

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

総括研究報告書

介護予防プログラム開発に関する研究

研究代表者 島田 裕之

国立長寿医療研究センター生活機能賦活研究部 部長

研究要旨

本研究課題においては、効果的な認知症予防のためのスクリーニングや効果指標の開発、および非薬物によるプログラムの効果検証をランダム化比較試験にて行うことを目的とした。効果指標については、知能や記憶力検査、脳機能画像、dual-task 課題が、認知症のリスクを有する高齢者のスクリーニングやプログラムの効果検証のために有益である可能性が示された。また、認知症予防プログラムとして、楽器演奏プログラム、および社交ダンスプログラムの効果を検証し、限定的ではあるが、高齢者の認知機能の低下抑制に対してこれらのプログラムが有意であることが示唆された。今後、楽器演奏プログラムや社交ダンスプログラムのマニュアルを作成し、利用可能なツールとして広く紹介していく予定である。

分担研究者

鈴木 隆雄（国立長寿医療研究センター・研究所長）
下方 浩史（国立長寿医療研究センター・部長）
伊藤 健吾（国立長寿医療研究センター・部長）
朴 眩泰（国立長寿医療研究センター・外来研究員）
久保田進子（名古屋芸術大学・教授）

研究協力者

牧迫 飛雄馬（国立長寿医療研究センター・研究員）
土井 剛彦（国立長寿医療研究センター・研究員）
堤本 広大（国立長寿医療研究センター・研究員）
堀田 亮（国立長寿医療研究センター・研究員）
中窪 翔（国立長寿医療研究センター・研究員）
加藤 隆司（国立長寿医療研究センター・室長）

A . 研究目的

1)介護予防プログラムの効果判定(島田・鈴木)

認知症の発症リスクを低減できる可能性を持つ活動として、cognitive activity（知的活動）が注目を浴びている。知的活動とアルツハイマー病発症の関係をみた調査の結果から、知的活動の頻度が高い者はアルツハイマー病の発症リスクが低いことが明らかにされている [Wilson,RS et al. Neurology 2002]。さらに、縦断的調査の結果より、レジャー活動の中でもダンスや楽器演奏などの知的活動を行っている者の方が認知症の発症リスクが低いことが報告されている [Verghese, J et al. N Engl J Med 2003]。これらの研究は、知的活動の実施が認知機能の保持や向上に良好な

影響を及ぼすことを示唆するが、MCI 高齢者に対して知的活動の実施がどのような効果を持つかは未だ明らかになっていない。そこで、本研究では、知的活動を取り入れたプログラムが、MCI 高齢者の認知機能維持・向上効果を有するか検証することを目的とした。

2)MCI 高齢者のスクリーニング指標の開発：地域在住高齢者における長期縦断疫学研究（下方）

認知症は一般的に経過が長く、徐々に進行し、徘徊や暴力などの問題行動もあって、さらに末期には寝たきりとなり、誤嚥性肺炎や褥創などの合併症も生じて、経済的、社会的な負担がきわめて多い。現在のところ、認知症の根本的な治療方法はなく、早期からの予防が最も重要な対応方法であろう。

そのためには、認知症の前段階と考えられる MCI についてスクリーニングの指標を明らかにするとともに、危険因子を解明していく必要がある。これらの検討を長期にわたって継続されている一般住民のコホートのデータを使用して行う。今年度は、地域在住の高齢者において、認知機能の指標である MMSE (Mini Mental State Examination)を予測する知能、記憶検査を明らかにした。

3) 画像診断と効果判定 (伊藤)

生活機能賦活研究部のコホートの認知機能正常者の MRI 画像を、白質病変の重症度を使って、(1) MRI の T2 および FLAIR で高信号を示す白質病変の重症度スコアにもとづいて症例選択を行い、VBM(voxel based morphometry)画像統計用の正常対照群データベース(灰白質密度, 白質密度)を作成した。(2) 白質密度画像が、白質病変の重症度、被検者の年齢、神経心理学的スコアとどのように関係するかを検討することで白質密度画像の VBM 処理を行うことの妥当性を検討した。

4) 新規評価指標の開発 (朴)

MCI 高齢者において、認知機能低下だけでなく身体機能低下も認知症発症の危険因子の一つとされており、特に歩行能力の低下が認知症発症のリスクを上昇させると報告されている [Verghese, J et al. N Engl J Med 2002, J Neurol Neurosurg

Psychiatry 2007]。とりわけ、MCI 高齢者では dual-task 歩行能力が低下するとされ、運動と認知課題を組み合わせた dual-task 下でのパフォーマンスが、一般的な認知機能評価では捉えられない変化を評価できる可能性が考えられる [Montero-Odasso, M et al. J Am Geriatr Soc. 2012]。本研究では、地域在住の MCI 高齢者を対象に、dual-task 歩行能力が認知機能、特に遂行機能と関連しているのかどうかを横断的に検証した。さらに認知機能の維持改善を目的として、多重課題下での遂行課題要素を多く取り入れた楽器演奏による介入によって、dual-task 歩行速度が変化するのかを検証することで、MCI 高齢者の新たな機能評価としての可能性を検討した。

5) 学習プログラムの探索 (久保田)

本分担研究の目的は、トレーニング後にも趣味として継続できる音楽を介した学習プログラムに関する先行研究を概観し、MCI 高齢者に有効であると考えられるプログラムについて考察することを目的とした。

B. 研究方法

1) 介護予防プログラムの効果判定(島田・鈴木)

対象者は、2013年7月2日から10月31日までに“National Center for Geriatrics and Gerontology–Study of Geriatric Syndromes; NCGG-SGS”

に参加した 4,023 名を研究母集団とした。この中から、神経疾患を有する者やペースメーカーを使用している者を除き、562 名の MCI 高齢者を対象にリクルートを行った。すべての検査を受け、同意が得られた 286 名の中で、201 名が介入研究の対象となった。対象者は、楽器演奏プログラム群 67 名、社交ダンスプログラム群 67 名、および対照群 67 名にランダム割り付けられた。

介入前評価（事前評価）と介入開始から約 10 か月経過した時点での評価（事後評価）を行った。認知機能評価は全般的な認知機能評価として Mini Mental State Examination (MMSE) を実施した。また、National Center for Geriatrics and Gerontology-Functional Assessment Tool (NCGG-FAT) を利用して、物語の記憶（即時再生、遅延再生、遅延再認）、単語の記憶（即時再認、遅延再生、遅延再認）、Trail Making Test-part A (TMT-A)、Trail Making Test-part B (TMT-B)、Symbol Digit Substitution Task (SDST)、図形認識を実施した。脳画像解析は、3T 磁気共鳴画像 (MRI) 装置を使用し、Voxel based specific regional analysis system for Alzheimer's disease (VSRAD) を用いて実施した。

楽器演奏プログラム群の介入は、週 1 回（1 回 60 分間）の教室を計 40 回実施した。介入期間は、10 か月間とした。1 クラスを約 15 から 20 名の対象者として、音楽の専門家の指導の下、

介入を実施した。介入の内容は、打楽器である和太鼓ならびにコンガを用いてリズムに合わせた運動や曲の演奏を行った。

社交ダンスプログラム群の介入は、週 1 回（1 回 60 分間）の教室を計 40 回実施した。介入期間は、楽器演奏プログラム同様に 10 か月間とした。1 クラスを約 10 から 15 名の対象者として、社交ダンスのインストラクターの指導の下、介入を実施した。介入内容は、社交ダンスのステップ方法や型を取り入れた本研究事業のために新たに開発した社交ダンスプログラムを実施した。

対照群には、認知症に関係するテーマ以外の健康講座（60 分間）を介入期間中の 10 か月間で 3 回実施した。

対象者の参加、同意、割り付けにおいて国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会に承認された内容の通り実施し、倫理的配慮を十分に行った。

2) MCI 高齢者のスクリーニング指標の開発：地域在住高齢者における長期縦断疫学研究（下方）

本研究の対象者は、「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)」第 4 次調査に参加した 60 歳以上の地域在住高齢者 1,197 人（男性 592 人、女性 605 人）、平均年齢 ± 標準偏差 男性 70.2 ± 6.6 歳、女性で 70.7 ± 6.5 歳である。これらの参加者は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で

ある。

今回の検討に用いた測定項目は、日本語版の MMSE、日本語版 WAIS-R 簡易実施法 (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised Short Forms: WAIS-R-SF) とし、第 4 次調査の検査データを用いて、MMSE 得点の 27/28 カットオフ値による 2 群間での、各検査項目の得点の差を t 検定にて検定した。また、ROC 曲線にて MMSE 得点の 27/28 カットオフ値による 2 群を判別する各検査項目の得点のカットオフ値、感度、特異度、AUC を求めた。

本研究は「疫学研究における倫理指針」を遵守して行った。地域住民無作為抽出コホート (NILS-LSA) に関しては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た。

3) 画像診断と効果判定 (伊藤)

地域調査回答者 16276 名から、ランダムに抽出した 500 名の高齢者にダイレクトメールによる MR 検査受診の勧誘を実施した。MRI 検査を実施した 218 例の画像から、PD、脳血管疾患、認知症、うつ病の既往・現病歴を有する者、BADL 障害、要支援・要介護認定、ペースメーカーを使用、全般的認知機能低下 (MMSE が 28 点未満)、主観的な記憶低下の訴え、客観的な認知機能低下、抑うつが顕著、虚弱、不鮮明画像 (アーチファクト、欠損、セグメンテーション不良など) を除外した。

これにより残った 87 例 (の画像を対象として、Shinohara Y らの方法 [Shinohara Y et al. Cerebrovasc Dis 2007] にもとづいて白質病変のスコアを、Periventricular hyperintensity (PVH)、Deep and Subcortical White Matter Hyperintensity (DSWMH) それぞれにつけた。白質病変の程度にもとづき (Group 1, PVH 0,I,II かつ DSWMH 0,1,2) と重症群 (Group 2, PVH III,IV かつ DSWMH 3,4) を選出した。灰白質密度および白質密度の画像は、VSRAD を用いて得た。本研究は倫理委員会の承認の下、インフォームドコンセントを得て実施した。

4) 新規評価指標の開発 (朴)

対象は「脳とからだの健康チェック 2013」に参加した 70 歳以上の地域在住高齢者のうち、多面的認知機能評価の結果から Peterson の基準に則り MCI に該当し、一般特性、歩行計測ならびに頭部 MRI 撮像を行い、すべてのデータが得られた者とした。本研究における解析では、認知機能低下の抑制を目的とした介入効果検証のためのランダム化比較試験に参加した 201 名のうち、楽器演奏群もしくは健康講座 (対照) 群に割り付けられ、10 か月後の事後評価を完遂した 104 名 (楽器演奏群 52 名、対照群 55 名) を解析の対象とした。

歩行計測路は 11m (加速路、減速路各

3m)とし、歩行路の中央5mの歩行所要時間をストップウォッチで計測し、歩行速度を測定した。歩行条件は、通常歩行と、dual-task歩行として歩きながら100から1ずつ逆唱を行う条件(B1)100から3ずつ逆唱を行う条件(B3)の計3条件にて各々1試行とした。さらに、dual task能力の低下を表す指標として、以下の計算式より変化量を算出した。

$$B1 = B1 \text{歩行速度} - \text{通常歩行速度}$$

$$B3 = B3 \text{歩行速度} - \text{通常歩行速度}$$

この値が低いことは、dual-task歩行能力が低下していることを示す。

認知機能評価は、認知機能検査ツール National Center for Geriatrics and Gerontology Functional Assessment Tool (NCGG-FAT)を用いて、ベースライン評価と、約1年後に事後評価として実施した。注意機能はTrail Making Test-partA (TMT-A)、遂行機能はTrail Making Test-partB (TMT-B)およびsymbol digit substitution task (SDST)を実施した。また、ベースライン調査と事後調査における各指標の変化量を算出した。

dual-task歩行速度低下と認知機能の関連性を検討するためにベースライン評価時の B1、B3と各認知機能評価項目とのPearsonの相関係数を検討した。また、楽器演奏介入による効果を検討するため、楽器演奏群、健康講座群それぞれにおいて B1、B3に対してpaired t-testを実施した。本研究は、国立長寿医療研究センター倫理・利益相反審査の承認を得て実施した。

5) 学習プログラムの探索(久保田)
音楽を介した学習プログラムについて、先行研究やその他の知見を文献考察し、介入プログラムの開発に必要な要素を探索した。

C. 研究結果

1) 介護予防プログラムの効果判定(島田・鈴木)

本研究事業対象者の対象者属性としては、対照群(平均 76.1 歳、男性 53.7%)、楽器演奏プログラム群(平均 76.2 歳、男性 41.8%)、社交ダンスプログラム群(75.7 歳、男性 49.3%)であった。

各認知機能検査の事後検査から事前検査の値を減じた差分を目的変数とした共分散分析にて、全般的認知機能の指標である MMSE (F = 4.441, P = 0.013)および物語の記憶:遅延再生(F = 3.485, P = 0.033)において、それぞれ群要因が有意に関連していることが認められた。それ以外の認知機能については、群要因との間に関連は認められなかった。

MMSE および物語の記憶:遅延再生について、simple planned contrastsを用いて事後検定を実施した。その結果、MMSE に関しては、対照群と比較して楽器演奏プログラム群で有意な向上が認められた(p = 0.045)。また、物語記憶の遅延再生に関しては、対照群と比較して社交ダンスプログラム群で有意に向上した(p = 0.024)。

脳容量については、健康講座群においてのみ関心領域の萎縮度に有意な変化がみとめられ、萎縮が進行していることが明らかとなった ($p < 0.01$)。また、全脳萎縮領域の割合については健康講座群と楽器演奏群で有意な変化 ($p < 0.01$) がみられ、脳全体の中で萎縮している領域が大きくなっていたが、ダンス群では脳全体の萎縮に変化はみられなかった ($p > 0.05$)。

2) MCI 高齢者のスクリーニング指標の開発：地域在住高齢者における長期縦断疫学研究 (下方)

年齢、MMSE 得点、論理的記憶 得点に性差は認められなかったが、その他の項目については男性の方が有意に得点が高かった。MMSE の 27 点以下の者の割合には、性差はなかった。

MMSE 得点 27/28 の 2 群間での知能・記憶検査得点の差の検定では、すべての項目で MMSE が 28 点以上の群で、27 点以下の群よりも得点が高かった。

MMSE 得点との相関係数は、絵画完成得点で 0.366 と最も小さく、推定 IQ で 0.514 と最も大きかった。

また、各検査項目の得点による MMSE 得点 27/28 の 2 群への ROC 曲線から求めた AUC はすべての項目で有意な値であった。AUC が最も大きかったのは推定 IQ であった。推定 IQ は感度が 0.782 と高かったが、特異度が最も高かったのは数唱の 0.683 であった。

3) 画像診断と効果判定 (伊藤)

Group1 と Group2 の間には、PVH スコア、DSWMH スコアにおいて有意な差が認められた ($p < 0.001$) しかし、年齢、教育年数、MMSE スコア、論理記憶スコア (即時および遅延再生) に統計学的に有意な差は認められなかった。

Group2 では、Group1 と比較して傍側脳室の深部白質領域に白質密度の有意な低下が認められた。

Group1 + Group2 では、年齢、DSWMH スコアと深部あるいは皮質下白質密度との間に負の関係が認められた。灰白質密度に関しては、明らかな傾向が認められなかった。

4) 新規評価指標の開発 (朴)

ベースライン時の B1 は、TMT-A の達成時間と SDST において有意な相関関係を認めた (TMT-A: $r = -0.269$, SDST: $r = 0.248$)。一方で、B3 は TMT-A の達成時間のみ有意な相関関係を認めた ($r = -0.196$)。

Paired *t*-test を用いて経時的な変化を調べた結果、対照群においては、B1、B3 とともに有意な差はみられなかった (B1: $p = 0.534$, B3: $p = 0.213$)。一方、楽器演奏介入群においては、B1 に対して有意な介入効果がみられなかったが、B3 において有意に低値を示し、dual-task 能力の改善が確認された ($p = 0.032$)。

5) 学習プログラムの探索(久保田)
認知リハビリテーションの一つとして使用できるリズム活動に特化したプログラムが有益であるとする知見が散見された。その内容は、リズムは脳内において注意力を訓練するトレーナーであるため、クライアントの持続的注意(集中力)を発達させるために、持続するリズムパターンを使用したものである。また2つ以上の刺激間で集中するものを切り替えるという交互的注意を促す内容が重要であると考えられた。

D. 考察

1) 介護予防プログラムの効果判定(島田・鈴木)

本研究の結果より、MCI 高齢者に対する知的活動を利用した10か月間のプログラム実施による認知機能保持効果が確認された。楽器演奏プログラム群では、全般的認知機能の保持効果がみられ、社交ダンスプログラム群では、一部の記憶機能で保持効果が認められた。しかし、他の認知機能に対しては有意な効果はみられなかった。

MCI 高齢者を対象に実施した知的活動(楽器演奏や社交ダンス)を取り入れた介入においては検証事例がなく、本研究事業の先駆的な検証によって、その介入効果が初めて示唆されたと考えられる。楽器演奏プログラムについては、MCI 高齢者の全般的認知機能の低下抑制に効果が期待できることが示

唆された。今回の楽器演奏プログラムは、前年度に実施した予備的検証と同様にリズムや曲を覚えるという課題に取り組みつつ、予備的検証時には効果が十分には示すことのできなかった遂行機能を向上させるために抑制課題や規則性を保つ課題など遂行機能に焦点を当てた課題も数多く取り入れていた。つまり、多領域の認知機能に対して、機能維持・向上をするようにアプローチした。その結果、認知機能の複数の領域を包括的に捉える MMSE の値に保持効果がみられたのかもしれない。

一方、社交ダンスプログラムの実施により、MCI 高齢者の認知機能の中でも記憶に低下抑制効果が認められた。社交ダンスは、知的活動の中でも身体活動の要素が多い活動である。本研究における社交ダンスプログラムでは、有酸素運動の要素にも着目してプログラム作成がなされており、本研究課題で初年度に検証した運動プログラムと同様に記憶が改善されたと考えられる。

運動と脳容量との関係については、有酸素運動の実施により記憶の改善と海馬の肥大が生じたとする報告がある[Erickson K I et al. Proc Natl Acad Sci 2011]。本研究における社交ダンスプログラムでは、有酸素運動の要素にも着目してプログラム作成がなされており、それらの効果により脳萎縮の予防効果が認められた可能性がある。

2) MCI 高齢者のスクリーニング指標の開発：地域在住高齢者における長期

縦断疫学研究（下方）

MMSE 得点のカットオフ値 27/28 を予測する知能検査、論理的記憶検査、数唱の検査値のカットオフ値を検討した。ROC 曲線による MMSE 得点が 27 点以下となるかどうかの判定では、AUC はすべての項目で有意であったが、推定 IQ が最も感度が高かった。また特異度は数唱が最も高かった。知能や記憶力検査は認知機能障害の評価に有用であったが、このうち比較的簡単に実施可能な数唱が MMSE 得点の予測に有用であると思われた。

3) 画像診断と効果判定（伊藤）

3D-T1 から得られた白質密度画像は、T2 や FLAIR で高信号を示す白質変化が反映されており、画像統計による評価の対象となり得る。Group 1 と比較して Group 2 で深部白質の白質密度の低下が検出されたことは、白質密度画像が白質変化を反映させる感度を有していることを示している。また同様の領域で年齢との関係性が認められたことは、白質変化を介した年齢と白質密度が関連していることが推測される。

白質変化が軽度のものだけで作られた正常者データベースは、様々な解析の対照群として有用であることが期待される。

4) 新規評価指標の開発（朴）

先行研究において、dual-task 下での歩行能力の低下は、注意機能や遂行機能の低下と関連していることが報告されており、本研究で用いた、dual-task 条件下と通常条件での歩行速度の変化量は MCI 高齢者における遂行機能および注意機能と関連する指標であることを示唆した。

対照群では、10 か月間の経時的変化はみられなかったが、楽器演奏による介入により dual-task 歩行速度に改善がみられた。本研究における楽器演奏介入は、認知機能の維持改善を目的としており、特に、打楽器演奏と数唱を同時に行うなど、多重課題下での遂行課題要素を多く取り入れたプログラムで実施した。その結果、dual-task 条件下でのパフォーマンスが向上したため、楽器演奏介入による介入効果として、通常実施される認知機能評価では捉えられない変化を評価することができる指標である可能性が示唆された。

5) 学習プログラムの探索（久保田）

Markowitsch(2000)は、記憶と情緒的機能は脳内で密接に関連しており、記憶リハビリテーションを有効なものとするためには、情緒的要素をも治療的介入の対象とする必要があると述べている。音楽を介したプログラムは、認知的課題であるとともに情緒的要素を含んだ構成が可能であり、認知症予防のためのプログラムのひとつとして有益であると考えられた。

E . 結論

本研究課題は、効果的な認知症予防を達成するための要素を検討することにある。知能や記憶力検査、脳機能画像、dual-task 課題は、認知症のリスクを有する高齢者のスクリーニングやプログラムの効果検証のために有益である可能性が示された。また、認知症予防プログラムとして、楽器演奏プログラム、および社交ダンスプログラムの実施は、限定的ではあるが、高齢者の認知機能の低下抑制に対して有意であることが示唆された。今後、楽器演奏プログラムや社交ダンスプログラムのマニュアルを作成し、利用可能なツールとして広く紹介していく予定である。

F . 健康危険情報

特になし。

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Makizako H, Liu-Ambrose T, Shimada H, Doi T, Park H, Tsutsumimoto K, Uemura K, Suzuki T. Moderate-intensity physical activity, hippocampal volume, and memory in older adults with mild cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2015. 70(4):480-6

Aug 21. [Epub ahead of print].

- 2) Ihira H, Furuna T, Mizumoto A, Makino K, Saitoh S, Ohnishi H, Shimada H, Makizako H. Subjective physical and cognitive age among community-dwelling older people aged 75 years and older: differences with chronological age and its associated factors. *Aging Ment Health*, 2014 Oct 13:1-6. [Epub ahead of print]
- 3) Doi T, Shimada H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Uemura K, Suzuki T. Apolipoprotein E genotype and physical function among older people with mild cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int*, in press. 2014 Apr 15. [Epub ahead of print]
- 4) Doi T, Shimada H, Park H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Uemura K, Nakakubo S, Hotta R, Suzuki T. Cognitive function and falling among older adults with mild cognitive impairment and slow gait. *Geriatr Gerontol Int*, 2014 Nov 3. [Epub ahead of print]
- 5) Lee S, Shimada H, Park H, Makizako H, Lee S, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Suzuki T. The

- Association Between Kidney Function and Cognitive Decline in Community-Dwelling, Elderly Japanese People. *J Am Med Direct*, 2015 Feb 7. [Epub ahead of print]
- 6) Makizako H, Shimada H, Doi T, Tsutsumimoto K, Lee S, Suzuki T. Onset of disability by mild cognitive impairment subtype among community-dwelling older adults in Japan. *J Am Geriatr Soc*, in press.
 - 7) Shimada H, Tsutsumimoto K, Lee S, Doi T, Makizako H, Lee S, Harada K, Hotta R, Bae S, Nakakubo S, Uemura K, Park H, Suzuki T. Driving Continuity in Cognitively Impaired Older Drivers. *Geriatr Gerontol Int*, in press
 - 8) Shimada H, Makizako H, Doi T, Tsutsumimoto K, Suzuki T. Incidence of disability in frail older persons with or without slow walking speed. *J Am Med Direct*, in press
 - 9) Harada K, Lee S, Park H, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Suzuki T. Going outdoors and cognitive function among community-dwelling older adults: Moderating role of physical function. *Geriatr Gerontol Int*, 2015 Jan 17. [Epub ahead of print]
 - 10) Hotta R, Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Anan Y, Tsutsumimoto K, Uemura K, Park H, Suzuki T. Cigarette smoking and cognitive health in elderly Japanese. *Am J Health Behav*, 39(3): 294-300, 2015.
 - 11) Makizako H, Shimada H, Doi T, Yoshida D, Anan Y, Tsutsumimoto K, Uemura K, Liu-Ambrose T, Park H, Lee S, Suzuki T. Physical frailty predicts incident depressive symptoms in elderly people: prospective findings from the OSHPE. *J Am Med Direct*, 16(3): 194-199, 2015.
 - 12) Makizako H, Shimada H, Doi T, Tsutsumimoto K, Lee S, Hotta R, Nakakubo S, Harada K, Lee S, Bae S, Harada K, Suzuki T. Cognitive Functioning and Walking Speed in Older Adults as Predictors of Limitations in Self-Reported Instrumental Activity of Daily Living: Prospective Findings from the Obu Study of Health Promotion for the Elderly. *Int J Environ*

- Res Public Health, 12(3): 3002-3013, 2015.
- 13) Doi T, Makizako H, Shimada H, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Park H, Suzuki T. Objectively measured physical activity, brain atrophy, and white matter lesions in older adults with mild cognitive impairment. *Exp Gerontol*, 62: 1-6, 2015.
- 14) Kim H, Suzuki T, Kim M, Kojima N, Yoshida Y, Hirano H, Saito K, Iwasa H, Shimada H, Hosoi E, Yoshida H. Incidence and Predictors of Sarcopenia Onset in Community-Dwelling Elderly Japanese Women: 4-Year Follow-Up Study. *J Am Med Dir Assoc*, 16(1): 85.e1-85.e8, 2015.
- 15) Doi T, Shimada H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Suzuki T. Association of insulin-like growth factor-1 with mild cognitive impairment and slow gait speed. *Neurobiol Aging*, 36: 942-947, 2015.
- 16) Tsutsumimoto K, Doi T, Shimada H, Makizako H, Uemura K, Ando H, Suzuki T. Self-reported Exhaustion is Associated with Small Life Space in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *J Phys Ther Sci*, 26(12): 1979-83, 2014.
- 17) Uemura K, Shimada H, Doi T, Makizako H, Park H, Suzuki T. Depressive symptoms in older adults are associated with decreased cerebral oxygenation of the prefrontal cortex during a trail-making test. *Arch Gerontol Geriatr*, 59(2): 422-428, 2014.
- 18) Yoshida D, Shimada H, Park H, Anan Y, Ito T, Harada A, Suzuki T. Development of an equation for estimating appendicular skeletal muscle mass in Japanese older adults using bioelectrical impedance analysis. *Geriatr Gerontol Int*, 14: 851-857, 2014.
- 19) Makizako H, Shimada H, Doi T, Park H, Tsutsumimoto K, Uemura K, Lee S, Yoshida D, Anan Y, Ito T, Suzuki T. Moderate-Intensity Physical Activity, Cognition and APOE Genotype in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *Ann Gerontol Geriatric Res*, 1(1): 1002, 2014.

- 20) Shimada H, Park H, Makizako H, Doi T, Lee S, Suzuki T. Depressive symptoms and cognitive performance in older adults. *J Psychiatr Res*, 57: 149-156, 2014.
- 21) Kojima N, Kim H, Saito K, Yoshida H, Yoshida Y, Hirano H, Obuchi S, Shimada H, Suzuki T. Association of knee-extension strength with instrumental activities of daily living in community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int*, 14(3): 674-680, 2014.
- 22) Uemura K, Shimada H, Makizako H, Doi T, Tsutsumimoto K, Yoshida D, Anan Y, Ito T, Lee S, Park H, Suzuki T. Effects of mild and global cognitive impairment on the prevalence of fear of falling in community-dwelling older adults. *Maturitas*. 78(1): 62-66, 2014.
- 23) Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Lee S, Park H, Suzuki T. A large, cross-sectional observational study of serum BDNF, cognitive function, and mild cognitive impairment in the elderly. *Front Aging Neurosci*, 6(69): 1-9, 2014.
- 24) Doi T, Shimada H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Uemura K, Anan Y, Suzuki T. Cognitive function and gait speed under normal and dual-task walking among older adults with mild cognitive impairment. *BMC Neurol*, 14(1): 67, 2014.
- 25) Shimizu Y, Kim H, Yoshida H, Shimada H, Suzuki T. Serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of falls in Japanese community-dwelling elderly women: a 1-year follow-up study. *Osteoporos Int*. 2015 Apr 25. [Epub ahead of print]
- 26) 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* 25(1); 76-86, 2014 .
- 27) Otsuka R, Tange C, Nishita Y, Kato Y, Imai T, Ando F, Shimokata H: Serum docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid and risk of cognitive decline over 10 years among elderly Japanese. *Eur J Clin Nutr* 68: 503-509, 2014.

- 28) 大塚礼、加藤友紀、西田裕紀子、丹下智香子、今井具子、安藤富士子、下方浩史：地域在住高齢者における短鎖および中鎖脂肪酸摂取が8年間の認知機能得点低下に及ぼす影響．日本栄養・食糧学会誌（印刷中）
- 29) 安藤富士子、西田裕紀子、下方浩史：喫煙が知能・認知機能に及ぼす影響と抗酸化食品の可能性．*Geriatric Medicine* 52(7); 793-796, 2014．
- 30) 杉浦彩子、内田育恵、中島務、下方浩史：難聴と認知症．*Geriatric Medicine* 52(7); 781-784, 2014．
- 31) 下方浩史、安藤富士子、大塚礼：国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断研究（NILS-LSA）．医学のあゆみ（印刷中）．
- 32) 原田敦、松井康素、下方浩史：認知症高齢者と骨粗鬆症との関連は．認知症高齢者の転倒予防とリスクマネジメント(第2版)．武藤芳照、鈴木みずえ（編集）．日本医事新報社、東京 pp62-65, 2014.
- 33) 下方浩史：老年症候群．介護支援専門員基本テキスト（7訂）一般財団法人長寿社会開発センター編．中央法規、東京（印刷中）
- 34) 下方浩史：バイタルサインと検査．介護支援専門員基本テキスト（7訂）一般財団法人長寿社会開発センター編．中央法規、東京（印刷中）
- 35) Ishii K, Ito K, Nakanishi A, Kitamura S, Terashima A. Computer-assisted system for diagnosing degenerative dementia using cerebral blood flow SPECT and 3D-SSP: a multicenter study. *Jpn J Radiol.* 2014; 32(7):383-90. Epub 2014 May 17
- 36) 加藤隆司，伊藤健吾．認知症診断におけるアミロイドPET，日本医師会雑誌 2014:143, 354-355.
- 37) Kaneko N, Nakamura A, Washimi Y, Kato T, Sakurai T, Arahata Y, Bundo M, Takeda A, Niida S, Ito K, Toba K, Tanaka K, and Yanagisawa K. Novel plasma biomarker surrogating cerebral amyloid deposition. *Proc Jpn Acad Ser B.* 2014; 90(9): 353-64.
- 38) Ito K, Fukuyama H, Senda M, Ishii K, Maeda K, Yamamoto Y, Ouchi Y, Ishii K, Okumura A, Fujiwara K, Kato T, Arahata Y,

Washimi Y, Mitsuyama Y, Meguro K, Ikeda M, SEAD-J Study Group. Prediction of outcomes in MCI by using 18F-FDG-PET: A multicenter study. J Alzheimers Dis. 2015 Jan 7. [Epub ahead of print]

39) Hatano K, Sekimata K, Yamada T, Abe J, Ito K, Ogawa M, Magata Y, Toyohara J, Ishiwata K, Biggio G, Serra M, Laquintana V, Denora N, Latrofa A, Trapani G, Liso G, Suzuki H, Sawada M, Nomura M, Toyama H. Radiosynthesis and in vivo evaluation of two imidazopyridineacetamides, [11C]CB184 and [11C]CB190, as a PET tracer for 18 kDa translocator protein: direct comparison with [11C](R)-PK11195. Ann Nucl Med. 2015 Jan 24. [Epub ahead of print]

40) Onishi H, Hatazawa J, Nakagawara J, Ito K, Ha-Kawa SK, Masuda Y, Sugibayashi K, Takahashi M, Kikuchi K, Katsuta N. Impact of injected dose and acquisition time on a normal

database by use of 3D-SSP in SPECT images: quantitative simulation studies. Radiol Phys Technol. 2015 Mar 11. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1) Shimada H, Makizako H, Doi T, Park H, Tsutsumimoto K, Suzuki T. Effects of Multicomponent Exercise in the Older Adults with Mild Cognitive Impairment. 2014 Alzheimer's Association International Conference, Copenhagen, Denmark, July 14, 2014.

2) Doi T, Shimada H, Park H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Uemura K, Hotta R, Nakakubo S, Suzuki T. Slow gait, mild cognitive impairment and fall: obu study of health promotion for the elderly. 2014 ISPGR World Congress, Vancouver, BC, Canada, June 30, 2014.

3) 土井剛彦, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 朴眩泰, 堤本広大, 鈴木隆雄. 健忘型軽度認知障害高齢者に対する複合的運動プログラムの効果検証. 第4回日本認知症予防学会学術集会, 東京, 2014年9月26日.

4) 牧迫飛雄馬, Teresa LiuAmbrose,

島田裕之，土井剛彦，朴眩泰，堤本広大，上村一貴，鈴木隆雄．軽度認知障害を有する高齢者における身体活動，海馬容量，記憶の相互関連性．第49回日本理学療法学会大会，横浜，2014年5月30日．

5) 李相侖，島田裕之，朴眩泰，牧迫飛雄馬，阿南祐也，土井剛彦，吉田大輔，林悠太，波戸真之介，堤本広大，上村一貴，鈴木隆雄．要支援，要介護認定者を対象とした新しいIADLスケール開発の検討．第49回日本理学療法学会大会，横浜，2014年5月30日．

6) 堀田亮，土井剛彦，島田裕之，牧迫飛雄馬，吉田大輔，上村一貴，堤本広大，阿南祐也，李相侖，朴眩泰，中窪翔，鈴木隆雄．地域在住高齢者における生活習慣と認知機能の関係．第49回日本理学療法学会大会，横浜，2014年5月30日．

7) 林悠太，波戸真之介，小林修，今田樹志，秋野徹，鈴川芽久美，島田裕之．要支援高齢者の重度化に関連する運動機能について 大規模集団での横断研究．第49回日本理学療法学会大会，横浜，2014年5月30日．

8) 李成喆，島田裕之，朴眩泰，李相侖，吉田大輔，土井剛彦，上村一貴，堤本広大，阿南祐也，伊藤忠，

原田和弘，堀田亮，裴成琉，牧迫飛雄馬，鈴木隆雄．地域在住の高齢者を対象としたクリアチニンとうつ症状および認知機能との関連．第49回日本理学療法学会大会，横浜，2014年5月30日．

9) 土井剛彦，島田裕之，牧迫飛雄馬，朴眩泰，吉田大輔，堤本広大，上村一貴，阿南祐也，鈴木隆雄．軽度認知機能障害と運動機能低下は相互作用により転倒との関連性が強くなるのか？ 歩行解析と認知機能評価による検討．第49回日本理学療法学会大会，横浜，2014年5月30日．

10) 原田和弘，島田裕之，朴眩泰，牧迫飛雄馬，土井剛彦，李相侖，吉田大輔，堤本広大，阿南祐也，李成喆，堀田亮，裴成琉，中窪翔，上村一貴，伊藤忠，鈴木隆雄．地域在住高齢者における外出頻度と認知機能との関係 運動器機能による差異．第49回日本理学療法学会大会，横浜，2014年5月30日．

11) 小林修，林悠太，鈴川芽久美，波戸真之介，今田樹志，秋野徹，島田裕之．要支援・要介護高齢者における世帯構造と生活機能との関連．第49回日本理学療法学会大会，横浜，2014年5月30日．

12) 朴眩泰，島田裕之，牧迫飛雄馬，

- 吉田大輔，李相侖，土井剛彦，阿南祐也，堤本広大，原田和弘，李成喆，堀田亮，裴成琉，上村一貴，中窪翔，伊藤忠，鈴木隆雄．虚弱高齢者の日常身体活動および行動特性と骨健康との関連性．第49回日本理学療法学会，横浜，2014年5月30日．
- 13) 吉田大輔，島田裕之，朴眩泰，阿南祐也，伊藤忠，鈴木隆雄．地域高齢者における血清 IGF1 と全身筋量との関連．第49回日本理学療法学会，横浜，2014年5月30日．
- 14) 上村一貴，東口大樹，高橋秀平，島田裕之，内山靖．軽度認知障害高齢者では注意負荷を伴うステップ反応動作において予測的姿勢調節の時間および潜在的エラーが増加する．第49回日本理学療法学会，横浜，2014年5月30日．
- 15) 中窪翔，土井剛彦，島田裕之，牧迫飛雄馬，吉田大輔，上村一貴，堤本広大，阿南祐也，李相侖，朴眩泰，小野玲，鈴木隆雄．地域在住高齢者における睡眠関連因子と歩行指標との関係．第49回日本理学療法学会，横浜，2014年5月31日．
- 16) 井平光，古名丈人，水本淳，牧野圭太郎，島田裕之，牧迫飛雄馬，75歳以上の地域在住高齢者における主観的な体力年齢と認知年齢に関連する要因．第49回日本理学療法学会，横浜，2014年5月31日．
- 17) 波戸真之介，鈴川芽久美，林悠太，今田樹志，小林修，秋野徹，島田裕之．要支援から要介護状態への移行に影響を及ぼす運動機能の検討 1218名における2年間の追跡調査．第49回日本理学療法学会，横浜，2014年5月31日．
- 18) 伊藤忠，島田裕之，吉田大輔，朴眩泰，阿南祐也，牧迫飛雄馬，久保晃，鈴木隆雄．高齢者における歩行効率と生活空間との関連．第49回日本理学療法学会，横浜，2014年5月31日．
- 19) 堤本広大，土井剛彦，島田裕之，牧迫飛雄馬，吉田大輔，阿南祐也，上村一貴，堀田亮，中窪翔，朴眩泰，鈴木隆雄．自覚的疲労感と機能低下との関係 高齢期における年代別にみた特徴．第49回日本理学療法学会，横浜，2014年5月31日．
- 20) 島田裕之，朴眩泰，牧迫飛雄馬，土井剛彦，李相侖，吉田大輔，堤本広大，阿南祐也，李成喆，堀田亮，原田和弘，裴成琉，中窪翔，上村一貴，伊藤忠，鈴木隆雄．高齢

- 者におけるうつ症状と認知機能 BDNF と脳萎縮との関係. 第 49 回日本理学療法学会, 横浜, 2014 年 6 月 1 日.
- 21) 今田樹志, 鈴川芽久美, 波戸真之介, 林悠太, 小林修, 秋野徹, 島田裕之. 公共交通機関を利用して外出できる要支援及び軽度要介護高齢者の心身機能の特徴. 第 49 回日本理学療法学会, 横浜, 2014 年 6 月 1 日.
- 22) 裴成琉, 島田裕之, 朴眩泰, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 李相侖, 吉田大輔, 堤本広大, 阿南祐也, 李成喆, 堀田亮, 原田和弘, 中窪翔, 上村一貴, 伊藤忠, 鈴木隆雄. 日本の高齢者におけるメタボリックシンドロームと認知機能との関係. 第 49 回日本理学療法学会, 横浜, 2014 年 6 月 1 日.
- 23) 安藤富士子, 西田裕紀子, 丹下智香子, 大塚礼, 下方浩史: 地域在住高齢者における認知症発症予測のための健診項目の検討. 第 56 回日本老年医学会学術集会、福岡、2014 年 6 月 12 日 .
- 24) 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: 地域在住高齢男女における食品摂取と 10 年後の認知機能との関連. 第 56 回日本老年医学会学術集会、福岡、2014 年 6 月 12 日 .
- 25) 内田育恵, 杉浦彩子, 西田裕紀子, 丹下智香子, 中島務, 大塚礼, 安藤富士子, 下方浩史: 12 年間の縦断データ解析による高齢期難聴の知的機能への影響. 第 56 回日本老年医学会学術集会、福岡、2014 年 6 月 14 日 .
- 26) 下方浩史: 特別講演. 超高齢者医療の重要性. 第 59 回日本透析医学会、神戸、2014 年 6 月 15 日 .
- 27) Shimokata H: Nutrition and Healthy Aging. Aging Dialog between Switzerland and Japan. Tokyo, June 30, 2014 .
- 28) Ando F, Nishita Y, Tange C, Otsuka R, Shimokata H: Asymptomatic Cerebral White Matter Lesions Predict Future Cognitive Decline in Japanese Elderly. The 20th International Epidemiology Association World Congress of Epidemiology, Anchorage, Aug 19, 2014.
- 29) 西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 大塚礼, 安藤富士子, 下方浩史: APOE 遺伝子型が知能の加齢変化に及ぼす影響. 日本心理学会第 78 回大会、京都市、2014 年

- 9月10日 .
- 30) 大塚礼、今井具子、安藤富士子、
下方浩史：地域在住高齢者における牛乳摂取と13年間の脳萎縮進行の有無に関する検討 .第73回日本公衆衛生学会総会、宇都宮、2014年11月7日 .
- 31) 下方浩史：高齢社会と健康長寿～老いてこそ挑め .特別講演 .第67回広島医学会総会 .広島、2014年11月9日 .
- 32) Kato T, Iwata K, Kuratsubo I, Fukuda K, Takeda A, Washimi Y, Bundo M, Ito K, Nakamura A, MULNIAD Study group. Magnetic resonance imaging of the Locus Coeruleus in young, non-demented older adults, MCI, and Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference 2014 , July 12-17 (12) , 2014 , Bella Center , Copenhagen , Denmark
- 33) Nakamura A, Kato T, Yamagishi M, Iwata K, Kato K, Bundo M, Hattori H, Sakurai T, Arahata Y, Maess B, Ito K ,MULNIAD study group. Correlation between cortical excitability and local amyloid β deposition as evaluated by MEG and PiB-PET. Alzheimer's Association International Conference 2014 , July 12-17 (16) , 2014 , Bella Center , Copenhagen , Denmark
- 34) Bundo M, Kato T, Nakamura A, Ito K. Influence of A β deposition on clinical manifestations of idiopathic normal pressure hydrocephalus. hydrocephalus 2014 , Sep 7 , 2014 , Bristol , UK
- 35) Kato T, Fujiwara K, Iwata K, Inui Y, Ito K, Nakamura A, and MULNIAD Study Group. Brain atlas-based mean cortical SUVR for evaluation of positive/negative scan of PiB PET. The 13th Annual General Meeting of Asian Regional Cooperative Council for Nuclear Medicine (ARCCNM), Nov. 6, 2014, Osaka
- 36) Inui Y, Ito K, Fujiwara K, Kato T, SEAD-J Study Group. Evaluation of the predictive value for the conversion of mild cognitive impairment to

Alzheimer's disease by 18F-FDG PET and MRI: A multicenter study "SEAD-J". The 13th Annual General Meeting of Asian Regional Cooperative Council for Nuclear Medicine (ARCCNM), Nov. 6, 2014, Osaka

37) Kato T, Iwata K, Fujiwara K, Fukaya N, Inui Y, Ito K, Nakamura A, MULNIAD, Longitudinal change of PiB accumulation with one year interval in Alzheimer's disease, amnesic cognitive impairment, and cognitively normal subjects. 9th Human Amyloid Imaging, January 15, 2015, Miami, Florida, United States

38) Kato T, Iwata K, Fujiwara K, Fukaya N, Inui Y, Ito K, Nakamura A, MULNIAD. Estimated sample sizes for detecting a one-year change of mean cortical SUVR of PiB PET, Japan-China Nuclear Medicine Symposium in Okinawa, March 14, 2015, Naha.

39) 伊藤健吾. 認知症 PET (FDG とア

ミロイド) に関わる臨床研究の進捗と合成装置の薬事承認・保険適用に向けての戦略日本脳神経核医学研究会脳PETワークショップ, 2014年4月10日, 横浜

40) 中村昭範, 加藤隆司, 山岸未沙子, 岩田香織, 文堂昌彦, 服部英幸, 桜井孝, 新畑豊, 伊藤健吾, MULNIAD study group. 局所 amyloid- β 蓄積と大脳皮質興奮性の変化: MEG と PiB-PET 併用による検討. 第55回日本神経学会学術大会, 2014年5月23日, 福岡

41) 倉坪和泉・加藤隆司・加藤公子・山岸未沙子・岩田香織・新畑豊・伊藤健吾・中村昭範. 高齢者の認知機能に影響すると予想される諸要因の検討. 第38回日本神経心理学会学術集会, 2014年9月26日, 山形

42) 藤原謙, 加藤隆司, 乾好貴, 伊藤健吾. サポートベクターマシンを用いた FDG PET とアミロイドマーカによる MCI から AD への移行予測に関する検討. 第54回日本核医学会学術総会, 2014年11月6日-8日, 大阪

43) 乾好貴, 伊藤健吾, 藤原謙,

- 加藤隆司, Study Group SEAD-J, FDG-PET および MRI による aMCI から AD への移行予測診断能の検討: SEAD-Japan 5 年間の追跡調査から, 第 54 回日本核医学会学術総会, 2014 年 11 月 7 日, 大阪
- 44) 藤原謙, 加藤隆司, 乾好貴, 伊藤健. FDG-PET, MRI 画像および神経心理データを用いた MCI の進行予測に関する検討. 第 33 回日本認知症学会学術集会, 2014 年 11 月 29 日-12 月 1 日, 横浜
- 45) 倉坪和泉, 加藤隆司, 加藤公子, 山岸未沙子, 岩田香織, 堀部賢太郎, 新畑豊, 伊藤健吾, 中村昭範, MULNIAD study group. 高齢者の認知機能に影響する要因の検討. 第 33 回日本認知症学会学術集会, 2014 年 11 月 29 日-12 月 1 日, 横浜
- 46) 乾好貴, 伊藤健吾, 藤原謙, 加藤隆司, Study Group SEAD-J, FDG-PET および MRI による amnesic MCI から AD への移行予測診断能の検討: SEAD-Japan 5 年間の追跡調査, 第 33 回日本認知症学会学術集会, 2014 年 11 月 29 日-12 月 1 日, 横浜
- 47) 加藤隆司, 岩田香織, 倉坪和泉, 福田耕嗣, 武田章敬, 鷺見幸彦, 文堂昌彦, 伊藤健吾, 中村昭範, MULNIAD study group. 青斑核の MRI イメージング: 加齢性およびアミロイド関連性変化の検討. 第 33 回日本認知症学会学術集会, 2014 年 11 月 29 日, 横浜
- 48) 加藤隆司, 岩田香織, 藤原謙, 深谷直彦, 乾好貴, 伊藤健吾, 中村昭範, MULNIAD, PiB PET 皮質平均 SUVR 値の縦断的变化検出に関する検討. 日本核医学会第 80 回中部地方会, 2015 年 1 月 31 日, 名古屋大学医学部鶴友会館, 名古屋
- 49) 乾好貴, 加藤隆司, 深谷直彦, 櫻井孝, 鷺見幸彦, 新畑豊, 武田章敬, 服部英幸, 遠藤英俊, 伊藤健吾, Probable DLB に対する DAT イメージングの初期的検討. 日本核医学会第 80 回中部地方会, 2015 年 1 月 31 日, 名古屋大学医学部鶴友会館, 名古屋

H. 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