

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
総括研究報告書

研究代表者 清原 裕
（九州大学大学院医学研究院環境医学分野・教授）

研究要旨 福岡県久山町において、2002年の久山町健診を受診した65-84歳の住民のうち、認知症がなく空腹時採血を行い、かつ遺伝子研究の同意を得た1,089名を10年間前向きに追跡し、老年期の血中脂質レベルと認知症発症の関係を検討した。多変量解析の結果、いずれの脂質レベルもアルツハイマー病（AD）および血管性認知症（VaD）発症との間に明らかな関連は認められなかった。さらに、ADの強力な遺伝的危険因子であるAPOE-4遺伝子型の有無別に各脂質レベルとAD発症の関係を検討すると、APOE-4遺伝子陰性群では中性脂肪レベルとAD発症の関連は明らかではなかったが、APOE-4陽性群では中性脂肪レベルの上昇にともないADの発症リスクが有意に上昇した。しかし、他の血清脂質にはこのような関連は認められなかった。

また、久山町において1986年から2014年までの連続剖検1,248例中の認知症375例について、認知症病型の時代的变化を検討した。その結果、男性では時代とともにVaDの頻度が低下する一方でADの頻度が増加した。女性では全期間に渡りADの頻度が最も多かった。さらに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重症度の時代的变化を明らかにするために、非認知症を含む1998-2003年までの連続剖検206例と2009-2014年までの連続剖検202例を比較した。その結果、老人斑はCERADでfrequentと判定された頻度が35%から47%に、神経原線維変化はBraak stage 5,6の頻度が25%から44%に増加していた。

遺伝的危険因子の検討では、久山町連続剖検脳海馬からRNAを抽出し、最新のマイクロアレイを用いた遺伝子発現レベルとスプライシングについての統合解析と、次世代シーケンサーを用いてRNAシーケンシングを行い、全ヒトトランスクリプトームの網羅的解析が進行中である。さらに3xTg-ADマウスを用いた実験では、3xTG-ADマウスにミトコンドリア転写因子のhTFAMを導入すると、ミトコンドリア機能が改善し、アミロイド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マウスやヒトiPS細胞由来神経細胞で検証したところ、hTFAMの導入によって海馬におけるアミロイド沈着量の顕著な低下だけでなく、活性酸素産生やミトコンドリアDNA障害の低下などが確認された。

断面調査の成績を用いて、脂溶性ビタミン、多価不飽和脂肪酸、およびコーヒーの摂取と認知機能低下との関係を検討した。その結果、ビタミンE摂取量と認知機能低下の間に有意な負の関連が認められた。また、コーヒー摂取頻度の増加に伴い認知機能低下者の頻度は有意に低下した。生活習慣、身体脆弱（フレイルティ）、および身体活動・座位時間に関する検討では、65-74歳の群では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、身体脆弱（フレイルティ）は認知機能低下と有意に関連した。一方、75歳以上の群では、手段的日常生活動作の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。また、身体活動量および座位時間と認知機能低下の関連はいずれも明らかでなかった。

大規模疾患コホート研究である脳卒中患者からなるコホート（Fukuoka Stroke Registry: FSR）ならびに糖尿病患者からなるコホート（Fukuoka Diabetes Registry: FDR）については、現在の追跡システムでは認知症の発症情報を精度高く収集することが困難であった。そこで、レセプト情報に基づいて認知症の発症情報を収集する新たな追跡システムを構築中である。また、FSRの成績から認知症患者において脳梗塞発症前からコリンエステラーゼ阻害剤を服用していた群では、脳梗塞発症時の神経学的重症度が有意に低くなることが判明した。

わが国における認知症データバンクを作成するために全国5カ所で進行中の認知症疫学研究を組織化した。研究間でばらつきのあるデータを整理して基盤となるデータベースを作成するために、九州大学以外の4大学から匿名化されたデータを各100例ずつ収集し、それらを整理して統一する作業が完了した。今後は九州大学のデータと統合して認知症データバンクの完成を目指す予定である。

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)
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)
北園 孝成	(九州大学大学院医学研究院病態機能内科学・教授)
小原 知之	(九州大学大学院医学研究院精神病態医学・助教)
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)
久保 充明	(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)
内田 和宏	(中村学園大学短期大学部食物栄養科・講師)
朝田 隆	(筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学・教授)
中島 健二	(鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座脳神経内科学分野・教授)
山田 正仁	(金沢大学大学院医学系研究科脳老化神経病態学・教授)
目黒 謙一	(東北大学大学院医学系研究科高齢者高次脳医学寄附講座・教授)

A. 研究目的

認知症の原因は様々であるが、アルツハイマー病 (AD) をはじめとしてその多くの病型は成因がいまだ十分に解明されておらず、根本的な治療法も確立されていないのが実状である。このような状況下において有効な認知症の予防対策を策定するためには、疫学研究によって地域住民における認知症の実態を把握し、その危険因子・防御因子を明らかにすることが重要である。本年度は、久山町における認知症の疫学調査において、老年期の血中脂質レベルと認知症発症の関係、および病理学的診断に基づく認知症病型と AD の主たる病理所見の時代的变化を検討した。遺伝的危険因子の検討では、最新のマイクロアレイを用いた遺伝

子発現レベルとスプライシングについての統合解析とミトコンドリア機能障害が認知機能に与える影響を解析した。そして、断面調査の成績を用いて食事性因子または体力指標と認知機能との関係を検討した。さらに、血管性認知症 (VaD) のリスクが高い脳卒中患者と AD のリスクが高い糖尿病患者を対象にした大規模疾患コホートにおける認知症発症の追跡調査を行ったほか、全国 5 つの地域で進行中の認知症疫学研究を統合し、わが国における認知症データベースを形成するためのデータ整備を行った。

B. 研究方法

2002 年に久山町の住民健診を受診した 65-84 歳の住民 1,200 名のうち、認知症の既発症者の 63 名、食後採血の 12 名、遺伝子研究に同意しなかった 32 名、APOE-4 遺伝子型の解析ができなかった 4 名を除いた 1,089 名を本研究の対象者とし、2012 年までの 10 年間前向きに追跡した。追跡開始時の血清を用いて酵素法により総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪レベルを測定し、LDL コレステロール値の算出には Friedewald の計算式を用いた。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- R)」に基づいて行った。AD と VaD の診断には、それぞれ 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。APOE-4 遺伝子型の解析には 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。久山町研究の追跡システムにより認知症発症例を把握した。また、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295名が認知症を発症した。そのうち272例(92%)の脳を剖検あるいはCT/MRIで形態学的に調べた(清原,久保,小原)。

また,久山町において1986年から2013年までの連続剖検1,248例のうち,認知症連続剖検375例について,病理診断に基づく各認知症別の頻度の時代的变化を検討した。病理診断にはHE染色とKlüver-Barrera染色に加えて,Bielschowsky変法およびリン酸化タウ蛋白免疫染色(AT8抗体)とAタンパク免疫染色を行った。ADの主たる病理学的変化である老人斑と神経原線維変化の評価はそれぞれCERAD, Braak and Braakの分類に基づいた。レビー小体型認知症は2005年改訂の臨床・病理診断基準を用いた。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。また,老人斑と神経原線維変化の病理学的重症度の時代的变化を評価するために,非認知症を含む1998-2003年までの連続剖検206例と2009-2014年までの連続剖検202例を比較した。さらに,異常タウ蛋白陽性病変を定量的に評価するために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成し,1998年から2003年の連続剖検211例における海馬CA1の異常タウ蛋白陽性病変の定量的データ(面積)と加齢との関係を検討した(岩城)。

遺伝的危険因子の検討では,久山町住民の剖検脳のうち,海馬の新鮮凍結検体18例からRIN6.9以上のHigh qualityのRNAを抽出し, GeneChip®Human Transcriptome Array (HTA2.0)を用いて計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統合解析が進行中である。また,次世代シーケンサーを用いてRNAシーケンシングを行い,全ヒトトランスクリプトームの網羅的解析を開始した。さらに,ADモデル動物(変異型マウス*Ps1*遺伝子,ヒトの変異型APPおよびTAUトランスジーンを持つ3xTg-ADマウス)とヒトミトコンドリア転写因子

TFAMトランスジーン(hTFAM)を導入した3xTg-ADマウスの認知機能障害および脳の病理学的変化,遺伝子発現プロファイルを解析し,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検証した(中別府)。

食事性因子については,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),リノレン酸),およびコーヒーの摂取頻度と認知機能との関係を検討するために2005年の久山町高齢者調査に参加した65歳以上の住民のうち,2002年の久山町健診で栄養調査を受けた1,123名の成績を用いた。食事調査は自記式食事歴法調査票を用い,各因子の摂取量は残差法でエネルギー調整した。また,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)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定義した(内田)。

運動に関しては,生活習慣,身体脆弱(フレイルティ),および身体活動・座位時間と認知機能低下との関係を検討した。対象は2011年に福岡県篠栗町の篠栗元気もん調査に参加し,認知症,うつ症状,およびパーキンソン病などがなく,データ欠損のない65歳以上の住民1,510名とした。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。身体活動量・座位時間は,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)を用いて測定した。また,認知機能は日本語版Montreal Cognitive Assessment(MoCA-J)で評価した(熊谷)。

VaDのハイリスク群である脳卒中患者10,092人からなる福岡脳卒中データベース研究(Fukuoka Stroke Registry:FSR)と,ADのハイリスク群である糖尿病患者5,131人からなる福岡県糖尿病データベース研究(Fukuoka Diabetes Registry:FDR)それぞれの大規模疾患コホート研究において,認知症の発症情報を特定するためのデータ整

備を行った。認知症の追跡調査に関しては、FSR は MMSE と高い相関のある IQCODE を用いて家族・介護者からの情報収集を、FDR は登録から 5 年が経過した対象者に MMSE や HDS-R で認知機能を再評価することとした。さらに、FSR では脳梗塞発症時に認知症を既に発症していた 579 例を対象に、コリンエステラーゼ阻害薬服用の有無と脳梗塞発症時における神経学的重症度の関係を検討した(北園)。

さらに、わが国における認知症データバンクを作成するために全国 5 カ所で行っている認知症疫学研究を組織化した。各組織の既存データを経時的に整理して全国規模のデータベースを作成するために、各研究の基礎的データを調査した。さらに、九州大学以外の 4 つの研究から匿名化されたデータを各 100 例ずつ収集し、それらを整理して統一する作業を行った(朝田,山田,中島,目黒,清原)。

(倫理面への配慮)

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、筑波大学、鳥取大学、金沢大学、および東北大学医学部倫理委員会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って研究を遂行した。

C. 研究結果

追跡開始時の各脂質レベルで対象者を 4 群(4 分位)に分けて、認知症発症との関係を多変量解析で他の危険因子を調整して検討した。その結果、いずれの脂質レベルも認知症発症と明らかな関連は認められなかった。さらに、AD 発症の強力な遺伝的危険因子である APOE-4 遺伝子型の有無別に各脂質レベルと AD 発症の関係を検討した。その結果、APOE-4 陰性群では、いずれの脂質レベルも AD 発症との間に明らかな関連は認められなかったが、APOE-4 陽性群では中性脂肪レベル

が高くなるにしたがい AD の発症リスクが有意に上昇した。そこで、APOE-4 遺伝子型の有無と中性脂肪レベルの 4 分位で 8 群に分類して AD 発症との関係を検討した。その結果、APOE-4 陰性で中性脂肪が第 1 分位の群を基準にすると、APOE-4 陰性群における中性脂肪と AD 発症の関連はいずれも明らかでなかったが、APOE-4 陽性群では中性脂肪レベルの上昇に伴い AD の発症リスクが有意に高くなり、第 2 分位以降のハザード比は 2.0-2.5 でいずれも有意に高かった(清原,久保,小原)。

また、久山町の認知症連続剖検例における病理学的診断による認知症病型の時代的变化を検討すると、時代とともに VaD の頻度は低下したが、AD の頻度は有意に増加していた。男女別にみると、男性は調査当初 VaD が最も多かったが、時代とともに AD の頻度が増加し、2000 年代から AD 優位に変化した。一方、女性では、AD の頻度が時代を通じて最も高いうえ、その頻度は時代とともに増加した。また、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重症度の時代的变化を検討した結果、老人斑は CERAD で frequent と判定された頻度が 35%から 47%に、神経原線維変化は Braak stage 5,6 の頻度が 25%から 44%に増加していた。さらに、Matlab を用いた定量的データ解析プログラムで異常タウ蛋白質の蓄積を定量化し、加齢との関係を検討した。その結果、海馬 CA1 領域における異常タウ陽性病変の総面積は認知症の有無にかかわらず高齢になるほど増加する傾向を示した(岩城)。

遺伝的危険因子の検討では、久山町連続剖検脳海馬から RNA を抽出し、最新のマイクロアレイを用いて遺伝子発現レベルとスプライシングについての統合解析が進行中である。また、次世代シーケンサーを用いて RNA シーケンシングを行い、全ヒトトランスクリプトームの網羅的解析を開始した。現在まで 10 サンプルの配列解析が終了したが、従来のマイクロアレイ解析で見つかった遺伝子群に加えて新たな遺伝子群の発現を認めている。さらに、3xTG-AD に hTFAM を導入すると、

ミトコンドリア機能が改善し、アミロイド 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判明した。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 の沈着が顕著に低下していた。ヒト iPS 細胞由来神経細胞を用いた検証では、hTFAM の導入により活性酸素産生やミトコンドリア DNA 障害の低下などが認められた(中別府)。

食事性因子の検討では、ビタミン A, D, および K と多価不飽和脂肪酸の摂取と認知機能低下の関連は明らかでなかったが、ビタミン E の摂取量と認知機能低下の間に有意な負の関連が認められた。また、コーヒーの摂取頻度と認知機能低下との関連を検討した結果、コーヒー摂取頻度の増加に伴い認知機能低下者の頻度は有意に低下した。コーヒーをほとんど飲まない群を基準とすると、コーヒーを1日2杯以上摂取する群における MMSE 低下のオッズ比は 0.23 と有意に低かった(内田)。

体力指標に関する検討では、フレイルティは対象者の 9.7%に認められ、その頻度は加齢とともに男女とも増加した。65-74 歳の群では、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 歳以上の群では、手段的日常生活動作の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。また、身体活動量および座位行動と認知機能低下との関係を検討したが、いずれも認知機能低下と明らかな関連は認められなかった(熊谷)。

FSR の追跡調査では、IQCODE による評価は同一対象者でも家族間で評価内容が異なることが多く、正確な評価が困難であった。FDR も同様に追跡調査が困難であることが判明した。そこで、レセプト情報に基づいて認知症の発症情報を収集する新たな追跡システムを構築中である。また、FSR の成績から、脳梗塞発症前からコリンエステラーゼ阻害剤を服用していた認知症患者群は、同剤を服用していなかった認知症患者群と比べて脳梗塞発症時の神経学的重症度が有意に低かつ

た(北園)。

認知症の疫学調査を行っている全国5つの研究における調査内容を調べた結果、認知症、軽度認知障害、うつ症状、および日常生活動作障害の診断基準や生活習慣(喫煙、飲酒、運動)については、研究間で共通している点が多かった。一方、高血圧、糖尿病などの生活習慣病関連因子、調査期間、および調査回数は研究間でばらついていて、また、同一の研究でも、調査時によって調査内容が微妙に異なることが判明した。そこで九州大学以外の4つの研究から匿名化されたデータを各100例ずつ収集し、それらを整理・統一する作業を実施した。今後、九州大学のデータと結合させ、基盤となるデータベースを完成させる予定である(朝田、中島、山田、目黒、清原)。

D. 考察

今回の久山町の成績では、APOE-4 陽性群において中性脂肪レベルの上昇に伴い AD の発症リスクは有意に上昇した。体循環において、APOE-4 遺伝子型はカイロミクロン(約90%が中性脂肪)や VLDL(約50%が中性脂肪)の加水分解によって生じるカイロミクロンレムナントや VLDL レムナントがそれぞれの受容体に取り込まれることを阻害するほか、カイロミクロンや VLDL の加水分解を抑制するという説がある。本研究結果から、カイロミクロンや VLDL が大脳に直接的な影響を及ぼすと推測されたが、これらは血液脳関門を通過できないといわれている。また、カイロミクロンレムナントは血管障害をもたらすことが知られているが、レムナント受容体は肝臓にしか存在しない。さらに、レムナント自体が炎症性サイトカインの活性や血小板凝集などを介して動脈硬化を促進させるという説がある。それには血管内皮にも存在する LDL 受容体が関与していると考えられるが、APOE-4 遺伝子型は LDL 受容体への取り込みを阻害する方向に作用するため、この機序にも疑問がある。つまり、本研究の成績は、APOE-4 遺伝子型が AD 発症に及ぼす影響は血中の脂質レベルを介するものではなく、別の未知の機序を

介するものであることを示唆している。その未知の機序に中性脂肪の代謝が直接的あるいは間接的に関わっている可能性があるため、今後さらなる検討が必要である。

久山町認知症連続剖検例における病理学的診断による認知症病型の時代的变化をみると、時代とともに男女とも AD の頻度が顕著に増加した。また、老人斑の出現頻度も時代とともに重症化しており、生活習慣の欧米化に伴う代謝性疾患の増加が近年の AD 増加に寄与していると考えられる。また、タウ蛋白陽性病変を定量的に評価した結果、海馬 CA1 における異常タウ蛋白陽性病変の面積は認知症の有無にかかわらず年齢依存性に増加していた。本研究結果は昨年に各国の神経病理医が中心となって集まって提唱された primary age-related tauopathy という神経病理学的診断基準の概念 (Acta Neuropathol 128: 755-766, 2014) に矛盾しない。今後は異常タウ蛋白陽性病変の時代的变化を明らかにするとともに、異常タウ蛋白陽性病変と生活・環境因子の関係を検討する予定である。

遺伝的危険因子の検討では、Human Transcriptome Array (HTA2.0)を用いたマイクロアレイ解析から、AD 脳における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 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判明した。本解析をさらに進めることで AD の新たな遺伝的危険因子を特定できる可能性がある。動物実験では、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低下に寄与していることが明らかとなった。本研究結果は hTFAM やトランスサイレチンの発現を誘導する化合物を精製することで AD 病理の進行と認知機能低下を抑制できる可能性を示したものと見える。

食事性因子の検討では、ビタミン E やコーヒーの摂取が認知機能低下の防御因子となることが示唆された。ビタミン E は抗酸化作用を有してお

り、酸化ストレスを減弱させることで認知機能低下を防ぐと考えられている。しかし、ビタミン E の摂取と認知機能について検討した疫学研究や介入研究では一定した見解は得られていないため、今後さらなる検討が必要である。一方、コーヒーに含まれるカフェインは および セクレターゼの産生を抑制することでアミロイド の凝集を減少させて認知機能を維持させるという説がある。また、コーヒーの摂取は認知症の危険因子である糖尿病や脳卒中の発症リスクを低下させることが知られており、これらの作用を介して認知機能低下を予防する可能性がある。

認知症のない生活が自立している高齢者において、生活関連因子およびフレイルティと認知機能との関連が年齢層によって異なっていた。このことは、認知症のない高齢者において、対象者の年齢によって認知機能低下の危険因子が異なる可能性を示すものである。また、身体活動量および座位時間と認知機能との関連が明らかでなかったのは、横断研究という研究デザインの影響かも知れない。今後は追跡調査の成績を用いて生活関連因子、フレイルティ、および身体活動量・座位行動が認知機能に与える影響を検討し、両者の因果関係を明らかにする予定である。

FSR および FDR については、現在の追跡システムでは認知症の発症情報を精度高く収集することが困難であった。そこで、レセプト情報に基づいて認知症の発症情報を収集できる新たな追跡システムを構築することとした。また、抗認知症薬であるコリンエステラーゼ阻害薬は認知症者の認知機能低下を抑制するだけでなく、認知症者が脳梗塞を発症した後の脳神経障害を軽減させる作用を有することが示唆された。コリンエステラーゼ阻害薬は脳梗塞急性期の神経障害を助長する虚血性脱分極やグルタミン酸毒性を抑制するほか、脳血流の増加や脳血管反応性を改善させる作用を有するという説があり、これらの機序を介して脳神経に保護的な作用をもたらしているのかも知れない。

認知症データバンクの形成では、研究間におけ

る調査項目や調査方法の不均一性という問題が明らかとなった。同一の研究であっても調査内容が時代によって微妙に異なっていたため、各研究における調査内容を経時的に明示し、共通項目を抽出する必要がある。また、同じカテゴリーの項目でも用いられた評価尺度にばらつきがある場合や研究機関によっては未調査の項目がある場合に、これらの項目をどのように扱うか一定のルールを作成しなければならない。さらに、調査内容の名称や単位の統一の問題に関しては、米国の先行例を参照する必要があるかも知れない。来年度は認知症のデータバンクを完成させ、日本人における認知症の危険因子および防御因子を特定したい。

E. 結論

久山町における疫学調査では、APOE-4 陽性群では、中性脂肪レベルの上昇とともに AD の発症リスクが有意に上昇した。

認知症連続剖検例における病理学的診断による認知症病型の時代的变化を検討すると、男女ともに AD の頻度が有意に増加していた。また、老人斑の出現頻度と神経原線維変化の進行度は時代とともに重症化していた。

遺伝的危険因子の検討では、ミトコンドリア機能を改善させる hTFAM やトランスサイレチンの発現を誘導することで AD 病理の進行と認知機能低下を抑制できることが明らかとなった。

断面調査の成績から、ビタミン E およびコーヒーの摂取は、認知機能低下の防御因子であることが示唆された。また、認知症のない高齢者では、年齢層により認知機能低下の危険因子が異なる可能性がある。

大規模疾患コホート研究における認知症発症の追跡調査は難しく、レセプト情報に基づいた追跡システムを構築することとした。また、コリンエステラーゼ阻害薬は認知機能低下だけでなく、脳梗塞発症後の神経障害を軽減させる作用も有することが示唆された。

全国5カ所で進行中の認知症の疫学研究を組織

化した。研究間でばらつきのあるデータを整理して基盤となるデータベースの作成作業が進行中である。

F. 健康危険情報

- APOE-4 陽性群では、中性脂肪レベルの上昇とともに AD の発症リスクが有意に上昇する（清原，久保，小原）。
- 病理診断による認知症病型別頻度の時代的变化をみると、AD の頻度が顕著に増加しているだけでなく、AD の主たる病理変化も重症化していた（岩城）。
- AD 脳において、hTFAM やトランスサイレチンの発現を誘導すると、認知機能障害や AD 病理の進行を抑制できる（中別府）。
- ビタミン E およびコーヒーの摂取は認知機能低下の防御因子である可能性がある（内田）。
- 65-74 歳の群では、フレイルティは認知機能低下と関連する（熊谷）。
- 認知症患者において、コリンエステラーゼ阻害薬の服用は脳梗塞発症後の神経障害を軽減させる（北園）。

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