

名: iro, identification of round objects) を作成した。画像を白黒画像に変換し、形態学関数を使用して、対象オブジェクトに属さないピクセルを除去した。この画像から、タウ陽性物の個数の算出が可能となり、またそれらの面積、周囲長を測定し、円形度を計算した。円形度、離心率、扁平率の3つの指標を計算することにより、神経原線維変化(NFT)、ニューロピルスレッド、嗜銀性顆粒などのタウ陽性物の形状、大きさによる違いを定量化した。NFT は他のタウ陽性構造物に比較して円相当半径が大きく、 $4.6\mu\text{m}$ 以上の範囲で抽出することができた。また円形度が小さく扁平率が高いという特徴も得られた。

1998-2003年の連続剖検例 211 例についてはリン酸化タウ免疫染色、平野銀染色、 β アミロイド免疫染色の作製を終了している。そこでまず海馬のCA1領域におけるタウ免疫染色についてMATLABを用いて定量的データを抽出した。NFT に併せてニューロピルのタウ病変であるニューロピルスレッドや嗜銀性顆粒を含めた総タウ病変の面積を縦軸とし、横軸を年齢として散布図に示す(図5)。70歳代からタウ面積の増加がみられ、概ね加齢に従ってタウ面積は増加する傾向が見てとれる。ADにおいてタウ面積が大きい症例が目立つが、一部ではAD以外の症例と重なりあっていた。次にADの病理学的診断に特に重要であるBraak stageとの関連を検討した(図6)。Braak stageは脳においてのタウ病理の拡がりを示しstage 6が最重症である。縦軸がタウ陽性病変の面積で横軸をBraak stageとした。Braak stageが進行するに従ってタウ面積が増加している傾向がみられた。これにより海馬CA1総タウ病変の面積はBraak stageの進行程度を反映している可能性が示唆された。

D. 考察

久山町では1985年から2012年にかけて、6年ないし7年毎に認知症の有病率調査を行なってい

る。その結果、認知症の有病率は1985年から1992年にかけて一旦減少した後に、1998年から2012年まで一貫して増加傾向にあり、特にADの有病率が1985年から2012年にかけて大幅に増加していることが示されている。久山町研究では剖検による脳の病理学的変化を確認しており、精度の高い認知症病型分類が行なわれている。本研究ではその認知症の有病率調査の期間に合わせて全剖検1206症例を5つのグループに分けて、各グループの認知症病型の頻度を算出し、その推移を明らかにした。その結果、女性では全期間に渡りADの頻度が最も多く、ADは増加傾向を示した。男性では当初、VaDが最も多かったがその後減少し、2005年以降はADが最も頻度が高く、特にここ数年の間にADが急峻に増えていた。男性におけるADの頻度は女性に比べ低いものの、近年の増加は統計学的にも有意なものであり、注目される。SD-NFTも近年、有意に増加している結果が得られており、さらに検討期間を継続してその検証を進める計画である。

ADは病理学的に老人斑と神経原線維変化を特徴とする神経変性疾患である。久山町研究では剖検による脳の病理学的変化を確認しており、病理疫学を展開するために、久山町連続剖検例の脳病理データベースを構築し、継続的に拡充し、モニターしている。脳病理に重点を置いたこれまでの研究成果として、生活習慣病関連因子である耐糖能異常と脂質代謝異常の両方が老人斑の形成を通して、ADの病態に関与している可能性を示した(Matsuzaki et al. Neurology 2010, 2011)。さらにADの重要な危険因子であるアポリポ蛋白Eの遺伝子多型APOE- ϵ 4による層別解析の結果、APOE- ϵ 4と負荷後血糖が高いなどインスリン抵抗性を示すグループでは老人斑出現のオッズ比が相乗的に高くなることを報告してきた。海外の疫学研究でもADの発症には遺伝性因子以外に生活習慣病関連因子の関与がある事が示されており、食事性因子の解析や運動による介入など、認知症予防が

試みられている。病理疫学を推進するための課題として、より統計学的解析の精度を高めるために、一般的に用いられている CERAD や Braak stage などの段階的ステージ評価ではなく、連続的な数値データとして定量性のあるデータベースを再構築する必要がある。この基盤として病理組織標本のデジタル画像から病変を自動的に的確に抽出し、定量化するコンピュータープログラムを開発し、その有用性を検証した。病型別に見た認知症の頻度で、近年における AD や SD-NFT といったタウ蛋白質の蓄積を伴う変性型認知症の増加が際立っており、異常タウ蛋白質蓄積病変の発現機序にかかわる生活・環境因子の関与を検討することも重点目標にしている。現在の進捗状況として連続剖検例 211 例(1998-2003 年)の海馬 CA1 領域について、神経原線維変化の数と面積以外に、ニューロピル病変を加えた総タウ病変の数と面積の定量的データを取得し、Braak stage との相関関係を示した。次年度はそれをもとに AD と non-AD を区別するため、Braak stage 分類のデータなどを加えて統計学的に判別分析を行ない、CA1 総タウ病変の面積が AD と non-AD の区別に寄与する割合を検討することを計画している。

E. 結論

一般住民における認知症病型の近年の動向を調査するために、久山町研究で剖検によって確定診断された認知症の病型別頻度を調べ、認知症の増加に AD の増加傾向が最も重要であり、男性でも AD が VaD を上回り、かつ近年の増加が際立っている事が明らかとなった。病理学的変化を定量的かつ迅速に計測するために定量的データ解析プログラムを開発し、リン酸化タウ蛋白質の蓄積の評価に応用した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hamasaki H, Honda H, Suzuki SO, Hokama M,

Kiyohara Y, Nakabeppu Y, Iwaki T. Down-regulation of MET in hippocampal neurons of Alzheimer's disease brains. *Neuropathology* 2014, (in press)

2. 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, (in press)
3. Honda H, Ishii R, Hamano A, Itoh K, Suzuki SO, Fushiki S, Nakagawa M, Iwaki T. Microsphere formation in a subtype of Creutzfeldt-Jakob disease with a V180I mutation and codon 129 MM polymorphism. *Neuropathol Appl Neurobiol* 39: 844-848, 2013
4. 本田裕之, 岩城徹. 病理学から見た認知症の原因疾患と疫学. 久山町研究から. 最新医学 68: 754-760, 2013

2. 学会発表

1. 本田裕之, 石井亮太郎, 濱野愛, 伊東恭子, 中川正法, 伏木信次, 岩城 徹. プリオン蛋白質陽性の小球状構造物を有する V180I CJD における免疫組織化学的・蛋白化学的検討. 第 54 回日本神経病理学会, 東京都, 2013. 4
2. 鈴木諭, 渡邊暁博, 藤井直樹, 岩城徹. 慢性関節リウマチ等の自己免疫疾患に cerebral amyloid angiopathy-related inflammation を合併した症例. 第 54 回日本神経病理学会, 東京都, 2013. 4

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

表1 病理解剖の実施数. 性別および認知症の内訳

	1986-1991	1992-1997	1998-2004	2005-2011	2012-2013
Total (age)	258 (76.2±14.2)	265 (76.8±13.1)	321 (79.3±12.8)	299 (80.6±12.1)	65 (82.7±9.78)
Dementia	73 (85.3±6.5)	61 (87.1±7.2)	103 (87.2±7.1)	89 (88.3±7.2)	27 (87.4±6.3)
Ratio (%)	28.3	22.4	32.1	30.1	42.4
Men (age)	140 (74.5±13.8)	138 (73.8±12.2)	170 (75.2±12.3)	154 (77.6±12.9)	35 (81.1±8.3)
Dementia	33 (83.4±6.5)	21 (83.8±6.2)	34 (83.2±7.4)	28 (85.8±7.1)	13 (85.1±6.7)
Ratio (%)	23.6	15.2	19.4	18.2	37.1
Women (age)	118 (78.2±14.6)	130 (79.9±13.3)	148 (84.1±11.8)	142 (83.9±10.2)	31 (84.6±11.0)
Dementia	40 (86.9±6.2)	40 (88.9±7.1)	69 (89.1±6.1)	61 (89.4±7.0)	14 (89.5±5.4)
Ratio (%)	33.9	30.0	46.6	43.0	48.4

図1 神経病理学的診断による認知症率 (男女)

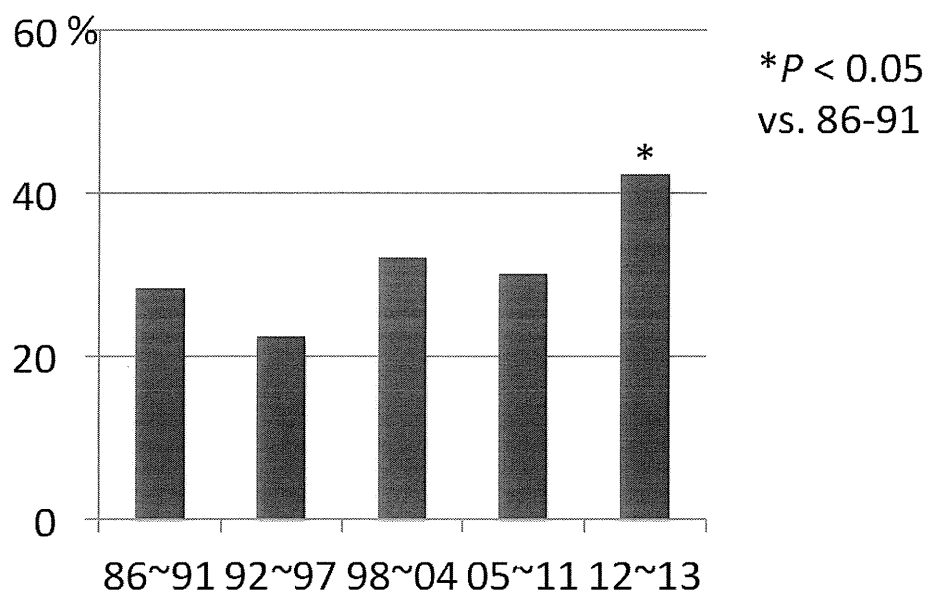


図2 神経病理学的診断による認知症病型別頻度（男女）

AD: アルツハイマー病, VaD: 血管性認知症, DLB: レビー小体型認知症,
SD-NFT: 神経原線維変化型老年期認知症

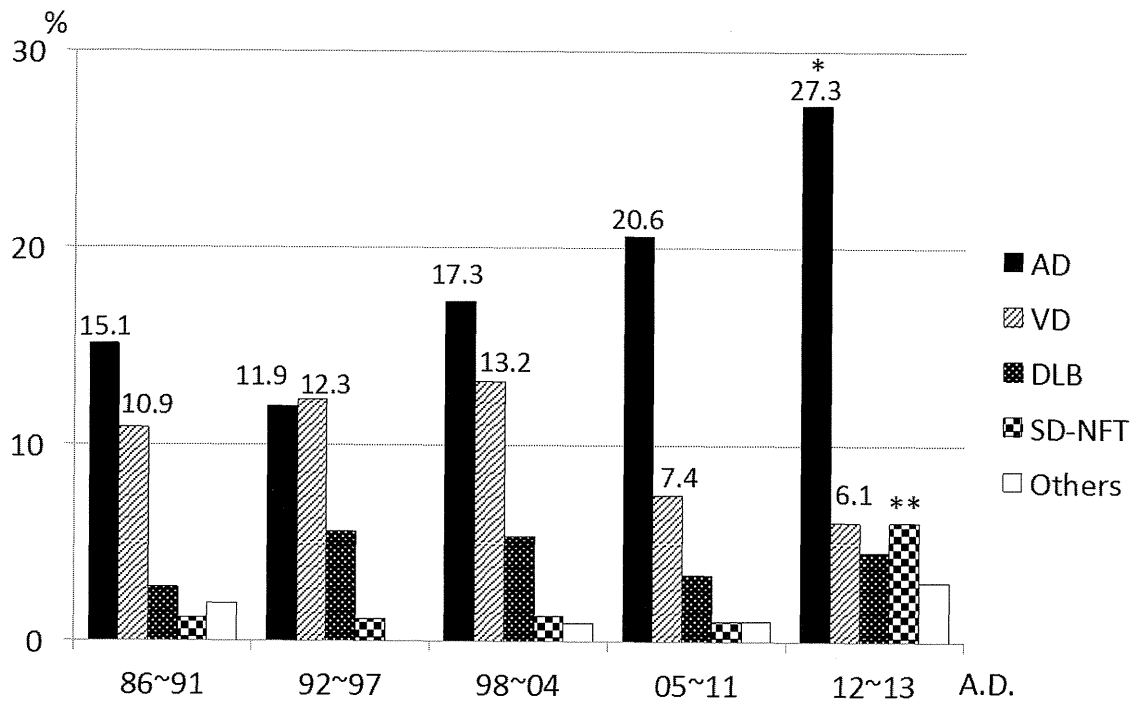


図3 神経病理学的診断による認知症病型別頻度（女）

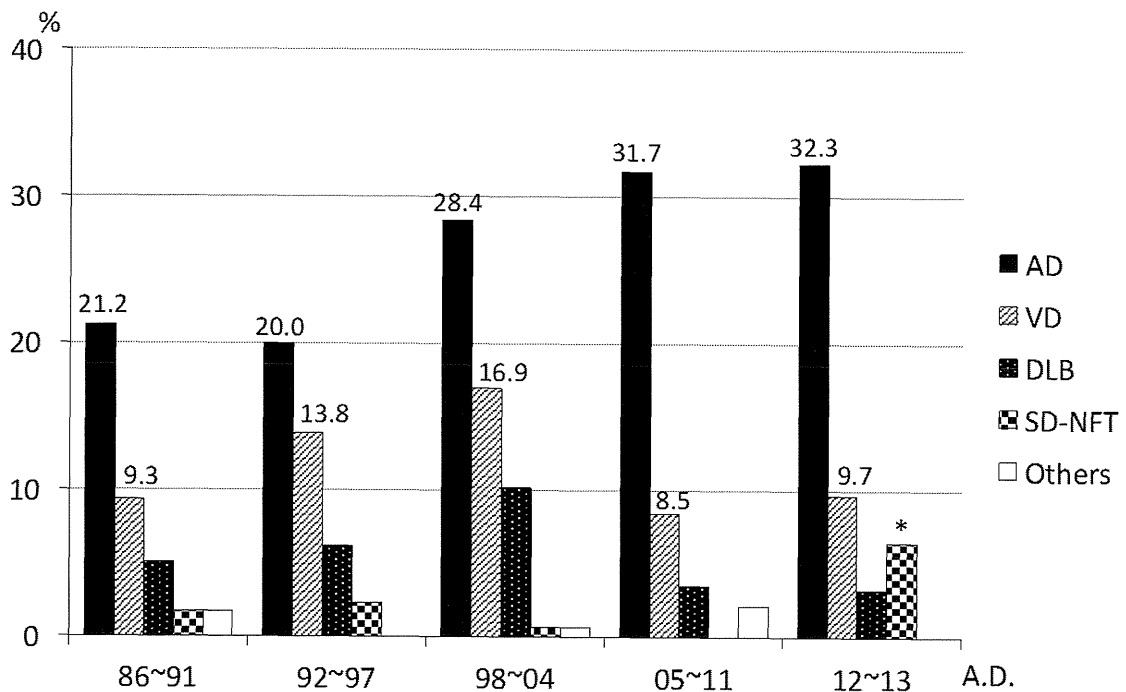


図4 神経病理学的診断による認知症病型別頻度（男）

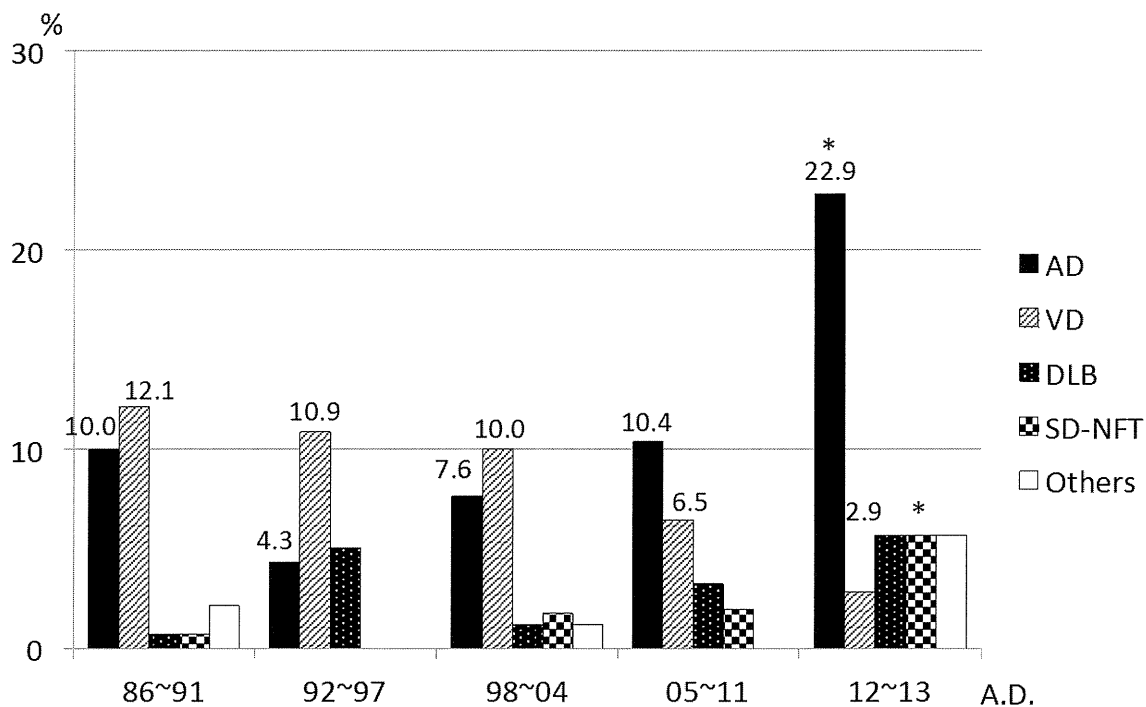
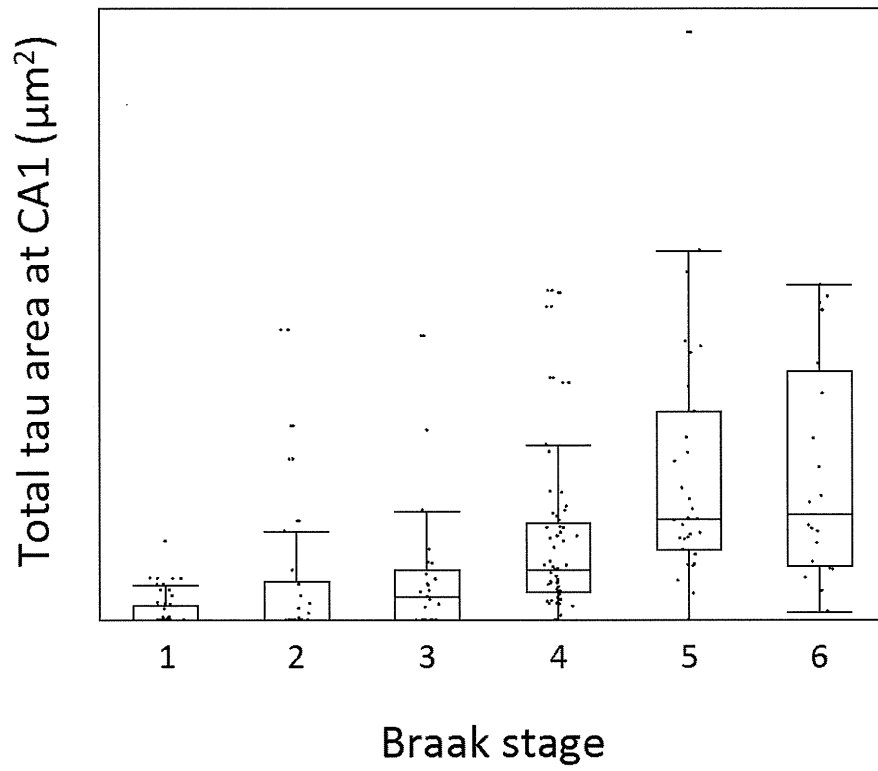


図5 海馬CA1におけるリン酸化タウ蛋白陽性病変の年齢による定量的評価
アルツハイマー病症例(AD)を△で、それ以外を○で示す。



図6 海馬 CA1 におけるタウ蛋白陽性病変の総面積と Braak stage との関連

CA1 におけるタウ蛋白陽性病変は, Braak stage が進むに従って増加している (P for trend < 0.001).



厚生労働科学研究（認知症対策総合研究事業）
大規模ゲノム疫学共同研究による認知症の危険因子および防御因子の解明
分担研究報告

認知症，特にアルツハイマー病の遺伝的危険因子の解明

分担研究者 久保 充明
(独立行政法人理化学研究所 統合生命医科学研究センター・副センター長)

研究要旨 ゲノムワイド関連解析で同定されたアルツハイマー病(AD)関連遺伝子のうち、九州大学精神科で収集したAD患者および認知症のない久山町住民を用いた再現性研究で有意な関連を認めたAPOE 遺伝子多型とPICALM 遺伝子多型について、前向き追跡研究を用いて認知症発症に及ぼす影響を検討した。対象は2002年の久山町循環器健診を受診した60歳以上の住民のうち、認知症がなく遺伝子研究の同意を取得でき、空腹時採血であった1,554名とし、この集団を2012年までの10年間追跡した。APOE-ε4の有無別に認知症の危険因子の平均値と頻度を比較したところ、APOE-ε4陰性群と比べてAPOE-ε4陽性群は総コレステロール、Non HDLコレステロール、およびLDLコレステロール値と飲酒の頻度が有意に高かった。一方、PICALM 遺伝子多型は、認知症危険因子の平均値や頻度に明らかな差は認めなかった。多変量解析で年齢、性、高血圧、降圧薬服用、心電図異常、糖尿病、body mass index、血清総コレステロール、脳卒中既往歴、飲酒、喫煙、運動を調整した結果、APOE-ε4 遺伝子型はAD発症の独立した有意な危険因子であり、VaD発症との関連はなかった。一方、PICALM 遺伝子多型は、AD、VaDともにリスクは上昇傾向にあるも、統計学的に有意ではなかった。

A. 研究目的

ゲノムワイド関連解析で同定されたアルツハイマー病(AD)関連遺伝子のうち、九州大学精神科で収集したAD患者および認知症のない久山町住民を用いた再現性研究でAPOE 遺伝子多型とPICALM 遺伝子多型に有意な関連が認められた。そこで、日本人地域住民を対象とした前向き追跡研究においてこれらの遺伝子多型が認知症発症に及ぼす影響を検討した。

B. 研究方法

対象は、2002年の久山町循環器健診を受診した60歳以上の住民1,760名のうち、認知症の既発症者であった119名、遺伝子研究の同意を取得できなかった52名、および食後採血の35名を除いた1,554名とし、この集団を2012年までの10年間前向きに追跡した。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。ADと血管性認知症(VaD)の診断には、それぞれ

れ National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) の診断基準と、Branch of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke with support from the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN) の診断基準を用いた。なお、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。10年間の追跡期間中に339名の認知症発症をみた。そのうち317例(94%)の脳を剖検あるいはCT/MRIで形態学的に調べた(308例に画像診断を、69例に剖検を行った)。認知症発症例の病型別内訳はAD: 231例、VaD: 90例だった。遺伝子解析にはmultiplex PCR-based Invader assayを用い、本遺伝子解析における全call率は99.6%だった。

(倫理面の配慮)

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」「ヒト

ゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づき研究計画書を作成し、九州大学医学部および理化学研究所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

APOE- ϵ 4 の有無別に認知症の危険因子の平均値と頻度を比較したところ、APOE- ϵ 4 陰性群と比べて APOE- ϵ 4 陽性群は総コレステロール、Non HDL コレステロール、および LDL コレステロール値と飲酒の頻度が有意に高かった(表 1)。一方、PICALM 遺伝子多型と認知症危険因子の平均値や頻度に明らかな差は認めなかった(表 2)。多変量解析で年齢、性、高血圧、降圧薬服用、心電図異常、糖尿病、body mass index、血清総コレステロール、脳卒中既往歴、飲酒、喫煙、運動を調整すると、APOE- ϵ 4 陰性群に対する陽性群の AD 発症の相対危険は 2.5 と有意に高かった($p < 0.001$, 図 1)。しかし、VaD 発症との関連は有意でなかった。一方、PICALM 遺伝子のリスク遺伝子型を持たない群に対するリスク遺伝子型を持つ群における AD および VaD の発症リスクはそれぞれ 1.4 ($p = 0.13$), 1.2 ($p = 0.48$) と上昇傾向にあるも、統計学的に有意ではなかった(図 2)。

D. 考察

久山町での検討でも、APOE- ϵ 4 遺伝子多型は AD 発症の強力な危険因子であった。APOE 遺伝子産物であるアポリポ蛋白 E は脂質代謝において LDL レセプターファミリーのリガンドとして機能し、カイロミクロンや VLDL などの細胞への取り込みやその代謝に関与することが知られている。久山町の成績でも APOE- ϵ 4 陽性群は APOE- ϵ 4 陰性群と比べて総コレステロール、Non HDL コレステロール、および LDL コレステロール値が有意に高かった。しかし、多変量解析で脂質の影響を調

整しても APOE- ϵ 4 遺伝子多型は AD 発症の有意な危険因子であったことから、APOE- ϵ 4 遺伝子多型は脂質とは独立して AD の発症に影響を及ぼす危険因子であると考えられる。一方、PICALM 遺伝子多型は AD 発症のリスクを上昇させる傾向にあるも統計学的に有意でなかった。PICALM 遺伝子多型が AD 発症に及ぼす影響は比較的小さいため(GWAS におけるオッズ比: 1.2)、統計学的検出力不足が原因で有意な関連が認められなかった可能性がある。PICALM 遺伝子が AD 発症に関与する機序は未だ明らかではないが、PICALM 遺伝子産物は神経伝達や記憶形成にシナプスの機能異常やアミロイド前駆蛋白のエンドサイトーシスを障害することで脳に AD 的な変化をもたらすと考えられている。

E. 結論

日本人において APOE- ϵ 4 遺伝子多型は AD 発症の独立した有意な危険因子であった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakamura A, Niimura H, Kuwabara K, Takezaki T, Morita E, Wakai K, Hamajima N, Nishida Y, Turin TC, Suzuki S, Ohnaka K, Uemura H, Ozaki E, Hosono S, Mikami H, Kubo M, Tanaka H. Gene-Gene Combination Effect and Interactions among ABCA1, APOA1, SR-B1, and CETP Polymorphisms for Serum High-Density Lipoprotein-Cholesterol in the Japanese Population. PLoS One 8: e82046, 2013
2. Hara K, Fujita H, Johnson TA, Yamauchi T, Yasuda K, Horikoshi M, Peng C, Hu C, Ma RC, Imamura M, Iwata M, Tsunoda T, Morizono T, Shojima N, So WY, Leung TF, Kwan P, Zhang R, Wang J, Yu W, Maegawa H, Hirose H; DIAGRAM consortium, Kaku K, Ito C, Watada H, Tanaka Y, Tobe K, Kashiwagi A, Kawamori R, Jia W, Chan JC, Teo YY, Shyong TE, Kamatani N, Kubo

- M, Maeda S, Kadowaki T. Genome-wide association study identifies three novel loci for type 2 diabetes. *Hum Mol Genet* 23: 239-246, 2014
3. Asano K, Matsumoto T, Umeno J, Hirano A, Esaki M, Hosono N, Matsui T, Kiyohara Y, Nakamura Y, Kubo M, Kitazono T. Impact of Allele Copy Number of Polymorphisms in FCGR3A and FCGR3B Genes on Susceptibility to Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 19: 2061-2068, 2013
 4. Perera MA, Cavallari LH, Limdi NA, Gamazon ER, Konkashbaev A, Daneshjou R, Pluzhnikov A, Crawford DC, Wang J, Liu N, Tatonetti N, Bourgeois S, Takahashi H, Bradford Y, Burkley BM, Desnick RJ, Halperin JL, Khalifa SI, Langaee TY, Lubitz SA, Nutescu EA, Oetjens M, Shahin MH, Patel SR, Sagreiya H, Tector M, Weck KE, Rieder MJ, Scott SA, Wu AH, Burmester JK, Wadelius M, Deloukas P, Wagner MJ, Mushiroda T, Kubo M, Roden DM, Cox NJ, Altman RB, Klein TE, Nakamura Y, Johnson JA. Genetic variants associated with warfarin dose in African-American individuals: a genome-wide association study. *Lancet* 382: 790-796, 2013
 5. Kou I, Takahashi Y, Johnson TA, Takahashi A, Guo L, Dai J, Qiu X, Sharma S, Takimoto A, Ogura Y, Jiang H, Yan H, Kono K, Kawakami N, Uno K, Ito M, Minami S, Yanagida H, Taneichi H, Hosono N, Tsuji T, Suzuki T, Sudo H, Kotani T, Yonezawa I, Londono D, Gordon D, Herring JA, Watanabe K, Chiba K, Kamatani N, Jiang Q, Hiraki Y, Kubo M, Toyama Y, Tsunoda T, Wise CA, Qiu Y, Shukunami C, Matsumoto M, Ikegawa S. Genetic variants in GPR126 are associated with adolescent idiopathic scoliosis. *Nat Genet* 45: 676-679, 2013
 6. Wakai K, Matsuo K, Matsuda F, Yamada R, Takahashi M, Kawaguchi T, Yatabe Y, Ito H, Hosono S, Tajima K, Naito M, Morita E, Yin G, Sakamoto T, Takashima N, Suzuki S, Nakahata N, Mikami H, Ohnaka K, Watanabe Y, Arisawa K, Kubo M, Hamajima N, Tanaka H; for the J-MICC Study Group. Genome-wide association study of the genetic factors related to confectionery intake: potential roles of the ADIPOQ gene. *Obesity* 2013, (in press)
 7. Hirano A, Yamazaki K, Umeno J, Ashikawa K, Aoki M, Matsumoto T, Nakamura S, Ninomiya T, Matsui T, Hirai F, Kawaguchi T, Takazoe M, Tanaka H, Motoya S, Kiyohara Y, Kitazono T, Nakamura Y, Kamatani N, Kubo M. Association Study of 71 European Crohn's Disease Susceptibility Loci in a Japanese Population. *Inflamm Bowel Dis* 19: 526-533, 2013
 8. Hishida A, Wakai K, Okada R, Morita E, Hamajima N, Hosono S, Higaki Y, Turin TC, Suzuki S, Motahareh K, Mikami H, Tashiro N, Watanabe I, Katsuura S, Kubo M, Tanaka H, Naito M. Significant interaction between RETN -420 G/G genotype and lower BMI on decreased risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Japanese - the J-MICC Study. *Endocr J* 60: 237-243, 2013
 9. Yamazaki K, Umeno J, Takahashi A, Hirano A, Johnson TA, Kumasaka N, Morizono T, Hosono N, Kawaguchi T, Takazoe M, Yamada T, Suzuki Y, Tanaka H, Motoya S, Hosokawa M, Arimura Y, Shinomura Y, Matsui T, Matsumoto T, Iida M, Tsunoda T, Nakamura Y, Kamatani N, Kubo M. A Genome-Wide Association Study Identifies 2 Susceptibility Loci for Crohn's Disease in a Japanese Population. *Gastroenterology* 144: 781-788, 2013

2. 学会発表

1. 久保充明：ゲノム研究とオーダーメイド医療.
＜教育講演 18＞第 58 回日本透析医学会，福岡市，2013.6
2. 久保充明：ゲノムワイド解析を用いた個別化医療の実現とその課題. ＜シンポジウム 1＞新しい遺伝子検査法とその波及. 第 20 回日本遺伝子診療学会，浜松市，2013.7
3. 久保充明：Genome-wide association study for cancer susceptibility in the Biobank Japan project, ＜シンポジウム 4＞GWAS の現在と今後の展望. 第 72 回日本癌学会, 横浜市, 2013.10

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

表1. APOE-ε4遺伝子多型の有無別にみた認知症危険因子の平均値・頻度
久山町男女1,536名、60歳以上、2002年、性・年齢調整

	ApoE-ε4		P
	Non-carrier (n=1,224)	Carrier (n=312)	
年齢、歳	71 (7)	70 (7)	0.55
男性、%	42.8	46.7	0.22
収縮期血圧、mmHg	136 (20)	138 (20)	0.32
拡張期血圧、mmHg	79 (11)	80 (11)	0.26
降圧薬服用、%	36.0	33.6	0.44
高血圧、%	58.4	58.7	0.94
心電図異常、%	21.0	24.6	0.17
糖尿病、%	21.2	21.3	0.96
総コレステロール、mg/dL	202 (33)	206 (33)	0.03
HDLコレステロール、mg/dL	62 (15)	61 (15)	0.42
Non HDLコレステロール、mg/dL	140 (33)	145 (33)	0.01
LDLコレステロール、mg/dL	118 (30)	122 (30)	0.02
中性脂肪、mg/dL	100 (10)	103 (10)	0.28
Body mass index, kg/m ²	23.2 (3.2)	22.9 (3.2)	0.13
脳卒中既往歴、%	4.7	3.7	0.43
喫煙、%	9.8	9.5	0.85
飲酒、%	30.7	37.7	0.03
運動、%	12.2	11.7	0.78

平均値(標準偏差)または%。平均年齢は性調整を、男性の割合は年齢調整した。
HDL: High-density lipoprotein LDL: Low-density lipoprotein

表2. PICALM遺伝子多型の有無にみた認知症危険因子の平均値と頻度
久山町男女1,541名、60歳以上、2002年、性・年齢調整

	PICALM		P
	Non-carrier (n=260)	Carrier (n=1,281)	
年齢、歳	71 (7)	70 (7)	0.53
男性、%	41.6	44.2	0.45
収縮期血圧、mmHg	137 (20)	137 (20)	0.84
拡張期血圧、mmHg	79 (11)	79 (11)	0.78
降圧薬服用、%	33.8	35.9	0.52
高血圧、%	57.0	58.7	0.60
心電図異常、%	20.1	22.0	0.49
糖尿病、%	20.2	21.4	0.66
総コレステロール、mg/dL	202 (33)	203 (33)	0.79
HDLコレステロール、mg/dL	63 (15)	61 (15)	0.20
Non HDLコレステロール、mg/dL	140 (33)	142 (33)	0.40
LDLコレステロール、mg/dL	117 (30)	119 (30)	0.36
中性脂肪、mg/dL	110 (10)	110 (10)	0.97
Body mass index, kg/m ²	22.9 (3.2)	23.2 (3.2)	0.19
脳卒中既往歴、%	6.0	4.3	0.20
喫煙、%	9.1	9.9	0.67
飲酒、%	33.2	31.9	0.73
運動、%	14.4	11.7	0.23

平均値(標準偏差)または%。平均年齢は性調整を、男性の割合は年齢調整した。
HDL: High-density lipoprotein LDL: Low-density lipoprotein

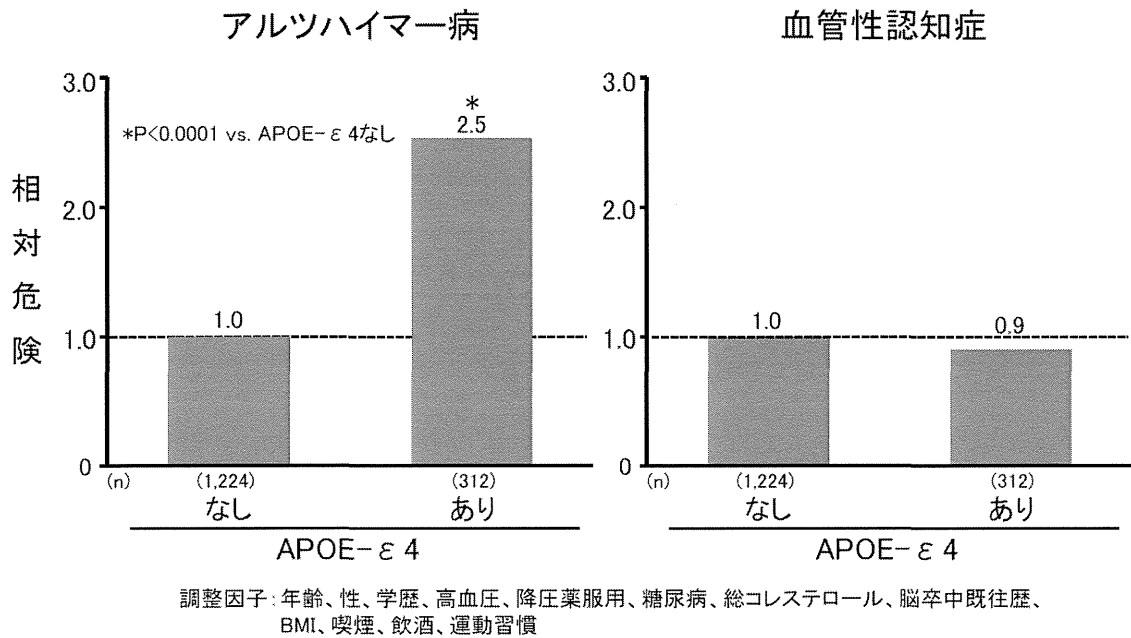


図1. APOE-ε4遺伝子多型の有無別にみた認知症発症の相対危険
久山町男女1,536名、60歳以上、2002-2012年、多変量調整

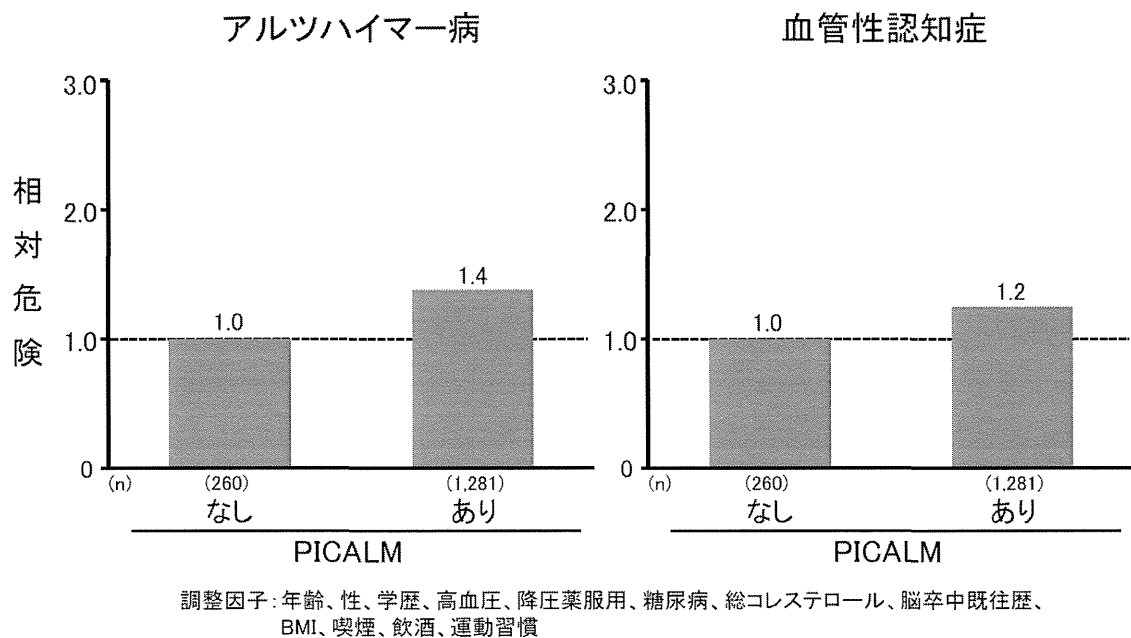


図2. PICALM遺伝子多型の有無別にみた認知症発症の相対危険
久山町男女1,541名、60歳以上、2002-2012年、多変量調整

厚生労働科学研究（認知症対策総合研究事業）
大規模ゲノム疫学共同研究による認知症の危険因子および防御因子の解明
分担研究報告

アルツハイマー病の遺伝的危険因子の解明に関する研究

分担研究者 中別府 雄作
(九州大学生体防御医学研究所脳機能制御学分野・教授)

研究要旨 久山町剖検脳から調製した海馬 RNA と最新のマイクロアレイ (HTA2.0) を用いて遺伝子発現レベルとスプライシングについて網羅的解析を開始し, 3xTg-AD マウスモデルおよびAD-モデル iPS 細胞を用いてミトコンドリア転写因子のAD発症への関与を解析した.

A. 研究目的

アルツハイマー病 (AD) をはじめとする認知症の発症・進展に関連する遺伝子群をマイクロアレイ解析により同定し, その発症・進展への関与とメカニズムの解明を目指す.

B. 研究方法

(1) 久山町剖検例における脳の新鮮凍結検体から調製したRNAと最新のHuman Transcriptome Arrayを用いて遺伝子発現レベルと選択的スプライシングの統合解析行う.

(2) ADモデルマウスにヒトミトコンドリア転写因子 (hTFAM) をトランスジーンとして導入し, 認知障害とインスリンシグナリングへの影響を解析する.

(3) iPS細胞を用いてアルツハイマー病の細胞レベルでの解析系を確立する.

(倫理面への配慮)

九州大学ヒトゲノム遺伝子解析倫理審査専門委員会に承認された研究計画に従い行っている. 動物実験及び組換えDNA実験は九州大学動物実験委員会及び遺伝子組換え実験安全委員会に承認された研究計画に従い, 行っている.

C. 研究結果

(1) 久山町剖検例における海馬の新鮮凍結検体18例 (AD群: 8例, 対照群: 10例) から調製したRIN6.9

以上の High quality の RNA と GeneChip® Human Transcriptome Array (HTA2.0) を用いてコーディング44,719個, ノンコーディング22,829個, 合計67,539個の遺伝子を対象に遺伝子発現レベルと選択的スプライシングの解析を開始した.

(2) 13ヶ月齢の高齢ADモデルマウス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の発現により短期記憶維持機能と学習機能の有意な改善を確認した. さらに, 肥満の傾向がある3xTG-ADマウスにおいて, 3xTG-AD/hTFAMマウスでは5ヶ月齢と13ヶ月齢ともに肥満が有意に改善していた.

(3) hTFAM の発現による認知機能改善と肥満の軽減の機序を解明するため, 正常人より樹立されたヒト iPS 細胞に野生型 *PSENI* 遺伝子と変異型 *PSENI (L381V)* 遺伝子を導入した iPSC 細胞株からコリナージック神経細胞を分化誘導により調製した. 変異型 *PSENI (L381V)* 発現神経細胞はアミロイドベータの産生量が増加しており, AD 患者脳で発現が著しく低下している *PCSK1* mRNA レベルの低下を確認した. この2つの培養細胞系に組換え hTFAM 蛋白質を作用させ, その表現型の改善に注目して解析を進めている.

D. 考察

Human Transcriptome Array (HTA2.0) を用いた解析から, AD 脳で特異的に発現の増減が顕著なこ

とが再確認された。今後、スプライシングの異常と顕著な発現変化を示す遺伝子のさらなる同定が可能となった。また、AD患者および3xTg-AD脳ではミトコンドリア関連遺伝子の発現が網羅的に低下しているが、ミトコンドリア恒常性を維持するhTFAMの過剰発現が3xTg-ADマウスにおける認知機能障害と肥満を改善したことから、AD脳におけるミトコンドリア機能障害が認知機能障害とインスリンシグナリング異常に関与することが強く示唆された。iPS細胞由来の神経細胞への変異型*PSEN1*遺伝子の導入によりアミロイドベータの産生増加と*PCSK1*の発現低下が再現されたことから、この変異型*PSEN1*を発現するiPS由来神経細胞がADのモデル細胞として有用なことが明らかになった。今後、本システムを用いて細胞レベルでの分子機序の解明が可能となった。

E. 結論

久山町剖検例における脳の新鮮凍結検体から調製したRNAと最新のHuman Transcriptome Arrayを用いて遺伝子発現レベルと選択的スプライシングの統合解析を開始した。また、AD脳において、ミトコンドリア機能障害が認知機能障害と全身のインスリンシグナリング異常に関与することが強く示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hamasaki H, Honda H, Suzuki SO, Hokama M, Kiyohara Y, Nakabeppu Y, and Iwaki T: Down-regulation of MET in hippocampal neurons of Alzheimer's disease brains. *Neuropathology* 2014, (in press)
2. 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, (in press)

3. Kajitani K, Kobayakawa Y, Nomaru H, Kadoya T, Horie H, Nakabeppu Y: Characterization of galectin-1-positive cells in the mouse hippocampus. *Neuroreport* 25: 171-176, 2014
 4. Murakami N, Ohtsubo T, Kansui Y, Goto K, Noguchi H, Haga Y, Nakabeppu Y, Matsumura K, Kitazono T: Mice heterozygous for the xanthine oxidoreductase gene facilitate lipid accumulation in adipocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34: 44-51, 2014
 5. Jalland CM, Benestad SL, Ersdal C, Scheffler K, Suganthan R, Nakabeppu Y, Eide L, Bjoras M, and Tranulis MA: Accelerated clinical course of prion disease in mice compromised in repair of oxidative DNA damage. *Free Radic Biol Med* 68C: 1-7, 2013
 6. Matsumoto A, Yamafuji M, Tachibana T, Nakabeppu Y, Noda M, and Nakaya H: Oral 'hydrogen water' induces neuroprotective ghrelin secretion in mice. *Sci Rep* 3: 3273, 2013
 7. Sakai Y, Ohkubo K, Matsushita Y, Akamine S, Ishizaki Y, Torisu H, Ihara K, Sanefuji M, Kim MS, Lee KU, Shaw CA, Lim J, Nakabeppu Y, Hara T: Neuroendocrine phenotypes in a boy with 5q14 deletion syndrome implicate the regulatory roles of myocyte-specific enhancer factor 2C in the postnatal hypothalamus. *Eur J Med Genet* 56: 475-483, 2013
- ### 2. 学会発表
1. Sugako Oka, Dongchon Kang, Yusaku Nakabeppu: Expression of human mitochondrial transcriptional factor A (hTFAM) improves cognitive function in Alzheimer's disease model mice. *Neuro2013* (Joint Conference of: The 36th annual

- Meeting of the Japan Neuroscience Society, The 56th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, and The 23rd Annual Meeting of Japanese Neural Network Society), Nagoya, Japan, 2013.6
2. Sugako Oka, Dongchon Kang, Yusaku Nakabeppu: Expression of human mitochondrial transcriptional factor A (hTFAM) improves cognitive function in Alzheimer's disease model mice. Alzheimer's Association International Conference 2013, Boston, USA, 2013.7
 3. 中別府 雄作, 外間 政朗, 岡 素雅子, Julio Leon, 二宮 利治, 本田 裕之, 佐々木 健介, 岩城 徹, 小原 知之, Frank M. LaFerla, 清原 裕: Altered Expression of Diabetes-Related Genes in Alzheimer's Disease Brains: The Hisayama Study. 包括的脳科学研究推進支援ネットワーク平成 25 年度夏のワークショップ, 鎌倉市, 2013.8
 4. Sugako Oka, Julio Leon, Masaaki Hokama, Atsushi Katogi, SAKUMI Kunihiro, Dongchon Kang, Yusaku Nakabeppu: Expression of human mitochondrial transcriptional factor A (hTFAM) improves cognitive function in Alzheimer's disease model mice. International Symposium on Mitochondria 2013, Tokyo, Japan, 2013.11
 5. 岡 素雅子, Julio Leon, 外間 政朗, 加藤木 敦央, 作見 邦彦, 井手 友美, KANG DONGCHON, 中別府 雄作: Expression of human mitochondrial transcriptional factor A (hTFAM) improves cognitive function in Alzheimer's disease model mice. 第 36 回日本分子生物学会, 神戸市, 2013.12
 6. 外間 政朗, 岡 素雅子, Julio Leon, 二宮利治, 本田裕之, 佐々木健介, 岩城徹, 小原知之, 清原 裕, 中別府 雄作: アルツハイマー病脳における糖尿病関連遺伝子の発現異常:久山町

研究. 第 18 回日本神経精神医学会, 大阪府, 2013.12

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

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）
大規模ゲノム疫学共同研究による認知症の危険因子および防御因子の解明
分担研究報告

地域在宅高齢者の認知機能と栄養素等摂取との関連について：久山町研究

研究分担者 内田和宏
(中村学園大学短期大学部食物栄養学科・講師)

研究要旨 福岡県久山町における 2002 年度および 2003 年度の成人健診を受診した 60 歳以上の高齢者で、かつ 2005 年度の高齢者調査に参加した男性 480 名、女性 653 名の計 1,133 名を対象に、認知機能と栄養素等摂取との関連について検討した。改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) と Mini-Mental State Examination (MMSE) による評価で認知機能低下と評価された者は、それぞれ 74 名 (6.5%)、117 名 (10.3%) であった。また HDS-R と MMSE のいずれの方法でも認知機能低下と評価されたものは 63 名 (5.6%) であった。ビタミン B6、B12 および葉酸摂取量を四分位にわけ、摂取量の一番低い第 1 分位群に対する第 4 分位群の HDS-R、MMSE それぞれの認知機能低下のリスクを、性、年齢、BMI、喫煙習慣、飲酒習慣、身体活動量、脳卒中既往、高血圧既往、糖尿病既往を調整し検討した。その結果、ビタミン B6 について、MMSE との関連において、ビタミン B6 摂取量の最も多い者で 0.51 (95% CI: 0.29-0.90, Trend P=0.006) で、有意なリスク低下がみられた。HDS-R については、ビタミン B6 との関連はみられなかった。ビタミン B12 について、有意なリスク低下はみられなかった。葉酸について、HDS-R (0.37 (95%CI: 0.17-0.84, Trend P=0.07)), MMSE (0.38 (95%CI: 0.20-0.73, Trend P=0.02)) と、認知機能低下リスクに対し予防的に働くことが示唆された。今後は追跡研究により、さらに検討を加えていく必要があると思われる。

A. 研究目的

これまで我々は、食習慣調査の成績から、食事性因子の及ぼす認知機能低下リスクについて横断的に検討を行った。その結果、いくつかの食事性因子について関連がみられた。栄養素については、カリウム、マグネシウム、食物繊維について認知機能低下と有意な関連がみられた。これらの栄養素はいずれも野菜類に多く含まれる栄養素であるが、食品群との関連について、野菜類はリスク低下を示さなかった。しかし、食事パターンとの関連について食物消費構造を検討した結果では、野菜類を中心とした副菜型の食事パターンが認知機能低下のリスクと関連していた。他の研究において、地中海式の食事パターンが認知症予防と関連していたとの報告があるが、わが国においては副菜型の食事パターンが認知機能低下と関連があることが示唆され、その後 Ozawa らによ

る追跡研究の結果から認知症発症との関連が示された。

これまでは、栄養素の一般成分について探索的に解析を試みたが、他の研究で認知症や認知機能と関連の示唆されている栄養素について、まだ十分に検討がなされていない。そのため、今年度は、福岡県久山町で行われた健診での食習慣調査の成績を用い、一般住民における食事性因子と認知機能との関係について、特にビタミン B6、B12 および葉酸との関連について検討した。

B. 研究方法

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

た。ビタミンB6, B12 および葉酸摂取量は、残差法によるエネルギー調整を行った。認知機能の評価には、改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) と Mini-Mental State Examination (MMSE) の日本語版を用い、HDS-R は 20 点以下を、MMSE は 23 点以下を認知機能低下として評価した。HDS-R, MMSE それぞれにおいて、栄養素等摂取量および食品群別摂取量を正常者と認知機能低下者を、共分散分析を用い、性、年齢、body mass index (BMI)、喫煙、飲酒、身体活動量、脳卒中既往、高血圧および糖尿病の既往を調整し検討を行った。

ビタミン B6, B12 および葉酸の摂取量を四分位 (Q1-Q4) にわけたときの最低群である第 1 分位群 (Q1) を基準として、ロジスティック回帰分析を用いて認知機能低下に対するオッズ比と 95% 信頼区間を算出した。

C. 研究結果

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

1) ビタミン B6

MMSE との関連において、認知機能低下に対するリスクは、ビタミンB6摂取量の最も多い者で0.51 (95%CI: 0.29-0.90, Trend P=0.006) で、有意なリスク低下がみられた。HDS-R については、ビタミン B6 との関連はみられなかった。

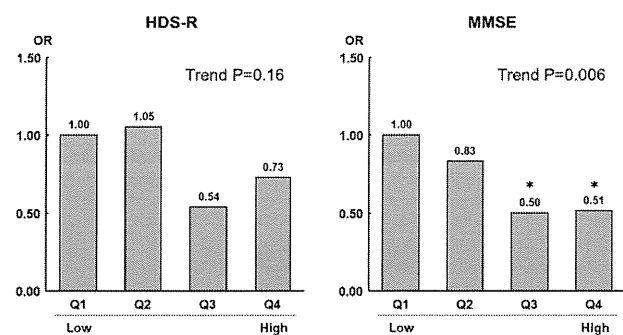


図1 ビタミンB6摂取レベル別の認知機能低下リスク

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

2) ビタミン B12

HDS-R, MMSE との関連において、有意なリスク低下はみられなかった。

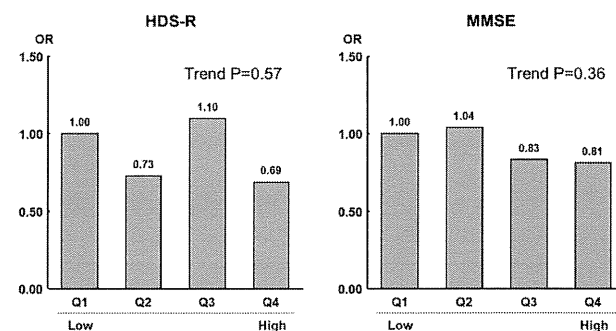


図2 ビタミンB12摂取レベル別の認知機能低下リスク

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

3) 葉酸

HDS-R との関連において、認知機能低下リスクは、葉酸摂取量の最も多い者で 0.37 (95%CI: 0.17-0.84, Trend P=0.07) で、有意なリスク低下がみられた。また MMSE との関連においても、葉酸摂取量の最も多い者で 0.38 (95%CI: 0.20-0.73, Trend P=0.02) で、有意なリスク低下がみられた。しかし、HDS-R, MMSE とともに、Q3 群で他の群よりもオッズ比がやや高く、Q1 群と同程度のリスクを示した。そのため、葉酸摂取量の四分位区分別の栄養素摂取量および食品群別摂取量を検討した。Q3 群で高値を示したものは、動物性たんぱく質および動物性脂質で、魚介類、肉類、卵類の摂取の多い食事パターンであった。これらの栄養素および食品群の摂取量を調整して検討を加えたが、結果については変わらなかった。

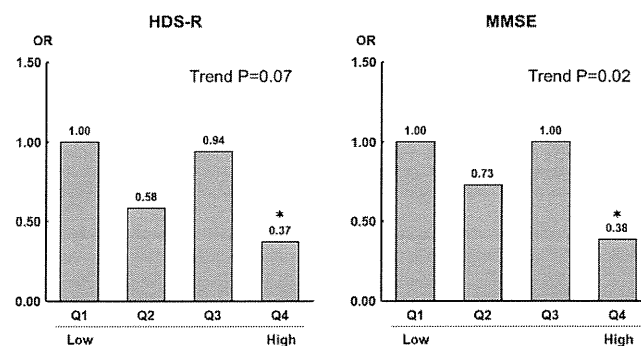


図3 葉酸摂取レベル別の認知機能低下リスク

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

表1 葉酸摂取量四分位別の栄養・食品の摂取状況(多変量調整後)

	Q1 (low)	Q2	Q3	Q4 (high)	P値
対象者数(人)	284	283	283	283	
エネルギー(kcal)	1905	1972	1969	1954	<.0001
たんぱく質(g)	59.6	65.4	69.0	72.2	<.0001
動物性(g)	30.0	33.5	35.9	35.7	<.0001
脂質(g)	46.0	50.5	52.6	51.9	<.0001
動物性(g)	12.9	13.9	14.5	13.5	0.01
炭水化物(g)	271.9	271.0	266.9	269.6	<.0001
食物繊維総量(g)	9.6	12.4	14.0	17.8	<.0001
アルコール(g)	0.3	0.2	0.2	0.2	<.0001
米類(g)	337.1	359.9	335.7	305.2	<.0001
雑穀類(g)	63.9	90.0	107.3	125.4	<.0001
緑黄色野菜(g)	57.4	89.7	112.1	153.7	<.0001
その他の野菜(g)	82.4	108.4	135.5	180.7	<.0001
漬物類(g)	11.8	16.1	22.7	25.7	<.0001
さのこ類(g)	1.9	3.6	6.1	7.7	<.0001
豆類(g)	6.0	9.9	11.3	17.0	<.0001
魚介類(g)	64.1	74.2	84.3	79.6	0.004
肉類(g)	37.2	34.3	38.1	36.4	0.34
卵類(g)	12.8	18.3	16.8	15.9	0.08
乳・乳製品(g)	46.2	72.0	67.5	71.6	<.0001
油脂類(g)	15.7	17.8	18.7	18.7	<.0001

D. 考察

これまで我々は、食事性因子の及ぼす認知機能低下リスクについて横断的に検討を行い、栄養素については、カリウム、マグネシウム、食物繊維が、食事パターンとの関連については、野菜類を中心とした副菜型の食事パターンが、それぞれ認知機能低下リスクとの関連が示唆された。それらの結果をふまえ、今回はビタミン B6、B12 および葉酸との関連について検討した。その結果、葉酸摂取が認知機能低下リスクに対し予防的に働くことが示唆された。また、ビタミン B6 は MMSE との関連がみられたが、ビタミン B12 については関連を示さなかった。

ビタミン B6、B12 および葉酸は、いずれもホモシステイン代謝に関連しており、これらビタミン B6、B12、葉酸の摂取が不足すると高ホモシステイン血症を引き起こすことが知られている。ホモシステインは、脳梗塞の危険因子であると同時に、βアミロイド蓄積との関連も考えられている。しかし、これまでの認知症とビタミン B 群とその他の研究では一致した結果が得られておらず、日本人を対象としたものではない。ビタミン B6、B12 は肉類や魚介類など動物性食品に多いのに対し、葉酸は野菜類や海藻類など植物性食品に多く、これらの食品の摂取量は食事パターンが諸外国と日本とでは異なるため、本邦における研究結果を蓄積していく必要があると思われる。また今回の成績は横断的な検討のため、今後は追跡研究により、さらに検討を加えていく必要がある。

E. 結論

地域在宅高齢者において、横断的に検討した結果、認知機能低下リスクに対し、葉酸の摂取が認知機能低下の予防因子になりうることを示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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
- Hata A, Doi Y, Ninomiya T, Mukai N, Hirakawa Y, Hata J, Ozawa M, Uchida K, Shirota T, Kitazono T, Kiyohara Y: Magnesium intake decreases Type 2 diabetes risk through the improvement of insulin resistance and inflammation: the Hisayama Study. *Diabet Med* 30: 1487-1494, 2013
- Fujii H, Iwase M, Ohkuma T, Ogata-Kaizu S, Ide H, Kikuchi Y, Idewaki Y, Joudai T, Hirakawa Y, Uchida K, Sasaki S, Nakamura U, Kitazono T: Impact of dietary fiber intake on glycemic control, cardiovascular risk factors and chronic kidney disease in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. *Nutr J* 12: 159, 2013

2. 学会発表 なし

H. 知的所有権の取得状況

- 特許取得 なし
- 実用新案登録 なし

I. 研究協力者

城田知子 (中村学園大学・名誉教授)
 森脇千夏 (中村学園大学短期大学部・食物栄養学科・准教授)
 津野崎希 (中村学園大学大学院・栄養科学研究科・大学院生)

厚生労働科学研究（認知症対策総合研究事業）
大規模ゲノム疫学共同研究による認知症の危険因子および防御因子の解明
分担研究報告書

認知機能低下の生活習慣要因(ライフスタイルマーカー)に関する研究：
臨床前認知機能評価における体力指標の有用性

研究分担者 熊谷 秋三
(九州大学基幹教育院 大学院人間環境学府
キャンパスライフ・健康支援センター・教授)

研究要旨 非認知症の地域在住自立高齢者を対象に、認知機能と5項目の体力指標との関係性を横断的に検証した結果、全ての体力指標に対して有意な関連性が認められ、臨床前認知機能評価における体力指標の有用性が示唆された。

A. 研究目的

認知症には至っていない地域在住自立高齢者を対象に、認知機能と5項目の体力指標との関連性を調査し、臨床前認知機能評価における体力指標の有用性を検討することを目的とした。

B. 研究方法

本研究の解析対象者は、福岡県糟屋郡篠栗町で2011年5月から8月に実施した篠栗元気もん調査のベースライン調査に参加した65歳以上の地域在住自立高齢者2,629名のうち、認知症またはパーキンソン病患者、データに欠損がある者、日本語版Mini-Mental State Examinationによる認知機能スクリーニングにおいて「認知症の疑いあり（<24点）」と判定された者を除いた1,445名とした（年齢：中央値72歳，男性：41.5%）。認知機能に関しては、軽度認知障害のスクリーニング検査として開発され、軽微な認知機能の変化に感度が高いとされる日本語版Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J)を用いて評価し、その得点を認知機能指標とした。さらに体力指標として、握力、脚伸展力、椅子立ち上がり速度、歩行速度、および開眼片足立ち時間の5項目を計測した。各体力指標に対し、認知機能指標を目的変数とする回帰分析を個別に実施した。

(倫理面への配慮)

本研究は、九州大学健康科学センター倫理委員会の承認後に実施された。

C. 研究結果

性・年齢を調整した結果、各体力指標と認知機能指標の間に有意な正の関係が認められた（すべて $p<0.0001$ ）。これらの関係性は、教育歴、体格指数 (Body Mass Index) や、その他の交絡因子をさらに調整しても同様に認められた（すべて $p<0.0005$ ）。

D. 考察

今回、認知症には至っていない解析対象者に対して、MoCA-Jで示される認知機能と各体力指標との間に有意な関連性が認められたことから、地域診断などにおける臨床前段階の認知機能評価において、それぞれの体力指標が有用である可能性が示唆された。今後は、2013年5月から8月に実施した繰り返し調査のデータ解析を実施し、認知機能および各体力指標における2年間の変化の関連性を調査して、臨床前認知機能評価における体力指標の有用性を追検証するとともに、各体力指標を用いる際の評価基準の構築に向けた研究を進める予定である。

E. 結論

本研究では、非認知症の地域在住自立高齢者において、認知機能と5項目の体力指標との間に有意な関連性が認められ、臨床前認知機能評価における体力指標の有用性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 齊藤貴文, 崎田正博, 森山善彦, 西内久人, 古賀崇正, 熊谷秋三: 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, (in press)
2. 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
3. Nishichi R, Nofuji Y, Washio M, Kumagai S: Serum brain-derived neurotrophic factor levels are associated with dyssomnia in female, but not male, among Japanese workers. *J Clin Sleep Med* 9: 649-654, 2013
4. Nishichi R, Washio M, Nofuji Y, Motomura K, Ifuku Y, Kumagai S: Effect of exercise training for the chronic hemodialysis patients. *Shimane J Med Sci* 29: 61-69, 2013.
5. 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
6. 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
7. Narazaki K, Nofuji Y, Honda T, Matsuo E, Yonemoto K, Kumagai S: Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a Japanese community-dwelling older population. *Neuroepidemiology* 40: 23-29, 2013
8. 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

9. 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 17: 42-45, 2013

2. 学会発表

1. 熊谷秋三: <最新の研究: 健康長寿のためのニュートリションセミナー>BDNFと認知症や運動機能の関連, 糖尿病予防に関するファクター. 第18回国際食品素材/添加物展・会議, 第11回ヘルシーフードエキスポ, 東京都, 2013. 5
2. 緒方梓菜子, 岸本裕歩, 岩瀬正典, 中村宇大, 藤井裕樹, 菊池洋平, 大隈俊明, 井手均, 筒信隆, 布井清秀, 五島大祐, 篠原規恭, 野原栄, 南昌江, 和田美也, 横溝由史, 菊池正純, 野見山理久, 中村晋, 田代憲司, 吉成元孝, 市川晃治郎, 熊谷秋三, 平川洋一郎, 清原裕, 北園孝成: 2型糖尿病患者における余暇身体活動量がうつ症状に及ぼす影響(福岡県糖尿病データベース研究FDR6). 第56回日本糖尿病学会, 熊本市, 2013. 5
3. 熊谷秋三, 岸本裕歩, 内藤義彦: 成人における身体活動, 座位行動および運動に関する実態調査プロジェクト研究の推進. 第16回運動疫学研究会, 東京都, 2013. 9
4. 生内由佳, 本田貴紀, 松尾恵理, 野藤悠, 熊谷秋三: 地域在住高齢者における抑うつとその関連要因: 篠栗町研究. 第16回運動疫学研究会, 東京都, 2013. 9
5. 檜崎兼司, 松尾恵理, 本田貴紀, 野藤悠, 米本孝二, 熊谷秋三: 地域在住高齢者における臨床前認知機能マーカーとしての体力指標の可能性: 篠栗町研究. 第16回運動疫学研究会, 東京都, 2013. 9
6. 檜崎兼司, 本田貴紀, 大曲めぐみ, 陳涛, 生内由佳, 高頭静夫, 熊谷秋三: 高齢者用健康関連体力診断システムの開発. 第16回運動疫学研究会, 東京都, 2013. 9
7. 長野真弓, 足立稔, 梶ちか子, 熊谷秋三: 異なる社会環境下にある児童の体力とメンタルヘルス・欠席日数との関連性. 第68回日本体力医学会, 東京都, 2013. 9
8. 本田貴紀, 陳涛, 檜崎兼司, 松尾恵理, 野