

図6. APOE-ε 4の有無別にみたLDLコレステロールとAD発症の関係

久山町男女1,089名、65-84歳、2002-2012年、多変量調整

調整因子: 年齢、性、高血圧、糖尿病、心電図異常、脳卒中既往歴、肥満、喫煙、飲酒、運動習慣

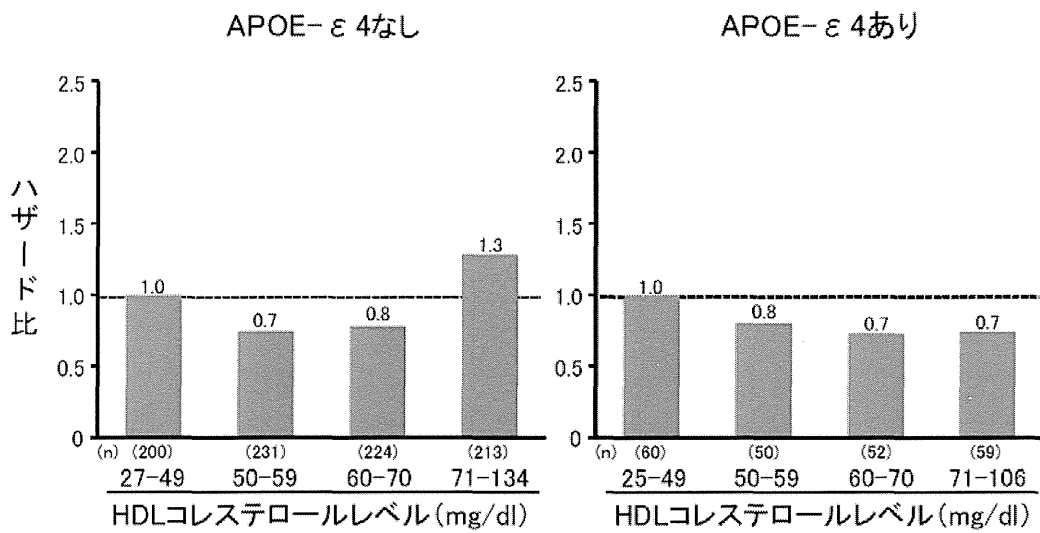


図7. APOE-ε 4の有無別にみたHDLコレステロールとAD発症の関係

久山町男女1,089名、65-84歳、2002-2012年、多変量調整

調整因子: 年齢、性、高血圧、糖尿病、心電図異常、脳卒中既往歴、肥満、喫煙、飲酒、運動習慣

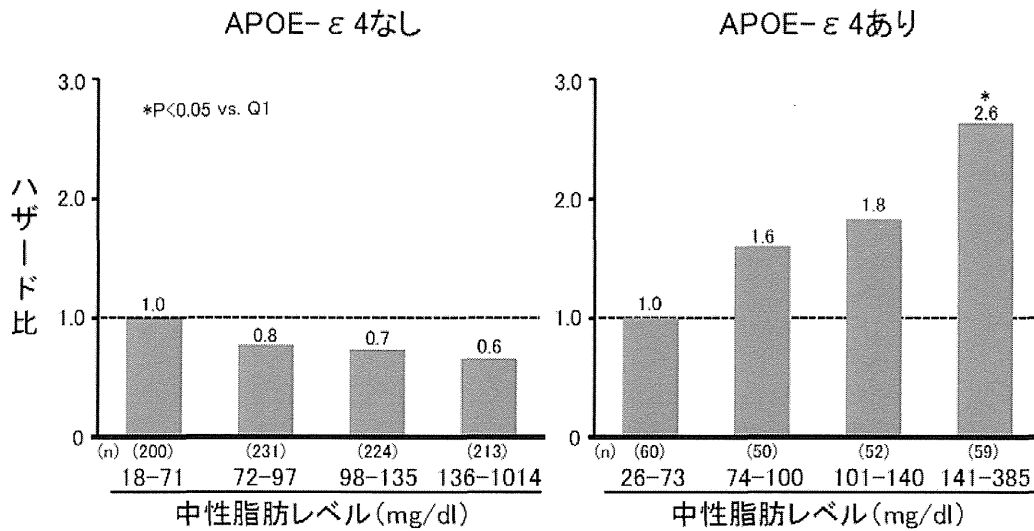


図8. APOE-ε 4の有無別にみた中性脂肪レベルとAD発症の関係

久山町男女1,089名、65-84歳、2002-2012年、多変量調整

調整因子: 年齢、性、高血圧、糖尿病、心電図異常、脳卒中既往歴、肥満、喫煙、飲酒、運動習慣

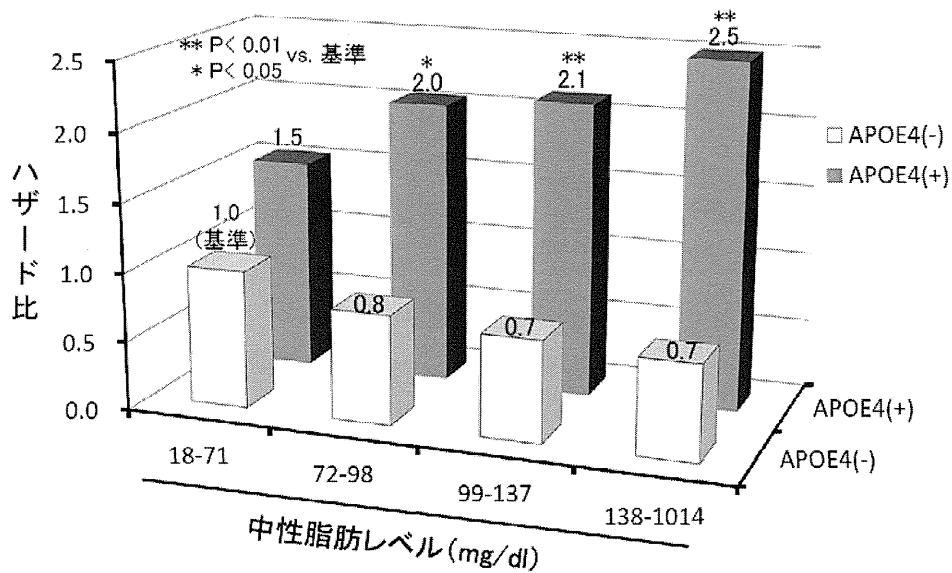


図9. APOE-ε 4の有無別にみた中性脂肪レベルとAD発症の関係

久山町男女1,089名、65-84歳、2002-2012年、多変量調整

調整因子: 年齢、性、高血圧、糖尿病、心電図異常、脳卒中既往歴、肥満、喫煙、飲酒、運動習慣

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

久山町剖検例における認知症の病理学的検討

研究分担者 岩城 徹

(九州大学大学院医学研究院神経病理学分野・教授)

研究要旨 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た。認知症調査が開始された翌年 1986 年から 2014 年まで（29 年間）に 1248 例の剖検を実施している。そのうち認知症が 375 例あり、病理診断に基づく各認知症別の頻度を明らかにし、その動向を検討した。その結果、男性では当初は血管性認知症 (VaD) が最も多かったがその後減少し、2005 年以降はアルツハイマー病 (AD) が最も頻度が高く、特にここ数年の増加は急峻であった。女性では全期間に渡り AD の頻度が最も多く、増加傾向を示した。そこで AD の主たる病理所見である老人斑と神経原線維変化の病理学的ステージを評価する目的で、非認知症を含む全剖検例について 1998-2003 年 (206 例) と 2009-2014 年 (202 例) の 2 つのグループに分けて、約 10 年間における変化を検討した。老人斑について CERAD で frequent と判定されたものが 35% から 47% に増加しており、神経原線維変化についても Braak stage 5, 6 を示したものが 25% から 44% に著しく増加していた。近年の動向として高齢化とともに tauopathy の増加が認知症発症の増加要因として注目される。

A. 研究目的

本研究の目的は剖検脳の病理診断によって認知症の分類の精度を高め、一般住民における病理所見に裏付けられた正確な認知症の病型分類とその動向を明らかにする事にある。得られた病理学的変化をデータベースとして整理し、健診データとの関連を統計学的に解析し、その危険因子や防御因子を探索する。

B. 研究方法

1) 対象

1961 年より福岡市近郊の久山町において、脳血管・心臓血管系疾患の長期前向きコホート研究が継続されており、1985 年から認知症調査が開始された。そこで認知症病型の動向をより詳細に検討するために、これまでの継続研究として 1986 年から 2014 年まで (29 年間) の一般住民連続剖検 1248

例（認知症 375 例、30.0%）について認知症に関する病理学的検討を行なった。

2) 認知症の病理学的病型分類

脳標本は以下の部位を含めて検討している：中前頭回、上中側頭回、下頭頂小葉、前部帯状回、扁桃核、海馬（外側膝状体レベル、嗅内野、経嗅内野を含む）、鳥距溝領域、マイネルト核を含む大脳基底核、視床、小脳半球、小脳虫部、中脳、橋、延髄。老人斑の評価は Bielschowsky 変法による染色結果の不安定性をカバーするとともに脳血管アミロイドの評価も行えるように A β 蛋白に対する免疫染色をルーチンに行った。これによって老人斑のステージ評価に関して CERAD 診断基準に加えて、A β 蛋白免疫染色による Braak stage も記述している。さらにリン酸化タウ蛋白免疫染色 (AT8 抗体) により神経原線維変化の定量化とともに、老人斑の評価における neuritic plaque の確認に

も応用した。レビー小体型認知症(DLB)はリン酸化シヌクレイン免疫染色を行い、2005年改訂の臨床・病理診断基準で intermediate or high likelihood の判定を得たものを病理学的診断に適合したものとして扱った。脳血管障害についての病理学的評価については、臨床症状の有無にかかわらず、肉眼的および顕微鏡的な観察により、すべてのタイプの脳梗塞および脳出血を評価した。

3) 老人斑と tauopathy の出現頻度の経年変化
AD の主たる病理所見である老人斑と神経原線維変化の病理学的ステージを評価する目的で、非認知症を含む全剖検例について 1998-2003 年(206例)と 2009-2014 年(202例)の2つのグループに分けて、約 10 年間における変化を検討した。

4) タウ蛋白質陽性病変の定量的解析法
顕微鏡用デジタルカメラ(画素数 192 万画素 1600×1200pixels)にて対物レンズ 20 倍で撮影し、JPEG 形式のデジタル画像として保存した。MATLAB®は、プログラミング、アルゴリズム開発、データの可視化等の目的のために開発された汎用の数値解析用ソフトウェアであり、本研究では MATLAB で色空間変換、K-means クラスタリングを組み合わせた画像解析アルゴリズムを作製した。これを用いて 1998-2003 年(6年間)の全症例について海馬 CA1 のリン酸化タウ蛋白質陽性病変の定量的データ(面積)を計測した。

C. 研究結果

1) 認知症の病理学的病型分類と推移

以下、昨年度のデータに 2014 年の病理診断結果を追加して統計学的に検討した結果である。1986 年から 2014 年に至るまでの 29 年間に 1248 例の病理解剖を行なった(表 1)。平均死亡年齢は 78.4±13.1 歳であった。性別では男性が 655 名、女性が 593 名(男女比 1.10)、平均死亡年齢は男性が 75.4±12.7 歳、女性が 81.8±12.6 歳と女性が高齢であった。そのうち認知症が 375 例(30.0%)にみられ、男性が 138 例、女性が 237 例(男女比 1:1.72)と女性が高率であった。認知症症例の平

均死亡年齢は 87.3±7.0 歳で、男性が 84.2±7.0 歳、女性が 89.0±6.5 歳であった。

経時的な推移を検討するために、久山町の認知症健診が行われた年度を考慮して、5つのグループに分けて検討した(表 2)。認知症健診が 1985 年、1992 年、1998 年、2005 年、2012 年に計 5 回行われており、それに合わせて 1986-1991 年、1992-1997 年、1998-2004 年、2005-2011 年、2012-2014 年の 5 グループに分けた。各グループの人数は 258 人、265 人、321 人、299 人、108 人で、最後のグループのみ 3 年間と短く少ない症例数での検討である。グループ毎の平均死亡年齢は 76.2 歳から 84.8 歳へと、より高齢化している。認知症の死亡年齢は男性で 83.4 歳から 86.2 歳、女性が 86.9 歳から 90.9 歳で 3-4 歳の伸びを示し、認知症率にも明らかな上昇傾向が認められた。特に 2012 年以降のグループは 1986-1991 年のグループと比較して有意な増加がみられた。男性は 2012 年以降のグループで 43.3%と増加が著しかった(表 2, 図 1)。女性では最初のグループにおいてすでに認知症率が 33.9%と高く、その後やや減少したが、1998-2004 年のグループから増加が目立ち、最近では 50.9%に達している(表 2, 図 2)。

次に認知症の各病型について、その推移を検討した。まず 図 3 に男女合わせた推移を示す。全体の傾向として AD の増加が目立ち、1986-1991 年のグループとそれ以降のグループとを比較した所、2012 年以降のグループで有意な増加を示した。一方 VaD は 2005-2011 年のグループからやや減少した。

性別に検討した結果を図 4 (男)と図 5 (女)に示す。男性では当初、VaD が 12.1%と AD よりも多かったが、2005 年以降、VaD が減少し、AD が最も頻度が高い認知症病型となった。特にここ数年の間に AD が急峻に増えていた。その他、神経原線維変化型老年期認知症(SD-NFT)が、2012 年以降のグループで男女ともに有意に上昇していた。女性では全期間に渡り AD の頻度が最も多く、AD は持続的に増加傾向を示した。女性の VaD は当初 9.3%

で AD の約半数であったが、その後上昇傾向で、1998～2004 年のグループでピーク (16.9%) に達した。その後は減少したが、2012 年以降のグループでも 12.7% であり、減少に有意差はなかった。

2) 老人斑と tauopathy の出現頻度の経年変化
1998-2003 年のグループが 206 例、2009-2014 年のグループが 202 例で、前者の平均死亡年齢が 79.0 歳、後者の平均死亡年齢が 83.2 歳で、4 歳高齢化していた。性別では男性の高齢化が目立つ。老人斑は CERAD 診断基準で None, Sparse, Moderate, Frequent の 4 グループで評価し、神経原線維変化 (NFT) については Braak stage で 0-2 を第 1 グループ、3, 4 を第 2 グループ、5, 6 を第 3 グループとして 3 段階でその割合を算出した (図 6)。

AD の病理診断基準では老人斑が CERAD frequent で神経原線維変化が Braak stage 5 以上とされている。1998-2003 年のグループにおける CERAD frequent の割合が約 35.0% であったのがおよそ 10 年後の 2009-2014 年のグループで 47.0% に増えており、一方、老人斑が見られなくなった割合が 17.3% までに減少していた。神経原線維変化が Braak stage 5 以上の割合も 25.7% から 44.1% に増加しており、tauopathy の進行も著しい。

3) タウ蛋白質陽性病変の定量的解析法

昨年度作製した MATLAB による解析プログラムを用いて、1998-2003 年 (6 年間) の連続剖検例 211 例について海馬 CA1 のリン酸化タウ蛋白質陽性病変の定量的データ (パーセント表示による面積比) を求めた (図 7)。さらに AD で想定されている A β 蛋白質の沈着による神経原線維変化形成の影響を排除する目的で、老人斑が CERAD 診断基準で moderate から frequent に相当する症例を省いた場合の年齢依存性の tauopathy の増加様式を検討した (図 8)。70 歳ぐらいからタウ面積の増加がみられ、加齢に従ってタウ面積が増加する傾向が明瞭に見てとれる。

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 65 歳以上の住民における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 1998 年から 2012 年まで一貫して増加傾向にあり、最新の 2012 年の調査では 17.9% に登っている。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 1248 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、男性では当初は 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、特にここ数年の増加は急峻であった。女性では全期間に渡り AD の頻度が最も多く、増加傾向を示した。さらに認知症病型では SD-NFT が近年、顕著な増加を示した。そこでその背景となる脳病理変化の重度化を明らかにする目的で、非認知症を含む全剖検例について老人斑と神経原線維変化の病理学的各ステージの割合を、1998-2003 年 (206 例) と 2009-2014 年 (202 例) の 2 つのグループに分けて算出した。検討した約 10 年間における変化として死亡時、老人斑が無いヒトが減り、代わりに CERAD で frequent と判定されたものが 35% から 47% に増加しており、老人斑の出現頻度と重篤化が進行している事が伺える。さらに神経原線維変化についても Braak stage 5, 6 を示したものが 25% から 44% に著しく増加していた。老人斑の出現は AD の病態形成の最初期から生じる脳病理変化であり、大脳新皮質における神経原線維変化の出現 (Braak stage 5 以上) は認知症発症により結びつく脳病変と考えられている。

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。昨年、各国の神経病理医が中心となって集まり consensus meeting を経て、tauopathy について加齢に基づく病態があるとして、認知症の有無に拘

らず primary age-related tauopathy (PART) という名称の元に tauopathy を評価する神経病理学的診断基準が提唱された (Acta Neuropathol. 2014;128:755-766). 本研究でも図 8 の結果 (1998-2003 年) はその考え方を支持しており, 老人斑が CERAD 診断基準で moderate から frequent に相当する症例を省いた場合, 海馬 CA1 の tauopathy は強く年齢依存性の出現様式を示している. 次年度は最近 6 年間のグループでも同様の解析を行ない, tauopathy の時代的变化を明らかにして行きたい.

E. 結論

認知症の病型別頻度で AD の増加傾向が最も重要で, 近年, 男性の AD 増加が際立っている. 病理変化を過去と比較しても老人斑と神経原線維変化の双方ともに一般住民における出現頻度と進行度が進んでいた. さらに SD-NFT の増加が近年, 顕著であり, 海馬におけるリン酸化タウ蛋白病変の定量的解析を継続して, 老人斑を伴わない加齢に伴う tauopathy の進行具合を明らかにする必要がある.

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* 34: 284-290, 2014
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* 24: 2476-2488, 2014
3. Wakamiya T, Suzuki SO, Hamasaki H, Honda H, Mizoguchi M, Yoshimoto K, Iwaki T. Elevated expression of fatty acid synthase and nuclear localization of carnitine

palmitoyltransferase 1C are common among human gliomas. *Neuropathology* 34: 465-474, 2014

4. Honda H, Hamasaki H, Wakamiya T, Koyama S, Suzuki SO, Fujii N, Iwaki T. Loss of hnRNPA1 in ALS spinal cord motor neurons with TDP-43-positive inclusions. *Neuropathology* 35: 37-43, 2015

2. 学会発表

1. Hideomi Hamasaki, Hiroyuki Honda, Tomihiro Wakamiya, Satoshi O Suzuki, Toru Iwaki. Distribution of carnitine palmitoyltransferase (CPT) 1C in the subdivisions of human hippocampi and the alterations in Alzheimer's disease brains. 第 37 回日本分子生物学会, 横浜市, 2014. 11
2. 濱崎英臣, 本田 裕之, 鈴木 諭, 外間政朗, 清原 裕, 中別府 雄作, 岩城 徹. アルツハイマー病脳における HGF 受容体の発現変化. 第 55 回日本神経病理学会, 東京都, 2014. 6
3. 本田 裕之, 高島洋, 森大輔, 佐々木 健介, 濱崎英臣, 吉村俊朗, 鈴木 諭, 岩城 徹. 発症に 17 年の差をみとめた GSS 一卵性双生児姉妹例の病理学的検討. 第 55 回日本神経病理学会, 東京都, 2014. 6
4. 前田教寿, 古谷博和, 藤井直樹, 岩城 徹, 脊髄小脳変性症 8 型 (SCA8, 変異リピート数 197) の 1 剖検例. 第 55 回日本神経病理学会, 東京都, 2014. 6
5. 司城昌大, 藤本雄一, 藤井直樹, 岩城 徹, 成人脳型副腎白質ジストロフィー (ALD) の一剖検例. 第 55 回日本神経病理学会, 東京都, 2014. 6
6. 若宮富浩, 鈴木 諭, 濱崎英臣, 本田 裕之, 溝口 昌弘, 吉本 幸司, 岩城 徹. Glioma における脂肪酸代謝動態 - CPT1c と FASN の細胞内局在に関する免疫組織化学的検討. 第 32 回日本脳腫瘍病理学会, 徳島市, 2014. 5

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 過去29年間における一般住民連続剖検数. 性別および認知症数

	Number	mean
Total autopsy cases	1248	78.4±13.1
Men	655	75.4±12.7
Women	593	81.8±12.6
Dementia	375	87.3±7.0
Men	138	84.2±7.0
Women	237	89.0±6.5

表2 一般住民連続剖検症例における経時的な推移. 性別および死亡時年齢, 認知症数

	1986-1991	1992-1997	1998-2004	2005-2011	2012-2014
Total (age)	258 (76.2±14.2)	265 (76.8±13.1)	321 (79.3±12.8)	299 (80.6±12.1)	108 (84.8±9.5)
Dementia	73 (85.3±6.5)	61 (87.1±7.2)	103 (87.2±7.1)	89 (88.3±7.2)	51 (89.2±6.2)
Ratio (%)	28.3	22.4	32.1	30.1	47.2
Men (age)	140 (74.5±13.8)	138 (73.8±12.2)	170 (75.2±12.3)	154 (77.6±12.9)	53 (81.8±9.4)
Dementia	33 (83.4±6.5)	21 (83.8±6.2)	34 (83.2±7.4)	28 (85.8±7.1)	23 (86.2±7.8)
Ratio (%)	23.6	15.2	19.4	18.2	43.3
Women (age)	118 (78.2±14.6)	130 (79.9±13.3)	148 (84.1±11.8)	142 (83.9±10.2)	55 (87.2±8.7)
Dementia	40 (86.9±6.2)	40 (88.9±7.1)	69 (89.1±6.1)	61 (89.4±7.0)	28 (90.9±5.1)
Ratio (%)	33.9	30.0	46.6	43.0	50.9

図1 一般住民連続剖検症例における認知症率（男）

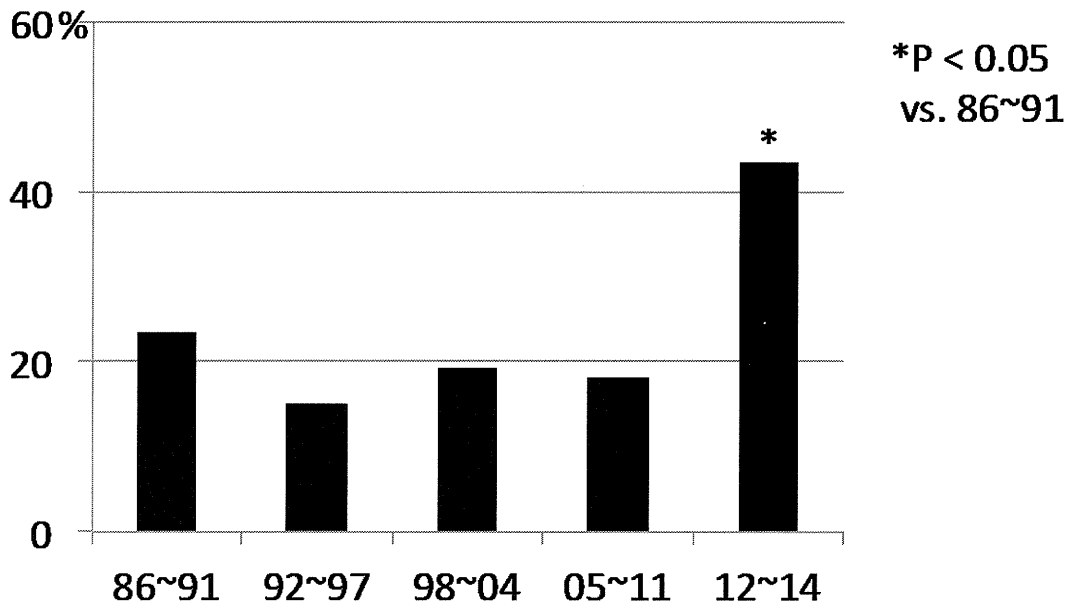


図2 一般住民連続剖検症例における認知症率（女）

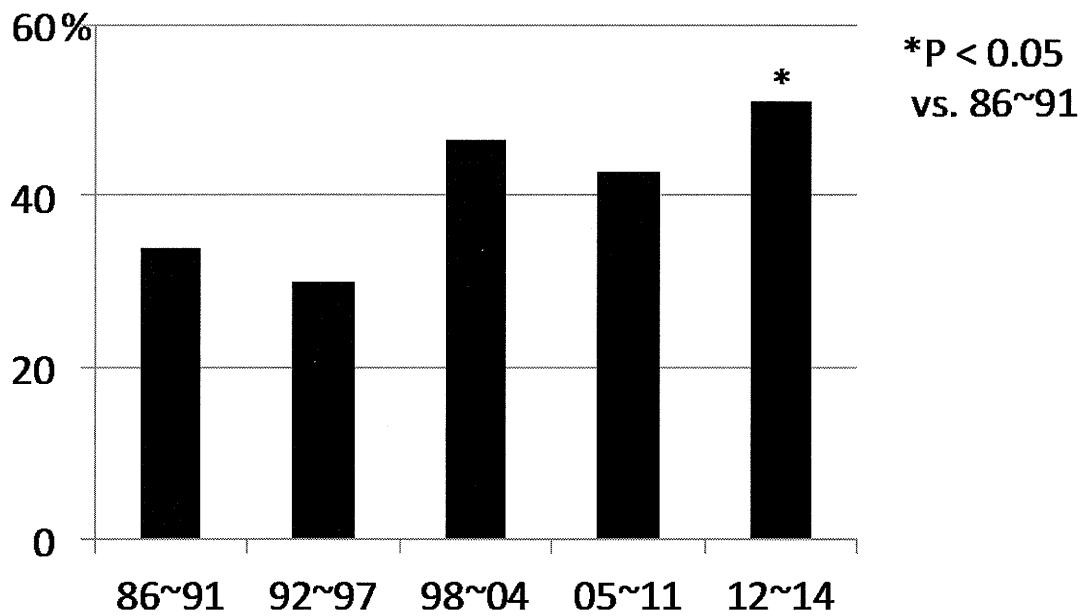


図3 一般住民連続剖検症例における認知症病型別頻度（男女）

AD: アルツハイマー病, VD: 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

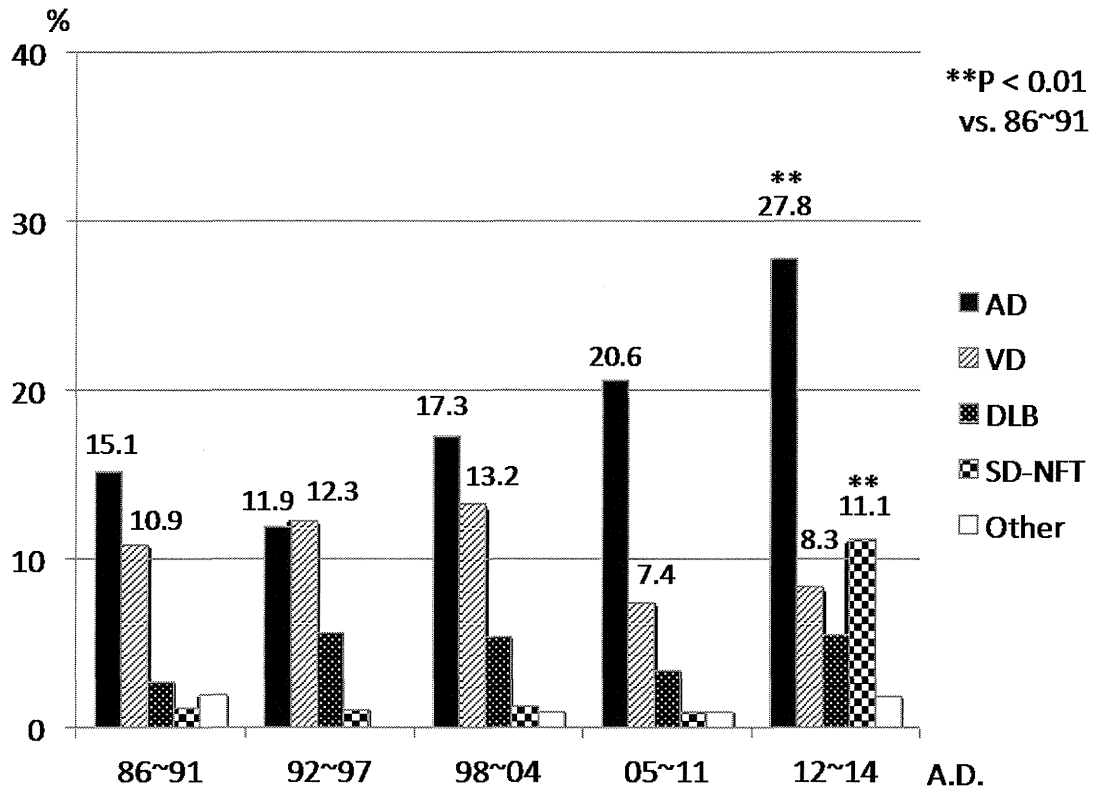


図4 一般住民連続剖検症例における認知症病型別頻度（男）

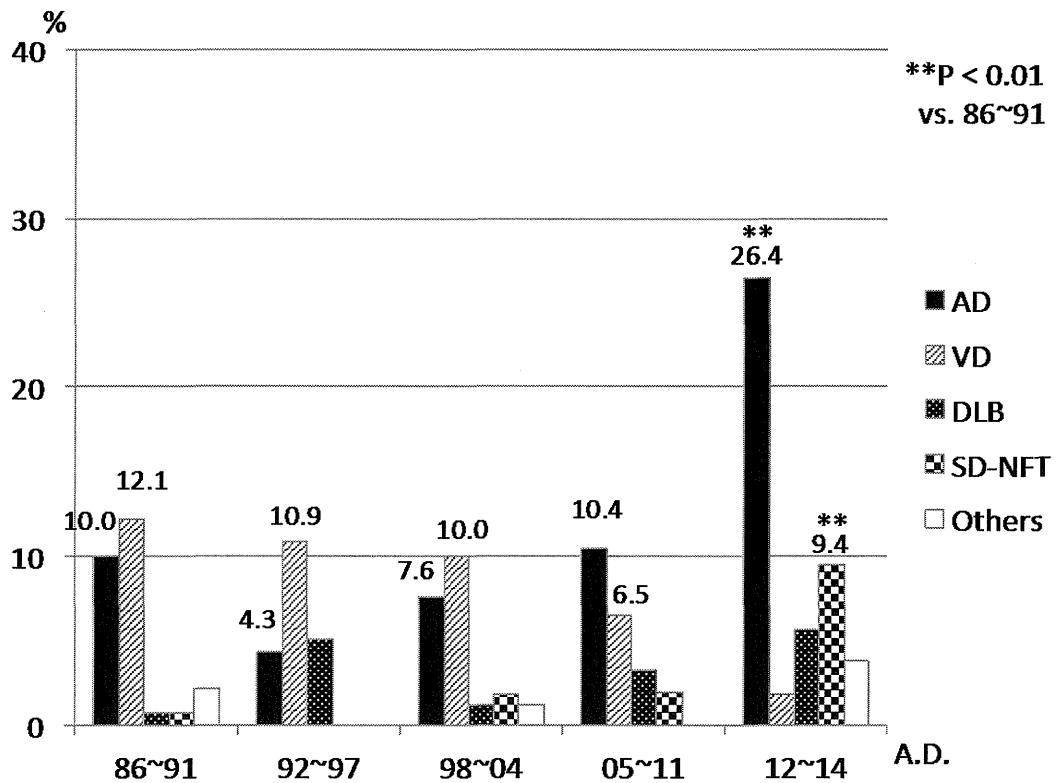


図5 一般住民連続剖検症例における認知症病型別頻度（女）

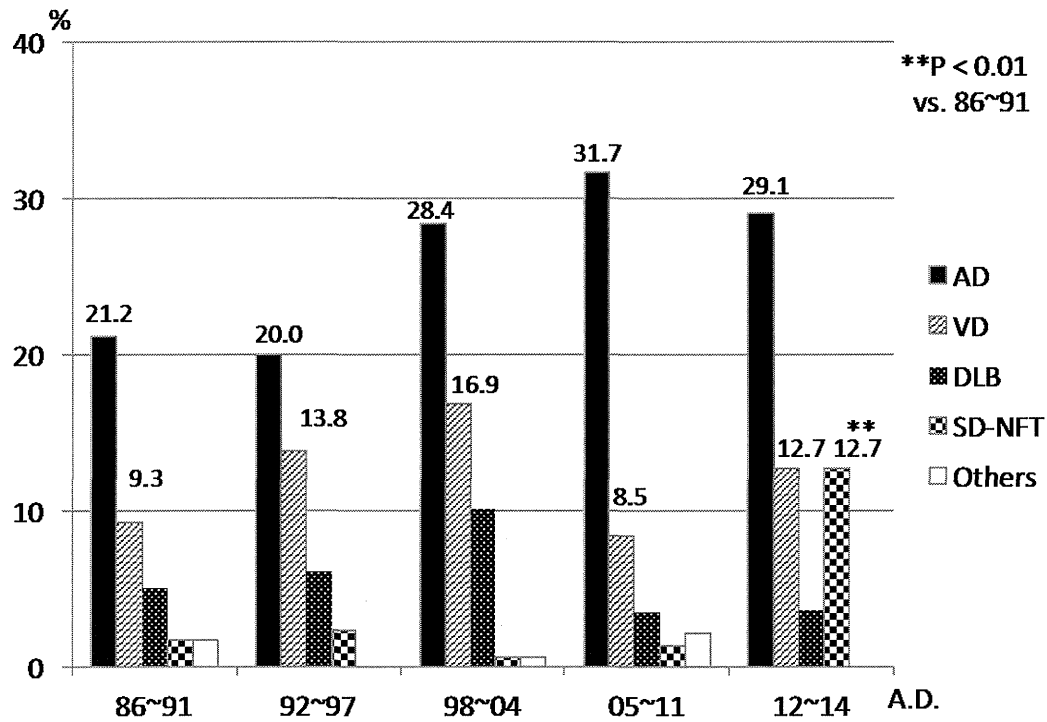


図6 老人斑（CERAD）と神経原線維変化（Braak stage）の時代的推移

N: None, S: Sparse, M: Moderate, F: Frequent

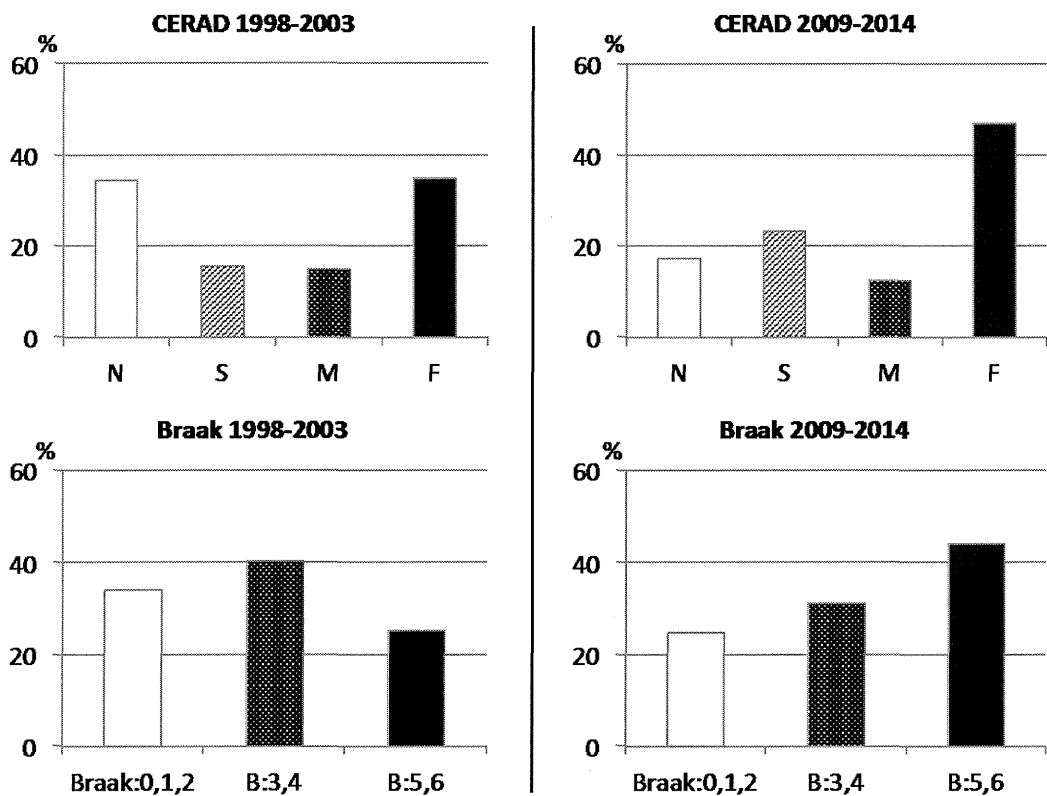


図7 年齢から見た海馬 CA1 におけるリン酸化タウ蛋白陽性病変の定量的評価

アルツハイマー病症例 (AD) を▲で、それ以外を○で示す。

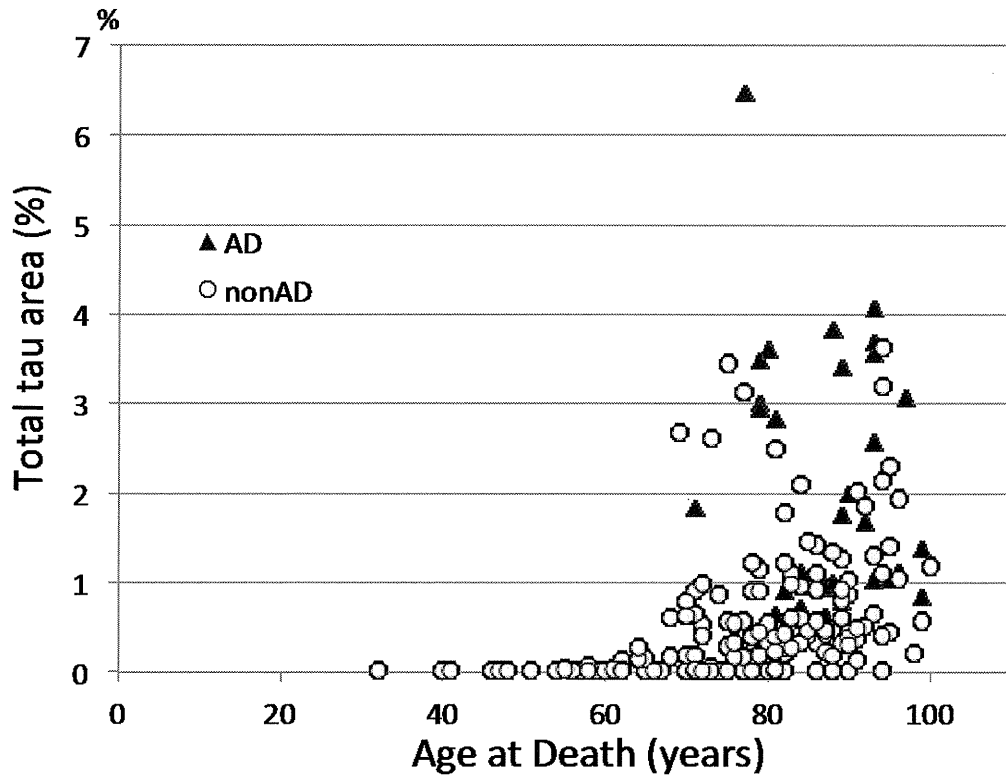
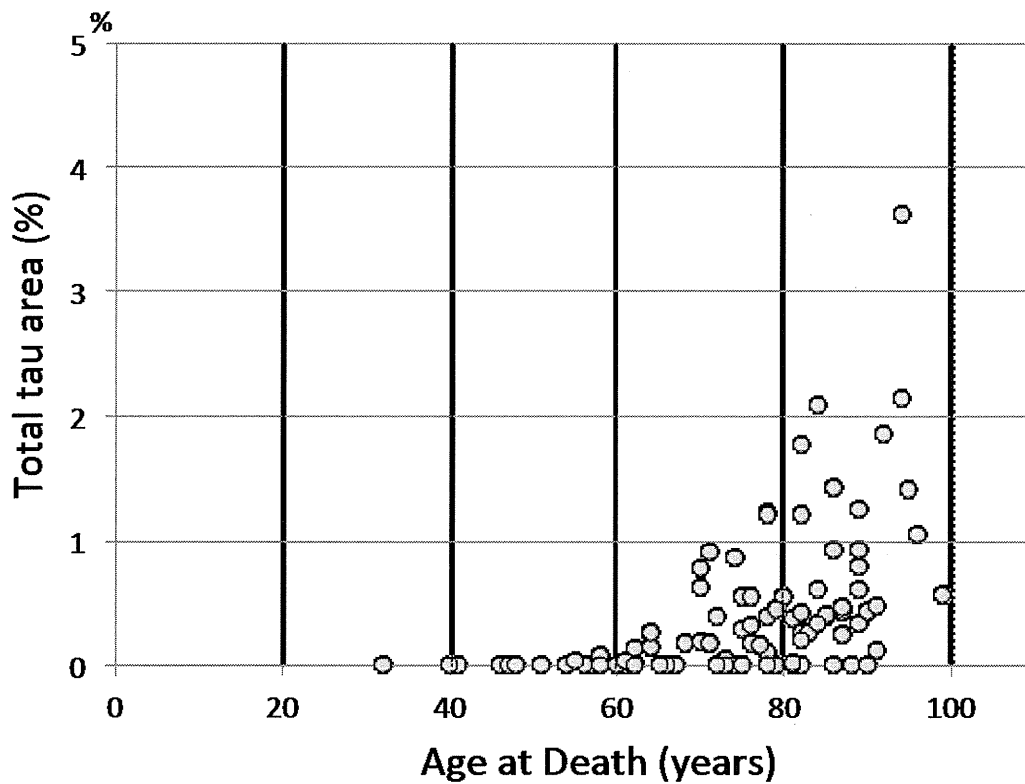


図8 老人斑が多い症例を除いた場合 (CERAD: moderate, frequent 症例を除外) の海馬 CA1 におけるリン酸化タウ蛋白陽性病変の定量的評価



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

研究分担者 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 より polyA⁺ mRNA を精製し、次世代シーケンサーによる RNA シーケンシングを立ち上げ、トランスクリプトームの網羅的解析を開始した。3xTg-AD マウスモデルおよび AD モデル iPS 細胞を用いた解析から、ミトコンドリアの機能維持により認知障害の進行が抑制されることを明らかにした。

A. 研究目的

網羅的トランスクリプトーム解析によりアルツハイマー病 (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 から polyA⁺ mRNA を精製し、次世代シーケンサーによる RNA シーケンシングを行い、網羅的トランスクリプトーム解析を行う。

(2)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た AD モデルマウスの認知障害および脳の病理変化、遺伝子発現プロファイルを解析する。

(3)AD モデル iPS 細胞由来神経細胞を用いて TFAM のミトコンドリア機能維持効果を解析する。

(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 から精製した polyA⁺ mRNA からライブラリーを作成し、次世代シーケンサーによる RNA シーケンシングを行った。これまでに、10サンプルについて配列の解析を終了している。従来のマイクロアレイ解析で見つかった AD 脳で顕著に発現レベルが変化する遺伝子群に加え、新たな遺伝子群に発現の変化を認めている。

(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 マウスの脳組織切片を用いて、hTFAM が大脳皮質と海馬の神経細胞に発現することを確認し、COX 活性染色により hTFAM 発現マウスでミトコンドリア機能が改善していることを明らかにした。さらに、海馬から調製した RNA を用いたマイクロアレイ解析から、hTFAM 発現によりアミロイドβの凝集を抑制する作用などを有するトランスサイレチンの発現が特に高まることが明らかとなった。この点を 3xTG-AD マウスで検証したところ、hTFAM の導入により海馬におけるアミロイドβの沈着が顕著に低下していた。

(3)hTFAM の発現による認知機能改善と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 *PSEN1* 遺伝子と変異型 *PSEN1 (L381V)* 遺伝子を導入した iPSC 細胞株から調製したコリナージック神経細胞に組換え hTFAM 蛋白質を作用

させたところ、ミトコンドリアにおける活性酸素産生の低下、ミトコンドリア DNA 障害の低下、ミトコンドリア膜電位の改善が確認された。

D. 考察

AD脳由来のRNAのシーケンシングレベルでの解析により、全ゲノムから転写される mRNA を未知の遺伝子まで解析できることが明らかになった。今後、さらに解析を進めることで新たな AD の遺伝的危険因子の同定が可能となった。

E. 結論

hTFAMの解析からAD脳で見られるミトコンドリア機能障害は、多様なメカニズムで認知機能の低下に寄与していることが明らかにされた。今後、hTFAM やトランスサイレチンの発現を誘導する化合物が AD の認知機能の予防と進行抑制に有望であることが強く示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kobayakawa Y, Sakumi K, Kajitani K, Kadoya T, Horie H, Kira J, Nakabeppu Y. Galectin-1 deficiency improves axonal swelling of motor neurones in SOD1(G93A) transgenic mice. *Neuropathol Appl Neurobiol* 41: 227-244, 2015
2. Yogiarti F, Kunisada M, Nakano E, Ono R, Sakumi K, Oka S, Nakabeppu Y, Nishigori C. Inhibitory Effects of Dietary *Spirulina platensis* on UVB-Induced Skin Inflammatory Responses and Carcinogenesis. *J Invest Dermatol* 134: 2610-2619, 2014
3. Takahashi-Yanaga F, Yoshihara T, Jingushi K, Igawa K, Tomooka K, Watanabe Y, Morimoto S, Nakatsu Y, Tsuzuki T, Nakabeppu Y, Sasaguri T. DIF-1 inhibits tumor growth in vivo reducing phosphorylation of GSK-3 β . *DIF inhibits tumor growth in vivo reducing phosphorylation* *Biochem Pharmacol* 89:

340-348, 2014

4. Stavnezer J, Linehan EK, Thompson MR, Habboub G, Ucher AJ, Kadungure T, Tsuchimoto D, Nakabeppu Y, Schrader CE. Differential expression of APE1 and APE2 in germinal centers promotes error-prone repair and A:T mutations during somatic hypermutation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111: 9217-9222, 2014
5. Oka S, Leon J, Tsuchimoto D, Sakumi K, Nakabeppu Y. MUTYH, an adenine DNA glycosylase, mediates p53 tumor suppression via PARP-dependent cell death. *Oncogenesis* 3: e121, 2014
6. Ohno M, Sakumi K, Fukumura R, Furuichi M, Iwasaki Y, Hokama M, Ikemura T, Tsuzuki T, Gondo Y, Nakabeppu Y. 8-oxoguanine causes spontaneous de novo germline mutations in mice. *Sci Rep* 4: 4689, 2014
7. Nomaru H, Sakumi K, Katogi A, Ohnishi YN, Kajitani K, Tsuchimoto D, Nestler EJ, Nakabeppu Y. Fosb gene products contribute to excitotoxic microglial activation by regulating the expression of complement C5a receptors in microglia. *Glia* 62: 1284-1298, 2014
8. 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* 24: 2476-2488, 2014
9. 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* 34: 284-290, 2014

2. 学会発表

1. Oka S, Leon J, Katogi A, Sakumi K, Ide T, Kang

- D, Nakabeppu Y. Expression of human mitochondrial transcriptional factor A (hTFAM) improves cognitive function in Alzheimer's disease model mice. 9th International Meeting on Mitochondrial Pathology, Tampere, Finland 2014. 6
2. Oka S, Kang D, Yusaku Nakabeppu Y. Expression of human mitochondrial transcriptional factor A (hTFAM) improves cognitive function in Alzheimer's disease model mice. The 3rd International Conference on Neurology and therapeutics, Philadelphia, PA, USA, 2014. 9
3. 外間 正朗, 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とその意義: 久山町研究, 第 56 回歯科基礎医学学会学術大会, 福岡市, 2014. 9
4. 中別府雄作. アルツハイマー病脳における遺伝子発現の変化と酸化ストレス, 基盤研究(S)公開シンポジウム, 環境親電子物質のレドックス制御, つくば市, 2014. 10
5. Abolhassani N, Hokama M, Iwaki T, Kiyohara Y, Nakabeppu Y, Characterization of transcript variants expressed in Alzheimer's disease brains with human transcriptome array and deep RNA sequencing analyses: The Hisayama Study, 第 37 回日本分子生物学会, 横浜市, 2014. 11
6. Nakabeppu Y, Oka S, Leon J, Abolhassani N, Hokama M, Iwaki T, Kiyohara Y, Kang D, Impaired insulin production and insulin signaling accompanied by mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease brains: The Hisayama Study, 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク 冬のシンポジウム, 東京都, 2014. 12
7. Oka S, Leon J, Katogi A, Sakumi K, Ide T, Kang

D, Nakabeppu Y. Expression of human mitochondrial transcriptional factor A (hTFAM) improves cognitive function in Alzheimer's disease model mice. 第 14 回日本ミトコンドリア学会年会, 福岡市, 2014. 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 476 名、女性 647 名の計 1,123 名を対象に、認知機能と栄養素等摂取（脂溶性ビタミンおよび多価不飽和脂肪酸）、コーヒー摂取頻度との関連について検討した。認知機能は、改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）と Mini-Mental State Examination（MMSE）により評価した。ビタミン A, D, K と有意な関連は示さなかった。ビタミン E 摂取量の増加に伴い認知機能低下に対するオッズ比は有意に低下した。ドコサヘキサエン酸（DHA）およびエイコサペンタエン酸（EPA）には、いずれも明らかな関連はみられなかった。さらに、コーヒーの摂取頻度と認知機能との関係を検討した結果、コーヒー摂取が週に 1 回未満である「ほとんど飲まない」群に対し、コーヒーの摂取が「1 日 2 杯以上」群におけるオッズ比は、HDS-R および MMSE とともに有意に低下し、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

昨年度、食習慣調査の成績から、食事性因子、特にビタミン B6, B12, および葉酸摂取について、認知機能低下リスクとの関連を横断的に検討した。その結果、地域在宅高齢者において、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。

今年度は、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更なる検討を加えることとした。これまでに十分に検討がなされていない脂溶性ビタミン（ビタミン A, D, E, K）、多価不飽和脂肪酸〔ドコサヘキサエン酸（DHA）、エイコサペンタエン酸（EPA）、 α リノレン酸〕、およびコーヒー摂取頻度について、認知機能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 476

名、女性 647 名の計 1,123 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。栄養素摂取量は、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。

1) 脂溶性ビタミン（ビタミン A, D, E, K）

HDS-R, MMSE それぞれにおいて、ビタミン A, D, E, K のそれぞれについて、エネルギー調整摂取量を四分位（Q1-Q4）に分けた。摂取最低群である第 1 分位（Q1）群を基準として、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（CI）を算出した。調整因子には、性、年齢、BMI、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、脳卒中既往、高血圧、糖尿病およびエネルギー摂取量を用いた。

2) 多価不飽和脂肪酸（DHA, EPA, α リノレン酸） 脂溶性ビタミンと同様の解析を行った。

3) コーヒー摂取頻度

コーヒーの摂取頻度は、DHQにて得られた回答から、週1回未満を「ほとんど飲まない」、週1-6回を「1日1杯未満」、毎日1回を「1日1杯」、毎日2回以上を「1日2杯以上」の4群に分けて検討した。「ほとんど飲まない」群を基準として、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。調整因子は、性、年齢、BMI、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、脳卒中既往、高血圧、糖尿病、エネルギー摂取量、コーヒーシュガー摂取およびコーヒーミルク摂取を調整因子とした。さらに、因子分析（主因子法、Varimax回転）により得られた因子得点と、牛乳・乳製品摂取量も調整因子とした。

C. 研究結果

1) 脂溶性ビタミン

ビタミンA, D, Kについては認知機能低下との有意な関連は示さなかった。ビタミンEについて、HDS-Rとの関連においては、Q1群に対しQ3群で有意なリスク低下がみられたが、Q4群では有意でなかった。MMSEとの関連においては、Q1群に対しその他の群で有意なリスク低下を示した。

表1 エネルギー調整栄養素四分位別の認知機能低下リスクに対するオッズ比と95%信頼区間(脂溶性ビタミン)

		Vitamin A				P for trend
		Q1	Q2	Q3	Q4	
HDS-R						
Model 1	1.00	0.98 (0.50-1.92)	0.86 (0.42-1.74)	0.83 (0.42-1.66)	0.55	
Model 2	1.00	0.94 (0.48-1.87)	0.85 (0.42-1.75)	0.98 (0.48-2.00)	0.88	
MMSE						
Model 1	1.00	0.98 (0.56-1.72)	0.80 (0.45-1.45)	0.89 (0.50-1.56)	0.55	
Model 2	1.00	1.00 (0.57-1.75)	0.82 (0.45-1.49)	1.00 (0.56-1.78)	0.83	
		Vitamin D				P for trend
		Q1	Q2	Q3	Q4	
HDS-R						
Model 1	1.00	0.95 (0.47-1.94)	1.36 (0.70-2.64)	0.71 (0.34-1.48)	0.61	
Model 2	1.00	1.10 (0.53-2.29)	1.52 (0.76-3.04)	0.76 (0.36-1.63)	0.72	
MMSE						
Model 1	1.00	0.74 (0.42-1.31)	1.00 (0.59-1.71)	0.61 (0.34-1.09)	0.21	
Model 2	1.00	0.78 (0.44-1.41)	1.07 (0.61-1.85)	0.63 (0.35-1.14)	0.27	
		Vitamin E				P for trend
		Q1	Q2	Q3	Q4	
HDS-R						
Model 1	1.00	0.84 (0.45-1.55)	0.31 (0.14-0.71)	0.49 (0.24-1.00)	0.01	
Model 2	1.00	0.89 (0.47-1.68)	0.36 (0.16-0.83)	0.59 (0.28-1.25)	0.05	
MMSE						
Model 1	1.00	0.54 (0.31-0.93)	0.32 (0.17-0.60)	0.47 (0.27-0.83)	0.00	
Model 2	1.00	0.55 (0.32-0.95)	0.36 (0.19-0.68)	0.53 (0.29-0.96)	0.02	
		Vitamin K				P for trend
		Q1	Q2	Q3	Q4	
HDS-R						
Model 1	1.00	0.91 (0.49-1.69)	0.45 (0.21-0.95)	0.60 (0.29-1.23)	0.05	
Model 2	1.00	0.88 (0.47-1.66)	0.48 (0.22-1.02)	0.62 (0.30-1.28)	0.08	
MMSE						
Model 1	1.00	1.06 (0.62-1.80)	0.67 (0.37-1.20)	0.69 (0.38-1.25)	0.10	
Model 2	1.00	1.09 (0.63-1.87)	0.72 (0.40-1.32)	0.75 (0.41-1.36)	0.18	

Model 1: 性、年齢を調整
Model 2: 性、年齢、BMI、喫煙、飲酒、運動習慣、脳卒中既往、高血圧、糖尿病、エネルギー摂取量を調整

2) DHA, EPA, αリノレン酸

DHA, EPAについては認知機能低下との有意な関連は示さなかった。αリノレン酸について、HDS-Rにおいては有意な関連は示さなかったが、MMSEにおいて、Q1群に対しQ3群でオッズ比0.52 (95% CI: 0.28-0.96)と有意なリスク低下がみられたが、Q4群では有意でなかった。

表2 エネルギー調整栄養素四分位別の認知機能低下リスクに対するオッズ比と95%信頼区間(脂肪酸)

		DHA				P for trend
		Q1	Q2	Q3	Q4	
HDS-R						
Model 1	1.00	0.79 (0.40-1.59)	0.81 (0.41-1.61)	0.81 (0.41-1.60)	0.57	
Model 2	1.00	0.82 (0.40-1.67)	0.92 (0.45-1.86)	0.81 (0.41-1.63)	0.65	
MMSE						
Model 1	1.00	0.84 (0.48-1.47)	0.79 (0.45-1.39)	0.71 (0.41-1.26)	0.24	
Model 2	1.00	0.88 (0.50-1.56)	0.90 (0.51-1.59)	0.72 (0.40-1.28)	0.29	
		EPA				P for trend
		Q1	Q2	Q3	Q4	
HDS-R						
Model 1	1.00	0.72 (0.36-1.46)	0.89 (0.46-1.74)	0.75 (0.38-1.48)	0.53	
Model 2	1.00	0.76 (0.37-1.56)	1.02 (0.51-2.04)	0.74 (0.37-1.50)	0.58	
MMSE						
Model 1	1.00	0.78 (0.44-1.35)	0.73 (0.42-1.27)	0.68 (0.39-1.19)	0.17	
Model 2	1.00	0.82 (0.47-1.44)	0.82 (0.47-1.45)	0.69 (0.39-1.21)	0.21	
		α-linolenic acid				P for trend
		Q1	Q2	Q3	Q4	
HDS-R						
Model 1	1.00	0.76 (0.40-1.43)	0.44 (0.21-0.92)	0.50 (0.25-1.01)	0.02	
Model 2	1.00	0.81 (0.42-1.55)	0.49 (0.23-1.05)	0.60 (0.29-1.23)	0.08	
MMSE						
Model 1	1.00	0.70 (0.40-1.21)	0.48 (0.26-0.88)	0.67 (0.38-1.16)	0.09	
Model 2	1.00	0.74 (0.42-1.30)	0.52 (0.28-0.96)	0.77 (0.43-1.36)	0.24	

Model 1: 性、年齢を調整
Model 2: 性、年齢、BMI、喫煙、飲酒、運動習慣、脳卒中既往、高血圧、糖尿病、エネルギー摂取量を調整

3) コーヒー摂取頻度

HDS-Rとの関連において、認知機能低下リスクは、「ほとんど飲まない」群に対し、「1日1杯未満」および「1日2杯以上」の群で、性、年齢、BMI、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、脳卒中既往、高血圧、糖尿病、コーヒーシュガー摂取およびコーヒーミルク摂取を調整後のオッズ比がそれぞれ0.19 (95%CI: 0.06-0.62), 0.12 (95%CI: 0.02-0.67)で、有意なリスク低下がみられた。さらに、因子分析により算出された因子得点とエネルギー調整後の牛乳・乳製品摂取量を調整後も、この結果は有意であった。「1日1杯」群とは有意な関連を示さなかった。MMSEとの関連においては、「ほとんど飲まない」群に対し、他の3群で有意なリスク低下を示し、多変量調整後のオッズ比は、それぞれ0.34 (95%CI: 0.14-0.82), 0.35 (95%CI: 0.14-0.84), 0.23 (95%CI: 0.07-0.78)であった。

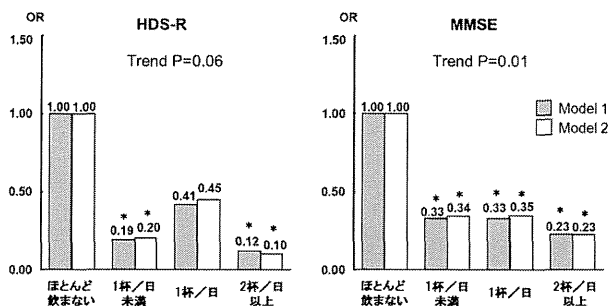


図1 コーヒー摂取頻度別の認知機能低下リスク

Model 1: 性、年齢、BMI、喫煙、飲酒、運動習慣、脳卒中既往、高血圧、糖尿病、コーヒーシュガー、コーヒーミルクを調整
Model 2: Model 1の因子に加え、第一因子得点、乳製品摂取量を調整

D. 考察

本研究において、ビタミンEの摂取が認知機能低下リスクと有意な関連がみられた。ビタミンEは、酸化ストレスに対する抗酸化作用から認知症の予防因子と考えられている。しかし、これまでの先行研究では、ビタミンEと認知症・認知機能との関連について一致した見解が得られていない。また、ビタミンEサプリメント摂取による介入研究においても一致した結果ではないため、さらに精度の高い研究が求められると考える。

本研究において、これまでに認知機能と有意な関連のみられた因子得点（食事パターン）や牛乳・乳製品摂取量を調整しても、コーヒー摂取頻度の多い者で有意なリスク低下がみられた。コーヒー摂取に関する先行研究では、コーヒーと摂取と、含有成分であるカフェインについての研究がなされている。カフェインはβおよびγセクレターゼを抑制し、その結果、アミロイドβの産生を減少させると考えられている。また、コーヒー摂取は、糖尿病発症リスクの低下や脳卒中発症リスク低下と関連していると考えられており、これらの疾患を介した認知症発症との関連も考えられる。

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、ビタミンE摂取、およびコーヒーの摂取頻度が認知機能低下の予防因子になりうることが示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Wang Z, Uchida K, Ohnaka K, Morita M, Toyomura K, Kono S, Ueki T, Tanaka M, Kakeji Y, Maehara Y, Okamura T, Ikejiri K, Futami K, Maekawa T, Yasunami Y, Takenaka K, Ichimiya H, Terasaka R: Sugars, sucrose and colorectal cancer risk: the Fukuoka colorectal cancer study. *Scand J Gastroenterol* 49: 581–588, 2014
- 2) Ozawa M, Ohara T, Ninomiya T, Hata J, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Uchida K, Shirota T, Kitazono T, Kiyohara Y: Milk and dairy consumption and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc* 62: 1224–1230, 2014
- 3) Tsuruya K, Fukuma S, Wakita T, Ninomiya T, Nagata M, Yoshida H, Fujimi S, Kiyohara Y, Kitazono T, Uchida K, Shirota T, Akizawa T, Akiba T, Saito A, Fukuhara S. Dietary patterns and clinical outcomes in hemodialysis patients in Japan: a cohort study. *PLoS One* 10(1):e0116677, 2015

2. 学会発表

1. 内田和宏, 城田知子, 津野崎希, 森脇千夏, 柴田好視, 川原愛弓, 小原知之, 吉田大悟, 清原裕: 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—第2報—, 第68回日本栄養・食糧学会大会, 札幌市, 2014.5

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

I. 研究協力者

城田知子（中村学園大学・名誉教授）
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に関する研究：
フレイルティおよび身体活動・座位行動の観点から

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・教授)

研究要旨 2011年に福岡県篠栗町の「篠栗元気もん調査」に参加した認知症、脳卒中、およびパーキンソン病のない男女1,510名を対象に、生活習慣および身体脆弱(Frailty:フレイルティ)および身体活動・座位時間と認知機能との関係を検討した。フレイルティは体重減少、握力低下、活力低下、身体活動度の低下、歩行速度の低下のうち、3項目以上が下位20%に該当する場合と定義した。認知機能はMoCA-Jを用いて評価した。その結果、フレイルティは対象者の9.7%に認められ、その頻度は加齢に伴い男女とも増加した。65-74歳の群において、運動習慣を有する者は認知機能低下の頻度が有意に低かったが、フレイルティと認知機能低下の間に有意な関連が認められた。一方、75歳以上の群において、手段的日常生活動作(IADL)障害を有する者は認知機能低下の頻度が有意に高かった。さらに、加速度計を用いて運動強度(METs)を測定し、身体活動量および座位行動と認知機能との関係を検討したが、いずれも認知機能低下との関連は明らかではなかった。

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、認知機能障害リスクの一つである低認知機能状態と生活習慣、フレイルティといった可変的因子との関連性に加え、3軸加速センサー内蔵活動量計で客観的に評価された身体活動・座位時間と低認知機能との関連を横断的に調査し、臨床前認知機能評価としての有用な低認知機能状態と関連する因子を明らかに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、脳卒中患者、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1,510名とし

た(年齢:中央値72歳,男性:41.4%)。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、65-74歳と75歳以上の年齢階層ごとに、集団におけるMoCA-J得点の平均-1.5標準偏差(SD)を下回った者を低認知機能状態であると規定した。生活関連因子では、独居、飲酒、喫煙、IADL障害、社会参加および運動習慣の有無と、経済状況および主観的健康感の状態を質問紙によって評価した。フレイルティの定義はCardiovascular Health Studyから、体重減少、握力の低下、疲労、歩行速度および身体活動量の低下の5項目で評価し、該当項目なしの者をnon-frail、1-2項目該当の者をpre-frail、3項目以上に該当する者をfrailと区分した。身体活動量は、3軸加速度センサー内蔵の加速度計(HJA-350IT, オムロンヘルスケア社)を7日間装着するよう対象者に依頼した。そのうちの4日間、600分/日以上の方が得られた者から、中高強

度活動、軽強度活動および座位行動の時間を算出した。低認知機能状態の有無を目的変数、生活関連因子、フレイルティおよび身体活動量を説明変数としたロジスティック回帰分析を実施した。

(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

教育年数を調整した結果、65-74歳の者では、運動習慣と低認知機能状態との間で関連が認められた (odds ratio (OR): 1.7, 95% confidence interval (CI): 1.1-2.7)。75歳以上の者では、IADL障害の有無において、低認知機能状態との間で関連が認められた (OR: 3.1, 95% CI: 1.1-8.7)。フレイルティは対象者の9.7%に認められ、その頻度は加齢に伴い男女とも増加した。フレイルティでは、65-74歳の者において、frailである者における低認知機能状態の発現が non-frail, pre-frail よりも高いことが明らかになった (OR: 3.5, 95% CI: 1.5-8.2)。身体活動量では、中高強度活動、軽強度活動および座位行動の時間と低認知機能状態との間に有意な関連は観察されなかった。

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生活関連因子およびフレイルティとの間にみられる関連性が、年齢ごとに異なっていた。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、対象者の年齢によって低認知機能状態に対するリスクが異なることが示唆された。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、認知機能と生活関連因子、フレイルティおよび身体活動量における2年間の変化の関連性を明らかにしていく予定である。

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、低認知機能リスクと運動習慣、IADL障害およびフレイルティとの間に有意な関連性が認

められ、年齢により低認知機能状態に対するリスクが異なることから、臨床前認知機能診断において年齢に対する考慮が必要であることが示唆された。また、身体活動量および座位時間と認知機能との間に有意な関連性は確認されなかった。しかし、本研究は横断研究であることから、前向き研究による解析を加えることで、両者の因果関係を明らかにしていく予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kishimoto H, Hata J, Ninomiya T, Nemeth H, Hirakawa Y, Yoshida D, Kumagai S, Kitazono T, Kiyohara Y: Midlife and late-life handgrip strength and risk of cause-specific death in a general Japanese population: the Hisayama Study. *J Epidemiol Commun Health* 68: 663-668, 2014
2. 本田貴紀, 檜崎兼司, 陳 涛, 西内久人, 野藤悠, 松尾恵理, 熊谷秋三: 地域在住高齢者における3軸加速度計で測定した座位時間と肥満との関連. *運動疫学研究* 16: 24-33, 2014
3. Narazaki K, Matsuo E, Honda T, Nofuji Y, Yonemoto K, Kumagai S: Physical fitness measures as potential markers of low cognitive function in Japanese community-dwelling older adults without apparent cognitive problems. *J Sports Sci Med* 13: 585-591, 2014
4. Suwa M, Nakano H, Radak Z, Kumagai S: A comparison of chronic AICAR treatment-induced metabolic adaptations in red and white muscles of rats. *J Physiol Sci* 65: 121-130, 2015
5. Honda T, Chen S, Kishimoto H, Narazaki K, Kumagai S: Identifying associations between sedentary time and cardio-metabolic risk factors in working adults using objective and subjective measures: a cross-sectional analysis. *BMC Public Health* 14:1307, 2014
6. 熊谷秋三, 崎田正博: 転倒危険因子の予防プログラム. 特集: 高齢者の骨・関節疾患-転倒予防に向けての取り組み-. *日本臨床* 72: