

表 7 認知機能低下(HDS-R20 以下)をアウトカムとしたロジスティック回帰分析;血糖(性、年齢、教育年数で調整) (n=1,943)

	B	標準誤差	Wald	df	有意確率	Exp(B)	95%信頼区間
性別(男)	1.520	0.615	6.108	1	0.013	4.571	1.37-15.3
年齢	0.119	0.057	4.321	1	0.038	1.127	1.01-1.26
教育年数	-0.244	0.148	2.725	1	0.099	0.783	0.59-1.05
血糖	-0.024	0.026	0.86	1	0.354	0.976	0.93-1.03

表 8 認知機能低下 (HDS-R20 以下) をアウトカムとしたロジスティック回帰分析 ; 中性脂肪(性、年齢、教育年数で調整) (n=1,943)

	B	標準誤差	Wald	df	有意確率	Exp(B)	95%信頼区間
性別(男)	1.471	0.61	5.81	1	0.016	4.354	1.32-14.4
年齢	0.116	0.057	4.122	1	0.042	1.123	1.00-1.26
教育年数	-0.249	0.148	2.817	1	0.093	0.779	0.58-1.04
中性脂肪	-0.007	0.008	0.968	1	0.325	0.993	0.98-1.01

炎症性サイトカイン・細胞接着因子と認知症との関連解析

担当責任者 木下彩栄 京都大学大学院医学研究科在宅医療看護学 教授

研究要旨 アルツハイマー病（AD）の病態に大きく関わりとされるアミロイドβ（Aβ）の生理的な機能については未だ十分に解明されていない。そこで、Aβを軸とする「ニューロン-アストロサイトの相互関係」という視点でとらえ、アストロサイトから放出されるサイトカインに着目して研究を進めた。われわれは、ニューロンから放出されたAβがアストロサイトを活性化し、放出されたサイトカイン IGFBP-3 がアストロサイト内のカルシウム動態を破綻させることを見出した。IGFBP-3 はニューロン傷害性に働き、もう一つの病理学的特徴である神経原線維変化生成につながるタウタンパク質のリン酸化に影響を与える。このように、サイトカインがAβとタウのリン酸化を結ぶ可能性について報告する。

A. 研究目的

アルツハイマー病（AD）は、100年以上前に Alois Alzheimer 博士が健忘や妄想を来した症例を報告したことを発端としている。博士が報告したように、その病理的特徴は、「老人斑」、「神経原線維変化」「神経細胞死とそれによる脳萎縮」である。このうち、「老人斑」は、アミロイドβ（Aβ）というタンパク質が細胞外に蓄積して形成されたものである。一方、「神経原線維変化」は、ニューロン内のタウが過剰にリン酸化されて微小管結合に対して機能を果たさなくなり、細胞内に蓄積してできたものである。その他にもさまざまな病理的特徴がこれまでに明らかになってきており、グリア細胞の活性化もその中の一つである。たとえば、老人斑の周囲に活性化したグリア細胞が集簇していることはよく知られている。こうしたグリア細胞の活性化は、Aβにより引き起こされていることがこれまでも示唆されてきているが、グリア細胞のAD病理にお

ける寄与は、いまだに未解明の点が多い。グリア細胞の中でもアストロサイトはニューロンの支持やシナプスの安定化に寄与していると同時に、血管周囲に存在することで物質のやり取りを行い、ニューロンの代謝や周囲の環境の恒常性を保つことが知られている。このように、アストロサイトはニューロンの機能に最も密接に関連しているグリア細胞である。そこで、我々はアストロサイトに注目し、アストロサイトが放出するサイトカインがAD病理にどのように関わっているかを検証することにした。

B. 研究方法 および C. 研究結果

① Aβによるアストロサイト内のカルシウム動態変化

Aβによってアストロサイトのカルシウム濃度が上昇する報告はこれまでもいくつかなされている。われわれは、マウスの初代培養アストロサイトを用いて細胞内カ

ルシウム濃度の変化を見た。通常、アストロサイトでは、oscillation といって細胞内カルシウム濃度が上昇してはもとに戻るが、A β を負荷すると、対照ペプチドを加えた場合に比べ、その oscillation の振幅が増大し、一時的にカルシウム濃度が著明に増加することが明らかになった。これにより、脳内においても、放出された A β がアストロサイト内のカルシウム濃度を一過性に激しく上昇させることが推定された。

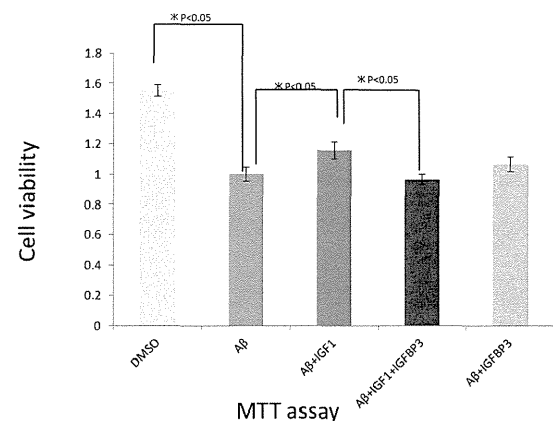
② アストロサイトから放出されるさまざまな因子

アストロサイトは、各種の因子を放出していることが知られるようになった。そこで、我々は、ADにおいて活性化したアストロサイトがニューロンに及ぼす影響を考えるにあたって、こうした因子が関係するのではないかという仮説をたて、マウス初代培養アストロサイトを用いて、A β に反応して放出される因子を antibody array という方法を用いて検索した。Antibody array (RayBio[®] Biotin Label-Based Cytokine Antibody Array) は、100種類以上の決まった因子に対する抗体がメンブレインにブロットされており、アストロサイトに A β 負荷した際の培地とそのメンブレインを反応させることによって検出する方法である。再現性を持って上昇する因子の中には炎症や細胞接着に関する因子が目立っていたが、その中に、インスリン様成長因子 (IGF) に結合し、その生理活性を制御する蛋白である IGF 結合蛋白-3 (IGFBP-3) が認められた。AD と「IGF 抵抗性」は昨今注目されているトピックである。IGFBP-3 はその「IGF 抵抗性」に深く関与する因子であることから、我々は IGFBP-3 に着目して検証を進めた。実際に、マウス初代培養アストロサイトだけでなくヒトアストロサイトマ細胞 (H4

細胞) でも、A β 刺激によって IGFBP-3 の放出が誘導されることを確認した。その上で、同じ実験系を用いて、免疫抑制剤 FK506 でカルシニューリンを阻害したところ、IGFBP-3 産生が抑制されることが確認された。このことは、マウスのみならずヒトのアストロサイトでも、A β 刺激によりカルシニューリン経路を介して IGFBP-3 の放出が誘導されることを見出した。

③ IGFBP-3 による神経細胞への影響

我々は、マウス初代培養ニューロンを用いた細胞死実験を行った。初代培養ニューロンに A β を負荷し、細胞死を促した上で、IGF、IGFBP-3 がどのように影響を与えるかを MTT アッセイで調べてみたところ、IGF は A β による細胞死を抑制するのに対して、IGFBP-3 存在下ではその作用が阻害されていた。

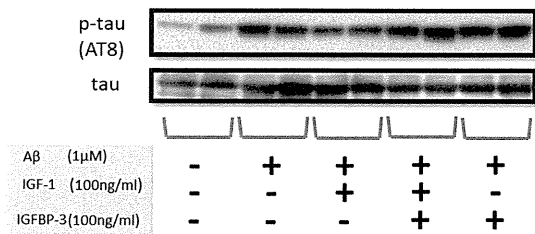


このことから、IGFBP-3 は IGF の持つ細胞生存作用を阻害する可能性を持っていることが示された。IGF-1 は A β による細胞死を抑制する働きがあるのに対して、IGFBP-3 は IGF-1 の効果をキャンセルする作用を持っていることが示された。

④ IGFBP-3 によるタウタンパク質のリン酸化への影響

マウス初代神経細胞に IGFBP-3 を加えて、

ウェスタンブロットによりタウのリン酸化を AT8 という抗体で検出した。IGF-1 が tau のリン酸化を抑え、IGFBP-3 はタウのリン酸化を促進することが示された。



(倫理面での配慮)

遺伝子改変実験に関しては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針平成 25 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号) に準拠している。

D. 考察

AD では老人斑の主成分である Aβ が最初期から蓄積することが知られているが、これまでのモデルマウスの検討からは、Aβ のみでは神経細胞死や神経原線維変化が起きないことが指摘されている。こうした神経細胞死につながる経路を考える上で、ニューロンにのみ注目しただけでは、どうしても限界がある。今回の研究で明らかにしたのは、神経活動にともなってニューロンから放出された Aβ が、アストロサイトのカルシウム動態を制御し、そのカルシニューリン経路を介して放出されたサイトカインである IGFBP-3 が再びニューロンに影響し、tau のリン酸化が促進され、細胞死が促されるという流れである。

E. 結論

従来考えられていた以上に、神経細胞をとりまくアストロサイトが神経変性などに

関わっている可能性があると考えた。特に、IGFBP-3 を通して神経細胞のタウのリン酸化を促進するという現象は、これまで未解明だった神経原線維変化の生成の解明にも繋がる可能性があると考えられる。

今後、ながはま 0 次コホート対象者の末梢血で IGFBP-3 を計測し、認知機能や頭部画像所見との関連を検討するなど、本研究成果のコホート研究へ応用展開していく計画である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yuki D, Sugiura Y, Zaima N, Akatsu H, Takei S, Yao I, Maesako M, Kinoshita A, Yamamoto T, Kon R, Sugiyama K, Setou M. DHA-PC and PSD-95 decrease after loss of synaptophysin and before neuronal loss in patients with Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2014;4:7130.
2. Jingami N, Asada-Utsugi M, Uemura K, Noto R, Takahashi M, Ozaki A, Kihara T, Kageyama T, Takahashi R, Shimohama S, Kinoshita A. Idiopathic normal pressure hydrocephalus has a different cerebrospinal fluid biomarker profile from Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2015;45:109-15.
3. 前迫真人・木下彩栄、アルツハイマー病の発症・進展と耐糖能障害、医学のあゆみ、2014;249:523-527.
4. 野田泰葉・占部美恵・木下彩栄、認知

症の早期発見・支援プロジェクト～認知症患者を地域で見守るネットワークづくり～、健康科学、2014;9:59-61.

5. 久保田正和・宇都宮宏子・谷森繁美・太田裕子・木下彩栄、京大病院地域ネットワーク医療部における退院支援実習の取り組み、健康科学、2014;9:55-58.
6. 野田泰葉・米山智子・木下彩栄、軽度アルツハイマー型認知症患者の記憶障害に対するリバスチグミンの効果— Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) を用いた検討 —、新薬と臨床、2015;64:152-158.
7. 渡邊究・木下彩栄、アストロサイト内のカルシウム調節破綻を介したアルツハイマー病の病態生理の解明、脳内環境—維持機構と破綻がもたらす疾患研究 pp61-66、高橋良輔（編）、メディカルドゥ（東京）、2014年.

2. 学会発表

1. 陣上直人・浅田めぐみ・植村健吾・能登理央・高橋牧郎・尾崎彰彦・木原武士・景山卓・高橋良輔・下濱俊・木下彩栄、特発性正常圧水頭症はアルツハイマー病と異なるバイオマーカープロファイルを持つ疾患である、第16回日本正常圧水頭症学会、2015年2月28日、岡山
2. 浅田めぐみ・久保田正和・野田泰葉・上田奈津実・諏訪あゆみ・宮本将和・田代善崇・山門穂高・山下博史・下濱俊・高橋良輔・植村健吾・木下専・木下彩栄、Nカドヘリン切断阻害ノックインマウスはシナプス密度の増加および空間記憶能が亢進する、第37回日本神経科学大会、2014年9月11日、

横浜

3. 宮本将和・葛谷聡・浅田めぐみ・野田泰葉・田代善崇・植村健吾・高橋良輔・木下彩栄、アルツハイマー病への酸化ストレスの影響に対する神経保護物質の抵抗性の *in vitro* での検証、第55回日本神経学会総会、2014年5月22日、福岡
4. 宮本将和・葛谷聡・浅田めぐみ・野田泰葉・田代善崇・植村健吾・高橋良輔・木下彩栄、Analysis of effect of neuroprotective agents on oxidative stress in association with Alzheimer's disease *in vitro*、第37回日本神経科学大会、2014年9月11日、横浜
5. 野田泰葉・植村健吾・陣上直人・葛谷聡・高橋良輔・木下彩栄、アルツハイマー病における糖代謝関連因子の解析、第33回日本認知症学会、2014年11月30日、横浜
6. 野田泰葉・坂田吉史・久保田正和・植村健吾・木原武士・木村徹・辻輝之・林理之・木下彩栄、認知症患者におけるITを用いた服薬管理支援システム、第25回在宅医療学会、2014年5月25日、東京
7. 木下彩栄、食事・運動とアルツハイマー病の病態（シンポジウム）、第33回日本認知症学会、2014年11月30日、横浜

頭蓋内病変と認知機能との関連解明に向けた頭部 MRI 画像評価方法の開発

担当責任者 荒川芳輝 京都大学医学研究科脳神経外科学 助教

研究要旨 ながはま 0 次予防コホート事業（0 次健診）の受診者のうち、60 歳以上を対象に頭部 MRI/MRA を施行し、頸動脈狭窄、頭蓋内血管狭窄、脳動脈瘤等について診断をつけた。これらのデータは、頭蓋内疾患データベースとして蓄積し、認知症との関連解析、オミックス解析に供する。平成 26 年度は、約 1,300 例が頭部画像検査を受診予定であり、これまでに約 300 例の診断を終えた。

A. 研究目的

ながはま 0 次予防コホート第 2 期事業で実施する頭部 MRI/MRA 画像を解析し、頭蓋内疾患のデータベース化を行う。蓄積された頭蓋内疾患変のデータベースのうち、頸動脈狭窄、頭蓋内血管狭窄、脳動脈瘤、微小脳出血、脳萎縮に関して、オミックス情報、健診情報、生活習慣・環境暴露情報との関連解析を行い、脳血管障害ならびに認知機能低下と関連する因子の同定を目指す。本年度は、頭部 MRI/MRA 画像を分析するための指標の策定、標準化を進めるとともに、定められた診断・評価基準に従って実際の画像解析を進め、頭蓋内疾患データベースへの情報集積を図る。

B. 研究方法

① 頭蓋内疾患データベースの構築

ながはま 0 次コホート（0 次健診）において、60 歳以上の希望者を対象に撮影した頭部 MRI/MRA 画像から、頸動脈狭窄、頭蓋内血管狭窄、脳動脈瘤、微小脳出血、脳萎縮について評価する。0 次健診では、長浜市内の基幹病院（市立長浜病院、長浜赤十

字病院、長浜市立湖北病院）に画像検査を依頼しているが、撮影方法・条件等はあらかじめ病院間で調整済みであるため、いずれの病院で撮影しても同じ画像が得られる。診断結果は、頭蓋内病変データベースとして蓄積し、今後の研究に活用する。なお、診断結果の一部は対象者に回付し、必要に応じて受診勧奨を行っている。

② 頭蓋内病変診断の検討会の実施

頭部 MRI/MRA の診断結果の正確性を担保するために、脳神経外科、神経内科、放射線診断科のそれぞれの専門医師による検討会を行った。検討会での評価結果に基づいて頭蓋内病変データベースを修正することで、診断情報の信頼性を高める。

③ 海馬、脳実質萎縮を評価するための容積計測技術の開発

平成 26 年度の 0 次健診では、約 1,300 名が頭部画像検査を受ける見込みである。来年度もほぼ同数の検査が行われる見込みであるため、一般的な解剖学的容積計測では、全例の萎縮度を正確かつ短期間に評価することは極めて困難である。加えて、測定者

が増えることによって生じる検者間のバラツキも無視できない。そこで本研究では、半自動的に海馬と脳実質の容積を解析するためのシステムを開発し、実際の測定のための条件設定も行う。

(倫理面での配慮)

ながはま0次コホートでは、対象者の個人情報と厳密に保護しつつ、研究者の自由な発信に基づく研究を担保するために、国の関係指針を踏まえた独自の倫理基準“ながはまルール”を市の条例として制定し、遵守している。具体的には、個人情報は市の担当課のみが管理するようにルール化し、研究者は個人情報に一切触れることができないようにすることで、個人情報の厳密な保護を図っている。加えて、0次コホートで行う健診等の事業は、市が設置する事業審査会および京都大学医の倫理委員会で承認を得ており、総じて十分な倫理的配慮がなされているといえる。

C. 研究結果

頭部MRI/MRA検査の予約/受診例は1,336名であった(平成27年2月末時点)。検査は5月末まで実施するため、最終的な受診者数は予約者の受診状況によって変化する可能性がある。このうち、報告書作成時点で、326名分の画像を診断し、頭蓋内疾患データベースとして蓄積した。MRI/MRA検査時に、明らかな病変が認められた場合は、緊急例をとして対応することになっている。これまでに、亜急性脳出血例、硬膜下出血例、脳腫瘍疑例が、各1名認められた。

D. 考察

本研究で構築する頭蓋内疾患データベー

スは、平成27年度の健診終了時点で、2700人規模になると推定される。本邦において高血圧・脳血管障害のエビデンス構築に大きく貢献してきた大迫研究でも、MRIの情報は数百人規模に限られている。また、世界的にみても、3,000例近いMRI/MRAのデータベースは限られており、脳血管障害や認知機能の病因・病態解明において、本データベースは大きな成果を導出する礎になることが期待される。

ながはま0次コホートでは、ゲノムや転写物(RNA発現量)、血液中の水溶性低分子化合物、ペプチド、脂質等のオミックス情報を付帯することが大きな特徴である。頭部MRI/MRA画像から得られる頸動脈狭窄・頭蓋内主幹動脈狭窄・未破裂脳動脈瘤等について、高血圧や耐糖能異常といったマクロなリスク因子との関連について理解を進めたのち、これらオミックス情報との関連解析から、あらたな病因分子の同定を進める計画である。

E. 結論

0次健診受診者を対象に、当初の予定通り頭蓋内疾患データベースの構築を進めた。平成26年度は、約1,300例が頭部画像検査を受診予定であり、これまでに約300例の診断を終えた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kanemoto M, Shirahata M, Nakauma A, Nakanishi K, Taniguchi K,

- Kukita Y, Arakawa Y, Miyamoto S, Kato K. Prognostic prediction of glioblastoma by quantitative assessment of the methylation status of the entire MGMT promoter region. *BMC Cancer*. 2014;14:641.
2. Inano R, Oishi N, Kunieda T, Arakawa Y, Yamao Y, Shibata S, Kikuchi T, Fukuyama H, Miyamoto S. Voxel-based clustered imaging by multiparameter diffusion tensor images for glioma grading. *Neuroimage Clin*. 2014;5:396-407.
 3. Nakano T, Yoshikawa K, Kunieda T, Arakawa Y, Kikuchi T, Yamawaki S, Naitoh M, Kawai K, Suzuki S. Treatment for Infection of Artificial Dura Mater Using Free Fascia Lata. *J Craniofac Surg*. 2014;25:1252-5.
 4. Yamao Y, Matsumoto R, Kunieda T, Arakawa Y, Kobayashi K, Usami K, Shibata S, Kikuchi T, Sawamoto N, Mikuni N, Ikeda A, Fukuyama H, Miyamoto S. Intraoperative dorsal language network mapping by using single-pulse electrical stimulation. *Hum Brain Mapp*. 2014;35:4345-61.
 5. Sakamoto R, Okada T, Kanagaki M, Yamamoto A, Fushimi Y, Kakigi T, Arakawa Y, Takahashi J, Mikami Y, Togashi T. Estimation of proliferative potentiality of central neurocytoma: correlational analysis of minimum ADC and maximum SUV with MIB-1 labeling index. *Acta Radiologica*. 2015;56:114-120.
2. 学会発表
(国際学会)
1. Arakawa Y, Umeda K, Watanabe K, Mizowaki T, Hiraoka M, Hiramatsu H, Adachi S, Kunieda T, Takagi Y, Miyamoto S. Efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent or progressive malignant glioma. 16th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology (ISPNO), June 28-July 02, 2014. Singapore.
 2. Arakawa Y, Nakamoto Y, Okada T, Takeuchi Y, Minamiguchi S, Kunieda T, Takagi Y, Miyamoto S. Molecular imaging of pineal parenchymal tumor by (68)Ga-DOTATOC-PET/CT. 19th Annual Scientific Meeting of the Society for Neuro-Oncology. November 13-16, 2014. Miami, USA.
- (国内学会)
1. 荒川芳輝・青木友和・上羽哲也・北条雅人・岩崎孝一・丹治正大・國枝武治・高橋淳・高木康志・宮本享、膠芽腫に対するbevacizumabの治療効果の検討、第32回日本脳腫瘍学会、2014年12月1日、浦安市
 2. 荒川芳輝・岡田知久・澤本伸克・山尾幸広・舟木健史・菊池隆幸・西村真樹・吉田和道・國枝武治・高木康志・宮本享、3-Tesla intraoperative MRI を用いたアップデートナビゲーションシステムと今後の展望、日本脳神経外科学会第73回学術総会、2014年10月10日、東京
 3. 荒川芳輝・岡田知久・澤本伸克・山尾幸広・菊池隆幸・國枝武治・高木

- 康志・宮本享、術中3T-MRI によるアップデートナビゲーションシステムの使用経験（シンポジウム）、第14回日本術中画像情報学会、2014年7月12日、東京
4. 荒川芳輝・姜裕・福井伸行・村田大樹・藤本幸一・國枝武治・高木康志・宮本享、内視鏡下脳腫瘍摘出術におけるparafascicular approachの検討、第19回日本脳腫瘍の外科学会、2014年9月13日、東京
 5. 荒川芳輝・姜裕・福井伸行・村田大樹・藤本幸一・國枝武治・高木康志・宮本享、Endoscopic port surgeryにおける合併症回避の工夫、第19回日本脳腫瘍の外科学会シンポジウム、2014年9月13日、東京
 6. 荒川芳輝・森吉弘毅・三上芳喜・中嶋安彬・羽賀博典・宮本享、中間型松果体実質腫瘍（PPTID）11例の病理組織学的検討、第32回日本脳腫瘍病理学会、2014年5月23日、徳島
 7. 荒川芳輝・寺田行範・福井伸行・村田大樹・藤本浩一・中本裕士・岡田知久・國枝武治・高木康志・宮本享、松果体実質性腫瘍に対する分子イメージング、第15回日本分子脳神経外科学会、2014年9月28日、山形

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

学会等発表実績

委託業務題目 オミックス解析による認知症の原因究明と予防開発のための大規模コホート研究

機関名 国立大学法人京都大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内外の別
血中遊離脂肪酸濃度は相対的な中心血圧低値と関連する：長浜研究（ポスター）	田原康玄・高橋由光・川口喬久・瀬藤和也・寺尾知可史・山田 亮・小杉眞司・関根章博・中山健夫・松田文彦	第37回日本高血圧学会総会	2014年 10月17～19日	国外
サルコペニアの診断・治療に関する最新知見（シンポジウム5「生活習慣病とサルコペニア」）（口頭）	荒井秀典	脳心血管抗加齢研究会2014	2014年 12月7日	国内
在宅医療における薬剤師業務に対する医師の重要度認識～京都府医師会所属医師の在宅医療・多職種連携に対する意識調査より～（口頭）	小村富美子・荒井秀典	第24回日本医療薬学会年会	2014年 9月28日	国内
高齢者の終末期医療を考える（シンポジウム）（口頭）	荒井秀典	第40回京都医学会	2014年 9月28日	国内
Review of Dyslipidemia Guidelines from the Japan Atherosclerosis Society（口頭）	Arai H	9th Congress of the Asian-Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Diseases	2014年 9月26日	国外
Living well with dementia in Japan: Cross-cultural care of dementia in Asia（口頭）	Arai H	10th Congress of the EUGMS 2014	2014年 9月19日	国外
Social participation is associated with physical frailty in Japanese older adults（ポスター）	Ogita M, Okura M, Yamamoto M, Nakai T, Numata T, Arai H	10th Congress of the EUGMS 2014	2014年 9月18日	国外
More social participation is associated with less dementia and depression in Japanese older adults irrespective of physical frailty（ポスター）	Okura M, Ogita M, Yamamoto M, Nakai T, Numata T, Arai H	10th Congress of the EUGMS 2014	2014年 9月18日	国外

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内外の別
Mail-Based Intervention For Sarcopenia Prevention Increased Skeletal Muscle Mass, Vitamin D And Igf-1 In Community-Dwelling Japanese Older Adults（ポスター）	Yamada M, Arai H	36th ESPEN Congress on Clinical Nutrition & Metabolism（	2014年 9月8日	国外
京都府における医師の在宅医療・多職種連携に対する意識調査（口頭）	小村富美子・荒井秀典	第56回日本老年医学会 学術集会	2014年 6月13日	国内
生活習慣と認知症『認知症を理解するために必要な老年医学の知識』認知症診療の実践セミナー（口頭）	荒井秀典	第56回日本老年医学会 学術集会	2014年 6月13日	国内
フレイルの簡便なスクリーニング法の開発（シンポジウム1『フレイル研究の最前線～診断から介入への展望～』）（口頭）	荒井秀典	第56回日本老年医学会 学術集会	2014年 6月12日	国内
特発性正常圧水頭症はアルツハイマー病と異なるバイオマーカープロファイルを持つ疾患である（口頭）	陣上直人・浅田めぐみ・植村健吾・能登理央・高橋牧郎・尾崎彰彦・木原武士・景山卓・高橋良輔・下濱俊・木下彩栄	第16回日本正常圧水頭症学会	2015年 2月28日	国内
Nカドヘリン切断阻害ノックアウトマウスはシナプス密度の増加および空間記憶能が亢進する（ポスター）	浅田めぐみ・久保田正和・野田泰葉・上田奈津実・諏訪あゆみ・宮本将和・田代善崇・山門穂高・山下博史・下濱俊・高橋良輔・植村健吾・木下専・木下彩栄	第37回日本神経科学大会	2014年 9月11日	国内
アルツハイマー病への酸化ストレスの影響に対する神経保護物質の抵抗性のin vitroでの検証（ポスター）	宮本将和・葛谷聡・浅田めぐみ・野田泰葉・田代善崇・植村健吾・高橋良輔・木下彩栄	第55回日本神経学会総会	2014年 5月22日	国内
Analysis of effect of neuroprotective agents on oxidative stress in association with Alzheimer's disease in vitro（ポスター）	宮本将和・葛谷聡・浅田めぐみ・野田泰葉・田代善崇・植村健吾・高橋良輔・木下彩栄	第37回日本神経科学大会	2014年 9月11日	国内
アルツハイマー病における糖代謝関連因子の解析（ポスター）	野田泰葉・植村健吾・陣上直人・葛谷聡・高橋良輔・木下彩栄	第33回日本認知症学会	2014年 11月30日	国内

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内外の別
認知症患者における IT を用いた服薬管理支援システム（ポスター）	野田泰葉・坂田吉史・久保田正和・植村健吾・木原武士・木村徹・辻輝之・林理之・木下彩榮	第 25 回日本在宅医療学会	2014 年 5 月 25 日	国内
食事・運動とアルツハイマー病の病態（口頭）	木下彩榮	第 33 回日本認知症学会	2014 年 11 月 30 日	国内
Efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent or progressive malignant glioma（ポスター）	Arakawa Y, Umeda K, Watanabe K, Mizowaki T, Hiraoka M, Hiramatsu H, Adachi S, Kunieda T, Takagi Y, Miyamoto S.	16th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology (ISPNO)	2014 年 6 月 28～2 日	国外
Endoscopic surgery for intraventricular and paraventricular tumors（ポスター）	Arakawa Y, Kang Y, Murata D, Fujimoto K, Miyamoto S.	19th Annual Scientific Meeting of the Society for Neuro-Oncology	2014 年 11 月 13～16 日	国外
膠芽腫に対する bevacizumab の治療効果の検討（ポスター）	荒川芳輝・青木友和・上羽哲也・北条雅人・岩崎孝一・丹治正大・國枝武治・高橋淳・高木康志・宮本享	第 32 回日本脳腫瘍学会	2014 年 12 月 1 日	国内
3-Tesla intraoperative MRI を用いたアップデートナビゲーションシステムと今後の展望（ポスター）	荒川芳輝・岡田知久・澤本伸克・山尾幸広・舟木健史・菊池隆幸・西村真樹・吉田和道・國枝武治・高木康志・宮本享	日本脳神経外科学会第 73 回学術総会	2014 年 10 月 10 日	国内
術中 3T-MRI によるアップデートナビゲーションシステムの使用経験（口頭）	荒川芳輝・岡田知久・澤本伸克・山尾幸広・菊池隆幸・國枝武治・高木康志・宮本享	第 14 回日本術中画像情報学会	2014 年 7 月 12 日	国内
内視鏡下脳腫瘍摘出術における parafascicular approach の検討（口頭）	荒川芳輝・姜裕・福井伸行・村田大樹・藤本幸一・國枝武治・高木康志・宮本享	第 19 回日本脳腫瘍の外科学会	2014 年 9 月 13 日	国内
Endoscopic port surgery における合併症回避の工夫（口頭）	荒川芳輝・姜裕・福井伸行・村田大樹・藤本幸一・國枝武治・高木康志・宮本享	第 19 回日本脳腫瘍の外科学会	2014 年 9 月 13 日	国内

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内外の別
中間型松果体実質腫瘍（PPTID）11例の病理組織学的検討（口頭）	荒川芳輝・森吉弘毅・三上芳喜・中嶋安彬・羽賀博典・宮本享	第32回日本脳腫瘍病理学会	2014年5月23日	国内
松果体実質性腫瘍に対する分子イメージング（口頭）	荒川芳輝・寺田行範・福井伸行・村田大樹・藤本浩一・中本裕士・岡田知久・國枝武治・高木康志・宮本享	第15回日本分子脳神経外科学会	2014年9月28日	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内外の別
Association of postural instability with asymptomatic cerebrovascular damage and cognitive decline: the Japan Shimanami Health Promoting Program study.	Tabara Y, Okada Y, Ohara M, Uetani E, Kido T, Ochi N, Nagai T, Igase M, Miki T, Matsuda F, Kohara K.	Stroke. 2015;46:16-22	2015年1月	国外
Tooth loss and atherosclerosis: the nagahama study.	Asai K, Yamori M, Yamazaki T, Yamaguchi A, Takahashi K, Sekine A, Kosugi S, Matsuda F, Nakayama T, Bessho K; Nagahama Study Group.	J Dent Res. 2015;94:52S-8S	2015年3月	国外
Central blood pressure relates more strongly to retinal arteriolar narrowing than brachial blood pressure: the Nagahama Study.	Kumagai K, Tabara Y, Yamashiro K, Miyake M, Akagi-Kurashige Y, Oishi M, Yoshikawa M, Kimura Y, Tsujikawa A, Takahashi Y, Setoh K, Kawaguchi T, Terao C, Yamada R, Kosugi S, Sekine A, Nakayama T, Matsuda F, Yoshimura N.	J Hypertens. 2015;33:323-329	2015年2月	国外
Gastroesophageal reflux disease symptoms and dietary behaviors are significant correlates of short sleep duration in the general population: the Nagahama Study.	Murase K, Tabara Y, Takahashi Y, Muro S, Yamada R, Setoh K, Kawaguchi T, Kadotani H, Kosugi S, Sekine A, Nakayama T, Mishima M, Chiba T, Chin K, Matsuda F.	Sleep. 2014;37:1809-1815	2014年11月	国外
Comprehensive replication of the relationship between myopia-related genes and refractive errors in a large Japanese cohort.	Yoshikawa M, Yamashiro K, Miyake M, Oishi M, Akagi-Kurashige Y, Kumagai K, Nakata I, Nakanishi H, Oishi A, Gotoh N, Yamada R, Matsuda F, Yoshimura N; Nagahama Study Group.	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55:7343-7354	2014年10月	国外
Association of serum-free fatty acid level with reduced reflection pressure wave magnitude and central blood pressure: the Nagahama study.	Tabara Y, Takahashi Y, Kawaguchi T, Setoh K, Terao C, Yamada R, Kosugi S, Sekine A, Nakayama T, Matsuda F; Nagahama Study Group.	Hypertension. 2014;64:1212-1218	2014年12月	国外

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した 時期	国内外 の別
Association between antinuclear antibodies and the HLA class II locus and heterogeneous characteristics of staining patterns: the Nagahama study.	Terao C, Ohmura K, Yamada R, Kawaguchi T, Shimizu M, Tabara Y, Takahashi M, Setoh K, Nakayama T, Kosugi S, Sekine A, Matsuda F, Mimori T; Nagahama Study Group.	Arthritis Rheumatol. 2014;66:3395-3403	2014年 12月	国外
Identification of three novel genetic variations associated with electrocardiographic traits (QRS duration and PR interval) in East Asians.	Hong KW, Lim JE, Kim JW, Tabara Y, Ueshima H, Miki T, Matsuda F, Cho YS, Kim Y, Oh B.	Hum Mol Genet. 2014;23:6659-6667	2014年 12月	国外
Large-scale East-Asian eQTL mapping reveals novel candidate genes for LD mapping and the genomic landscape of transcriptional effects of sequence variants.	Narahara M, Higasa K, Nakamura S, Tabara Y, Kawaguchi T, Ishii M, Matsubara K, Matsuda F, Yamada R.	PLoS One. 2014;9:e100924	2014年 6月	国外
Effects of smoking and shared epitope on the production of anti-citrullinated peptide antibody in a Japanese adult population.	Terao C, Ohmura K, Ikari K, Kawaguchi T, Takahashi M, Setoh K, Nakayama T, Kosugi S, Sekine A, Tabara Y, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H, Yamada R, Matsuda F, Mimori T.	Arthritis Care Res. 2014;66:1818-1827	2014年 12月	国外
A genome-wide association study of serum levels of prostate-specific antigen in the Japanese population.	Terao C, Terada N, Matsuo K, Kawaguchi T, Yoshimura K, Hayashi N, Shimizu M, Soga N, Takahashi M; Nagahama Cohort Study Group, Kotoura Y, Yamada R, Ogawa O, Matsuda F.	J Med Genet. 2014;51:530-536	2014年 8月	国外
The KSS 2011 reflects symptoms, physical activities, and radiographic grades in a Japanese population.	Taniguchi N, Matsuda S, Kawaguchi T, Tabara Y, Ikezoe T, Tsuboyama T, Ichihashi N, Nakayama T, Matsuda F, Ito H.	Clin Orthop Relat Res. 2015;473:70-5	2015年 1月	国外
Differential Association of Frailty With Cognitive Decline and Sarcopenia in Community-Dwelling Older Adults.	Nishiguchi S, Yamada M, Fukutani N, Adachi D, Tashiro Y, Hotta T, Morino S, Shirooka H, Nozaki Y, Hirata H, Yamaguchi M, Arai H, Tsuboyama T, Aoyama T	J Am Med Dir Assoc. 2015;6:120-4	2015年 2月	国外
Ethnic and geographic variations in muscle mass, muscle strength and physical performance measures	Woo J, Arai H, Ng TP, Sayer AA, Wonga M, Syddal I H, Yamada M, Zeng P, Wu S, Zhang TM	Eur Geriatr Mes 2014;5:155-164	2014年 6月	国外
Comparison of frailty among Japanese, Brazilian Japanese descendants and Brazilian community-dwelling older women.	Sewo Sampaio PY, Sampaio RA, Yamada M, Ogita M, Arai H	Geriatr Gerontol Int 2014; in press	2014年 9月	国内

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内外の別
Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS).	Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, Chen LK, Fielding RA, Martin FC, Michel JP, Sieber C, Stout JR, Studenski SA, Vellas B, Woo J, Zamboni M, Cederholm T	Age Ageing. 2014;43:748-59	2014年 11月	国外
AMAPI as a negative-feedback regulator of nuclear factor- κ B under inflammatory conditions.	Tien DN, Kishihata M, Yoshikawa A, Hashimoto A, Sabe H, Nishi E, Kamei K, Arai H, Kita T, Kimura T, Yokode M, Ashida N	Sci Rep 2014;4:5094	2014年 5月	国外
DHA-PC and PSD-95 decrease after loss of synaptophysin and before neuronal loss in patients with Alzheimer's disease.	Yuki D, Sugiura Y, Zaima N, Akatsu H, Takei S, Yao I, Maesako M, Kinoshita A, Yamamoto T, Kon R, Sugiyama K, Setou M.	Sci Rep. 2014;4:7130	2014年 11月	国外
Idiopathic normal pressure hydrocephalus has a different cerebrospinal fluid biomarker profile from Alzheimer's disease	Jingami N, Asada-Utsugi M, Uemura K, Noto R, Takahashi M, Ozaki A, Kihara T, Kageyama T, Takahashi R, Shimohama S, Kinoshita A	J Alzheimers 2015;45:109-15	2015年 1月	国外
アルツハイマー病の発症・進展と耐糖能障害	前迫真人・木下彩栄	医学のあゆみ	2014年 6月	国内
認知症の早期発見・支援プロジェクト ～認知症患者を地域で見守るネットワークづくり～	野田泰葉・占部美恵・木下彩栄	健康科学	2015年 3月	国内
京大病院地域ネットワーク医療部における退院支援実習の取り組み	久保田正和・宇都宮宏子・谷森繁美・太田裕子・木下彩栄	健康科学	2015年 3月	国内
軽度アルツハイマー型認知症患者の記憶障害に対するリバスチグミンの効果 — Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) を用いた検討 —	野田泰葉・米山智子・木下彩栄	新薬と臨床	2015年 2月	国内
アストロサイト内のカルシウム調節破綻を介したアルツハイマー病の病態生理の解明研究	渡邊究・木下彩栄	脳内環境—維持機構と破綻がもたらす疾患研究 高橋良輔（編）	2014年 11月	国内

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内外の別
Prognostic prediction of glioblastoma by quantitative assessment of the methylation status of the entire MGMT promoter region.	Kanemoto M, Shirahata M, Nakauma A, Nakanishi K, Taniguchi K, Kukita Y, Arakawa Y, Miyamoto S, Kato K.	BMC Cancer 2014;14:641	2014年 8月	国外
Voxel-based clustered imaging by multiparameter diffusion tensor images for glioma grading.	Inano R, Oishi N, Kunieda T, Arakawa Y, Yamao Y, Shibata S, Kikuchi T, Fukuyama H, Miyamoto S.	Neuroimage Clin. 2014;5:396-407	2014年 8月	国外
Treatment for Infection of Artificial Dura Mater Using Free Fascia Lata.	Nakano T, Yoshikawa K, Kunieda T, Arakawa Y, Kikuchi T, Yamawaki S, Naitoh M, Kawai K, Suzuki S.	J Craniofac Surg. 2014;25:1252-5	2014年 7月	国外
Intraoperative dorsal language network mapping by using single-pulse electrical stimulation.	Yamao Y, Matsumoto R, Kunieda T, Arakawa Y, Kobayashi K, Usami K, Shibata S, Kikuchi T, Sawamoto N, Mikuni N, Ikeda A, Fukuyama H, Miyamoto S	Hum Brain Mapp. 2014;35:4345-61	2014年 9月	国外
Estimation of proliferative potentiality of central neurocytoma: correlational analysis of minimum ADC and maximum SUV with MIB-1 labeling index.	Sakamoto R, Okada T, Kanagaki M, Yamamoto A, Fushimi Y, Kakigi T, Arakawa Y, Takahashi J, Mikami Y, Togashi K.	Acta Radiologica. 2015;56:114-120	2015年 1月	国外

研究成果の刊行物・別刷

Association of Postural Instability With Asymptomatic Cerebrovascular Damage and Cognitive Decline

The Japan Shimanami Health Promoting Program Study

Yasuharu Tabara, PhD; Yoko Okada, MD, PhD; Maya Ohara, MD; Eri Uetani, MD, PhD;
Tomoko Kido, MD, PhD; Namiko Ochi, MD, PhD; Tokihisa Nagai, MD, PhD;
Michiya Igase, MD, PhD; Tetsuro Miki, MD, PhD; Fumihiko Matsuda, PhD;
Katsuhiko Kohara, MD, PhD

Background and Purpose—Asymptomatic cerebral small-vessel disease (cSVD) in elderly individuals are potent risk factors for stroke. In addition to common clinical risk factors, postural instability has been postulated to be associated with cSVD in older frail patients. Here, we conducted a cross-sectional study to understand the possible link between postural instability and asymptomatic cSVD further, namely periventricular hyperintensity, lacunar infarction, and microbleeds, as well as cognitive function, in a middle-aged to elderly general population (n=1387).

Methods—Postural instability was assessed based on one-leg standing time (OLST) and posturography findings. cSVD was evaluated by brain MRI. Mild cognitive impairment was assessed using a computer-based questionnaire, and carotid intima-media thickness as an index of atherosclerosis was measured via ultrasonography.

Results—Frequency of short OLST, in particular <20 s, increased linearly with severity of cSVD (lacunar infarction lesion: none, 9.7%; 1, 16.0%; >2, 34.5%; microbleeds lesion: none, 10.1%; 1, 15.3%; >2, 30.0%; periventricular hyperintensity grade: 0, 5.7%; 1, 11.5%; >2, 23.7%). The association of short OLST with lacunar infarction and microbleeds but not periventricular hyperintensity remained significant even after adjustment for possible covariates (lacunar infarction, $P=0.009$; microbleeds, $P=0.003$; periventricular hyperintensity, $P=0.601$). In contrast, no significant association was found between posturographic parameters and cSVD, whereas these parameters were linearly associated with OLST. Short OLST was also significantly associated with reduced cognitive function independent of covariates, including cSVD ($P=0.002$).

Conclusions—Postural instability was found to be associated with early pathological changes in the brain and functional decline, even in apparently healthy subjects. (*Stroke*. 2015;46:16-22. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006704.)

Key Word: stroke, lacunar

Brain MRI in elderly individuals frequently detects asymptomatic cerebral small-vessel disease (cSVD), such as small infarction in the perforator territory (namely lacunar infarction) and periventricular hyperintensity (PVH).^{1,2} Frequency of lacunar infarction and PVH has been reported to increase with age, potentially indicating strong risk of future symptomatic stroke.^{3,4} In addition to these ischemic pathological changes, microbleeds—minor blood leakage through damaged blood vessels detectable via gradient-echo T2*-weighted MRI—are observed relatively frequently in the general population⁵ and have also been suggested to be a risk factor for stroke^{6,7} and stroke-related mortality.⁸ cSVDs arise from age- and hypertension-related small-vessel damage that shares cerebral amyloid angiopathy as a common cause.⁹

In addition to these clinical risk factors and pathogenesis, postural instability in the elderly has also been postulated to be associated with cSVD, particularly with PVH.¹⁰ Reduced physical activity, which includes postural instability as a component, has been suggested to be associated with cSVD in observational analysis^{11,12} and in longitudinal studies.^{13,14} Although the study population in these previous studies numbered <700 individuals, a large-scale longitudinal study (the Cardiovascular Health Study) provided further support for the relationship between physical inactivity and subclinical brain MRI abnormalities in community-dwelling adults aged ≥65 years.^{15,16} However, these studies were based on elderly subjects, with no results available for middle-aged individuals, despite the fact that cSVD can be detected in middle

Received July 8, 2014; final revision received October 6, 2014; accepted October 24, 2014.

From the Center for Genomic Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, Sakyo-ku, Kyoto, Japan (Y.T., T.M., F.M.); and Department of Geriatric Medicine, Ehime University Graduate School of Medicine, Toon City, Ehime, Japan (Y.T., Y.O., M.O., E.U., T.K., N.O., T.N., M.I., T.M., K.K.).

The online-only Data Supplement is available with this article at <http://stroke.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/STROKEAHA.114.006704/-/DC1>.

Correspondence to Yasuharu Tabara, PhD, Center for Genomic Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, Shogoin-kawaracho 53, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan. E-mail tabara@genome.med.kyoto-u.ac.jp

© 2014 American Heart Association, Inc.

Stroke is available at <http://stroke.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006704

age.¹ Furthermore, only 1 study¹⁶ has examined the association between lacunar infarction and postural instability, and no data are available on the association between microbleeds and postural instability, despite individuals with lacunar infarction and PVH being frequently complicated with microbleeds.¹⁷

Here, we conducted a cross-sectional study to understand the possible link between postural instability and asymptomatic cSVDs further—namely, PVH, lacunar infarction, and microbleeds—in a middle-aged to elderly general population. As we previously showed that individuals with mild cognitive impairment, particularly those with Alzheimer disease, were prone to instability while standing on 1 leg,¹⁸ we attempted to gather more evidence in the present study.

Methods

Study Subjects

The study subjects were 1387 apparently healthy middle-aged to elderly individuals who were consecutive participants in the medical checkup program at Ehime University Hospital Anti-aging Center from February 2006 to June 2013. This medical checkup is provided to general residents of Ehime Prefecture, Japan, and is specifically designed to evaluate aging-related disorders, including atherosclerosis, cardiovascular disease, physical function, and mild cognitive impairment.^{19,20} A full list of clinical parameters measured in the medical checkup program is presented in Table I in the online-only Data Supplement. Evaluation of diagnostic and prognostic significance of postural instability was an initially planned study theme.¹⁸

Recruitment was performed via mass communications, such as internet homepages, periodical newspapers in the local community, and commercial newspapers, and a total of 1816 individuals gave written informed consent to this study. Of the 1691 middle-aged to elderly individuals aged ≥ 50 years at enrollment, those who were free from symptomatic stroke ($n=1619$), underwent brain MRI ($n=1417$), were not taking drugs for dementia or dizziness ($n=1398$), were not taking insulin therapy ($n=1393$), and completed all clinical measurements used in this study ($n=1387$) were ultimately included in this analysis. Brain MRI was provided as an optional examination for who requested to undergo such a procedure. All participants were physically independent and completed all clinical measurements.

The present study was part of a series of the Japan Shimanami Health Promoting Program (the J-SHIPP study), which was approved by the ethics committee of Ehime University Graduate School of Medicine.

Assessment of Postural Instability

One-leg standing time (OLST) with eyes open was used as an index of postural stability, with the leg selected by the subject. Time interval until the raised leg was put down was measured twice, with a maximum time of 60 s allowed. The better of the 2x was used for statistical analysis.

Postural instability was also measured using a posturograph (Gravicorder G-5500; Anima Inc, Tokyo, Japan) consisting of an equilateral triangular footplate with 3 built-in vertical force transducers to determine instantaneous fluctuations in the center of pressure. Signals were processed by a DC amplifier and low-pass filters (cutoff frequency 10 Hz) and stored in a computer after analog-digital conversion at a sampling rate of 20 Hz. Subjects were instructed to maintain a static upright posture on the footplate with their feet together while watching a circular achromatic target placed 200 cm ahead of their eye point. Data were acquired for 1 minute, beginning after the subject's posture had stabilized. The subject then rested for 1 minute while seated, after which the measurement was repeated with the eyes closed to assess the effects of visual feedback on postural stability. All measurements were performed barefoot with both arms held at the side of the body. Path length and circumferential area of the center

of pressure movement were considered parameters for movement of center of gravity and used as indices of postural stability.

MRI and Assessment of Silent Cerebral Damage

The presence of cSVDs, including lacunar infarctions, PVH, and microbleeds, was evaluated based on findings on brain MRI with a 3-tesla scanner (Signa Excite 3.0T; GE Healthcare, Milwaukee, WI). MRI was performed within ≈ 1 month before the clinical measurements (mean, 19 ± 10 days). The following images parallel to the orbitomeatal line were obtained: T1-weighted axial images (repetition time, 2000.0 ms; echo time, 16.0 ms; thickness, 6.0 mm; gap, 1.0 mm; matrix, 288×224), T2-weighted axial images (repetition time, 4800.0 ms; echo time, 92.0 ms; thickness, 6.0 mm; gap, 1.0 mm; matrix, 512×256), fluid-attenuated inversion recovery images (repetition time, 11000.0 ms; echo time, 140.0 ms; thickness, 6.0 mm; gap, 1.0 mm; matrix, 288×224), and gradient-echo (T2*-weighted) images (repetition time, 600.0 ms; echo time, 7.2 ms; thickness, 6.0 mm; gap, 1.0 mm; matrix, 320×192).

Lacunar infarction was defined as areas of low signal intensity (3- to 15-mm diameter) on T1-weighted images and of high intensity on T2-weighted and fluid-attenuated inversion recovery images. Microbleeds were defined as small (2- to 5-mm diameter) hypointense lesions on T2*-weighted images. Such lesions within the subarachnoid space and areas of symmetrical hypointensity in the globus pallidus on T2*-weighted images were considered likely to represent adjacent pial blood vessels and calcifications, respectively, and were therefore ignored. PVH were defined as white matter hyperintensities depicted on T2-weighted and fluid-attenuated inversion recovery images in contact with the ventricular wall. PVH was further classified into 5 grades according to a scale developed by Shinohara et al²¹ and later modified and published as a guideline by the Japan Brain Dock Society, as follows: grade 0, absent or only a rim; grade 1, limited lesion-like caps; grade 2, irregular halo; grade 3, irregular margins and extension into the deep white matter; and grade 4, extension into the deep white matter and subcortical portion. PVH grade ≥ 2 was considered a pathological condition according to the guideline, as well as based on our previous findings indicating a greater frequency of left ventricular hypertrophy²² and microbleeds²³ in subjects showing PVH grade ≥ 2 than in those with lower scores. Imaging analysis was performed by neurologists without clinical information on the subject. Images were analyzed using OsiriX software (<http://www.osirix-viewer.com>).²⁴

Assessment of Mild Cognitive Impairment

mild cognitive impairment was assessed using a Touch Panel-type Dementia Assessment Scale (TDAS), which was specifically designed to rate cognitive dysfunction quickly and without the need for a special rater.²⁵ This test battery consists of the following 4 tasks, which were performed in a fixed order: a 3-word memory test for assessing immediate memory, temporal orientation test, 3-dimensional visual-spatial perception test, and delayed recall test for assessing short-term memory. The TDAS provides for a maximum score of 15 points, and a score of 13 was suggested as a cutoff point in discriminating cognitive impairment in a previous study.²⁵ Details of this rating system have been described elsewhere.²⁵

Arterial Parameters

We measured carotid intima-media thickness (IMT) as an index of arteriosclerosis. To measure IMT, ultrasonography of the common carotid artery was performed using an SSD-3500SV or $\alpha 10$ ultrasonograph (Aloka Co, Ltd, Tokyo, Japan) with a 7.5-MHz probe. After 5-minute resting in the supine position, optical visualization of the bilateral carotid arteries was obtained with the subject's head tilted slightly upward in the midline position. IMT of the far wall was measured from B-mode images using onboard computerized software, which simultaneously measured IMT at 3 points at 1-cm intervals. Nine IMTs of the far wall were measured at 1-cm intervals proximal to the bulb from the anterior, lateral, and posterior approaches. Mean