血液検査（ベースライン、最終調査時）。
  - 5.2 認知機能検査・診断の実施方法及び体制
    - 5.2.1 認知機能検査：心理部会が実施する講習会に参加し達成度評価の試験に合格した臨床心理士が実施する。300名の参加者の場合、1日30-50名検査するとして、3-5名程度の臨床心理士の確保が必要であり、学術サイトで臨時雇用する。
    - 5.2.2 認知症の診断：認知機能検査でカットオフ値以下であった場合は、学術サイトに所属する認知症専門医が面談をおこない、所定の診断基準に従い、健忘型MCI・非健忘型MCI・認知症・うつ病のいずれに該当するかを診断する。この診断結果は、複数の認知症専門医が確認する。学術サイトからは複数の認知症専門医が参加する必要がある。
    - 5.2.3 認知症の原因疾患の診断：認知症がうたがわれる参加者については、学術サイトにて、あるいは学術サイトが連携する専門医療機関へ紹介し、保険診療にて精査、加療が受けられるよう手配する。学術サイトの認知症専門医は当該参加者の認知症原因疾患を所定の診断基準によって判定する。
  - 5.3 基本情報、血液検査、体力測定、身体活動量調査の実施方法及び体制  
地域担当事務局において、看護師、保健師等を臨時雇用し、運動推進部会、バイオマーカー部会等

の指導を得て実施する。

## 6 運動・座学教室の実施内容及び体制

- 6.1 運動教室の実施内容及び体制：週1回、6-9ヵ月間の運動介入をおこなう。開催する教室の数に応じて、運動推進部会からの推薦等により、必要数の講師を委嘱（雇用）する。講師は運動推進部会による講習（ビデオ等を含む）・試験等により、運動教室実施の qualification を受ける必要がある。講師による運動教室実施を支援する。
- 6.2 座学教室の実施内容及び体制：月1回、4年間の教室を開催する。開催する教室の数に応じて、座学推進部会からの支援を得て、必要な教室数に応じた数の講師を委嘱（雇用）する。座学教室の内容は座学推進部会の指定するプログラムに沿うものである必要がある。講師による座学教室実施を支援する

## Ⅲ運動介入の実際

### 運動介入群（運動介入＋座学群）

#### 運動介入プログラムの概要

認知症予防に効果のある運動習慣の獲得条件については、以下の通りである。

- ・習慣化（長期間継続）できる内容であること
- ・自主的に取り組める内容であること
- ・強度：中～高（低の強め～高の弱め）＊参加者の身体的特徴に応じて調整する
- ・時間：中～長（身体が動く限り）
- ・頻度：週1日（在宅では3～7日を推奨）
- ・種目：多様目
- ・過度なストレスを与えない

参加者の自主的実践による習慣化を狙うには、種目の選択制を導入する。運動教室は参加者に対して包括的運動プログラムを提供し、在宅運動については1種目から数種目の運動を推奨する。運動介入プログラムのスケジュールについては、以下の表1の通りである。運動教室の組織図は以下の図2の通りである。

表1 運動介入プログラムの年次計画

時期	内容
2014年6～9月	指導者養成・運動介入開始
2015年3～5月	6～9ヵ月間の運動介入 介入終了
2015年9月	追跡調査1回目予定 1年目は半年経過後に追跡調査。2015年を1年目とし、

	以降 4 年間追跡調査
2016 年 3 月	追跡調査 2 回目
2017 年 3 月	追跡調査 3 回目
2018 年 3 月	追跡調査 4 回目 (終了)

## 運動教室

運動介入群は、運動教室で 7-Up プログラムを実践する。7-Up プログラムとは認知機能低認知症発症予防健康長寿に大切な体力要素\*を含んだ運動プログラムのことである。以下の①～⑦の認知機能に関連する 7 体力要素より数項目選定する。7 要素 7 種類の運動 60 分を 3-7 日実践し、認知機能に関連する 7 体力要素の改善を目指す。全国のクラスターで同じ運動介入プログラムを提供する。

運動教室では、7 体力要素を「指導者記録簿」に記載させる。強度にかかわらず 10 メッツ・時/週または身体活動を毎日 40 分行うように導く。運動習慣がある者も、原則として+10 (毎日 10 分運動量を増やす) に導く。

※体力要素について

①筋力 (上肢・下肢)、②平衡性 (動的・静的)、③巧緻性 (手・足)、④敏捷性 (反応時間)、⑤全身持久性・歩行能力、⑥柔軟性、⑦二重課題

## IV 座学の実行：認知症予防の学習

1 月に 1 度、年間 12 回の座学の間を設ける。これを 4 年間実施するから合計 48 回の開催になる。個々の座学学習の開催にあたっては、1 時間程度の座学(講演)と 1 時間半程度とって映画上演と茶話会の組み合わせにする。後者では茶菓を用意する。

### 1. 学術サイトの役割

座学のテーマを設定するので、それにふさわしい講師を募る。学習テーマと年間講座数については、認知症概論 4、栄養・食事 2、休養・睡眠 2、社会交流・知的刺激 2 とする。

初年度はすべて講演形式にして、個々の講演は業者に委託して記録画像として撮影する。記録画像を座学部会に全て集めて、認知症概論で 4 コマ×3 年=12、栄養・食事で 2×3=6、休養・睡眠で 2×3=6、社会交流・知的刺激 2×3=6、優秀画像を選考する。これらを用いて 2 年目から 4 年目の座学の会を実施する。もともとこれには学術サイトから多少の講演や話題提供もすることで内容の充実を図る。なお座学の内容の均霑化をめざし、優秀画像の選定と上演日程などを決める組織として座学評価委員会を設ける。

なお各学術サイトは初年度の講師選定に合わせて、本研究の趣旨とお願いしたい座学内容、持ち時間、撮影許可などについて依頼状を作成して承諾をもらう。

まず認知症概論の 4 テーマでは、いわゆる 4 大認知症解説を含めた認知症総論、疫学・症状・経過、診断・治療・予後、運動による予防効果について講師を決める。栄養・食事については認知症予防につながる栄養・食事についての話題を提供解説できる講師を選ぶ。また休養・睡眠については、こうしたものと認知症発症に関する知見を話し、質疑応答のできる講師を選考する。さらに社会交流・知的刺激については、これらをもつ認知症予防効果について講演できる講師を選考する。

### 2. 地区運営委員会の役割

会場の確保が最大の任務。可能なら 300 人程度を収容できる会場の予約、さもなければ 100 人程度の会場

を1か月に3つ程度予約する。それも不可能であれば住民による自主的サークルと相談して複数の小会場を借り受ける。個別には

- ・ボランティアとして参加していただける文化系サークルの募集
- ・応募サークルの登録とそれらへの概要説明
- ・会場確保：年間予約、参加者数、参加者の住所など勘案して
- ・座学の集いの進行次第を考え、上記ボランティアを含めた人員配置作成
- ・講師とボランティアへの連絡・案内、動画教材や映画ビデオの用意
- ・予め出席者の確認、当日の出席チェック
- ・参加者への茶菓の用意
- ・会場の設営と映画上演など準備

協力文化系サークルに関して

- ・自治体が研究推進協力団体として認定する：任命証
- ・活動に利用する会場の使用料金など負担する

#### V 戦略研究中央事務局機能

その所在地は代表研究者の所属機関の所在地とする。構成員としては、マネージャー1名（司令塔機能）、専従事務員2名、必要に応じてパートタイム職員を雇用する。

中央事務局が主体的にする業務は以下である。

- ・プロトコール、IRB 提出用等の書類の作成
- ・各サイト・委員会・部会との連絡・受付窓口、指令発信
- ・会計機能：各組織との連携の上に予算・決算、報告書
- ・学術的対応：UMIN との連絡や広報機能
- ・総会、臨時連絡会等の召集

その一方で下記の各種部会、委員会の運営補助を行う。

部会

- ・学術サイト部会
- ・運動部会
- ・座学部会
- ・バイオ部会
- ・データセンター部会
- ・IT 部会

委員会

- ・研究推進委員会：全5部会メンバーで構成  
参加募集・登録、研究のチーム編成、研究の振進行次第、各サイト責任者に対する説明会、予算立案、講習会開催、問題点の解決・対応
- ・組み入れ・除外判定委員会：学術、運動、座学部会メンバーで構成
- ・プログラム標準化委員会：学術、運動、座学部会メンバーで構成  
(教材作成、講習会、チュータリング等実務)

- ・臨床判定委員会：学術、心理部会  
(判定上の問題点、コンバート判定)
- ・データ関連委員会：データセンター部会、学術、運動、座学部会
- ・IT 関連委員会：厚労省、学術部会、角間

## VI 評価項目と臨床判定

主要評価項目は MMSE である。MMSE は世界中で最も標準的な簡易知能評価スケールとして確立している。神経心理学的には学術レベルの厳密さを有するものではないが、その知的レベルを把握する尺度として優れている。MMSE は認知機能が低下するときに感度が良いといわれている。

副次評価項目は以下の 4 つである。

1. CDR
2. WMS-R
3. Free and Cued Selective Reminding Test
4. 認知症の発症率
5. 身体活動計等を用いた客観的な身体活動量（体力・身体パフォーマンス含む）
6. 社会活動、知的活動等、認知症発症と関連が示唆される因子

CDR とは認知機能のみならず生活機能のレベルなど 7 つの次元に注目し定まった調査フォーマットに従って個々を系統的にチェックすることで認知障害の有無とその程度を評価する尺度である。WMS-R と Free and Cued Selective Reminding Test は認知症や MCI の記憶障害を検出するのに優れているという定評がある。認知症発症率とは、年度ごとの認知機能評定の結果、新たに認知症であることが診断された個人の人数を参加者のうち認知症ではないと前年に判定されている参加者数で除した値である。身体活動度とは、簡易測定器を用いて個人ごとに測定された一日当たりの歩数、身体的動作の総量である。社会活動・知的活動については、高齢者の自己申告に基づいて社会的交流の程度を定量的に評価する尺度で算出された数値をもってあてる。

研究開始から 1, 2, 3, 4 年後には年次検査を実施する。この内容は自宅調査と会場調査に大別される。前者は 3 軸加速度計や万歩計を用いた運動主観獲得状況に関する実態調査である。後者は、認知機能検査、血液検査など一般的な医学的検査である。また運動機能評価を行い、さらに社会交流やライフスタイルに関する調査も入れる。各学術サイトはこれらの結果に鑑みて、認知症へ進展したとおぼしき症例を報告する。

毎年度の調査が各学術サイトからデータセンターに登録され、それが固定された後に臨床判定委員会を招集する。ここでコンバートしたと思われる例、および予め設定して認知症コンバートの要件を満たす症例について個々に認知レベルを診断する。

## VII 生化学的データ

### 生体試料の概要

生体試料の採取・測定は、認知機能低下、認知症発症に関する諸因子の解析および認知症発症予防のための運動介入プログラムに参加する研究対象者の背景情報を得ることを目的とする。本研究は多施設共同前向き研究であるため、試料採取、輸送は統一したプロトコルを用い、標準化された測定方法でデータを構築する。また、本プロジェクトで採取された生体試料は、今後の認知症研究における貴重なバイオリソースになることが期待され、その保管および管理を適切に行う。

検査内容の決定

(1) 採取する生体試料

表 13 採取する生体試料

種類	採血管	採血量
全血	EDTA-2K	2 ml
血漿	EDTA-2Na	7 ml
血清 (保存用)	血清分離用	9 ml
血糖	血清分離用	1 ml
ゲノム DNA	血漿用採血管から抽出	総採血量 19 ml

\*空腹時に採血を行う。採血前の激しい運動を禁止する

(2) 採血のタイムポイント

エントリー時：全血、血漿、血清、ゲノム DNA

介入終了後 1 年目：全血、血漿、血清

介入終了後 (4 年目)：全血、血漿、血清

表 14 採血のタイムポイント

群	エントリー時	介入終了後			
		1 年	2 年	3 年	4 年
介入群	← 運動介入 →				
対照群	← →				
採血	◎	◎	○	○	◎

※◎：採血 ○：クラスターによっては採血を検討

(3) 検査項目の設定

ゲノム DNA (エントリー時のみ)

血液生化学検査 (ベースライン、介入終了後、最終ビジット)

総タンパク、アルブミン、GOT、GPT、 $\gamma$ GTP、クレアチニン、

尿素窒素、トリグリセリド、総コレステロール、

HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、尿酸、グルコース、

HbA1c、インスリン、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数

(4) 遺伝子検査の実施

*APOE* 多型はアルツハイマー病の遺伝リスクとして重要であるが、遺伝的因子への介入は困難である

ため、被検者のエントリーにあたり *APOE*多型による層別化は行わない。一方、*APOE*多型 ( $\epsilon 4$ ) が健常高齢者の認知機能低下に影響する因子であるという先行研究に基づき、被検者の背景因子として *APOE*多型を解析することは有益であると思われる。また、*APOE*多型により運動・身体活動が認知機能に及ぼす影響が異なるとの報告もあり、本研究のエンドポイントで *APOE*多型情報を加味したサブ解析で、運動習慣の獲得が認知機能に及ぼす影響について、より明快な結果が得られることが期待できる。

#### D. 考察

研究結果として、上記のように7つの視点から計画立案した。I 目標登録症例数の設定、II 学術サイトの役割・責務、III 運動介入の実際、IV 座学の実行：認知症予防の学習、V 戦略研究中央事務局機能、VI 評価項目と臨床判定、VII 生化学的データである。これらの成果を要約して研究遂行の指針を示すプロトコールとして完成させつつある。また個々の実務や規約については、マニュアルとして個々にまとめている。本報告書では省略したが、プロトコールとマニュアルでは、倫理的事項、データの公明性に関する事項についても詳細な検討を行った。

#### E. 結論

運動習慣をつけることで認知症発生を防御できるという仮説に立って、研究目標を達成するためにはいかなる介入方法を行い、実施体制をどのように構築し、さらには世界に発信できる成果物を生み出すプランニングを研究班員による話し合いの中から立案した。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

K Ito, E Mori, H Fukuyama, K Ishii, Y Washimi, T Asada, S Mori, K Meguro, S Kitamura, H Hanyu, S Nakano, H Matsuda, Y Kuwabara, K Hashikawa, T Momose, Y Uchida, J Hatazawa, S Minoshima, K Kosaka, T Yamada, Y Yonekura, J-COSMIC Study Group. Prediction of outcomes in MCI with 123I-IMP-CBF SPECT: a multicenter prospective cohort study. *Ann Nucl Med.* 2013 Dec;27(10):898-906.

Kondo T, Asai M, Tsukita K, Kutoku Y, Ohsawa Y, Sunada Y, Imamura K, Egawa N, Yahata N, Okita K, Takahashi K, Asaka I, Aoi T, Watanabe A, Watanabe K, Kadoya C, Nakano R, Watanabe D, Maruyama K, Hori O, Hibino S, Choshi T, Nakahata T, Hioki H, Kaneko T, Naitoh M, Yoshikawa K, Yamawaki S, Suzuki S, Hata R, Ueno S, Seki T, Kobayashi K, Toda T, Murakami K, Irie K, Klein WL, Mori H, Asada T, Takahashi R, Iwata N, Yamanaka S, Inoue H. Modeling Alzheimer's disease with iPSCs reveals stress phenotypes associated with intracellular A $\beta$  and differential drug responsiveness. *Cell Stem Cell.* 2013 Apr 4;12(4):487-96.

○Mizukami K, Abrahamson EE, Mi Z, Ishikawa M, Watanabe K, Kinoshita S, Asada T, Ikonovic MD. Immunohistochemical analysis of ubiquitin-1 in the human hippocampus: Association with neurofibrillary tangle pathology. *Neuropathology.* 2013 Jul 21. [Epub ahead of print]

Musha T, Matsuzaki H, Kobayashi Y, Okamoto Y, Tanaka M, Asada T. EEG Markers for Characterizing Anomalous Activities of Cerebral Neurons in NAT (Neuronal Activity Topography) Method. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2013 Apr 2. [Epub ahead of print]

○Miyashita A, Koike A, Jun G, Wang LS, Takahashi S, Matsubara E, Kawarabayashi T, Shoji M, Tomita N, Arai H, Asada T, Harigaya Y, Ikeda M, Amari M, Hanyu H, Higuchi S, Ikeuchi T, Nishizawa M, Suga M, Kawase Y, Akatsu H, Kosaka K, Yamamoto T, Imagawa M, Hamaguchi T, Yamada M, Morihara T, Takeda M, Takao T, Nakata K, Fujisawa Y, Sasaki K, Watanabe K, Nakashima K, Urakami K, Ooya T, Takahashi M, Yuzuriha T, Serikawa K, Yoshimoto S, Nakagawa R, Kim JW, Ki CS, Won HH, Na DL, Seo SW, Mook-Jung I; The Alzheimer Disease Genetics Consortium, St George-Hyslop P, Mayeux R, Haines JL, Pericak-Vance MA, Yoshida M, Nishida N, Tokunaga K, Yamamoto K, Tsuji S, Kanazawa I, Ihara Y, Schellenberg GD, Farrer LA, Kuwano R. Correction: SORL1 Is Genetically Associated with Late-Onset Alzheimer's Disease in Japanese, Koreans and Caucasians. *PLoS One*. 2013 Jul 8;8(7).

Endo G, Tachikawa H, Fukuoka Y, Aiba M, Nemoto K, Shiratori Y, Matsui Y, Doi N, Asada T. How perceived social support relates to suicidal ideation: A Japanese social resident survey. *Int J Soc Psychiatry*. 2013 Aug 1. [Epub ahead of print]

Yasuno F, Asada T. Effect of plasma lipids and APOE genotype on cognitive decline. *Dialogues Clin Neurosci*. 2013 Mar;15(1):120-6.

○Miyashita A, Koike A, Jun G, Wang LS, Takahashi S, Matsubara E, Kawarabayashi T, Shoji M, Tomita N, Arai H, Asada T, Harigaya Y, Ikeda M, Amari M, Hanyu H, Higuchi S, Ikeuchi T, Nishizawa M, Suga M, Kawase Y, Akatsu H, Kosaka K, Yamamoto T, Imagawa M, Hamaguchi T, Yamada M, Moriaha T, Takeda M, Takao T, Nakata K, Fujisawa Y, Sasaki K, Watanabe K, Nakashima K, Urakami K, Ooya T, Takahashi M, Yuzuriha T, Serikawa K, Yoshimoto S, Nakagawa R, Kim JW, Ki CS, Won HH, Na DL, Seo SW, Mook-Jung I; Alzheimer Disease Genetics Consortium, St George-Hyslop P, Mayeux R, Haines JL, Pericak-Vance MA, Yoshida M, Nishida N, Tokunaga K, Yamamoto K, Tsuji S, Kanazawa I, Ihara Y, Schellenberg GD, Farrer LA, Kuwano R. SORL1 is genetically associated with late-onset Alzheimer's disease in Japanese, Koreans and Caucasians. *PLoS One*. 2013;8(4):e58618.

Yamane T, Ikari Y, Nishio T, Ishii K, Ishii K, Kato T, Ito K, Silverman DH, Senda M, Asada T, Arai H, Sugishita M, Iwatsubo T; the J-ADNI Study Group. Visual-Statistical Interpretation of 18F-FDG-PET Images for Characteristic Alzheimer Patterns in a Multicenter Study: Inter-Rater Concordance and Relationship to Automated Quantitative Evaluation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Aug 1. [Epub ahead of print]

Nose M, Kodama C, Ikejima C, Mizukami K, Matsuzaki A, Tanaka S, Yoshimura A, Yasuno F, Asada T. ApoE4 is not associated with depression when mild cognitive impairment is considered. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013 Feb;28(2):155-63.

Ozawa M, Ninomiya T, Ohara T, Doi Y, Uchida K, Shirota T, Yonemoto K, Kitazono T, Kiyohara Y: Dietary patterns and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Clin Nutr* 97: 1076-1082, 2013



Hokama M, Oka S, Leon J, Ninomiya T, Honda H, Sasaki K, Iwaki T, Ohara T, Sasaki T, Laferla FM, Kiyohara Y, Nakabeppu Y: Altered expression of diabetes-related genes in Alzheimer's disease brains: the Hisayama Study. *Cereb Cortex*, 2013 April 17. [Epub ahead of print]

Wang J, Zhao Z, Lin E, Zhao W, Qian X, Freire D, Bilski AE, Cheng A, Vempati P, Ho L, Ono K, Yamada M, Pasinetti GM. Unintended effects of cardiovascular drugs on the pathogenesis of Alzheimer's disease. *PLoS One* 8:e65232, 2013.

Noguchi-Shinohara M, Yuki S, Dohmoto C, Ikeda Y, Samuraki M, Iwasa K, Yokogawa M, Asai K, Komai K, Nakamura H, Yamada M. Differences in the prevalence of dementia and mild cognitive impairment and cognitive functions between early and delayed responders in a community-based study of the elderly. *J Alzheimers Dis* 37:691-698, 2013.

Ono K, Takasaki J-I, Takahashi R, Ikeda T, Yamada M. Effects of Anti-parkinsonian agents on  $\beta$ -amyloid and  $\alpha$ -synuclein oligomer formation. *J Neurosci Res* 91:1371-1381, 2013.

Miyashita A, Koike A, Jun G, Wang L-S, Takahashi S, Matsubara E, Kawarabayashi T, Shoji M, Tomita N, Arai H, Asada T, Harigaya Y, Ikeda M, Amari M, Hanyu H, Higuchi S, Ikeuchi T, Nishizawa M, Suga M, Kawase Y, Akatsu H, Kosaka K, Yamamoto T, Imagawa M, Hamaguchi T, Yamada M, Moriaha T, Takeda M, Takao T, Nakata K, Fujisawa Y, Sasaki K, Watanabe K, Nakashima K, Urakami K, Ooya T, Takahashi M, Yuzuriha T, Serikawa K, Yoshimoto S, Nakagawa R, Kim J-W, Ki C-S, Won H-H, Na DL, Seo SW, Mook-Jung I, The Alzheimer Disease Genetics Consortium, St. George-Hyslop P, Mayeux R, Haines JL, Pericak-Vance MA, Yoshida M, Nishida N, Tokunaga K, Yamamoto K, Tsuji S, Kanazawa I, Ihara Y, Schellenberg GD, Farrer LA, Kuwano R. *SORL1* is genetically associated with late-onset Alzheimer's disease in Japanese, Koreans and Caucasians. *PLoS One* 8:e58618, 2013.

Miyoshi I, Fujimoto Y, Yamada M, Abe, S, Zhao Q, Cronenberger C, Togo K, Ishibashi T, Bednar MM, Kupiec JW, Binneman B. Safety and pharmacokinetics of PF-04360365 following a single-dose intravenous infusion in Japanese subjects with mild-to-moderate Alzheimer's disease: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 51:911-923, 2013.

oUemura Y, Wada-Isoe K, Nakashita S, Nakashima K. Depression and cognitive impairment in patients with mild parkinsonian signs. *Acta Neurol Scand*. 2013;128(3):153-9

Tanaka K, Wada-Isoe K, Nakashita S, Yamamoto M, Nakashima K. Impulsive compulsive behaviors in Japanese Parkinson's disease patients and utility of the Japanese version of the Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2013;331(1-2):76-80.

Adachi T, Kitayama M, Wada-Isoe K, Nakano T, Nakashima K. Autopsy-confirmed progressive supranuclear palsy with decreased uptake of metaiodobenzylguanidine. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(8):1555-7.

Miyashita A, Koike A, Jun G, Wang LS, Takahashi S, Matsubara E, Kawarabayashi T, Shoji M, Tomita N, Arai H, Asada T, Harigaya Y, Ikeda M, Amari M, Hanyu H, Higuchi S, Ikeuchi T, Nishizawa M, Suga M, Kawase Y, Akatsu H, Kosaka K, Yamamoto T, Imagawa M, Hamaguchi T, Yamada M, Moriaha T, Takeda M, Takao T, Nakata K, Fujisawa Y, Sasaki K, Watanabe K, Nakashima K, Urakami K, Ooya T, Takahashi M, Yuzuriha T, Serikawa K, Yoshimoto S, Nakagawa R, Kim JW, Ki CS, Won HH, Na DL, Seo SW, Mook-Jung I; Alzheimer Disease Genetics Consortium, St George-Hyslop P, Mayeux R, Haines JL, Pericak-Vance MA, Yoshida M, Nishida N, Tokunaga K, Yamamoto K, Tsuji S, Kanazawa I, Ihara Y, Schellenberg GD, Farrer LA, Kuwano R. SORL1 is genetically associated with late-onset Alzheimer's disease in Japanese, Koreans and Caucasians. *PLoS One*. 2013;8(4):e58618.

Multiple-System Atrophy Research Collaboration. Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. *N Engl J Med*. 2013;369(3):233-44.

Meguro K, Akanuma K, Ouchi Y, Meguro M, Nakamura K, Yamaguchi S. Vascular dementia with left thalamic infarction: Neuropsychological and behavioral implications suggested by involvement of the thalamic nucleus and the remote effect on cerebral cortex. The Osaki-Tajiri Project. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2013; 213(1): 56-62.

Meguro K, Akanuma K, Meguro M. Patient-reported outcome is important in psychosocial intervention for dementia: A secondary analysis on RCT of group reminiscence approach data. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra* 2013; 3(1): 37-38.

Honda Y, Meguro K, Meguro M, Akanuma K. Social withdrawal of vascular dementia associated with disturbance of basic daily activities, apathy and impaired social judgment. *The Journal of Long Term Home Health Care* 2013; 14(2): 108-113.

Nakatsuka M, Meguro K, Tsuboi H, Nakamura K, Akanuma K, Yamaguchi S. Contents of delusional thoughts in Alzheimer's disease and content-specific brain dysfunction assessed with BEHAVE-AD-FW and SPECT. *International Psychogeriatrics* 2013; 25(6): 939-948.

Tanaka N, Nakatsuka M, Ishii H, Meguro K. Clinical utility of the Functional Independence Measure for assessment of patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Psychogeriatrics* 2013; 13(4): 199-205.

Tanaka N, Meguro K, Ihsikawa H, Yamaguchi S. Improved functional status by comprehensive physical and psychosocial approach through right insula activation in poststroke vascular dementia: A preliminary study. *International Journal of Neuroscience* 2013; 123(10): 698-704.

Takeda K, Meguro K, Tanaka N, Nakatsuka M. Difficulty with learning of exercise instructions associated with "working memory" dysfunction and frontal glucose hypometabolism in a patient with very mild subcortical vascular dementia with knee osteoarthritis. *British Medical Journal Case Reports* 2013 Jul 25; 2013.

Takahashi Y, Meguro K, Nakatsuka M, Kasai M, Akanuma K, Yamaguchi S. Semantic dementia shows both storage and access disorders of semantic memory. *Behavioral Neurology* 2013 Sep 12 [Epub ahead of print]

Kasai M, Meguro K. Estimated quality-adjusted life-year associated with the degree of activities of daily living in patients with Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra* 2013; 3: 482-488.

Nakamura K, Kasai M, Ouchi Y, Nakatsuka M, Tanaka N, Kato Y, Nakai M, Meguro K. Apathy is more severe in vascular than amnesic mild cognitive impairment in a community: The Kurihara Project. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2013; 67(7): 517-525.

Sachdev PS, Lipnicki DM, Kochan NA, Crawford JD, Rockwood K, Xiao S, Li J, Li X, Brayne C, Matthews FE,

Stephan BC, Lipton RB, Katz MJ, Ritchie K, Carrière I, Ancelin ML, Seshadri S, Au R, Beiser AS, Lam LC, Wong CH, Fung AW, Kim KW, Han JW, Kim TH, Petersen RC, Roberts RO, Mielke MM, Ganguli M, Dodge H, Hughes T, Anstey KJ, Cherbuin N, Butterworth P, Ng TP, Gao Q, Reppermund S, Brodaty H, Meguro K, Schupf N, Manly J, Stern Y, Lobo A, Lopez-Anton R, Santabárbara J. COSMIC (Cohort Studies of Memory in an International Consortium): An international consortium to identify risk and protective factors and biomarkers of cognitive ageing and dementia in diverse ethnic and sociocultural groups. *BMC Neurology* 2013 Nov 6; 13(1): 165. [Epub ahead of print]

Ito K, Mori E, Fukuyama H, Ishii K, Washimi Y, Asada T, Mori S, Meguro K, Kitamura S, Hanyu H, Nakano S, Matsuda H, Kuwabara Y, Hashikawa K, Momose T, Uchida Y, Hatazawa J, Minoshima S, Kosaka K, Yamada T, Yonekura Y; J-COSMIC Study Group. Prediction of outcomes in MCI with (123)I-IMP-CBF SPECT: a multicenter prospective cohort study. *Annals of Nuclear Medicine* 2013; 27(10): 898-906.

齊藤貴文, 崎田正博, 森山善彦, 西内久人, 古賀崇正, 熊谷秋三:3 軸加速度計による生活活動量および座業時間と膝痛有訴率との関連性—地域在住自立高齢者を対象として—日本運動器疼痛学会誌, 2013(印刷中)  
齊藤貴文, 崎田正博, 森山善彦, 西内久人, 古賀崇正, 熊谷秋三:歩行活動と生活活動を含めた総身体活動量と運動器疼痛との関連性について—地域在住高齢者を対象として—.運動器疼痛学会誌, 5:20-27, 2013.

Nishichi, R., M. Nofuji, Y., Washio, M., and Kumagai, S: Serum brain-indeced neurotrophic factor levels are associated with dyssomnia in female, but not male, among Japanese workers.Int. Clin. Sleep Med., 9:6490654,2013.

Nishichi R ,Washio, M.,Nofuji,Y.,Motomura, K.,Ifuku,Y.,Kumagai,S:Effect of exercise training for the chronic h emodialysis patients. Shimane journal of Medicine science,:29:61-69,2013.

本田貴紀, 岸本裕歩, 山下幸子, 熊谷秋三: 勤労者のメタボリックシンドロームと抑うつ: 勤労者を対象とした2コホート研究.健康科学,35:33-43,2013.

熊谷秋三, 畑山知子, 西内久人, 戸高裕子: 握力増強・健康増進用具「にぎってぎらん」の印象評価. 健康科学,35:71-76,2013.

Narazaki, K., Nofuji, Y., Honda, T., Matsuo, E., Yonemoto, K., and Kumagai, S.:Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a Japanese community-dwelling older population. *Neuroepidemiol*, 40:23-29,2013.

熊谷秋三: 働きざかりの人のメンタルヘルスと運動. 体育の科学,63:17-21,2013.

熊谷秋三: 認知機能、抗うつ作用と脳由来栄養因子 (BDNF) ~運動効果から~. Food Style, 21,4月号: 42-45,2013.

本山輝幸, 藪下典子, 根本みゆき, 清野諭, 田中喜代次, 朝田隆. 簡易な軽度認知障害 (MCI) 診断 ツール: 触圧覚を活用した“ス・マ・ヌ”法の提案. 厚生指標 (印刷中)

田中喜代次, 根本みゆき. 慢性疾患に向けた健康運動とその効果. *Geriatric Medicine* 51(9):927-932, 2013.

Osuka Y, Yabushita N, Kim M, Seino S, Nemoto M, Jung S, Okubo Y, Figueroa R, Tanaka K. Association between objectively measured habitual physical activity levels and mobility limitation: A cross-sectional study of community-dwelling older Japanese women. *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine* (in press).

Seino S, Yabushita N, Kim MJ, Nemoto M, Jung S, Osuka Y, Okubo Y, Figueroa R, Matsuo T, Tanaka K. Physical performance measures as a useful indicator of multiple geriatric syndromes in women aged 75 years and older. *Geriatrics & Gerontology International* (in press).

Yamada S, Kawaguchi A, Kawaguchi T, Fukushima N, Kuromatsu R, Sumie S, Takata A, Nakano M, Satani M, Tonan T, Fujimoto K, Shima H, Kakuma T, Torimura T, Charlton MR, Sata M. Serum albumin level is a notable profiling factor for non-HBV-, non-HCV-related hepatocellular carcinoma: A data-mining analysis. *Hepatology* 2013 Jul 2; doi:10.1111/hepr.12192 . [Epub ahead of print]

Ikejima C, Ikeda M, Hashimoto M, Ogawa Y, Tanimukai S, Kashibayashi T, Miyanaga K, Yonemura K, Kakuma T, Murotani K, Asada T. Multicenter population-based study on the prevalence of early onset dementia in Japan: Vascular dementia as its prominent cause. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2013 Dec 29.; doi: 10.1111/pcn.12127 . [Epub ahead of print]

Satoh K, Tanaka M, Yano A, Ying J, Kakuma T. Treatment when prognostic factors do not match St. Gallen recommendations: profiling of prognostic factors among HR(+) and HER2(-) breast cancer patients. *World Journal of Surgery* 2013;37:516-524.

Nakano M, Kawaguchi T, Nakamoto S, Kawaguchi A, Kanda T, Imazeki F, Kuromatsu R, Sumie S, Satani M, Yamada S, Torimura T, Kakuma T, Yokosuka O, Sata M. Effect of occult hepatitis B virus infection on the early-onset of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. *Oncology Reports* 2013;30:2049-2055.

Matsuda K, Narita M, Sera N, Maeda E, Yoshitomi H, Ohya H, Araki Y, Kakuma T, Fukuoh A, Matsumoto K. Gene and cytokine profile analysis of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection in Fukuoka, Japan. *BMC Infectious Diseases* 2013 Dec 16; 13:591. doi:10.1186/1471-2334-13-591.

Kawaguchi A, Yajima N, Tsuchiya N, Homma J, Sano M, Natsumeda M, Takahashi H, Fujii Y, Kakuma T, Yamanaka R. Gene expression signature-based prognostic risk score in patients with glioblastoma. *Cancer Sci* 2013;104:1205-1210.

Otsuka H, Fujii T, Toh U, Iwakuma N, Takahashi R, Mishima M, Takenaka M, Kakuma T, Tanaka M, Shirouzu K. Phase II clinical trial of metronomic chemotherapy with combined irinotecan and tegafur-gimeracil-oteracil potassium in metastatic and recurrent breast cancer. *Breast Cancer* 2013 Jul 5. [Epub ahead of print]