

201311011A

厚生労働科学研究費補助金

認知症対策総合研究事業

大規模疫学調査による、
認知症の発症促進因子および抑制因子の
検索に関する研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 下方浩史

平成 26(2014)年3月

内 容

I. 総括研究報告

大規模疫学調査による、認知症の発症促進因子および抑制因子の検索に関する研究

研究代表者 名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科教授 下方浩史

II. 分担研究報告

1. 地域住民大規模コホートによる認知症の発症促進因子および抑制因子の検索
—社会心理指標と認知機能低下との関連研究および追跡調査の実施

研究分担者 名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科教授 下方浩史

2. 地域在住中高年者における認知機能障害に関する記述的統計と認知機能障害と医学的・身体的所見との関連の横断的検討

研究分担者 愛知淑徳大学健康医療科学部教授 安藤富士子

3. 60歳以上男女での食品群・栄養素等摂取量と低認知機能得点の横断的関連

研究分担者 国立長寿医療研究センターNILS-LSA 活用研究室長 大塚 礼

4. 中高年者の知能の加齢変化:12年間の縦断的検討

研究協力者 国立長寿医療研究センターNILS-LSA 活用研室研究員

西田裕紀子

5. 検証コホート研究:都市近郊地域在住高齢者における認知症発症要因に関する研究

研究分担者 国立長寿医療研究センター自立支援システム開発室長

島田裕之

6. 農山村地域在住の高齢者を対象とした認知機能の縦断的変化の検討

研究分担者 東京都健康長寿医療センター東京都老人総合研究所研究部長

吉田英世

7. 地域在住高齢者の認知症による要支援・要介護認定に関与する初年度要の解析

研究分担者 金沢医科大学高齢医学教授 森本茂人

8. 地域在宅中高齢者の認知機能・神経学的所見の長期縦断研究－離島と過疎地域の比較検討－

研究分担者 京都府立医科大学北部医療センター院長 中川正法

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷

I . 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）

総括研究報告書

大規模疫学調査による、
認知症の発症促進因子および抑制因子の検索に関する研究

研究代表者 下方 浩史

名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科教授

研究要旨 一般住民対象集団における医学、運動、栄養、社会的背景を含む 15 年間の学際的な基幹コホートと全国の検証コホートによる網羅的な解析により、認知症及び認知機能障害の発症促進因子、抑制因子について解明・検証を行うことを目的としている。基幹コホートでは昨年終了した第 7 次調査データの整備、モノグラフの HP 掲載を行った。平成 25 年 10 月より認知症をエンドポイントとした追跡研究を開始した。認知機能障害の加齢変化解析では、知能の多側面での加齢変化、性差を解析し、認知機能の加齢変化には、教育歴の影響が大きく、認知機能のリザーブが認知症の予防に有用なことなどを明らかにした。また認知機能障害の発症促進因子・抑制因子解析では、医学、心理社会、栄養、運動などの認知機能への影響を横断的に解析し、ADL を維持すること、周囲からのサポートを受けながら、余暇や趣味を楽しむことが認知機能低下予防につながる可能性を明らかにした。また、各地域でのコホート研究・予防的介入研究、地域行政データを用いた解析で認知症介護予防に直結した因子の解析を実施した。

下方浩史：名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科教授

森本茂人：金沢医科大学高齢医学教授

安藤富士子：愛知淑徳大学健康医療科学部教授

中川正法：京都府立医科大学北部医療センター院長

大塚 礼：国立長寿医療研究センター NILS・LSA 活用研究室長

島田裕之：国立長寿医療研究センター自立支援システム開発室長

吉田英世：東京都健康長寿医療センター 東京都老人総合研究所研究部長

A. 研究目的

無作為抽出された地域住民を対象とした大規模な疫学調査の 15 年間の蓄積データと今後の追跡調査データを用い、認知症及び認知機能障害の発症促進因子・抑制因子を横断的および縦断的に明らかにしていく基幹コホート研究、その結果と全国のコホートとの比較検証を行う検証コホート研究、及び予防的介入研究の対象者総計 2 万人を超える 3 つの研究を実施し、中高年期における認知症予防、認知機能の維持のための新たなストラテジーの開発を目指す。

B. 研究方法

①基幹コホート研究

対象は国立長寿医療研究センター周辺（愛知県大府市および知多郡東浦町）の地域住民からの無作為抽出者（観察開始時年齢 40～79 歳）である。調査内容資料の郵送後、参加希望者に調査内容に関する説明会を開催し、文書による同意（インフォームドコンセント）の得られた者を対象としている。専用の調査センターにて 1 日 7 名、1 年間で 1,100～1,200 人について以下の老化関連要因の検査調査を行い、2 年ごとに追跡観察を行ってきた。追跡中のドロップアウトは、同じ人数の新たな補充を行い、定常状態として約 2,400 人のコホートとした。15 年間で追跡された地域住民は総計 3,983 人、延べ 16,338 件の調査を実施している。さらに平成 25 年度からは追跡調査を予定している。対象の地域は都会と農村の両方の要素を持ち、また日本のほぼ中央

にあつて、気候も文化も日本の平均であり、この地の無作為抽出住民のデータは日本全体の平均的データと考えられる。

追跡調査の対象者は NILS・LSA のアクティブな参加者 2,584 人である。認知症及び認知機能に関する調査を中心とした追跡調査の検査項目は頭部 MRI、既往歴、生活習慣、認知機能検査、握力、歩行速度などとした。

第 1～7 次調査のデータを用いて、知能の 12 年間の加齢変化を検討した。知能の指標としては、ウェクスラー成人知能検査改訂版の簡易実施法（知識検査、類似検査、絵画完成検査、符号検査）を用い、線形混合モデルによる解析を行った。

また、認知症の発症促進因子および抑制因子に関しては、第 7 次調査（2010・2012）に参加し、MMSE（0・30 点）を施行した 60 歳以上の男女を対象として、心理社会指標、医学的・身体的所見、栄養学的要因についての横断的な解析を行った。

②検証コホート研究・予防的介入研究

都市近郊地域在住高齢者における認知症発症要因に関する研究の対象者は平成 23 年度に愛知県大府市において高齢者機能健診を受診して、認知機能と日常活動に関するアンケートに回答した 65 歳以上の高齢者 3560 名であった。軽度認知機能障害（MCI）の有無と活動との関連を多重ロジスティック回帰にて解析した。

農山村地域在住の高齢者を対象にした認知機能の縦断的变化（10 年間）の検討では、特に生活機能面からの認知機能変化に関

連する要因の探索を行った。初回調査は、2001年に秋田県上小阿仁村在住の70歳以上高齢者(804名)を対象に、認知機能検査(MMSE)および老研式活動能力指標(生活機能評価)などを595名に実施した。そして、2011年に、追跡調査を個別訪問調査にて実施し、両年ともに調査を完了した者は、267名であった。

地域行政認知症データ追跡調査では平成20年度の匿名化生活機能評価基本チェックシートデータ、健康診査データを有する地域在住高齢者1,078名のうち、平成23年度末まで4年間に113名が要支援・要介護認定を受けた。このうち主治医意見書の第一病名より25名の認知症による要支援・要介護状態を特定し、この群に対する初年度の独立有意関与因子につき4年間健常例937名を対照群として、年齢、性、有意傾向($p<0.20$)を示す付加的質問項目、既往疾患、合併症で補正したCox-Hazard回帰分析により検討した。

奄美大島K町と丹後半島北部のI町の50歳以上65歳未満の地域住民を対象に問診：Cornell Medical Index、認知機能評価：Raven's Matrices、Rey-Osterrieth complex figure test、Word Fluency Test、数唱、符号問題、MMSEおよびコンピュータを用いた認知機能テスト、神経内科専門医による神経診察、頭部単純CT検査または頭部MRIの各検査を行った。参加者はK町では総計167名であり、65歳以上を除く85名(男41名、女44名)について解析した。I町の参加者は75名であった。

C. 研究結果

①基幹コホート研究

平成9年度に開始したNILS-LSAは平成24年度、第7次調査で15年間にわたる学際的調査は終了した。平成25年度には終了した第7次調査のデータ整備を行った。調査内容及び性年齢別の平均値などはホームページに掲載し、その内容を修正・整備した。

追跡調査の準備を半年間かけて進め、平成25年10月より週3日ないし4日、1日6名で、年間1,000名の検査を実施し、平成27年度中には追跡調査対象者の検査を終了する予定である。

知能の加齢変化についての検討では、結晶性の知能は70歳頃まで維持・向上して、その後若干の低下を示す一方で、情報処理の速度は50代半ばから低下することが示された。

発症促進因子および抑制因子に関しては、まず社会心理要因として、認知症の老いについてのポジティブな評価がないこと、家族や周囲の人々からのサポートが少ないこと、友人などの数が少ないこと、社会活動への参加や家族の中での役割がないこと、生きがいを持たず、また余暇活動を行っていないことなどが認知機能低下と関連していた。一方、年収や婚姻状況、家族数、職などの基本的な生活特性との関連は弱かった。

医学的・身体的所見では脳血管障害の既往や頭部MRIの脳血管障害所見、ADLや身体活動度の低下、ニトロ製剤などの血管拡張薬や下剤の使用、視覚障害や視覚障害による社会参加への影響、難聴の存在が認知症と関連していたが、BMIや

体脂肪率、高血圧症、糖尿病、高脂血症などの生活習慣病と認知症の間には横断解析では有意な関連は認められなかった。

栄養学的要因については、緑黄色野菜、カリウム、ベータカロテン、レチノール当量、ビタミン K、ビタミン B₆、水溶性食物繊維、ヘキサデカトリエン酸の摂取量が少ないことが、認知機能低スコアに対するリスクが高く、鉄摂取量が多いことが認知機能低スコアに対するリスクと負の関連性を示すことが示された。

② 検証コホート研究・予防的介入研究

都市近郊に在住する高齢者を対象とした検討では、MCI を有する高齢者は知的な活動を実施していない者が多く存在し、特に複数の認知機能の低下を持つ者においてその傾向が高いことが明らかとなった。これらの結果から、MCI 高齢者に知的な活動を推奨する必要があると考えられた。

農山村地域在住の高齢者を対象にした認知機能の縦断的变化（10 年間）の検討では、認知機能が 10 年経過後も正常であった群に比べて、正常から低下となるリスク（オッズ比）は、女性の場合は、本や雑誌を読む（いいえ v.s. はい）が、2.04（0.92～4.53）と有意に高い傾向を示した（ $p < 0.1$ ）。高齢女性においては、認知機能維持のためには、高齢期（前期）においても、余暇活動として知的活動性（特に、本や雑誌を読むこと）が重要であると考えられた。

地域行政認知症データ追跡調査では、生活機能評価基本チェックシート 25 項目を用いた場合、将来の認知症による要支援・要介護認定に対する独立有意関与

因子は高齢、「電話番号を調べて電話をかけられない」、「半年前に比べて固い物が食べにくくなった」の各項目であった。一方、基本チェックシート 7 カテゴリーを用いた場合の独立有意関与因子は、高齢、および「うつ（ $>2/5$ ）」カテゴリーであった。これらの要因への早期からの介入が認知症による要支援・要介護認定に対する介護予防に繋がると期待された。

離島及び過疎地での調査では MMSE のみによる認知機能の判定で MMSE 23 点以下は 3 名（男 2：女 1）であった。設定した暫定的認知機能判断基準では、低下 3 名（男 2：女 1）、軽度低下 11 名（男 5：女 6）、正常 33 名（男 13：女 20）、保留 38 名（男 20：女 18）となった。85 名の頭部 CT 所見には明かな脳萎縮を認めなかった。1～3 年間隔で 2 回以上この健診を受けた 21 名中 MMSE が 4 点低下したのは 1 名（女性）のみであった。暫定基準では 1 名が軽度低下から低下に悪化し、1 名は低下から判定保留に変化していた。

D. 考察

中年から高年期にかけての知的能力の維持は高齢者の社会参画を促し、日本の高齢社会を豊かなものにするためには不可欠な要素である。進行してしまった認知症では治療を通して知的機能を復活させることはほぼ不可能である。老化に伴う認知機能障害、認知症に対しては何よりも予防が重要であり、そのためにはハイリスクの集団の早期発見方法の確立と、有効な介入方法の探索が不可欠である。日本人には血管性の認知症が諸外国に比

べて多いといわれ、その予防には要因となる生活習慣をいつまでどのくらい改善しなくてはならないか明らかにする必要がある。またアルツハイマー病はその成因がいまだ十分には解明されていないが、発症に食生活や身体活動等が影響しているとの報告もある。最近では、アルツハイマー病は生活習慣病のひとつとして捉えられる場合もあり、生活習慣改善による予防の可能性が考えられる。

基幹研究である「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）」では調査開始当初より、多数の心理学者や臨床心理士による知能、情動、パーソナリティ、自律・依存、ストレス、ライフイベントなど多彩な心理調査を行っている。きわめて多数の心理学的背景因子が詳細に検討されていると同時に、頭部 MRI や頸動脈内中膜肥厚、腹部 CT、DXA による全身スキャン、視聴覚機能などを含む数多くの医学検査、薬物服用歴や既往歴の調査、計量記録や写真撮影を併用した詳細な栄養調査、一週間のモーションカウンタ装着による運動量評価、生活習慣調査などを行っており、医学、栄養、心理、運動、身体組成のどの分野においても、その内容および規模ともに世界に誇ることのできるデータが 15 年間にわたって蓄積されている。さらに本研究期間中には頭部 MRI による脳の変化や認知機能の変化の判定を行う追跡調査も予定している。一般住民に関して認知症及び認知機能障害とその要因に関連したこれほど大量の縦断的データ蓄積は世界的にもほとんどないと思われる。

さらに、他のコホートでの発症促進因子、抑制因子との比較、予防介入等による検証を行うことが可能であり、精度の高い研究の実施が可能である。日本人の認知症・認知機能障害予防に関して総合的かつ先進的な成果が期待できる。

E. 結論

基幹コホートでは昨年終了した第 7 次調査データの整備、モノグラフの HP 掲載を行った。平成 25 年 10 月より認知症をエンドポイントとした追跡研究を開始した。認知機能障害の加齢変化解析では、知能の多側面での加齢変化、性差を解析し、認知機能の加齢変化には、教育歴の影響が大きく、認知機能のリザーブが認知症の予防に有用なことなどを明らかにした。また認知機能障害の発症促進因子・抑制因子解析では、医学、心理社会、栄養、運動などの認知機能への影響を横断的に解析し、ADL を維持すること、周囲からのサポートを受けながら、余暇や趣味を楽しむことが認知機能低下予防につながる可能性を明らかにした。また、各地域でのコホート研究・予防的介入研究、地域行政データを用いた解析で認知症介護予防に直結した因子の解析を実施した。

F. 研究発表

各分担研究報告書に記載した。

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅱ. 分担研究報告書

分担研究報告書

地域住民大規模コホートによる認知症の発症促進因子および抑制因子の検索
社会心理指標と認知機能低下との関連研究および追跡調査の実施

研究分担者 下方 浩史

名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科教授

研究要旨 無作為抽出された地域住民約 2,400 名を対象とし、平成 9 年から 15 年間にわたって継続して実施してきた「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）」を終了し、そのデータ整備を行うとともに、認知症をエンドポイントとした追跡調査を新たに開始した。社会心理な要因と認知機能低下との関連の検討では、抑鬱や対人関係、生きがい、余暇活動など、人生の生き方が認知機能と関連している可能性が示された。知機能の低下が、積極的な生き方を阻害している可能性もあるが、周囲からのサポートを受けながら、余暇や趣味を楽しむことが認知機能低下予防につながる可能性も今回の解析から示された。

A. 研究目的

「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）」は、国立長寿医療研究センターで平成 9 年から 2 年ごとに追跡されている無作為抽出地域住民約 2,400 名を対象とした、大規模コホートによる老化、老年病の疫学研究である。開始 15 年後の平成 24 年 7 月に調査は終了した。本研究では、第 1 次から第 7 次までの NILS-LSA のデータ整備と、その後の追跡調査の実施で、認知症予防のための検討を目指す。今年度は、地域在住中高年者（60 歳以上）において社会心理指標と、MMSE(Mini Mental State Examination)から評価す

る低認知機能得点との関連を横断的に明らかにした。

B. 研究方法

①NILS-LSA のデータ整備と追跡調査の実施

対象は長寿医療研究センター周辺（大府市および知多郡東浦町）の地域住民からの無作為抽出者（観察開始時年齢 40-79 歳）である。対象者は 40,50,60,70 歳代男女同数とし一日 7 名、1 年間で約 1,200 人について多数の老化関連要因の検査調査を、年間を通して行い、2 年ごとに繰り返し観察を行ってきた。追跡中のドロップアウトは、同じ人数の新たな

補充を行い、定常状態として約 2,400 人のダイナミックコホートとした。追跡調査は平成 25 年 10 月に開始した。追跡調査の対象者は NILS・LSA のアクティブな参加者 2,584 人である。認知症及び認知機能に関する調査を中心とした追跡調査の検査項目は頭部 MRI、既往歴、生活習慣、認知機能検査、握力、歩行速度などとした。

②社会心理指標と認知機能低下

認知症の要因に関しては、社会心理指標との関連を検討した。対象者は「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS・LSA)」の第 7 次調査(2010-2012)に参加し、MMSE (0-30 点)を施行した 60 歳以上の男性 640 名、女性 611 名である。社会心理指標を調査票及び心理専門スタッフによる面接により調査した。認知機能は、MMSE 得点が 23 点以下を認知機能低スコア群、24 点以上を高スコア群とした。94 項目の社会心理指標について多重ロジスティック回帰モデルを用い、認知機能低スコアに対するオッズ比を性別、年齢を調整し求め検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は「疫学研究における倫理指針」を遵守し、国立長寿医療研究センターにおける倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施している。調査に参加する際には説明会を開催し、調査の目的や検査内容、個人情報保護などについて半日をかけて十分に説明を行い、調査の対象者全員から検体の保存を含むインフォームドコンセントを得ている。また同

一の人に繰り返し検査を行っており、その都度インフォームドコンセントにて本人への確認を行っている。分析においては、参加者のデータをすべて集团的に解析し、個々のデータの提示は行わず、個人のプライバシーの保護に努めている。

C. 研究結果

①NILS・LSA のデータ整備と追跡調査の実施

平成 9 年度に開始した NILS・LSA は平成 24 年度、第 7 次調査で 15 年間にわたる学際的調査は終了した。平成 25 年度には終了した第 7 次調査のデータ整備を行った。調査内容及び性年齢別の平均値などはホームページに掲載し、その内容を修正・整備した(<http://www.ncgg.go.jp/department/ep/nilslsa.html>)。

追跡調査の準備を半年間かけて進め、平成 25 年 10 月より週 3 日ないし 4 日、1 日 6 名で、年間 1,000 名の検査を実施し、平成 27 年度中には追跡調査対象者の検査を終了する予定である。

NILS・LSA では老化・老年病との遺伝子との関連の研究を行ってきたが、今年度には保存 DNA を用いて、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) として全エクソーム解析を実施した。NILS・LSA 参加者 2,173 人について 244,770 のエクソーム多型のタイピングを終了した。

②社会心理指標と認知機能低下

認知機能低スコア群は男性 28 人 (4.4%)、女性 25 人 (4.1%) であった。女性の方が男性よりも有意な結果が得られる項目は多かったが、全体としての傾向は男女で大きな差はなかったため、男女

をまとめ性別及び年齢で調整した多重ロジスティック回帰分析を行った。抑鬱の指標である CES-D では抑鬱の有無による認知機能の差はなかったが、下位尺度である身体的症状、ポジティブ感情の低下が認知機能低下と関連していた。教育歴との関連は強く、教育年数が 12 年以下では認知機能低下のオッズ比が 2.53 (1.11-5.77)であった (表 1)。老いについてのポジティブな評価がないこと、人生における目的意識が低いこと (表 2) 家族や周囲の人々からのサポートが少ないこと、友人などの数が少ないこと (表 3)、社会活動への参加や家族の中での役割がないこと (表 4、5)、生きがいを持たず、また余暇活動を行っていないこと (表 6、7) なども認知機能低下と関連していた。一方、年収や婚姻状況、家族数、職などの基本的な生活特性との関連は弱かった (表 1)。

D. 考察

NILS-LSA は医学のみならず、運動生理学、栄養学、心理学研究を最新の機器を用いて、世界的にも最高水準の検査を広く実施することを目指したものであり、調査項目は非常に多岐にわたっており、医学、運動機能、心理、栄養の各分野で、最先端の機器を使用し、精度の高い検査を実施してきた。NILS-LSA は平成 24 年度に調査は終了したが、平成 25 年度から新たに NILS-LSA 参加者を対象とした追跡調査を開始することができ、蓄積されたデータを有効に活用するためにデータの整備を行うとともに、そのデータを用いた更なる研究の基盤整備を行

うことが出来た。

社会心理な要因の検討では、抑鬱や対人関係、生きがい、余暇活動など、人生の生き方が認知機能と関連している可能性が示された。知機能の低下が、積極的な生き方を阻害している可能性もあるが、周囲からのサポートを受けながら、余暇や趣味を楽しむことが認知機能低下予防につながる可能性も今回の解析から示された。

E. 結論

平成 9 年から 15 年間にわたって継続して実施してきた NILS-LSA を終了し、そのデータ整備を行うとともに、認知症をエンドポイントとした追跡調査を新たに開始した。社会心理な要因と認知機能低下との関連の検討では、抑鬱や対人関係、生きがい、余暇活動など、人生の生き方が認知機能と関連している可能性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Lee SC, Yuki A, Nishita Y, Tange C, Kim HY, Kozakai R, Ando F, Shimokata H: The Relationship Between Light Intensity Physical Activity and Cognitive Function in a Community-Dwelling Elderly population - 8 year longitudinal study. J Am Geriatr Soc 61(3); 452-453, 2013.

2) 安藤富士子、大塚礼、北村伊都子、甲田道子、下方浩史:「かくれメタボ」の日

本人有所見者数の推計・無作為抽出地域住民コホート NILS-LSA から. 日本未病システム学会雑誌 19(2); 1-6, 2013.

3) 丹下智香子, 西田裕紀子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史: 成人後期の主観的幸福感に対する配偶者の有無と対人関係の影響. 日本未病システム学会雑誌 19(2); 88-92, 2013.

4) 堀川千賀, 大塚礼, 加藤友紀, 河島洋, 柴田浩志, 安藤富士子, 下方浩史: トリグリセリド高値の者における血清脂肪酸の特徴 ~地域在住の中高年男女における検討~. 日本未病システム学会雑誌 19(2); 125-130, 2013.

5) Otsuka R, Kato Y, Imai T, Ando F, Shimokata H: Higher serum EPA or DHA, and lower ARA compositions with age independent of fatty acid intake in Japanese aged 40 to 79. *Lipids* 48(7); 719-727, 2013.

6) Osuga Y, Yoshida M, Ando F, Shimokata H: Prevalence of lower urinary tract symptoms in middle-aged and elderly Japanese. *Geriatr Geront Int* 13: 1010-1017, 2013.

7) Nishio N, Teranishi M, Uchida Y, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Sone M, Otake H, Kato K, Yoshida T, Tagaya M, Hibi T, Nakashima T: Polymorphisms in genes encoding aquaporins 4 and 5 and estrogen

receptor α in patients with Ménière's disease and sudden sensorineural hearing loss. *Life Sci* 92(10):541-546, 2013.

8) Huang Y, Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, Kato K, Otake H, Yoshida T, Sone M, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Nakashima T: Association between polymorphisms in genes encoding methylenetetrahydrofolate reductase and the risk of Ménière's disease. *J Neurogenetics* (in press).

9) Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Ito K, Shimokata H, Washimi Y, Endo H, Kato T: A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. *PLoS One* 8(4); e61483, 2013.

10) Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, Kato K, Otake H, Yoshida T, Suzuki H, Sone M, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Nakashima T: Polymorphisms in genes involved in the free-radical process in patients with sudden sensorineural hearing loss and Ménière's disease. *Free Radic Res* 47(6-7); 498-506, 2013.

11) Yuki A, Otsuka R, Kozakai R, Kitamura I, Okura T, Ando F, Shimokata H: Relationship between low free testosterone levels and loss of

muscle mass. *Scientific Reports* 3: 1818, 2013.

12) Nishita Y, Tange C, Tomida M, Ando F, Shimokata H: Does high educational level protect against intellectual decline in older adults? : a 10-year longitudinal study. *Jpn Psycho Res* 55: 378-389, 2013.

13) Uchida Y, Teranishi M, Nishio N, Sugiura S, Hiramatsu M, Suzuki H, Kato K, Otake H, Yoshida T, Tagaya M, Suzuki H, Sone M, Ando F, Shimokata H, Nakashima T: Endothelin-1 gene polymorphism in sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 123; E59-E65, 2013.

14) Kitamura I, Koda M, Otsuka R, Ando F, Shimokata H: Six-year longitudinal changes in body composition of middle-aged and elderly Japanese: Age and sex differences in appendicular skeletal muscle mass. *Geriatr Gerontol Int* (in press).

15) Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Shimizu Y, Yoshida H, Nishiwaki Y, Sudo A, Omori G, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, Muraki S, Oka H, Nakamura K: Prevalence of knee pain, lumbar pain and its co-existence in Japanese men and women: The Locomo (Longitudinal Cohorts of Motor System Organ) study. *J Bone*

Miner Metab (in press).

16) 今井具子、加藤友紀、大塚礼、安藤富士子、下方浩史：中高年者の食事記録データから作成した料理データベースを用いた大学生の栄養素等推定値の有効性。日本未病システム学会雑誌 19(2); 93-97, 2013.

17) 西田裕紀子、丹下智香子、富田真紀子、安藤富士子、下方浩史：高齢者における知能と抑うつとの相互関係：交差遅延効果モデルによる検討。発達心理学研究（印刷中）。

18) Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H: Utility of “loco-check,” self-checklist for “Locomotive Syndrome” as a tool for estimating the physical dysfunction of elderly people. *Health* (in press).

19) Shimokata H, Ando F, Yuki A, Otsuka R: Age-related changes in skeletal muscle mass among community-dwelling Japanese - a 12-year longitudinal study. *Geriatr Gerontol Int* 14(Suppl. 1): 85-92, 2014.

20) Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H: Effects of knee extensor muscle strength on the incidence of osteopenia and osteoporosis after 6 years. *J Bone Miner Metab* (in press).

- 21) 加藤友紀、大塚礼、今井具子、安藤富士子、下方浩史：地域在住中高年者のアミノ酸摂取量－食品アミノ酸成分表の新規構築による推定．*栄養学雑誌* 71(6); 299-310, 2013.
- 22) Yuki A, Ando F, Otsuka R, Shiomokata H: Low free testosterone is associated with loss of appendicular muscle mass in Japanese community-dwelling women. *Geriatr Gerontol Int* (in press).
- 23) Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Shimizu Y, Yoshida H, Nishiwaki Y, Sudo A, Omori G, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, Muraki S, Oka H, Nakamura K: Incidence of disability and its associated factors in Japanese men and women: The Longitudinal Cohorts of Motor System Organ (LOCOMO) study *J Bone Miner Metab* (in press).
- 24) 下方浩史、安藤富士子：検査基準値の考え方－医学における正常と異常－．*日本老年医学会雑誌* 50(2); 168-171, 2013.
- 25) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史：サルコペニア、虚弱の疫学－日本人データから．*Bone Joint Nerve* 3: 67-74, 2013.
- 26) 下方浩史、安藤富士子：健康長寿社会を築く長期縦断疫学研究．*日本未病システム学会雑誌* 19(2); 29-35, 2013.
- 27) 大塚礼、下方浩史、安藤富士子：高齢者の栄養に関する疫学研究．*Geriatric Medicine* 51(4); 365-369, 2013.
- 28) 加藤友紀、下方浩史、安藤富士子：高齢者のうつと栄養．*Geriatric Medicine* 51(4); 393-397, 2013.
- 29) 吉村典子、中村耕三、阿久根徹、藤原佐枝子、清水容子、吉田英世、大森豪、須藤啓広、西脇祐司、吉田宗人、下方浩史：LOCOMO スタディ．最新の骨粗鬆症学－骨粗鬆症の最新知見－XI．大規模臨床試験の概要・住民コホート研究の概要．*日本臨床* 71 巻増刊号 2; 642-645, 2013.
- 30) 下方浩史、安藤富士子：高齢者の基準値の考え方．検査結果をどう読むか？*JOHNS* 29(9); 1377-1380, 2013.
- 31) 安藤富士子、下方浩史：果実・果汁飲料と機能性成分(10) 中高年者の疾病予防における果物・カロテノイド摂取の役割、果実とその加工品の話、食品と容器 54(9); 530-535, 2013.
- 32) 下方浩史、安藤富士子：老化の長期縦断研究からみた高齢期の健康増進の解明．*Geriatric Medicine* 51(9); 895-899, 2013.
- 33) 鈴木隆雄、下方浩史：加齢性筋肉減少症（サルコペニア）の基礎と臨床．*Locomotive Pain Frontier* 2(2); 80-85,

2013.

34) 下方浩史:高齢者糖尿病の療養指導. 検査データの見方・説明の仕方. 糖尿病診療マスター (印刷中)

35) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史:サルコペニアの診断と評価. サルコペニアおよびロコモティブシンドロームと栄養. 臨床栄養 (印刷中).

36) 幸篤武、下方浩史:地域在住高齢者におけるサルコペニアの実態. 医学のあゆみ (印刷中)

37) 下方浩史、安藤富士子:虚弱の危険因子. *Medical Rehabilitation* (印刷中)

38) 下方浩史、安藤富士子:虚弱の危険因子. 高齢者におけるリハビリテーションの阻害因子とそれに対する一般的対応. *Geriatric Medicine* (印刷中)

39) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史:わが国におけるサルコペニアの診断と実態—日本人における診断. サルコペニア—その成因と栄養・運動(葛谷雅文、雨海照祥編)、医歯薬出版、東京、pp35-40, 2013.

40) 加藤友紀、安藤富士子、下方浩史:サルコペニアの栄養ケア BCAA. サルコペニア—その成因と栄養・運動(葛谷雅文、雨海照祥編)、医歯薬出版、東京、pp.116-121, 2013.

41) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史:罹

患の実態について教えてください. サルコペニア 24 のポイント (関根里恵、小川純人編)、フジメディカル出版、東京、pp.17-21, 2013.

42) 安藤富士子、下方浩史:サルコペニア高齢者の特徴は? サルコペニア 24 のポイント (関根里恵、小川純人編)、フジメディカル出版、東京、pp.22-26, 2013.

43) 下方浩史:高齢期における生活習慣病の予防—喫煙と飲酒. *Advances in Aging and Health Research 2013* 高齢期における生活習慣病. 長寿科学健康財団. 愛知 pp159-167, 2013.

44) 下方浩史:「養生訓」に学ぶ! 病気にならない生き方. 素朴社、東京、2013.

45) 下方浩史:病因と死因の現状と課題. 介護福祉事典(日本介護福祉学会編). ミネルヴァ書房、東京、2014 (印刷中)

46) 下方浩史:地域在住高齢者における要介護化の危険因子. *Advances in Aging and Health Research 2014* 長寿科学研究業績集「在宅の高齢者を支える—医療、介護、看取り—」. 長寿科学健康財団. 愛知 (印刷中).

47) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史:サルコペニアの有症率と危険因子. サルコペニアの運動療法—エビデンスと実践(島田裕之編)、医歯薬出版、東京 (印刷中).

48) 下方浩史：高齢者の定義および人口動態．老年学（改訂第4版）．標準理学療法学・作業療法学．専門基礎分野．大内尉義（編） 医学書院、東京（印刷中）．

49) 下方浩史：栄養疫学．ウェルネス公衆栄養学2014（前大道教子、松原知子編）、医歯薬出版、東京（印刷中）．

50) 安藤富士子、下方浩史：暑さ寒さに対応できなくなってきた．加齢症状で悩む患者さんに応える医学（葛谷雅文、伴信太郎編）．プリメド社、大阪、pp97-102、2014．

2. 学会発表

1) 大菅陽子、吉田正貴、安藤富士子、下方浩史：頸動脈超音波検査は4年後の夜間頻尿を予測できるか．第101回日本泌尿器科学会総会、札幌、2013年4月25日．

2) 大菅陽子、吉田正貴、下方浩史、安藤富士子：メタボリック症候群構成要素が下部尿路症状（LUTS）の発生に与える影響についての検討－4年間の縦断的研究－．第26回日本老年泌尿器科学会、横浜、2013年5月17日．

3) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、石黒直樹、安藤富士子、下方浩史：ロコチェックの陽性項目による意義・有用性の検討－陽性高頻度3項目の運動機能評価の比較－．第86回日本整形外科学会学術総会、広島、2013年5月24日．

4) 竹村真里枝、松井康素、原田敦、石黒直樹、安藤富士子、下方浩史：一般地域住民におけるロコモティブシンドロームの疫学的検討．第86回日本整形外科学会学術総会、広島、2013年5月24日．

5) 大塚礼、下方浩史：中高年者の多価不飽和脂肪酸摂取と知能・認知機能に関する長期縦断疫学研究．第67回日本栄養・食糧学会大会、名古屋、2013年5月26日．

6) 安藤富士子、西田裕紀子、丹下智香子、加藤友紀、大塚礼、下方浩史：知能の加齢変化における喫煙とカロテノイドの交互作用－8年間の縦断データの解析－．第55回日本老年医学会学術集会、大阪、2013年6月5日．

7) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、安藤富士子、下方浩史：高齢者運動機能評価法としてのロコモティブシンドロームチェック項目（ロコチェック）の有用性の検討．第55回日本老年医学会学術集会、大阪、2013年6月5日．

8) 大塚礼、加藤友紀、西田裕紀子、丹下智香子、安藤富士子、下方浩史：60歳以上男女での血清DHA、EPA濃度と10年後の認知機能低下との関連．第55回日本老年医学会学術集会、大阪、2013年6月5日．

9) 佐竹昭介、下方浩史、千田一嘉、近藤和泉、鳥羽研二：基本チェックリストの質問領域と健康障害発生の関連性．第55

回日本老年医学会学術集会、大阪、2013年6月5日。

10) 丹下智香子、西田裕紀子、富田真紀子、坪井さとみ、福川康之、安藤富士子、下方浩史：成人中・後期における「死」に関する思索経験の縦断的検討。第55回日本老年社会科学大会、大阪、2013年6月6日。

11) Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H: Effects of Knee Extensor Muscle Strength on the Incidence of Osteopenia and Osteoporosis after Six Years. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seol, June 27, 2013.

12) Satake S, Shimokata H, Senda K, Kondo I, Toba K: The predictive validity of the Kihon Checklist for identifying frailty in a community-dwelling older population. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seol, June 27, 2013.

13) Ando F, Nishita Y, Tange C, Otsuka R, Kato Y, Imai T, Shimokata H: The Effects of Carotenoid Intakes on Intelligence in Community-dwelling Japanese Middle-aged and Elderly. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seol, June 25, 2013.

14) Lee S, Yuki A, Kozakai R, Nishita Y, Tange C, Kim H, Ando F, Shimokata H: The Relationship between Light-Intensity Physical Activity and Cognitive Function in a Community-Dwelling Elderly Population: An 8-year longitudinal study. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seol, June 25, 2013.

15) Shimokata H, Ando F, Kuzuya M: Hidden obesity and risk of life-style related disease in the elderly Japanese. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seol, June 26, 2013.

16) 大塚礼、加藤友紀、安藤富士子、下方浩史：血清 DHA、EPA 濃度に対する性、年齢、生活習慣等の影響 ～中高年男女における検討～。第49回日本循環器病管理予防学会、金沢、2013年6月14日。

17) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、幸篤武、大塚礼、安藤富士子、下方浩史：地域在住中高齢者における膝関節変形と身体組成との関連。第5回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会、札幌、2013年6月21日。

18) Uchida Y, Sugiura S, Yasue M, Ando F, Nakashima T, Shimokata H: The association between hearing loss and polymorphisms of genes encoding