

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

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 清原 裕  
平成27(2015)年 3月

# 目 次

はじめに-----	1
<b>I . 総括研究報告</b>	
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-----	2
清原 裕 (九州大学大学院医学研究院環境医学分野・教授)	
<b>II . 分担研究報告</b>	
1 . 高齢者における脂質レベルが認知症発症に及ぼす影響：久山町研究-----	9
清原 裕 (九州大学大学院医学研究院環境医学分野・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)	
小原 知之 (九州大学大学院医学研究院精神病態医学・助教)	
2 . 久山町剖検例における認知症の病理学的検討-----	20
岩城 徹 (九州大学大学院医学研究院神経病理学分野・教授)	
3 . 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-----	30
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)	
4 . 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-----	33
内田 和宏 (中村学園大学短期大学部食物栄養学科・講師)	
5 . 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-----	36
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)	
6 . 大規模疾患コホート研究における認知症の疫学調査-----	40
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)	
7 . 地域高齢住民を対象とした認知症データバンクの形成-----	44
朝田 隆 (筑波大学大学院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)	
清原 裕 (九州大学大学院医学研究院環境医学分野・教授)	
<b>III . 研究成果の刊行に関する一覧表</b> -----	50
<b>IV . 研究成果の刊行物・別刷</b> -----	53

## はじめに

わが国は4人に1人が高齢者という超高齢社会をむかえ、急増する認知症高齢者が大きな医療・社会問題となっている。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不明な点が多く、その危険因子もほとんど解明されていないのが実状である。福岡県久山町では、1985年から65歳以上の高齢住民を対象に、世界で最も精度の高い認知症の疫学調査が進行中である。この町では2002年より生活習慣病のゲノム疫学研究が開始され、その基盤が整備されている。本研究の目的は以下に列挙する4軸で構成される。久山町における老年期認知症の疫学調査において、ADをはじめとする認知症の時代的变化を明らかにし、その危険因子および防御因子を包括的な健診項目の中より解明する。ゲノム解析およびマイクロアレイ解析によって認知症、特にADの遺伝的危険因子を特定する。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と久山町の一般住民の追跡データを合わせた解析により、短期間に認知症の危険因子・防御因子を明らかにする。

認知症の疫学研究を行っている全国5つの研究を組織化して認知症のデータバンクを形成し、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する。

本年度の研究成果により、老年期の血中脂質レベルと認知症発症の間に明らかな関連は認められなかったが、APOE-4 遺伝子型陽性者では、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ことが明らかとなった。病理学的検討では、連続剖検例におけるADの頻度は時代とともに有意に高くなったうえ、ADの主たる病理変化である老人斑と神経原線維変化の最重症の頻度はいずれも増加傾向を示した。また、ミトコンドリア機能を維持することによって認知機能障害だけでなくAD病理も抑制されることが判明した。さらに、断面調査の成績からビタミンEやコーヒーの摂取量が多い群では、認知機能低下の頻度が有意に低く、身体脆弱（フレイルティ）は認知機能低下と有意に関連することが示唆された。大規模疾患コホートについては、現在の追跡システムでは認知症の追跡調査を実施することが困難であったため、レセプト情報に基づいた新たな追跡システムを構築中である。認知症データバンクについては、各研究間でばらつきのあるデータを整理・統合する作業が進行中であり、基盤となるデータベースの完成を目指している。

今後、久山町における包括的な健診を基盤とした追跡調査とわが国のトップレベルのゲノム解析だけでなく、大規模疾患コホートにおける追跡調査や認知症データバンクの作成を推し進め、日本人における認知症の危険因子および防御因子を解明していく所存である。そして、その成果が認知症の予防手段の確立を通して国民の保健・医療・福祉の向上をもたらし、特に医療費の削減につながることを期待したい。

研究代表者 清原 裕

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、久山町連続剖検脳の実験室から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ベース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

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

高齢者における脂質レベルが認知症発症に及ぼす影響：久山町研究

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）

研究分担者 久保 充明

（独立行政法人理化学研究所 統合生命医科学研究センター・副センター長）

研究分担者 小原 知之

（九州大学大学院医学研究院精神病態医学・助教）

**研究要旨** 2002年に福岡県久山町の住民健診を受診した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、血中脂質レベルと認知症発症の関係を検討した。各脂質レベルは4分位で4群に分類した。追跡期間中に295名が認知症を発症し、そのうち272例（92%）の脳をCT/MRIあるいは剖検で形態学的に評価した。多変量解析の結果、血清総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪の各脂質レベルとアルツハイマー病（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の発症リスクとの間には有意な関係は認められなかったが、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高くなった（第4分位のハザード比2.6,  $p < 0.05$ ）。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。  
以上の成績より、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ことが示唆される。

## B. 研究方法

### A. 研究目的

超高齢社会を迎えたわが国では、急増する認知症が大きな医療・社会問題となっている。認知症の病型の中で最も頻度の高いアルツハイマー病（AD）の成因はいまだ不明な点が多く、根本的な治療法も確立されていないのが現状である。したがって、ADを含めた認知症の予防対策を構築するには、疫学的に認知症の危険因子を明らかにする必要がある。これまでに脂質レベルと認知症発症の関係を検討した前向き追跡研究の成績が散見されるが、一定の見解は得られていない。そこで本研究では、福岡県久山町の高齢住民の追跡調査において、血中脂質レベルと認知症発症の関係を検討した。

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と血管性認知症(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 (264 例に画像診断を、68 例に剖検を行った)。認知症発症例の病型別内訳は AD200 例、VaD71 例だった。追跡からの脱落例はいなかった。

(倫理面の配慮)

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

APOE- 4 の有無別に追跡開始時の認知症危険因子レベルを比較すると、APOE- 4 陽性群は APOE- 4 陰性群に比べ LDL コレステロールの平均値と高脂血症薬服用、心電図異常、飲酒の頻度が有意に高かった (表 1)。

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検討した。多変量解析で年齢、性、高血圧、糖尿病、心電図

異常、肥満、脳卒中既往歴、喫煙、飲酒、運動習慣を調整した結果、総コレステロールレベルと AD および VaD 発症の間に明らかな関連は認められなかった (図 1)。LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪レベルについても同様の検討を行ったが、いずれの脂質レベルも認知症発症との関連は明らかでなかった (図 2-4)。

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 (図 5-8)。第 1 分位を基準とすると、第 4 分位における AD 発症のハザード比は 2.6 で有意に高かった ( $p < 0.05$ , 図 8)。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 (図 9)。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 の発症リスクは高くなり、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 (すべて  $p < 0.05$ , 図 9)。

### D. 考察

今回の久山町研究での成績では、老年期の様々な血中脂質レベルはいずれも認知症発症との間に明らかな関連は認められなかった。これまでに老年期の血清総コレステロールレベルと認知症発症の関係を検討した欧米の追跡研究が散見されるが、ほとんどの研究で両者の間に明らかな関連は見いだされなかった。その他、HDL コレステロールや中性脂肪との関連を検討した報告も極めて少ないうえ、結論も得られていない。

本研究では、APOE- 4 遺伝子型の有無別に各血中脂質レベルと AD 発症の関係を検討した結果、

APOE- 4 陽性群において中性脂肪レベルの上昇に伴い AD の発症リスクが有意に上昇したが、他の脂質レベルにはそのような関連は認めなかった。

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り、血中の中性脂肪や LDL コレステロールレベルに影響を与えることが知られている。本研究結果から、カイロミクロンレムナントや VLDL レムナントが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ため、レムナント受容体を介した機序も否定的である。さらに、レムナント自体が炎症性サイトカインの活性を促すだけでなく、血小板凝集などを介してマクロファージを泡沫化させ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。

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。APOE- 4 陽性群において血液中性脂肪レベルが AD 発症に及ぼす機序は未だに不明な点が多く、今後さらなる検討が必要である。

## E. 結論

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。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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
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. The Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration (BMI Mediated Effects) (Kiyohara Y): Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet* 383: 970-983, 2014
4. Imamura T, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Nagata M, Ikeda F, Mukai N, Hirakawa Y, Yoshida D, Fukuhara M, Kitazono T, Kiyohara Y: Non-high-density lipoprotein cholesterol and the development of coronary heart disease and stroke subtypes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Atherosclerosis* 233: 343-348, 2014
5. 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 Community Health* 68: 663-668, 2014
6. Mukai N, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y,

- Nagata M, Yoshida D, Hata J, Fukuhara M, Nakamura U, Kitazono T, Kiyohara Y: Trends in the prevalence of type 2 diabetes and prediabetes in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study. *J Diabetes Invest* 5: 162-169, 2014
7. Gotoh S, Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Mukai N, Fukuhara M, Ikeda F, Shikata K, Kamouchi M, Kitazono T, Kiyohara Y: Trends in the incidence and survival of intracerebral hemorrhage by its location in a Japanese community. *Circ J* 24: 403-409, 2014
  8. Izumaru K, Ninomiya T, Nagata M, Usui T, Yoshida D, Yonemoto K, Fukuhara M, Tsuruya K, Kitazono T, Kiyohara Y. Serum 1,25-dihydroxyvitamin D and the development of kidney dysfunction in a Japanese community. *Circ J* 72: 732-737, 2014
  9. Shigemizu D, Abe T, Morizono T, Johnson TA, Boroevich KA, Hirakawa Y, Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Nakamura Y, Maeda S, Tsunoda T. The Construction of risk prediction models Using GWAS data and its application to a type 2 diabetes prospective cohort. *PLoS One* 9: e92549, 2014
  10. Nakajima M, Takahashi A, Tsuji T, Karasugi T, Baba H, Uchida K, Kawabata S, Okawa A, Shindo S, Takeuchi K, Taniguchi Y, Maeda S, Kashii M, Seichi A, Nakajima H, Kawaguchi Y, Fujibayashi S, Takahata M, Tanaka T, Watanabe K, Kida K, Kanchiku T, Ito Z, Mori K, Kaito T, Kobayashi S, Yamada K, Takahashi M, Chiba K, Matsumoto M, Furukawa K, Kubo M, Toyama Y; Genetic Study Group of Investigation Committee on Ossification of the Spinal Ligaments, Ikegawa S. A genome-wide association study identifies susceptibility loci for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *Nat Genet* 46: 1012-1016, 2014
  11. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Yoshida S, Graham RR, Manoharan A, Ortmann W, Bhangale T, Denny JC, Carroll RJ, Eyler AE, Greenberg JD, Kremer JM, Pappas DA, Jiang L, Yin J, Ye L, Su DF, Yang J, Xie G, Keystone E, Westra HJ, Esko T, Metspalu A, Zhou X, Gupta N, Mirel D, Stahl EA, Diogo D, Cui J, Liao K, Guo MH, Myouzen K, Kawaguchi T, Coenen MJ, van Riel PL, van de Laar MA, Guchelaar HJ, Huizinga TW, Dieudé P, Mariette X, Louis Bridges Jr S, Zernakova A, Toes RE, Tak PP, Miceli-Richard C, Bang SY, Lee HS, Martin J, Gonzalez-Gay MA, Rodriguez-Rodriguez L, Rantapää-Dahlqvist S, Arlestig L, Choi HK, Kamatani Y, Galan P, Lathrop M; the RACI consortium; the GARNET consortium, Eyre S, Bowes J, Barton A, de Vries N, Moreland LW, Criswell LA, Karlson EW, Taniguchi A, Yamada R, Kubo M, Liu JS, Bae SC, Worthington J, Padyukov L, Klareskog L, Gregersen PK, Raychaudhuri S, Stranger BE, De Jager PL, Franke L, Visscher PM, Brown MA, Yamanaka H, Mimori T, Takahashi A, Xu H, Behrens TW, Siminovitch KA, Momohara S, Matsuda F, Yamamoto K, Plenge RM. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* 506: 376-381, 2014
  12. Hara M, Nakamura K, Nanri H, Nishida Y, Hishida A, Kawai S, Hamajima N, Kita Y, Suzuki S, Mantjoro EM, Ohnaka K, Uemura H, Matsui D, Oze I, Mikami H, Kubo M, Tanaka

- H. Associations Between hGG1 Ser326Cys Polymorphism and Increased Body Mass Index and Fasting Glucose Level in the Japanese General Population. *J Epidemiol* 24: 379-384, 2014
13. Low SK, Takahashi A, Mushiroda T, Kubo M. Genome-wide association study: a useful tool to identify common genetic variants associated with drug toxicity and efficacy in cancer pharmacogenomics. *Clin Cancer Res* 20: 2541-52, 2014
14. Monji A, Motomura K, Mizoguchi Y, Ohara T, Baba S, Yoshiura T, Kanba S: A case of late-onset bipolar disorder with severely abnormal behavior and neuroimaging observations very similar to those of frontotemporal dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 26: E35, 2014
2. 学会発表
1. 清原 裕: <ランチョンセミナー>変貌する心血管病の危険因子: 久山町研究. 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡市, 2014.4
2. 清原 裕: <ランチョンセミナー>日本人の糖尿病合併症~久山町研究から考える~. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会, 大阪市, 2014.5
3. 小原知之: <ランチョンセミナー>認知症の実態とその治療-BPSD に対する抗認知症薬の位置づけ-. 第 34 回日本脳神経外科コンgres総会, 大阪市, 2014.5
4. 久保充明: <公開シンポジウム>オーダーメイド医療の実現プログラム(第 3 期)の進捗と今後の展望. 個別化医療・創薬への貢献を目指すコホート研究の新展開, 東京都, 2014.6
5. 秦 淳, 清原 裕: <シンポジウム老年病のコホート研究>心血管病と認知症の疫学: 久山町研究. 第 56 回日本老年医学会, 福岡市, 2014.6
6. 小原知之, 清原 裕: <シンポジウム 血管性認知症: 身体医学の視点から>血管性認知症の疫学: 久山町研究. 第 29 回日本老年精神医学会, 東京都, 2014.6
7. 小原知之, 秦 淳, 吉田大悟, 福原正代, 永田雅治, 岸本裕歩, 北園孝成, 神庭重信, 清原 裕: 地域住民における中年期および老年期の喫煙と認知症発症との関連: 久山町研究. 第 56 回日本老年医学会学術集会・総会, 福岡市, 2014.6
8. 清原 裕: <記念講演>生活習慣病と認知症: 久山町研究. 第 55 回日本人間ドック学会学術大会, 福岡市, 2014.9
9. 久保充明: <ランチョンセミナー>がんのゲノム医療実現にむけたオーダーメイド医療実現化プロジェクトの取組. 第 73 回日本癌学会学術総会, 横浜市, 2014.9
10. Tomoyuki Ohara, Toshiharu Ninomiya, Yutaka Kiyohara: <シンポジウム 老年病のコホート研究> Dietary patterns and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. 14<sup>th</sup> International College of Geriatric Psychoneuropharmacology, つくば市, 2014.10
11. 久保充明: <学会賞 受賞講演>ゲノム研究からゲノム医療へ, そしてゲノム予防へ, 日本人類遺伝学会第 59 回大会, 東京都, 2014.11
12. 小原知之: <シンポジウム 一般住民データから認知症のリスク因子の同定・介入>久山町研究のデータから: 食事パターンの影響. 日本精神予防学会, 東京都, 2014.11
13. Toshiharu Ninomiya, Yutaka Kiyohara: Secular trends in dementia and its risk factors in a Japanese Community: the Hisayama Study. Global Dementia Legacy Event Japan, Tokyo, 2014.11
14. 清原 裕: <特別講演>変貌する日本人の生活習慣病の現状と課題: 久山町研究. 第 61 回日本臨床検査医学会学術集会, 福岡市, 2014.11
15. 小原知之: <ランチョンセミナー>認知症の症状に応じた抗認知症薬の使い方. 第 67 回九州精神神経学会, 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

表1. APOE-ε4の有無別にみた認知症危険因子の平均値・頻度  
久山町男女1,089名、65-84歳、2002年、性・年齢調整

	APOE-ε4		P
	Non-carrier (n=868)	Carrier (n=221)	
年齢、歳	72 (5)	72 (5)	0.52
男性、%	43.0	48.5	0.13
収縮期血圧、mmHg	138.3 (17.5)	138.0 (19.9)	0.83
拡張期血圧、mmHg	79.2 (9.5)	79.2 (10.8)	0.96
降圧薬服用、%	38.7	36.1	0.49
高血圧、%	45.6	43.9	0.64
糖尿病、%	27.8	31.2	0.31
総コレステロール、mg/dL	201.5 (28.9)	205.0 (32.9)	0.16
LDLコレステロール、mg/dL	117.4 (26.5)	122.0 (30.1)	0.04
HDLコレステロール、mg/dL	61.6 (13.4)	60.3 (15.2)	0.25
中性脂肪、mg/dL	115.3 (59.2)	114.0 (67.5)	0.79
高脂血症薬服用	15.6	23.1	0.02
高コレステロール血症、%	26.2	31.0	0.07
心電図異常、%	21.3	27.9	0.03
肥満、%	27.1	24.4	0.43
脳卒中既往歴、%	5.7	4.0	0.32
喫煙、%	8.5	10.3	0.34
飲酒、%	27.6	38.9	<0.01
運動、%	14.5	13.5	0.70

平均値(標準偏差)または%。平均年齢は性調整を、男性の割合は年齢調整した。  
HDL: High-density lipoprotein LDL: Low-density lipoprotein 肥満: Body mass index $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup>

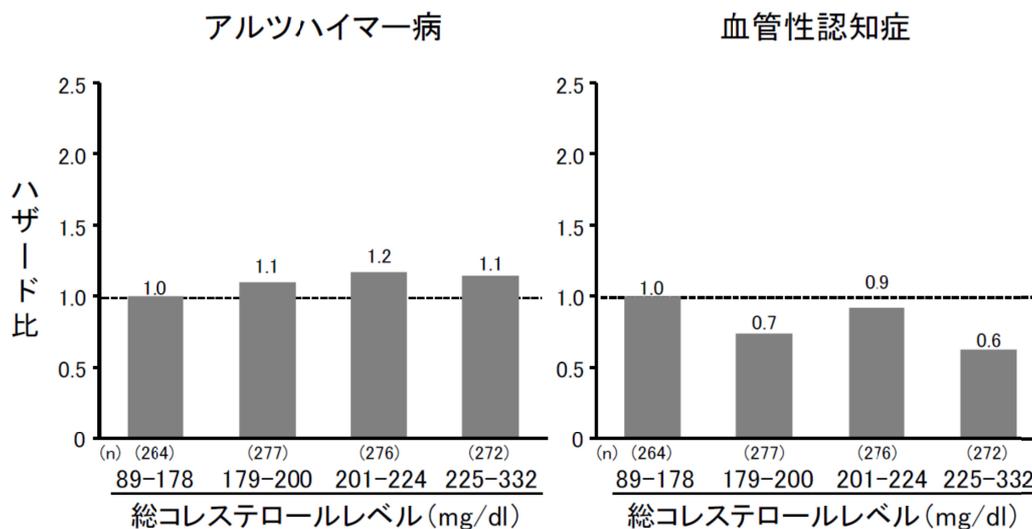


図1. 総コレステロールレベル別にみた認知症発症のハザード比  
久山町男女1,089名、65-84歳、2002-2012年、多変量調整

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

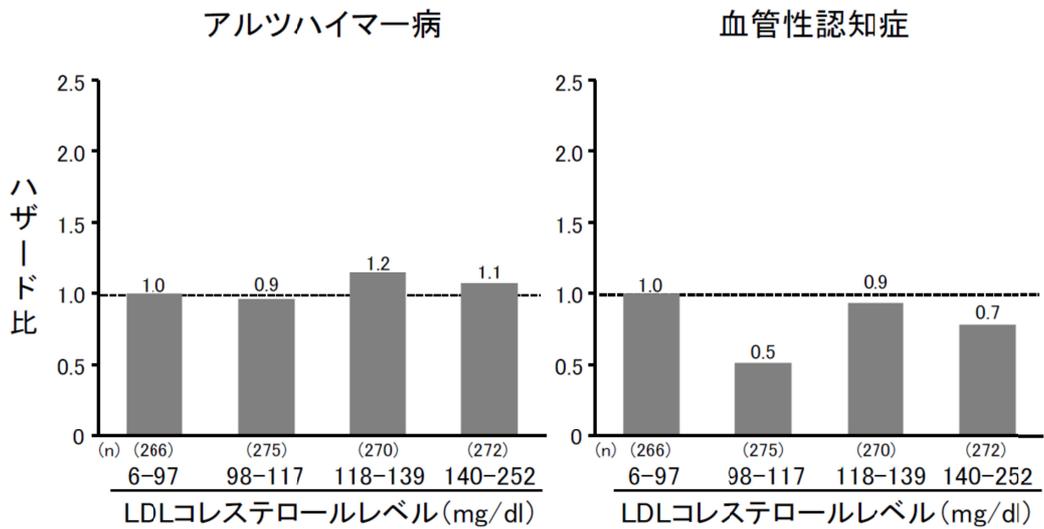


図2. LDLコレステロールレベル別にみた認知症発症のハザード比

久山町男女1,083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

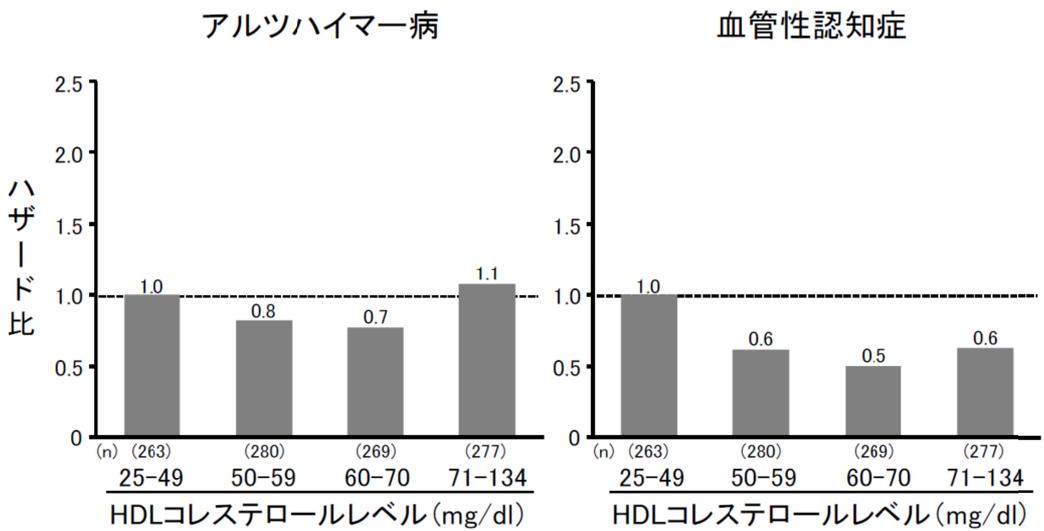


図3. HDLコレステロールレベル別にみた認知症発症のハザード比

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

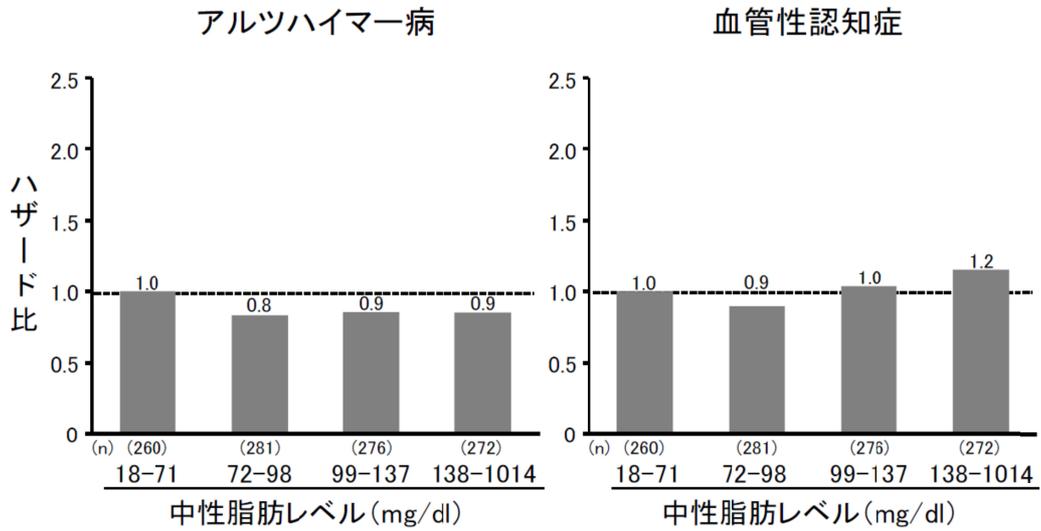


図4. 中性脂肪レベル別にみた認知症発症のハザード比  
 久山町男女1,089名、65-84歳、2002-2012年、多変量調整  
 調整因子: 年齢、性、高血圧、糖尿病、心電図異常、脳卒中既往歴、肥満、喫煙、飲酒、運動習慣

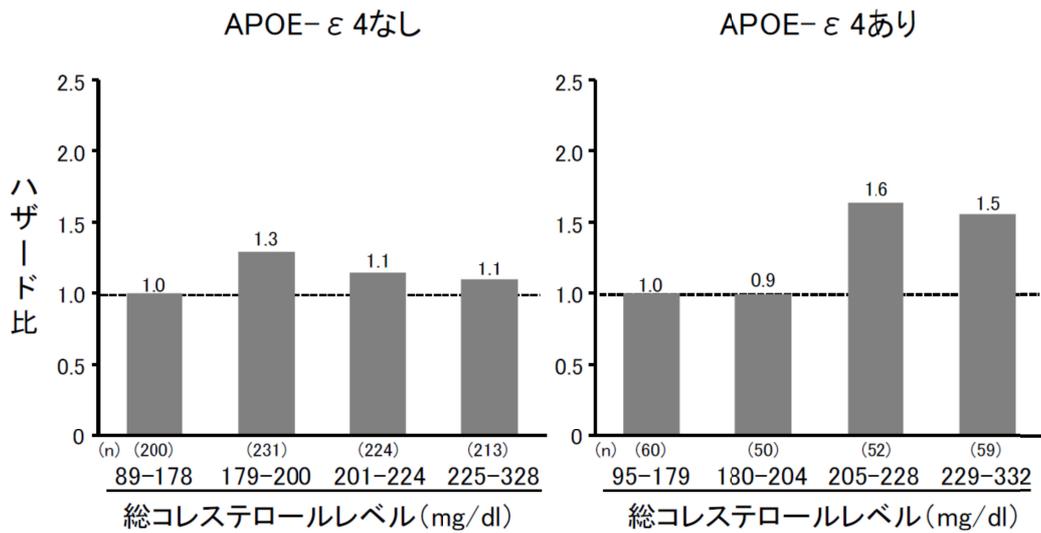


図5. APOE-ε4の有無別にみた総コレステロールとAD発症の関係  
 久山町男女1,089名、65-84歳、2002-2012年、多変量調整  
 調整因子: 年齢、性、高血圧、糖尿病、心電図異常、脳卒中既往歴、肥満、喫煙、飲酒、運動習慣

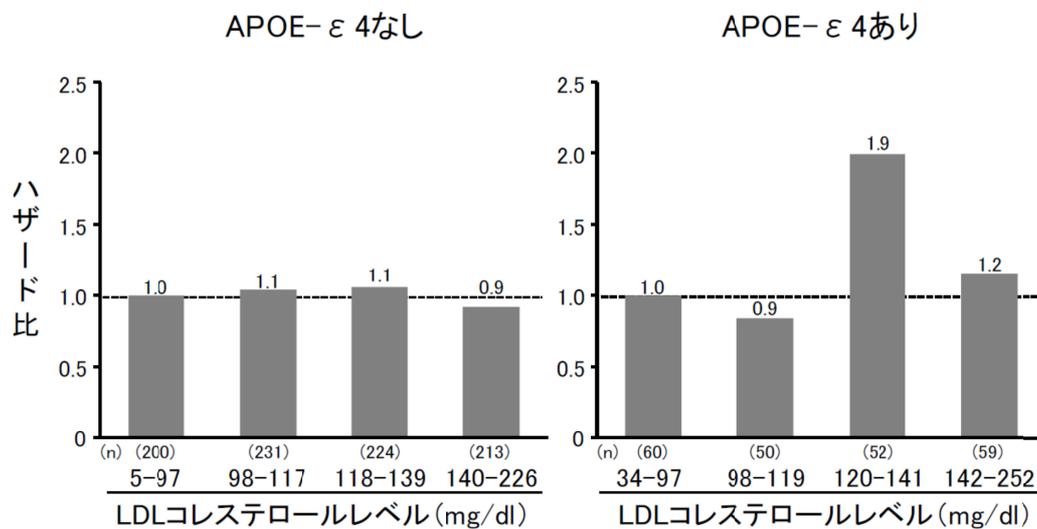


図6. APOE-ε4の有無別にみたLDLコレステロールとAD発症の関係

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

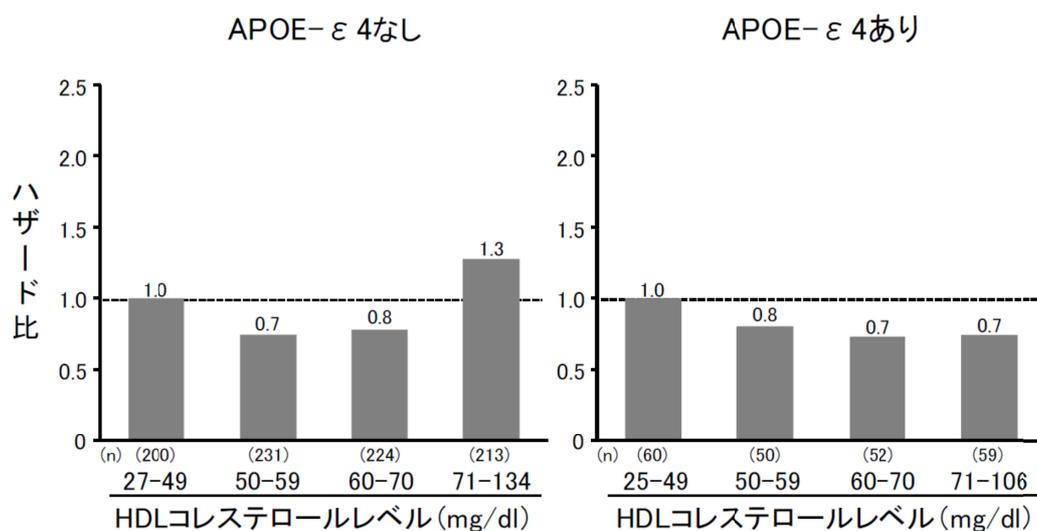


図7. APOE-ε4の有無別にみたHDLコレステロールとAD発症の関係

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

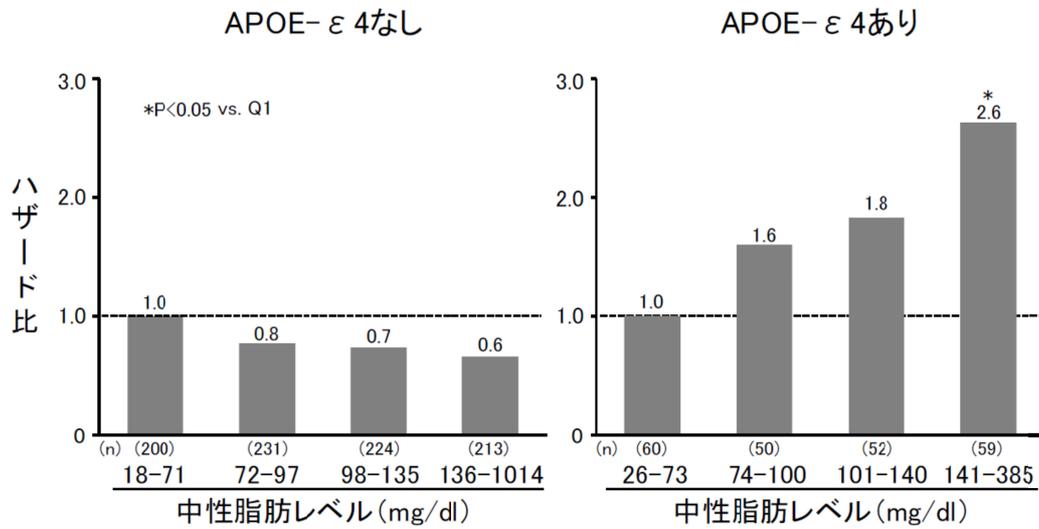


図8. APOE-ε4の有無別にみた中性脂肪レベルとAD発症の関係

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

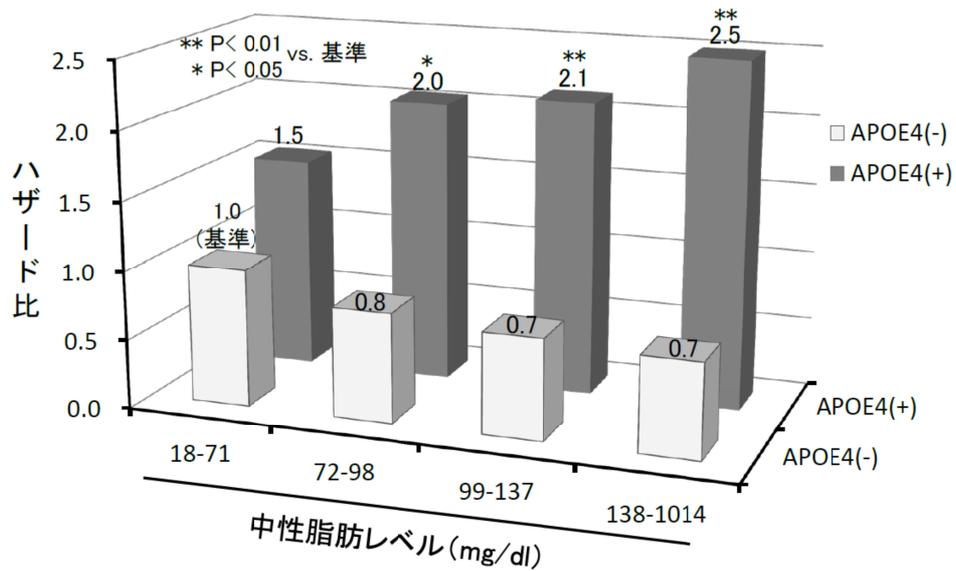


図9. APOE-ε4の有無別にみた中性脂肪レベルとAD発症の関係

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 蛋白質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 蛋白質免疫染色による 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  $78.4 \pm 13.1$  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  $75.4 \pm 12.7$  歳、女性が  $81.8 \pm 12.6$  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  $87.3 \pm 7.0$  歳で、男性が  $84.2 \pm 7.0$  歳、女性が  $89.0 \pm 6.5$  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

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, 成人大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年間に於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於ける経時的な推移、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）

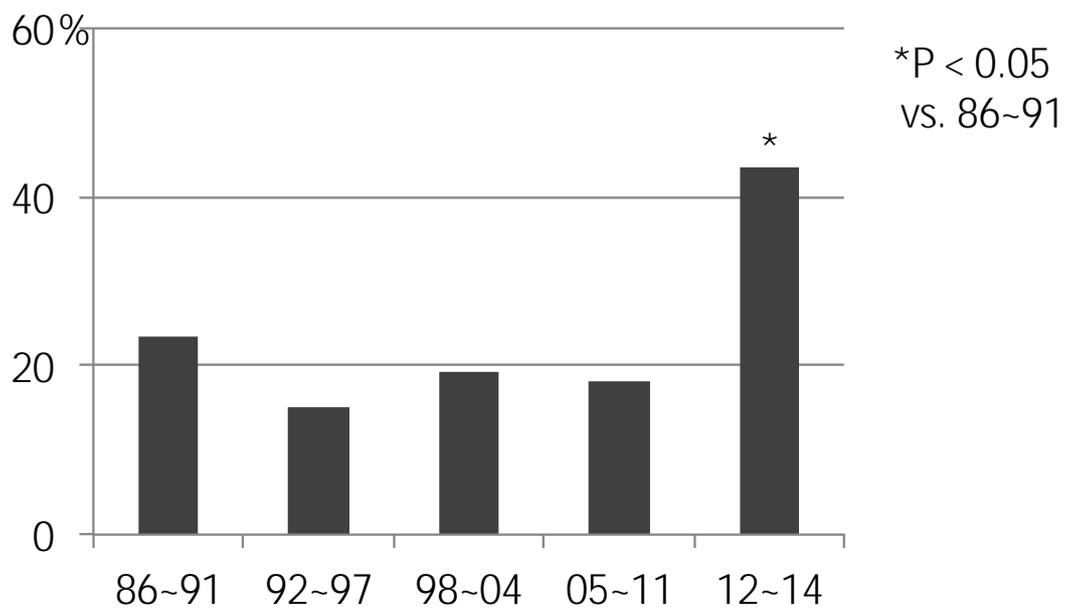


図2 一般住民連続剖検症例における認知症率（女）

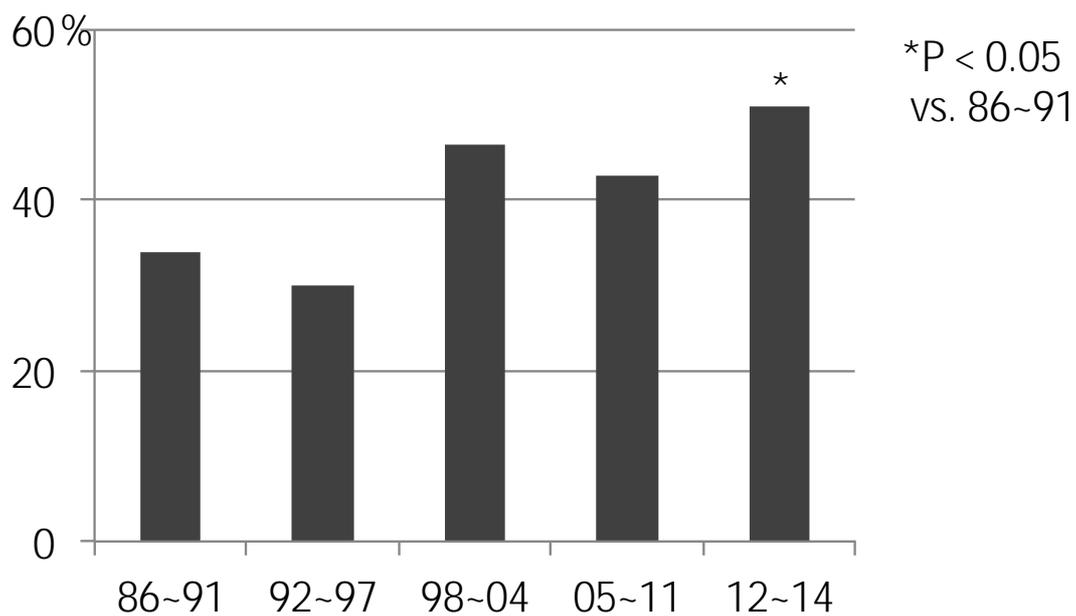


図3 一般住民連続剖検症例における認知症病型別頻度（男女）

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

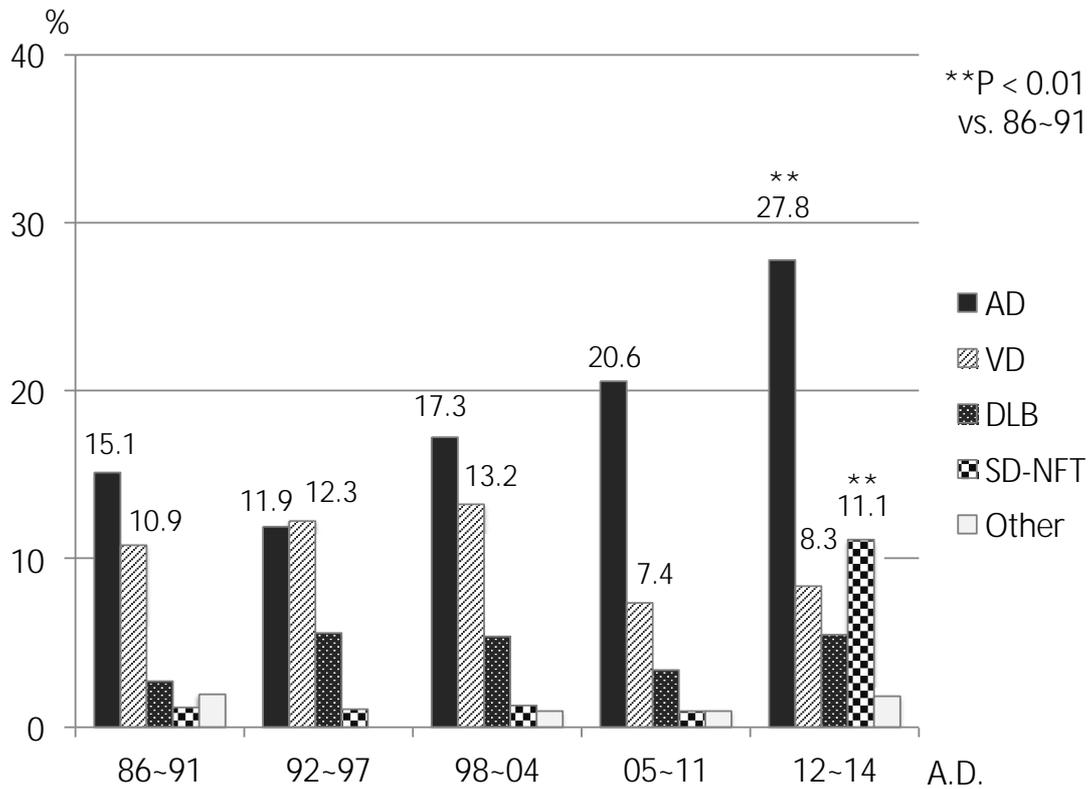


図4 一般住民連続剖検症例における認知症病型別頻度（男）

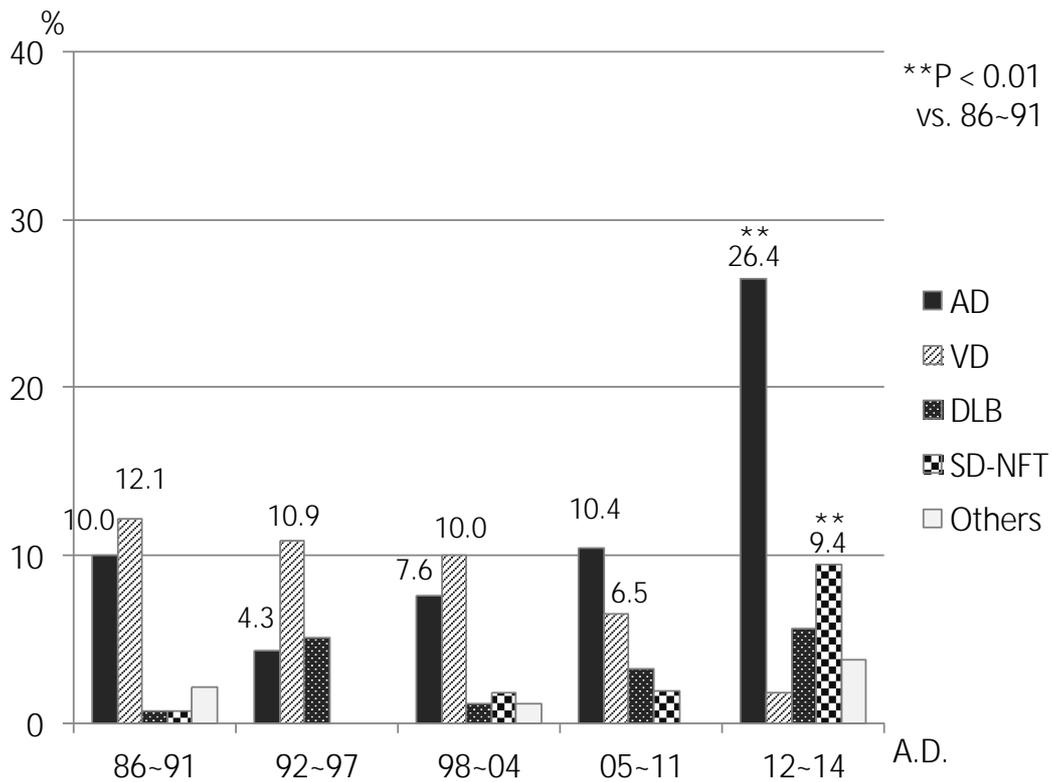


図5 一般住民連続剖検症例における認知症病型別頻度（女）

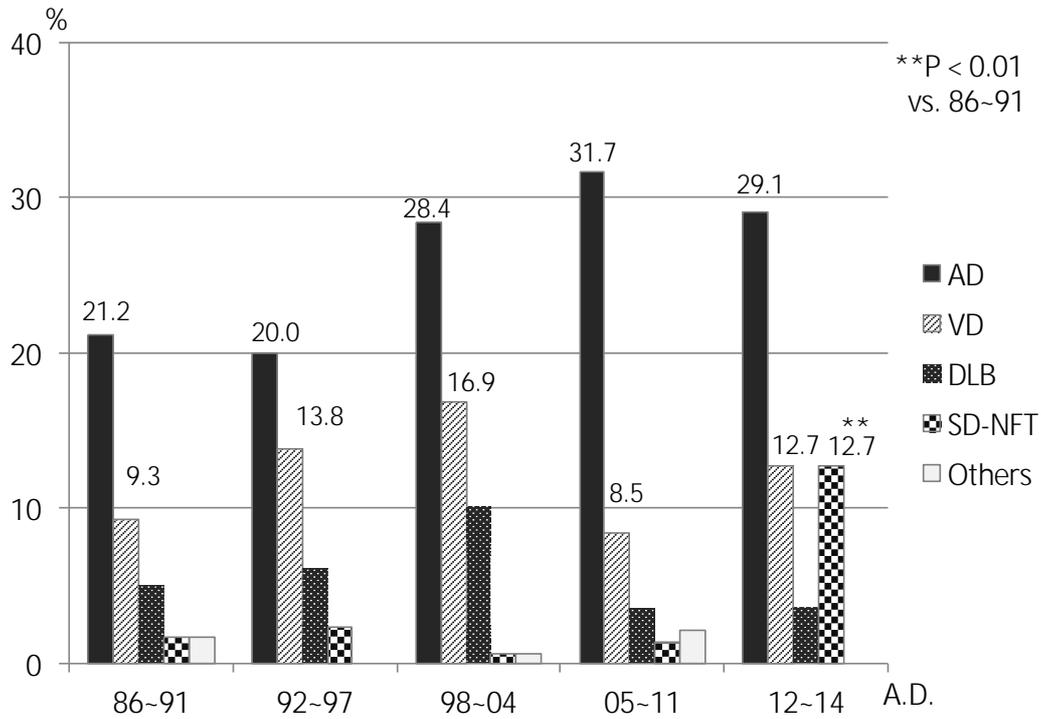


図6 老人斑（CERAD）と神経原線維変化（Braak stage）の時代的推移

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

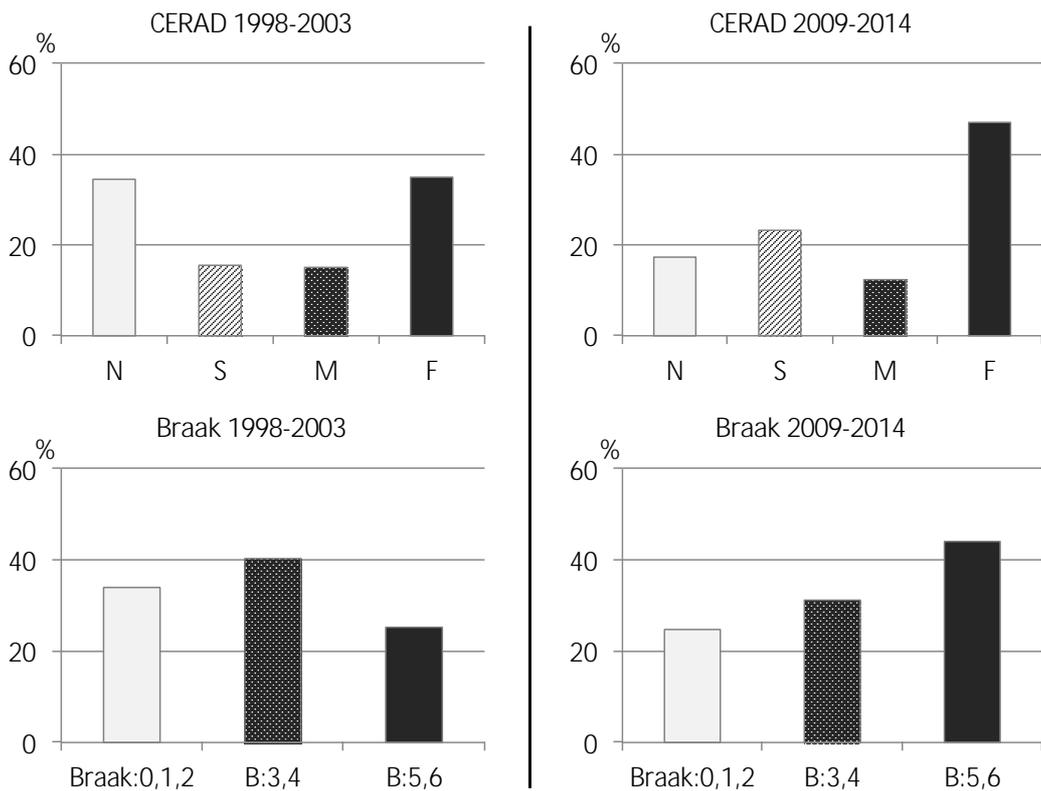


図7 年齢から見た海馬 CA1 におけるリン酸化タウ蛋白陽性病変の定量的評価

アルツハイマー病症例(AD)を ▲ で、それ以外を ○ で示す。

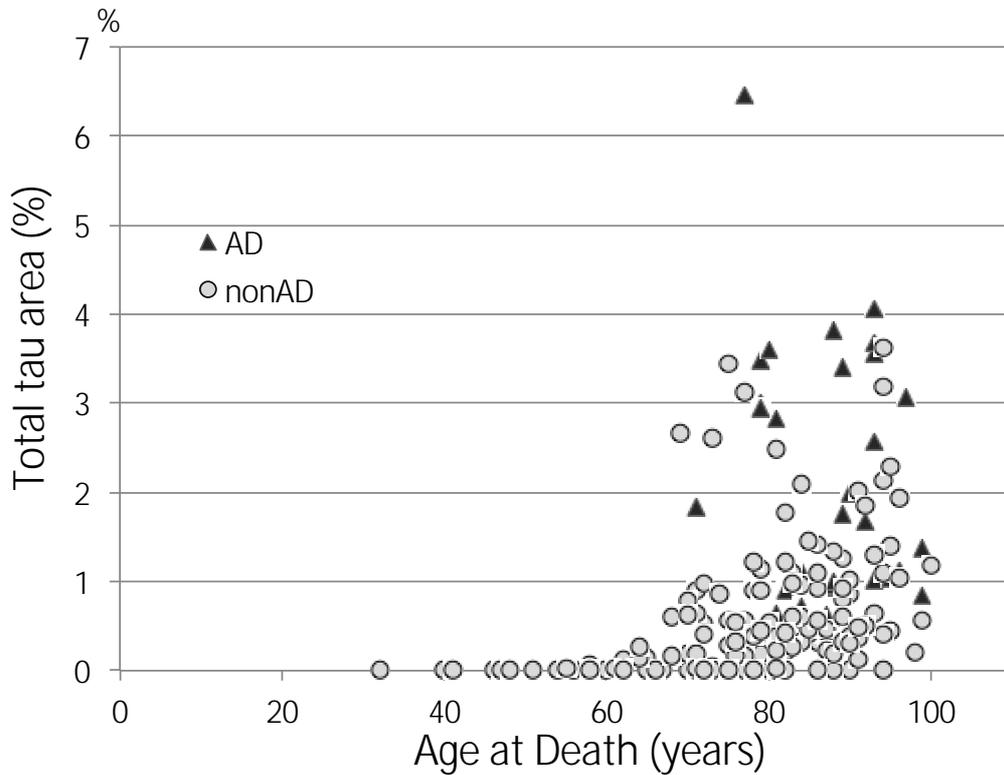
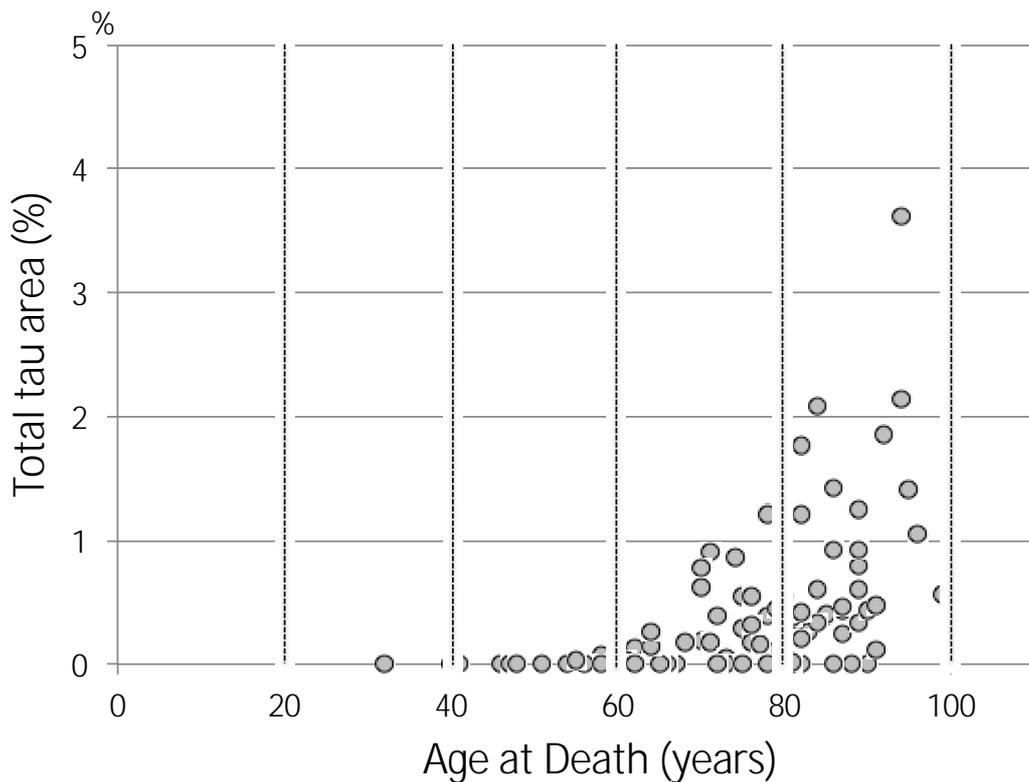


図8 老人斑が多い症例を除いた場合 (CERAD: moderate, frequent 症例を除外) の海馬 CA1 におけるリン酸化タウ蛋白陽性病変の定量的評価



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<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> 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い行っている。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<sup>+</sup> 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 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 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 $\beta$ . DIF-1 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 3<sup>rd</sup> 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）、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、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回帰)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については、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	
<b>HDS-R</b>						
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
<b>MMSE</b>						
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	
<b>HDS-R</b>						
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
<b>MMSE</b>						
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	
<b>HDS-R</b>						
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
<b>MMSE</b>						
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	
<b>HDS-R</b>						
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
<b>MMSE</b>						
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, 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。リノレン酸については、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	
<b>HDS-R</b>						
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
<b>MMSE</b>						
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	
<b>HDS-R</b>						
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
<b>MMSE</b>						
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	
<b>HDS-R</b>						
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
<b>MMSE</b>						
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。

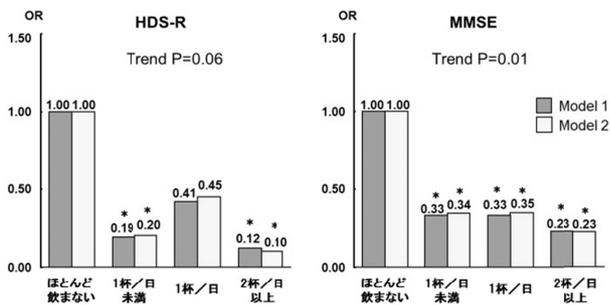


図1 コーヒー摂取頻度別の認知機能低下リスク

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 および セクレターゼを抑制し、その結果、アミロイド 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を示唆された。

## 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:

1813-1820, 2014.

## 2. 学会発表

1. 岸本裕歩, 小原知之, 秦 淳, 野藤 悠, 熊谷秋三, 清原 裕: 地域高齢住民における運動習慣が認知症発症に及ぼす影響: 久山町研究. 第56回日本老年医学会, 福岡市, 2014.6
2. 熊谷秋三(シンポジスト): アンチエイジングの運動疫学. 第14回日本抗加齢医学会総会シンポジウム, あの人は, どうしてあんなに元気なのか!? ~三浦雄一郎氏, マスターズアスリート, 久山町スタディからひも解くエクササイズ・サイエンス~, 大阪市, 2014.6
3. 熊谷秋三(シンポジスト): アルツハイマー病および認知機能低下に関する身体活動, 身体不活動および体力の影響. スイス-日本 高齢化時代へのダイアログ, 在日スイス大使館主催, 東京都, 2014.6
4. Quan F, Nofuji Y, Narazaki K, Honda T, Chen T, and Kumagai S: Association between objectively measured physical activity and serum brain-derived neurotrophic factor among Japanese workers. 19<sup>th</sup> Annual Conference of the East Asia Sport and Exercise Science Society, Busan, South Korea, 2014.8
5. Haeuchi Y, Narazaki K, Honda T, Chen S, Chen T, and Kumagai S.: Relationship between participation in social activity and physical activity in Japanese community-dwelling older adults. 19<sup>th</sup> Annual Conference of the East Asia Sport and Exercise Science Society Busan, South Korea, 2014.8
6. 熊谷秋三(基調講演): 運動疫学研究の成果と課題および今後の展望 -生活習慣病・認知症発症予防の観点から-. 第17回日本運動疫学会学術総会長崎市, 2014.9
7. 西地令子, 野藤 悠, 鷲尾昌一, 熊谷秋三: 勤労者における睡眠障害と血清脳由来神経栄養因子(BDNF)との関連性. 第73回日本公衆衛生学会総会, 宇都宮市, 2014.11
8. 高柳茂美, 松下智子, 熊谷秋三: 大学生のセルフケア能力向上のためのABCプログラムの開発. 第63回九州地区大学一般教育研究協議会. 福岡市, 2014.9
9. 西地令子, 熊谷秋三: 男性勤労者における職業性ストレス要因および首尾一貫性と抑うつ状態との関連性. 日本産業看護学会 第3回学術集会, 北九州市, 2014.9
10. 生内由佳, 野藤 悠, 松尾恵理, 檜崎兼司, 陳 涛, 陳三妹, 本田貴紀, 熊谷秋三: 地域在住高齢者を対象とした前向きコホート研究: 篠栗元気もん研究. 第17回日本運動疫学会, 長崎市, 2014.9
11. Nadzirah Ahmad Basri, Zhang Yan Ping, Atsushi Ichimiya, Hideaki Fukumori, Tomoko Matsushita, and Shuzo Kumagai: Assessing the unique communication styles of Japanese university students. WPA Section of Epidemiology and Public Health -2014 Meeting, 奈良市, 2014.10
12. 齊藤貴文, 崎田正博, 本田貴紀, 熊谷秋三. 歩行活動と座位行動の腰痛に対する組み合わせリスクについて - 地域在住自立高齢者を対象として -. 第7回日本運動器疼痛学会, 宇部市, 2014.10
13. Cai J, Chen T, Supartini A, T Honda, H Nagano, Matsuo E, and Kumagai S: Association between Physical Activity and Sleep Onset Latency among Community-Dwelling Older People in Japan: A Cross-sectional Study. GSA's 67th Annual Scientific Meeting, Washington DC, USA, 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

## 研究協力者

檜崎兼司(九州大学大学院人間環境学府・博士課程)  
陳 涛(九州大学大学院人間環境学府・博士課程)

生内由佳（九州大学大学院人間環境学府・博士課程）

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

大規模疾患コホート研究における認知症の疫学調査

研究分担者 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)

**研究要旨** 認知症患者が増加し大きな社会・医療問題となっている。しかし認知症発症の詳細な危険因子と防御因子は未だ確立していない。また認知症患者に併発する種々の疾患の病態は未解明のままである。本研究では、認知症発症リスクの高い脳卒中症例や糖尿病症例の集団を用いて認知症発症の関連因子を明らかにするとともに、認知症を有する脳卒中症例また糖尿病症例の病態をも明らかにする。

**A. 研究目的**

- (1) 血管性認知症リスクが高い脳卒中患者とアルツハイマー病のリスクが高い糖尿病患者を対象とした大規模疾患コホート(福岡脳卒中データベース研究, FSR; 福岡県糖尿病データベース研究, FDR)の解析により、認知症発症の危険因子と防御因子を明らかにする。
- (2) 上記の大規模コホートに登録された症例を対象に、認知症の有無による脳卒中や糖尿病の病態の差異を明らかにする。また脳卒中や糖尿病患者で認知症を有する症例を対象に、治療内容による病状や経過の差異を明らかにする。

**B. 研究方法**

- (1) 血管性認知症ハイリスク群の脳卒中患者の追跡調査であるFSRと、アルツハイマー病ハイリスク群の糖尿病患者の追跡調査であるFDRのデータベース情報を用いて、認知症新規発症の有無に関連する因子を明らかにする。
- (2) 上記のFSRやFDRに登録された脳卒中や糖尿病患者を対象に、認知症の有無が脳卒中や糖尿病の病態に及ぼす影響を検討する。また登録時に認知症を有する症例を対象に、認知症に対する治療の有無、また脳卒中や糖尿病に対する治療内容の相違による病状や経過の差異を検討する。  
(倫理面への配慮)

研究対象者の人権の擁護のため、FSR・FDRそれぞれの登録研究において、事前に研究の内容、目的および利益とともに不利益を蒙る可能性についても文書を用いて十分に説明を行い、同意書に署名または記名・押印を取得した上で研究対象者を登録する。また個人情報の流出は不利益となるため、診療情報、予後調査結果、採決結果等を連結可能匿名化されたデータとして、それぞれの共通データベースにて管理する。

**C. 研究結果**

(1) データベースの整備

FSRは発症7日以内の急性期脳卒中患者で福岡県内の7つの施設(九州大学病院,九州医療センター,福岡東医療センター,福岡赤十字病院,白十字病院,聖マリア病院,製鉄記念八幡病院,九州労災病院)に入院した症例を対象に、臨床情報、血漿、ゲノムを収集するとともに退院後の予後調査を行うコホート研究である。FSRは平成19年6月に症例登録を開始し、平成26年12月までに同意を取得しえた入院患者10,092例(同意取得率89%)を前向きデータベースに登録した。現在も新規症例の登録を継続している。そして追跡調査は発症3ヶ月後、6ヶ月後、1年、その後1年毎に行っている。平成26年度も引き続き登録症例の追跡調査を継続し、現在の追跡率は95%を越える高い値を維持している。

FDRは福岡県内の糖尿病学会認定の7つ研修病院(九州大学病院, 福岡赤十字病院, 聖マリア病院, 九州中央病院, 福岡東医療センター, 白十字病院, 製鉄記念八幡病院)と学会認定専門医の診療所(9カ所)の計16施設で, 外来通院中の糖尿病患者を対象に, 臨床情報, 血液・尿, ゲノムを収集することで, 糖尿病患者の実態を明らかにし, 合併症を減少させる効果的治療法を検討するコホート研究である。FDRは平成20年4月に症例登録を開始し, 平成22年10月までに計5,131例を登録した。平成26年度は引き続きこれらの糖尿病患者の追跡調査を継続した(追跡率98.0%)。

## (2) 認知症新規発症の追跡調査

FSR既登録患者で退院時に認知症や高次脳機能障害を認めなかった者を対象に, 脳梗塞発症1年後の追跡調査時に研究内容説明書, 同意文書, 認知機能を評価するアンケート用紙(IQCODEを用いる)を郵送し, アンケート調査による認知機能評価を行った。IQCODEは家族・介護者からの情報に基づき患者の認知機能を評価する尺度であり, 脳卒中患者に対する認知機能評価法としての報告が多く, 認知機能評価法として一般的に用いられているMMSEと高い相関を有する。個人情報を削除した後にアンケート結果をFSRデータと連結し, 認知症発症の有無や認知症発症に関連する因子の検討を開始した。しかしパイロット研究として九州大学病院外来に通院中のFSR既登録症例に対してIQCODEによる認知機能評価を行ったが, 同一患者に対して家族間でIQCODEの結果に相違がある例を多く認めた。FDRにても登録時に認知機能評価(HDS-R, MMSE)を施行した65歳以上の症例を対象に登録5年後の追跡調査時に認知機能評価(HDS-R, MMSE)を開始した。しかしFSRと同様に追跡調査において正確な認知機能評価を行うことは困難であった。そのため現状のFSR・FDRでの追跡調査方法では, 登録の一定期間後の時点で認知症の新規発症の有無を精度高く評価するのは困難と判断された。そこで認知症の有無をシステムティックに評価するために, レセプト情報(保険診療名・抗認知症薬使用有無)の活用を検討している。FSRならびにFDR登録症例を対象に, 臨床情報とレセプト情報の突合を行い, 慢性期の認知症発症を追跡する方法を

検討していきたいと考えている。これらのデータを活用してハイリスク症例に発症する認知症の頻度とその危険因子・防御因子を解明していきたいと考えている。

(3) 認知症を有する脳卒中患者に対する治療の有無による病状・経過の差異

FSRでは2007年～2014年の7年間に登録された症例のうち, 発症24時間以内に来院した脳梗塞患者で, 発症前ADLが自立(mRS $\leq$ 2:自分の身の回りのことは介助なしに行える)している症例が4,999例存在する。このうち発症前に認知症があると判断された症例が579例(11.6%)存在した。この脳梗塞発症前より認知症を有する症例を対象に, 基礎研究で脳梗塞縮小効果が報告されているコリンエステラーゼ阻害薬(ChE-I)の脳梗塞発症前投与の有無と入院時神経学的重症度の関連を検討した。

発症前認知症を有する579例のうち119例(20.6%)にChE-Iが投与されていた。ChE-I投与群は非投与群と比較して入院時の神経症状軽症(NIHSS $\leq$ 4)の頻度が有意に高かった(55% vs 37%,  $p<0.01$ )。ロジスティック回帰分析を用いて交絡因子を調整しても, 脳梗塞発症前のChE-I投与は入院時神経症状軽症と有意に関連していた(多変量調整OR, 2.61; 95%CI 1.68-4.11)。脳梗塞臨床病型別, また脳卒中既往の有無別の層別解析にても同様の結果であり, 脳梗塞発症前にChE-I投与が投与されていると入院時神経学的重症度が有意に軽症となる可能性を高める結果であった。今後, 退院時や3ヶ月後の機能予後, また生命予後にChE-Iが関連するかをも検討していく。

## D. 考察

### (1) データベースの整備

FSRでは高い同意取得率のもとで新規症例を継続して登録しつつ, 高い追跡率を保っている。FDRは症例の登録は終了しているが, FDRにおいても高い追跡率を保っており, 平成26年度もデータベースの整備が順調に行えた。

### (2) 認知症新規発症の追跡調査

FSRまたFDRの既存追跡システムでは, 登録の一定期間後の時点で認知症新規発症を精度高く評価することは困難であった。そこでレセプト情報

に基づき慢性期に発症する認知症の有無を評価するシステムを構築し、レセプト情報とFSRおよびFDRデータベース情報を結合することでハイリスク症例に発症する認知症の危険因子・防御因子を解明していく。

(3) 認知症を有する脳卒中患者に対する治療内容の有無による病状・経過の差異

ChE-Iは抗認知症薬として既に上市されている。これまでChE-Iは脳梗塞動物モデルや培養細胞を用いた基礎研究で神経保護効果を示すことが報告されてきているが、ヒトの脳梗塞に対する保護効果を示した報告ない。ChE-I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し、また脳血流増加作用・脳血管反応性改善作用等が報告されている。そのため認知機能低下抑制作用以外に、脳梗塞発症後の神経症状軽減化に対しChE-Iは有用である可能性が考えられる。

また認知症症例で脳卒中を発症したり、糖尿病を罹患している症例は今後も増加すると予想される。しかし認知症を有する場合の脳卒中や糖尿病の病態は解明されておらず、治療指針も確立していない。次年度では、FSRとFDR登録症例の解析を通じて、認知症を有する際の病態を明らかにするとともに、将来的に認知症患者での治療指針のエビデンスを構築していくように努める。

## E. 結論

脳梗塞急性期に発症する認知症の危険因子・防御因子を解明する。また認知症を有する脳卒中患者また糖尿病患者の病態を引き続き検討していく。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Matsuo R, Kamouchi M, Fukuda H, Hata J, Wakisaka Y, Kuroda J, Ago T, Kitazono T; FSR Investigators. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for ischemic stroke patients over 80 years old: the Fukuoka Stroke Registry. PLoS One 9:e110444, 2014
2. Murao K, Leys D, Jacquin A, Kitazono T,

Bordet R, Béjot Y, Kimura K, Godefroy O, Wakisaka Y, Moulin S, Ago T, Sibon I, Bombois S, Mas JL, Hénon H, Pasquier F, Giroud M, Cordonnier C, Okada Y; OPHELIE-COG investigators. Thrombolytic therapy for stroke in patients with preexisting cognitive impairment. Neurology 82:2048-2054, 2014

3. Wakisaka Y, Ago T, Kamouchi M, Kuroda J, Matsuo R, Hata J, Gotoh S, Isomura T, Awano H, Suzuki K, Fukuda K, Okada Y, Kiyohara Y, Ooboshi H, Kitazono T; REBIOS Investigators. Plasma S100A12 is associated with functional outcome after ischemic stroke: Research for Biomarkers in Ischemic Stroke. J Neurol Sci 340:75-79, 2014
4. Ogata T, Kamouchi M, Matsuo R, Hata J, Kuroda J, Ago T, Sugimori H, Inoue T, Kitazono T; Fukuoka Stroke Registry. Gastrointestinal bleeding in acute ischemic stroke: recent trends from the fukuoka stroke registry. Cerebrovasc Dis Extra 4:156-164, 2014
5. Matsuo R, Ago T, Hata J, Kuroda J, Wakisaka Y, Sugimori H, Kitazono T, Kamouchi M; FSR Investigators. Impact of the 1425G/A polymorphism of PRKCH on the recurrence of ischemic stroke: Fukuoka Stroke Registry. J Stroke Cerebrovasc Dis 23:1356-1361, 2014
6. Kiyohara T, Kamouchi M, Kumai Y, Ninomiya T, Hata J, Yoshimura S, Ago T, Okada Y, Kitazono T; Fukuoka Stroke Registry Investigators. ABCD3 and ABCD3-I scores are superior to ABCD2 score in the prediction of short- and long-term risks of stroke after transient ischemic attack. Stroke 45:418-425, 2014
7. Matsuo R, Kamouchi M, Ago T, Hata J, Shono Y, Kuroda J, Wakisaka Y, Sugimori H, Kitazono T; FSR investigators. Geriatr

Gerontol Int 14:954-959, 2014

8. Kaizu S, Kishimoto H, Iwase M, Fujii H, Ohkuma T, Ide H, Jodai T, Kikuchi Y, Idewaki Y, Hirakawa Y, Nakamura U, Kitazono T. Impact of leisure-time physical activity on glycemic control and cardiovascular risk factors in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. PLoS One 9:e98768, 2014
9. Ohkuma T, Fujii H, Iwase M, Ogata-Kaizu S, Ide H, Kikuchi Y, Idewaki Y, Jodai T, Hirakawa Y, Nakamura U, Kitazono T. U-shaped association of sleep duration with metabolic syndrome and insulin resistance in patients with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry. Metabolism 63:484-491, 2014

## 2. 学会発表

1. 脇坂義信, 吾郷哲朗, 松尾龍, 秦淳, 鴨打正浩, 北園孝成. 認知症患者における脳梗塞発症前のドネペジル塩酸塩内服と入院時神経学的重症度に関する検討: 福岡脳卒中データベース研究. 第56回日本老年医学会学術集会 福岡市, 2014.6

## 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（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  
研究分担報告書

地域高齢住民を対象とした認知症データベースの形成

研究分担者 朝田 隆

（筑波大学大学院医学医療系臨床医学域精神医学・教授）

研究分担者 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）

研究分担者 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）

研究分担者 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）

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** 日本人固有の認知症危険因子の解明を目的として、これまで認知症疫学研究を地域で長期間継続している5つのチームの既存のデータを、統一した方法で再整理したデータベースを作成する。方法としては、疫学コンソーシアムは大規模調査に実績のある5チームから構成される。各チームの既存データを用いて従来のデータを経時的に整理し、チームごとに対象や標記の異なる従来のデータを整理しコード化する。チームを問わず共通して利用できる情報項目を抽出して既存データを整理し、これを用いて全国規模の解析の準備状態を完成させる（データベース1）。次にデータベース1を基盤として、新規項目に注目しつつ新たに標準化データベース（データベース2）を作成する。

5サイトの従来の調査内容を検討したところ、概要として1)調査期間・回数のばらつき大：3年から27年、2回から7回であった。2)調査項目について用いた評価尺度はかなり類似している。3)ライフスタイル：運動、喫煙、酒は全サイトで調査実施していたが、生活習慣病関連（DM, HT, HL, CKD, BMIなどのデータは）についてはあまり統一されていなかった。4)介入したサイト、観察研究のみのサイトと分かれることがわかった。同一施設であっても調査年度により調査内容が異なる可能性を考え、筑波大の内容を経時的にチェックした。その結果、内容は微妙に異なるとわかった。次の実務作業として九大以外の4サイトから既存データを筑波に届けてもらって、そこで評価項目とその尺度や単位に関する具体的情報を得た。また調査年度ごとに100名程度の匿名化した実データの登録をしてもらうことで生データの実態をチェックした。

これからの課題として、個々の調査項目について共通尺度をピックアップする。尺度にばらつきのあるものは、別に整理しておく。ある調査項目について、ある大学では調査していなかったなら、その項目をどう扱うかについては継続的に検討する。さらに調査内容の名称や単位統一をアメリカの先行例に倣って推進する必要がある。

A. 研究目的

500万人に達したとも言われる認知症疾患への対

応において、その危険因子の特定は不可欠である。そこで日本人固有の危険因子の解明を目的とする。これまで認知疫学研究を地域で長期間継続している5つのチームごとに内容の異なる既存のデータを、統一方法で再整理したデータベース（データベース1）を作成する。これを基礎として、新規項目に注目しつつ新たに標準化データベース（データベース2）を作成する。そして5チームは今後新たに得られる疫学データについて、データベース2を用いて蓄積してゆく。

## B. 研究方法

疫学コンソーシアムは大規模調査に実績のある5チームから構成される。各チームの既存データを用いて従来のデータを経時的に整理して並べ、チームごとに対象や標記の異なる従来のデータを整理しコード化する。チームを問わず共通して利用できる情報項目を抽出する。以上から、既存データを整理して、これを用いて全国規模の解析の準備状態を完成させる（データベース1）。次にデータベース1を基盤として、新規項目に注目しつつ新たに標準化データベース（データベース2）を作成する。今後5チームはこれを用いて新たな調査を実施してゆく。なおデータベース構築におけるポイントとして、まずデータの統合・整理、次いで新データ用のシステムを構築し、必要とされるデータをアーカイブとしてデータベースから取り出してくる仕組みを作る。

（倫理面への配慮）

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」に基づき研究計画書を作成し、筑波大学、鳥取大学、金沢大学、東北大学、および九州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。認知症の有無にかかわらず、対象となる地域住民当事者における人権・プライバシはもとより、その家族介護者等に求められる権利擁護をはじめとする倫理・価値観も含めて十分に配慮する。

## C. 研究結果

5サイトの従来の調査内容を検討したところ、概要として1)調査期間・回数のばらつき大：3年から27年、2回から7回であった。2)調査項目について用いた評価尺度はかなり類似している。3)ライフスタイル：運動、喫煙、酒は全サイトで調査実施していたが、生活習慣病関連（DM, HT, HL, CKD, BMIなどのデータは）についてはあまり統一されていなかった。4)介入したサイト、観察研究のみのサイトと分かれることがわかった。認知症の診断基準ではDSM-III-Rが多かった。認知症の基礎疾患診断基準はほぼ明記されていた。MCIの診断基準として全サイトでCDRO.5を用いていた。うつの評価：全サイトでGDSを用いていた。ADL評価の尺度はBarthel index(ADL), Lawton(IADL)が主であったが、筑波はNADLであった。なお鳥取大学のADL評価なく、九大は老研式によるIADL評価であった。遺伝子APOE、画像研究は多くで実施していたが、APOEについては、鳥取大学は実施せず、九大は一部のみ、画像も九大は一部のみであった。

同一施設であっても調査年度により調査内容が異なる。そこで筑波大における内容を経時的にチェックした。2001年から悉皆調査3回、新規調査1回、部分調査1回と合計5回の調査を実施している。基本属性については、生年月日、性別、修学年数などを調査していた。注目されるライフスタイル系に関しては、2009年度の第3次悉皆調査では運動習慣を含む詳細な調査項目として採用している。しかし第1,2次調査ではNSAIDs服用、飲酒歴と喫煙歴は問うている。また医学的な情報（慎重・体重、血液検査、糖尿病、高血圧含む）も第3次からは詳細に取れているが、それ以前は視力障害・高血圧の有無BMIなどが問われている。DECOとIADL総得点については第1次から、個々に見ているのは第3次から。これに対してNADLは継続的に実施している。HbA1cは第2次から、アディポネクチンは2008年に実施、認知機

能テストはずっと 5Cog, MCI は当初から判定しているが 2007 年からはサブタイプ診断もしている。なお認知症の診断とその基礎疾患診断は最初から診断している。以上のように同一施設であっても内容は微妙に異なる。次の実務作業として九大以外の 4 サイトから既存データを筑波に届けてもらった。そこで評価項目とその尺度や単位に関する具体的情報を得た。また調査年度ごとに 100 名程度の匿名化した実データの登録をしてもらうことで生データの実態をチェックした

#### D. 考察

これからの課題として、個々の調査項目について共通尺度をピックアップする。尺度にばらつきのあるものは、別に整理しておく。ある調査項目について、ある大学では調査していなかったなら、その項目をどう扱うかについては継続的に検討する。さらに調査内容の名称や単位統一をアメリカの先行例に倣って推進する必要がある。

#### E. 結論

日本人固有の認知症危険因子の解明を目的として、これまで認知症疫学研究を地域で長期間継続している 5 チームの既存データを統一した方法で再整理して、データベースを作成しつつある。これらを基に将来的には前向き縦断研究調査に使用される全国共通の新規データベースの作成を目指す。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Ikejima C, Ikeda M, Hashimoto M, Ogawa Y, Tanimukai S, Kashibayashi T, Miyanaga K, Yonemura K, Kakuma T, Murotani K, Asada T. Multicenter population-based study on the prevalence of early onset dementia in Japan: vascular dementia as its prominent cause. *Psychiatry Clin Neurosci* 68:216-24, 2014
2. Yamawaki M, Wada-Isoe K, Yamamoto M,

Nakashita S, Uemura Y, Takahashi Y, Nakayama T, Nakashima K. Association of cerebral white matter lesions with cognitive function and mood in Japanese elderly people: a population-based study. *Brain Behav* 2015, in press

3. Adachi T, Kitayama M, Nakano T, Adachi Y, Kato S, Nakashima K. Autopsy case of spinocerebellar ataxia type 31 with severe dementia at the terminal stage. *Neuropathology* 2014, in press
4. Tanaka K, Wada-Isoe K, Yamamoto M, Tagashira S, Tajiri Y, Nakashita S, Nakashima K. Clinical evaluation of fatigue in Japanese patients with Parkinson's disease. *Brain Behav* 4:643-649, 2014
5. Kurashiki-Osaka T, Adachi T, Nakayasu H, Nakashima K. Alpha-synuclein accumulation in a patient with Auerbach's plexus of pure autonomic failure. *Intern Med* 53:2261, 2014
6. Miyashita A, Wen Y, Kitamura N, Matsubara E, Kawarabayashi T, Shoji M, Tomita N, Furukawa K, Arai H, Asada T, Harigaya Y, Ikeda M, Amari M, Hanyu H, Higuchi S, Nishizawa M, Suga M, Kawase Y, Akatsu H, Imagawa M, Hamaguchi T, Yamada M, Morihara T, Takeda M, Takao T, Nakata K, Sasaki K, Watanabe K, Nakashima K, Urakami K, Ooya T, Takahashi M, Yuzuriha T, Serikawa K, Yoshimoto S, Nakagawa R, Saito Y, Hatsuta H, Murayama S, Kakita A, Takahashi H, Yamaguchi H, Akazawa K, Kanazawa I, Ihara Y, Ikeuchi T, Kuwano R. Lack of genetic association between TREM2 and late-onset Alzheimer's disease in a Japanese population. *J Alzheimers Dis* 41:1031-1038, 2014
7. Yasui K, Yabe I, Yoshida K, Kanai K, Arai K, Ito M, Onodera O, Koyano S, Isozaki E, Sawai S, Adachi Y, Sasaki H, Kuwabara S, Hattori T, Sobue G, Mizusawa H, Tsuji S, Nishizawa

- M, Nakashima K. A 3-year cohort study of the natural history of spinocerebellar ataxia type 6 in Japan. *Orphanet J Rare Dis* 9:118, 2014
8. Crary JF, Trojanowski JQ, Schneider JA, Abisambra JF, Abner EL, Alafuzoff I, Arnold SE, Attems J, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, Gearing M, Grinberg LT, Hof PR, Hyman BT, Jellinger K, Jicha GA, Kovacs GG, Knopman DS, Kofler J, Kukull WA, Mackenzie IR, Masliah E, McKee A, Montine TJ, Murray ME, Neltner JH, Santa-Maria I, Seeley WE, Serrano-Pozo A, Shelanski ML, Stein T, Takao M, Thal DR, Toledo JB, Troncoso JC, Vonsattel JP, White 3rd CL, Wisniewski T, Woltjer RL, Yamada M, Nelson PT. Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathol* 128:755-766, 2014
  9. Wang J, Land D, Ono K, Galvez J, Zhao W, Vempati P, Steele JW, Cheng A, Yamada M, Levine S, Mazzola P, Pasinetti GM. Molecular topology as novel strategy for discovery of drugs with A $\beta$  lowering and anti-aggregation dual activities for Alzheimer's disease. *PLoS One* 9:e92750, 2014
  10. Wang J, Varghese M, Ono K, Yamada M, Levine S, Tzavaras N, Gong B, Hurst WJ, Blitzer RD, Pasinetti GM. Cocoa extracts reduce oligomerization of amyloid- $\beta$ : implications for cognitive improvement in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 41: 643-650, 2014
  11. Noguchi-Shinohara M, Yuki S, Dohmoto C, Ikeda Y, Samuraki M, Iwasa K, Yokogawa M, Asai K, Komai K, Nakamura H, Yamada M. Consumption of green tea, but not black tea or coffee, is associated with reduced risk of cognitive decline. *PLoS One* 9:e96013, 2014
  12. Miyashita A, Wen Y, Kitamura N, Matsubara E, Kawarabayashi T, Shoji M, Tomita N, Furukawa K, Arai H, Asada T, Harigaya Y, Ikeda M, Amari M, Hanyu H, Higuchi S, Nishizawa M, Suga M, Kawase Y, Akatsu H, Imagawa M, Hamaguchi T, Yamada M, Moirhara T, Takeda M, Takao T, Nakata K, Sasaki K, Watanabe K, Nakashima K, Urakami K, Ooya T, Takahashi M, Yzuriha T, Serikawa K, Yoshimoto S, Nakagawa R, Saito Y, Hatsuta H, Murayama S, Kakita A, Takahashi H, Yamaguchi H, Akazawa K, Kanazawa I, Ihara Y, Ikeuchi T, Kuwano R. Lack of genetic association between TREM2 and late-onset Alzheimer's disease in a Japanese population. *J Alzheimers Dis* 41:1031-1038, 2014
  13. Ono K, Takahasi R, Ikeda T, Mizuguchi M, Hamaguchi T, Yamada M. Exogenous amyloidogenic proteins function as seeds in amyloid  $\beta$ -protein aggregation. *Biochim Biophys Acta- Molecular Basis of Disease* 1842:646-653, 2014
  14. Takamura Y, Ono K, Matsumoto J, Yamada M, Nishijo H. Effects of the neurotrophic agent T-817MA on oligomeric amyloid- $\beta$ -induced deficits in long-term potentiation in the hippocampal CA1 subfield. *Neurobiol Aging* 35:532-536, 2014
  15. Meguro K, Kasai M, Akanuma K, Meguro M, Ishii H, Yamaguchi S. Donepezil and life expectancy in Alzheimer's disease: A retrospective analysis in the Tajiri Project. *BMC Neurology* 14:83, 2014
  16. Nakatsuka M, Meguro K, Nakamura K, Akanuma K, Yamaguchi S. "Residence is not home" is a particular type of delusion that associates with cognitive declines of

- Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 38:46-54, 2014
17. Meguro K, Ouchi Y, Akanuma K, Meguro M, Kasai M. Donepezil can improve daily activities and promote rehabilitation for severe Alzheimer's patients in Long-Term Care Health Facilities. *BMC Neurology* 14:243, 2014
  18. Kasai M, Meguro K, Akanuma K, Yamaguchi S. Alzheimer's disease patients institutionalized in Group Homes run by Long-Term Care Insurance exhibit fewer symptoms of behavioral problems as evaluated by the BEHAVE-AD. *Psychogeriatrics* 2014, in press
  19. Takada J, Meguro K, Sato Y, Chiba Y; Kurihara Project Members. Life concerns of elderly people living at home determined by Community General Support Center staff: Implications for organizing more effective integrated community care system. The Kurihara Project. *Psychogeriatrics* 14:188-195, 2014
2. 学会発表
1. Yoshita M, Tsuji S, Yokoyama K, Sakamoto H. The Utility of Amyloid Imaging with PET in Alzheimer Disease Diagnosis. 14th Asian & Oceanian Congress of Neurology, Macau, 2014. 3
  2. 小野賢二郎, 高橋良一, 池田篤平, 山田正仁 : Cross-seeding effects of amyloid  $\beta$ -protein and  $\alpha$ -synuclein. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡市, 2014.5
  3. 佐村木美晴, 松成一朗, 島 啓介, 山田正仁 : 機械学習プログラムを用いた将来の認知機能予測. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡市, 2014.5
  4. 篠原もえ子, 柚木颯俣, 堂本千晶, 池田芳久, 佐村木美晴, 岩佐和夫, 横川正美, 浅井貴美子, 駒井清暢, 中村裕之, 山田正仁 : 緑茶摂取と認知症および軽度認知障害の罹患リスク : 前方視的縦断研究. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡市, 2014.5
  5. 山田正仁 : 認知症の神経病理を臨床診断する, 治療・予防する. 第 55 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京都, 2014.6
  6. 山田正仁 : 地域における認知症の現状と課題. 市民健康講座 第 7 回生き生きハッピーライフ~ようこそ食と健康の世界へ~, 七尾市, 2014.6
  7. Noguchi-Shinohara M, Yuki S, Dohmoto C, Ikeda Y, Samuraki M, Iwasa K, Yokogawa M, Asai K, Komai K, Nakamura H, Yamada M. Differences in the prevalence of dementia and mild cognitive impairment between early and delayed responders in a community-based study. *Alzheimer's Association International Conference 2014, Copenhagen, 2014. 7*
  8. Ono K, Takahashi R, Ikeda T, Yamada M. Cross-seeding effects of amyloid  $\beta$ -protein and  $\alpha$ -synuclein. *Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease 2014, Denmark, 2014. 7*
  9. 山田正仁 : 神経原線維変形型老年期認知症 (SD-NFT). 第 19 回認知神経科学会学術集会, 東京都, 2014.7
  10. 小野賢二郎, 高橋良一, 池田篤平, 山田正仁 : アミロイド  $\beta$  蛋白と  $\alpha$ -シヌクレイン蛋白のクロス・シーディング効果. 第 2 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京都, 2014.8
  11. 小野賢二郎, 高橋良一, 池田篤平, 山田正仁 : Cross-seeding effects of amyloid  $\beta$ -protein and  $\alpha$ -synuclein. 第 37 回日本神経科学大会 Neuroscience 2014, 横浜市, 2014.9

12. 山田正仁：非アルツハイマー型変性認知症：  
アルツハイマー病との鑑別．認知症治療学術  
講演会 - アルツハイマー型認知症の新しい  
治療戦略 -，神戸市，2014.9
13. Samuraki M, Matsunari I, Yoshita M, Shima  
K, Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Ono K,  
Yamada M. Regional glucose metabolism and  
gray-matter volume in Alzheimer ' s disease  
with cerebral amyloid angiopathy-related  
microbleeds. 4th International CAA  
(Cerebral Amyloid Angiopathy) Conference.  
London, 2014 . 9
14. Yoshita M, Yamada M. Myocardial  
Sympathetic Nerve Imaging, Symposium 8:  
Recent advances in neuroimaging for  
geriatric psychoneurological disorders.  
14th The International College of  
Geriatric Psychoneuropharmacology.  
Tsukuba, 2014 . 10
15. 小野賢二郎，山田正仁：病態に基づいた  
Alzheimer 病の予防・治療薬の開発．第 32 回  
日本神経治療学会総会，東京都，2014.11
16. 篠原もえ子，柚木颯俣，堂本千晶，池田芳久  
，佐村木美晴，岩佐和夫，横川正美，駒井清  
暢，中村裕之，山田正仁：緑茶摂取と認知症  
・軽度認知障害の罹患リスク：なかじまプロ  
ジェクト．第 33 回日本認知症学会学術集会，  
横浜市，2014.11
17. 柚木颯俣，篠原もえ子，堂本千晶，横川正美，  
浅井貴美子，岩佐和夫，駒井清暢，中村裕之，  
山田正仁：脳検診を受診しない地域住民の心  
理的態度に関する検討．第33回日本認知症学  
会学術集会，横浜市，2014.11

#### 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

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
特になし							

### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
Mukai N, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Yoshida D, Hata J, Fukuhara M, Nakamura U, Kitazono T, Kiyohara Y	Trends in the prevalence of type 2 diabetes and prediabetes in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study.	J Diabetes Invest	5	162-169	2014
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 Community Health	68	663-668	2014
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
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
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
Monji A, Motomura K, Mizoguchi Y, Ohara T, Baba S, Yoshiura T, Kanba S	A case of late-onset bipolar disorder with severely abnormal behavior and neuroimaging observations very similar to those of frontotemporal dementia.	J Neuropsychiatry Clin Neurosci	26	E35	2014

Nakajima M, Takahashi A, Tsuji T, Karasugi T, Baba H, Uchida K, Kawabata S, Okawa A, Shindo S, Takeuchi K, Taniguchi Y, Maeda S, Kashii M, Seichi A, Nakajima H, Kawaguchi Y, Fujibayashi S, Takahata M, Tanaka T, Watanabe K, Kida K, Kanchiku T, Ito Z, Mori K, Kaito T, Kobayashi S, Yamada K, Takahashi M, Chiba K, Matsumoto M, Furukawa K, Kubo M, Toyama Y Genetic Study Group of Investigation Committee on Ossification of the Spinal Ligaments, Ikegawa S.	A genome-wide association study identifies susceptibility loci for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine.	Nat Genet	46	1012-1016	2014
Hara M, Nakamura K, Nanri H, Nishida Y, Hishida A, Kawai S, Hamajima N, Kita Y, Suzuki S, Mantjoro EM, Ohnaka K, Uemura H, Matsui D, Oze I, Mikami H, Kubo M, Tanaka H	Associations Between hGG1 Ser326Cys Polymorphism and Increased Body Mass Index and Fasting Glucose Level in the Japanese General Population.	J Epidemiol	24	379-384	2014
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	e0116677	2014
Narazaki K, Matuo 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	14	1307	2014
Murao K, Leys D, Jacquin A, Kitazono T, Bordet R, Béjot Y, Kimura K, Godefroy O, Wakisaka Y, Moulin S, Ago T, Sibon I, Bombois S, Mas JL, Hénon H, Pasquier F, Giroud M, Cordonnier C, Okada Y; OPHELIE-COG investigators	Thrombolytic therapy for stroke in patients with preexisting cognitive impairment.	Neurology	82	2048-2054	2014
Ikejima C, Ikeda M, Hashimoto M, Ogawa Y, Tanimukai S, Kashibayashi T, Miyanaga K, Yonemura K, Kakuma T, Murotani K, Asada T	Multicenter population-based study on the prevalence of early onset dementia in Japan: vascular dementia as its prominent cause.	Psychiatry CJ in Neurosci	68	216-224	2014

Noguchi-Shinohara M, Yuki S, Dohmoto C, Ikeda Y, Samuraki M, Iwasa K, Yokogawa M, Asai K, Komai K, Nakamura H, Yamada M	Consumption of green tea, but not black tea or coffee is associated with reduced risk of cognitive decline	PLoS One	9	e96013	2014
Yamawaki M, Wada-Isoe K, Yamamoto M, Nakashita S, Uemura Y, Takahashi Y, Nakayama T, Nakashima K	Association of cerebral white matter lesions with cognitive function and mood in Japanese elderly people: a population-based study	Brain Behav	In press		2015
Meguro K, Kasai M, Akanuma K, Meguro M, Ishii H, Yamaguchi S	Donepezil and life expectancy in Alzheimer's disease: A retrospective analysis in the Tajiri Project.	BMC Neurology	14	83	2014
Crary JF, Trojanowski JQ, Schneider JA, Abisambra JF, Abner EL, Alafuzoff I, Arnold SE, Attems J, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, Gearing M, Grinberg LT, Hof PR, Hyman BT, Jellinger K, Jicha GA, Kovacs GG, Knopman DS, Kofler J, Kukull WA, Mackenzie IR, Masliah E, McKeen A, Montine TJ, Murray ME, Neltner JH, Santa-Maria I, Seeley WE, Serrano-Pozo A, Shelanski ML, Stein T, Takao M, Thal DR, Toledo JB, Troncoso JC, Vonsattel JP, White 3rd CL, Wisniewski T, Woltjer RL, Yamada M, Nelson PT	Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging.	Acta Neuropathol	128	755-766	2014
Miyashita A, Wen Y, Kitamura N, Matsubara E, Kawarabayashi T, Shoji M, Tomita N, Furukawa K, Arai H, Asada T, Harigaya Y, Ikeda M, Amari M, Hanyu H, Higuchi S, Nishizawa M, Suga M, Kawase Y, Akatsu H, Imagawa M, Hamaguchi T, Yamada M, Morihara T, Takeda M, Takao T, Nakata K, Sasaki K, Watanabe K, Nakashima K, Urakami K, Ooya T, Takahashi M, Yuzuriha T, Serikawa K, Yoshimoto S, Nakagawa R, Saito Y, Hatsuta H, Murayama S, Kakita A, Takahashi H, Yamaguchi H, Akazawa K, Kanazawa I, Ihara Y, Ikeuchi T, Kuwano R.	Lack of Genetic Association Between TREM2 and Late-Onset Alzheimer's Disease in a Japanese Population.	J Alzheimers Dis	41	1031-1038	2014