

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：83903

研究種目：挑戦的研究（開拓）

研究期間：2017～2019

課題番号：17H06286

研究課題名（和文）DNAメチル化解析によるプレクリニカルADの推定

研究課題名（英文）Estimation of preclinical AD used DNA methylation analyses

研究代表者

島田 裕之（Shimada, Hiroyuki）

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・老年学・社会科学研究センター・センター長

研究者番号：00370974

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 19,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、アミロイドPET検査にて特定したプレクリニカルADと関連するDNAメチル化を血液サンプルから解明し、プレクリニカルADのスクリーニング指標を発見することを目的とした。地域高齢者103名を対象にPET検査を実施した結果、18名（17.5%）にアミロイド沈着が認められた。ゲノムワイドなDNAメチル化解析の結果、アミロイド沈着と関連する2,194のメチル化プロンプが抽出された。Gene enrichment解析の結果、アルツハイマー病やアミロイドとの関連が報告されている近傍遺伝子が複数存在し、DNAメチル化はプレクリニカルADのスクリーニング指標として有用である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、ADの治療は、先制医療を実施する必要があると考えられており、予防薬の開発とともにプレクリニカルADをどのように発見するかが重要な課題となっている。血液サンプルのDNAメチル化からアミロイドの蓄積を予測することが可能となれば、ADの疾病修飾薬開発のレジストリ構築に大きく寄与できる。さらに、本研究の知見を基にプレクリニカルADを高感度に抽出可能なDNAメチル化の解明が進むことで、比較的安価で簡便なスクリーニングが可能となり、広く一般化可能な知見を提示することができる。

研究成果の概要（英文）：In the present study, we aimed to identify the preclinical AD by amyloid PET imaging and investigate DNA methylation pattern related to amyloid accumulation using genome-wide DNA methylation analysis.

A total of 103 community-dwelling older adults without dementia or neuropsychological diseases were enrolled in this study. According to amyloid PET imaging, 18 (17.5%) individuals were classified as amyloid positive. In the genome-wide DNA methylation analysis of peripheral blood, 2,194 probes were selected as amyloid-related methylation sites. Through the gene enrichment analysis, several neighboring genes involved in AD or amyloid were found. These results suggested that DNA methylation could be a useful indicator for screening the preclinical AD.

研究分野：健康科学

キーワード：プレクリニカルAD DNAメチル化

1. 研究開始当初の背景

認知症の大半を占める AD の原因であるアミロイド ペプチド (A β) の脳内蓄積は、発症の約 20 年前から始まり、それらプレクリニカル AD を同定して効果的な介入へ結びつけていくことが、認知症の予防に有効であると考えられる。現状においては、アミロイドイメージングによって A β の脳内蓄積を測定することが可能であるが、測定できる機関が限定され、費用が高額であり、少量ではあるものの被曝の影響もあることから、大規模な検査を実施することが難しい状況にある。

AD は、神経病理学的にはアミロイド斑の形成と神経原線維変化によって特徴づけられる。最近、ヒストンアセチル化とメチル化がその病因との関連で注目されている。AD 患者と年齢を合わせた正常対照群の死後脳を対象とした AD 関連の DNA メチル化解析の結果、AD 脳では正常脳との隔たりが大きく、その隔たりは加齢とともに増大し、アミロイドの生成に関与する DNA メチル化は個体差が大きいことが明らかとなっている¹⁾。これらは AD の発症が、遺伝的素因に加えて環境要因の影響を反映したエピジェネティックな変化が関与する可能性を示唆している。

2. 研究の目的

本研究の目的は、アミロイド PET 検査にて特定したプレクリニカル AD と関連する DNA メチル化を血液サンプルから解明し、プレクリニカル AD のスクリーニング指標を発見することである。

3. 研究の方法

(1) 対象者の選定

本研究の対象者は、既存コホートデータベースから抽出した地域高齢者 103 名とした。対象者の選定基準は下記の通りとした。

- ・ 60 ~ 90 歳
- ・ 認知症、パーキンソン病、多発脳梗塞、正常圧水頭症、脳腫瘍、うつ病、甲状腺機能異常等の神経心理学的疾患を持たない
- ・ 抗うつ剤、抗精神病薬、精神安定剤などを服用していない
- ・ 要介護認定を受けていない
- ・ Clinical Dementia Rating global score 0.5 以下
- ・ Mini-Mental State Examination 24 点以上

(2) 評価項目

アミロイド

脳内アミロイドは 18F-AV45 (Florbetapir) をトレーサーとした Positron Emission Tomography (PET) 検査にて評価した。PET 画像の読影は核医学専門医 2 名により実施し、アミロイド沈着陽性・陰性の判定を行った。

認知機能

認知機能は、Word memory、Trail making test part A、B、Symbol digit substitution test を用いて検査した。その後、既存コホートの 10,000 名以上の高齢者データベースから 5 歳年齢階級および教育歴別の平均値と標準偏差によって認知機能低下の程度を判定し²⁾、認知機能低下なし (全検査項目で年代平均から 1.0SD 以上の低下なし)、軽度低下あり (1 つ以上の検査項目で年代平均から 1.0 ~ 1.5SD の低下あり)、中等度低下あり (1 つ以上の検査項目で年代平均から 1.5SD 超の低下あり) の 3 段階に分類した。

DNA メチル化

Illumina Infinium Methylation EPIC Bead Chip を用いてゲノムワイドなメチル化解析を実施した。なお、プローブおよびサンプルに対してはフィルタリングと正規化、バッチ補正を実施し、データ品質を担保した。

(3) 統計解析

ロジスティック解析を用いてアミロイド判定と関連する DNA メチル化プローブを選別した。その後、アミロイド関連プローブの近傍遺伝子のうちプロモーター領域でメチル化が変化したものについて Gene Enrichment 解析を実施した。また、アミロイド関連プローブの DNA メチル化と認知機能低下度との関連を一元配置分散分析にて確認した。

4. 研究成果

(1)対象者の基本属性

対象者の平均年齢は73.8歳、女性が46.6%であった。また、PET画像読影によるアミロイド沈着の判定の結果、陽性率は17.5%であった(表1)。

表1.対象者の基本属性

		平均 ± SD
年齢	(歳)	73.8 ± 5.8
教育年数	(年)	11.6 ± 2.3
服薬数	(種類/日)	2.1 ± 1.8
		人数 (%)
性別	(女性)	48 (46.6)
高血圧	(あり)	49 (47.6)
糖尿病	(あり)	9 (8.7)
高脂血症	(あり)	34 (33.0)
心疾患	(あり)	9 (8.7)
アミロイドβ (陽性)		18 (17.5)

(2)アミロイド 関連メチル化プローブ

検出p値による低品質プローブを0.1%以上含む10検体を除き、93検体を最終的な解析対象とした。アミロイド判定を従属変数としたロジスティック回帰分析およびフィルタリング(p値<0.05かつ平均差>5%)の結果、2,194のメチル化プローブでアミロイド沈着との関連を示した。アミロイド 関連プローブによるクラ

スター解析の結果、特異度に課題が残るものの、メチル化率によるアミロイド陽性サンプルのクラスタリング可能性が示された(図1)。

プロモーター領域にあるアミロイド 関連プローブについてGene Enrichment解析を行った結果、先行研究においてアルツハイマー病やアミロイド 等との関連が報告されている近傍遺伝子が複数存在した。また、A 関連プローブを含む個別遺伝子単位においても、メチル化率によるアミロイド陽性サンプルのクラスタリング可能性が示された(図2)。

以上の結果から、DNAメチル化はプレクリニカルADのスクリーニング指標として有用である可能性が示唆された。今後、より精度の高いスクリーニングの実現に向けた追加検討が必要である。

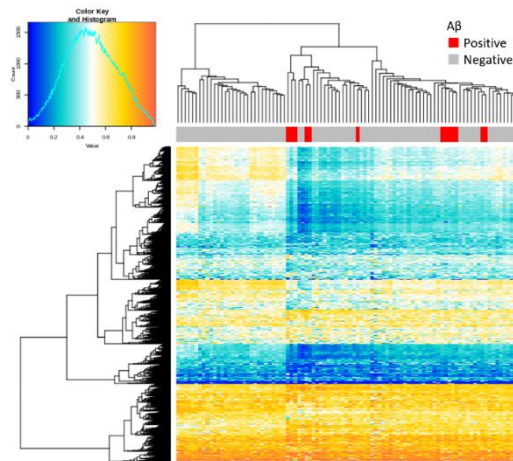


図1.A 関連プローブのクラスタリング (赤:陽性サンプル、グレー:陰性サンプル)

(3)アミロイド 関連プローブと認知機能

ロジスティック回帰分析においてアミロイド沈着と有意な関連を示した50,343プローブについて認知機能低下度(低下なし/軽度低下/中等度低下)によるメチル化率の差を一元配置分散分析により網羅的に確認した結果、1,453プローブに認知機能低下によるメチル化率の差が認められた。しかしながら、統計学的有意差が認められたプローブの割合は多いとはいえ、アミロイド沈着と認知機能低下に共通するメチル化の動態については、今後さらなる検討が必要と考えられる。

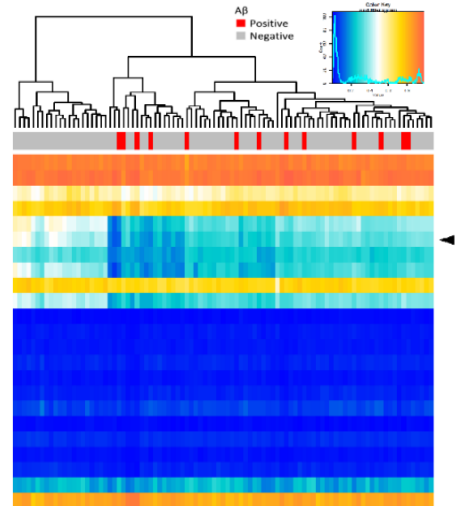


図2.BMF遺伝子プロモーター領域のメチル化率によるクラスタリング (:A 関連プローブ)

<引用文献>

- Wang SC, Oelze B, Schumacher A. Age-specific epigenetic drift in late-onset Alzheimer's disease. PLoS One. 2008; 3(7): e2698.
- Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, et al. Combined prevalence of frailty and mild cognitive impairment in a population of elderly Japanese people. J Am Med Dir Assoc. 2013; 14(7): 518-524.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 26件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Shimada Hiroyuki, Doi Takehiko, Lee Sangyoon, Makizako Hyuma	4. 巻 11
2. 論文標題 Reversible predictors of reversion from mild cognitive impairment to normal cognition: a 4-year longitudinal study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Alzheimer's Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13195-019-0480-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kurita Satoshi, Doi Takehiko, Tsutsumimoto Kota, Hotta Ryo, Nakakubo Sho, Kim Minji, Shimada Hiroyuki	4. 巻 19
2. 論文標題 Cognitive activity in a sitting position is protectively associated with cognitive impairment among older adults	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 98 ~ 102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.13532	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ishii Hideaki, Makizako H., Doi T., Tsutsumimoto K., Shimada H.	4. 巻 23
2. 論文標題 Associations of Skeletal Muscle Mass, Lower-Extremity Functioning, and Cognitive Impairment in Community-Dwelling Older People in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The journal of nutrition, health & aging	6. 最初と最後の頁 35 ~ 41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12603-018-1110-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Liu Li-Kuo, Chen Chia-Hung, Lee Wei-Ju, Wu Yi-Hui, Hwang An-Chun, Lin Ming-Hsien, Shimada Hiroyuki, Peng Li-Ning, Loh Ching-Hui, Arai Hidenori, Chen Liang-Kung	4. 巻 21
2. 論文標題 Cognitive Frailty and Its Association with All-Cause Mortality Among Community-Dwelling Older Adults in Taiwan: Results from I-Lan Longitudinal Aging Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Rejuvenation Research	6. 最初と最後の頁 510 ~ 517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/rej.2017.2038	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tsutsumimoto Kota, Doi T., Makizako H., Hotta R., Nakakubo S., Makino K., Suzuki T., Shimada H.	4. 巻 22
2. 論文標題 Cognitive Frailty is Associated with Fall-Related Fracture among Older People	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The journal of nutrition, health & aging	6. 最初と最後の頁 1216 ~ 1220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12603-018-1131-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimada Hiroyuki, Makizako Hyuma, Lee Sangyoon, Doi Takehiko, Lee SungChul	4. 巻 18
2. 論文標題 Lifestyle activities and the risk of dementia in older Japanese adults	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 1491 ~ 1496
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.13504	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimada Hiroyuki, Doi Takehiko, Lee Sangyoon, Makizako Hyuma, Chen Liang-Kung, Arai Hidenori	4. 巻 7
2. 論文標題 Cognitive Frailty Predicts Incident Dementia among Community-Dwelling Older People	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 250 ~ 250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm7090250	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Bae Seongryu, Lee Sangyoon, Lee Sungchul, Jung Songee, Makino Keitaro, Park Hyuntae, Shimada Hiroyuki	4. 巻 78
2. 論文標題 The role of social frailty in explaining the association between hearing problems and mild cognitive impairment in older adults	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Archives of Gerontology and Geriatrics	6. 最初と最後の頁 45 ~ 50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archger.2018.05.025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Makizako Hyuma, Shimada Hiroyuki, Hotta Ryo, Doi Takehiko, Tsutsumimoto Kota, Nakakubo Sho, Makino Keitaro	4. 巻 64
2. 論文標題 Associations of Near-Miss Traffic Incidents with Attention and Executive Function among Older Japanese Drivers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gerontology	6. 最初と最後の頁 495 ~ 502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000486547	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Doi Takehiko, Makizako Hyuma, Tsutsumimoto Kota, Hotta Ryo, Nakakubo Sho, Makino Keitaro, Suzuki Takao, Shimada Hiroyuki	4. 巻 110
2. 論文標題 Combined effects of mild cognitive impairment and slow gait on risk of dementia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Experimental Gerontology	6. 最初と最後の頁 146 ~ 150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exger.2018.06.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Umegaki Hiroyuki, Makino Taeko, Uemura Kazuki, Shimada Hiroyuki, Cheng Xian W, Kuzuya Masafumi	4. 巻 18
2. 論文標題 Objectively measured physical activity and cognitive function in urban-dwelling older adults	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 922 ~ 928
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.13284	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hotta Ryo, Makizako Hyuma, Doi Takehiko, Tsutsumimoto Kota, Nakakubo Sho, Makino Keitaro, Shimada Hiroyuki	4. 巻 18
2. 論文標題 Cognitive function and unsafe driving acts during an on-road test among community-dwelling older adults with cognitive impairments	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 847 ~ 852
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.13260	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogawa Masayo, Sone Daichi, Maruo Kazushi, Shimada Hiroyuki, Suzuki Keisuke, Watanabe Hiroshi, Matsuda Hiroshi, Mizusawa Hidehiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Analysis of risk factors for mild cognitive impairment based on word list memory test results and questionnaire responses in healthy Japanese individuals registered in an online database	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0197466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0197466	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Yutaka, Arai Hidenori, Hirano Hirohiko, Morishita Shiho, Ohara Yuki, Eda Hiro Ayako, Murakami Masaharu, Shimada Hiroyuki, Kikutani Takeshi, Suzuki Takao	4. 巻 18
2. 論文標題 Oral function as an indexing parameter for mild cognitive impairment in older adults	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 790 ~ 798
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.13259	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Umegaki Hiroyuki, Makino T., Shimada H., Hayashi T., Wu Cheng X., Kuzuya M.	4. 巻 22
2. 論文標題 Cognitive Dysfunction in Urban-Community Dwelling Prefrail Older Subjects	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The journal of nutrition, health & aging	6. 最初と最後の頁 549 ~ 554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12603-018-1017-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 島田裕之	4. 巻 44
2. 論文標題 - 新薬開発まで待てない認知症 - Vol.2運動と認知症予防.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 2 ~ 4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimada Hiroyuki, Makizako Hyuma, Park Hyuntae, Doi Takehiko, Lee Sangyoon	4. 巻 17
2. 論文標題 Validity of the National Center for Geriatrics and Gerontology-Functional Assessment Tool and Mini-Mental State Examination for detecting the incidence of dementia in older Japanese adults	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 2383 ~ 2388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.13079	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tsutsumimoto Kota, Doi Takehiko, Makizako Hyuma, Hotta Ryo, Nakakubo Sho, Makino Keitaro, Suzuki Takao, Shimada Hiroyuki	4. 巻 18
2. 論文標題 Association of Social Frailty With Both Cognitive and Physical Deficits Among Older People	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of the American Medical Directors Association	6. 最初と最後の頁 603 ~ 607
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jamda.2017.02.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Doi Takehiko, Shimada Hiroyuki, Makizako Hyuma, Tsutsumimoto Kota, Verghese Joe, Suzuki Takao	4. 巻 59
2. 論文標題 Motoric Cognitive Risk Syndrome: Association with Incident Dementia and Disability	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 77 ~ 84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-170195	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Bae Seongryu, Shimada Hiroyuki, Lee Sangyoon, Makizako Hyuma, Lee Sungchul, Harada Kazuhiro, Doi Takehiko, Tsutsumimoto Kota, Hotta Ryo, Nakakubo Sho, Park Hyuntae, Suzuki Takao	4. 巻 60
2. 論文標題 The Relationships Between Components of Metabolic Syndrome and Mild Cognitive Impairment Subtypes: A Cross-Sectional Study of Japanese Older Adults	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 913 ~ 921
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-161230	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Bae Seongryu, Shimada Hiroyuki, Park Hyuntae, Lee Sangyoon, Makizako Hyuma, Doi Takehiko, Yoshida Daisuke, Tsutsumimoto Kota, Anan Yuya, Suzuki Takao	4. 巻 17
2. 論文標題 Association between body composition parameters and risk of mild cognitive impairment in older Japanese adults	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 2053 ~ 2059
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.13018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakakubo Sho, Makizako Hyuma, Doi Takehiko, Tsutsumimoto Kota, Lee Sangyoon, Lee Sungchul, Hotta Ryo, Bae Seongryu, Suzuki Takao, Shimada Hiroyuki	4. 巻 17
2. 論文標題 Impact of poor sleep quality and physical inactivity on cognitive function in community-dwelling older adults	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 1823 ~ 1828
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.12973	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimada Hiroyuki, Makizako Hyuma, Doi Takehiko, Lee SungChul, Lee Sangyoon	4. 巻 18
2. 論文標題 Conversion and Reversion Rates in Japanese Older People With Mild Cognitive Impairment	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of the American Medical Directors Association	6. 最初と最後の頁 808.e1 ~ 808.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jamda.2017.05.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Doi Takehiko, Blumen Helena M., Verghese Joe, Shimada Hiroyuki, Makizako Hyuma, Tsutsumimoto Kota, Hotta Ryo, Nakakubo Sho, Suzuki Takao	4. 巻 11
2. 論文標題 Gray matter volume and dual-task gait performance in mild cognitive impairment	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Brain Imaging and Behavior	6. 最初と最後の頁 887 ~ 898
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11682-016-9562-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tsutsumimoto Kota, Makizako Hyuma, Doi Takehiko, Hotta Ryo, Nakakubo Sho, Makino Keitaro, Shimada Hiroyuki, Suzuki Takao	4. 巻 25
2. 論文標題 Subjective Memory Complaints are Associated with Incident Dementia in Cognitively Intact Older People, but Not in Those with Cognitive Impairment: A 24-Month Prospective Cohort Study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The American Journal of Geriatric Psychiatry	6. 最初と最後の頁 607 ~ 616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jagp.2016.12.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 島田裕之	4. 巻 3
2. 論文標題 フレイルと認知症.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Loco Cure	6. 最初と最後の頁 61 ~ 63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計40件 (うち招待講演 13件 / うち国際学会 14件)

1. 発表者名 Shimada H
2. 発表標題 Activity programs for preventing dementia and frailty.
3. 学会等名 14th International Symposium of Geriatrics and Gerontology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shimada H
2. 発表標題 AI Application in Dementia Detection in the Early Stage.
3. 学会等名 2018 Taiwan Industrial Technologies and Policies Forum (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ishii H, Makizako H, Doi T, Tsutsumimoto K, Shimada H
2. 発表標題 Association of Skeletal Muscle Mass and Lower-Extremity Functioning with Cognitive Impairment in Community-Dwelling Older People in Japan.
3. 学会等名 ACPT Congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakakubo S, Doi T, Makizako H, Tsutsumimoto K, Kurita S, Kim M, Shimada H
2. 発表標題 Sleep Condition and Cognitive Decline in Japanese Community-Dwelling Elderly: Data from A 4-Year Longitudinal Study.
3. 学会等名 ACPT Congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chiba I, Lee S, Bae S, Jung S, Makino K, Shinkai Y, Shimada H
2. 発表標題 Association Between Lower Visceral Fat Accumulation and Mild Cognitive Impairment in Community-Dwelling Older Japanese Women.
3. 学会等名 ACPT Congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 島田裕之
2. 発表標題 認知的・社会的フレイル対策
3. 学会等名 第5回日本サルコペニア・フレイル学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 島田裕之
2. 発表標題 運動による認知症予防
3. 学会等名 第36回東北理学療法学会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土井剛彦, 堤本広大, 中窪翔, 牧野圭太郎, 牧迫飛雄馬, 島田裕之
2. 発表標題 認知症の発症と関連する歩行指標の検討
3. 学会等名 第5回日本予防理学療法学会学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 島田裕之
2. 発表標題 運動と脳の健康：認知症予防最前線
3. 学会等名 第5回日本予防理学療法学会学会大会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 島田裕之
2. 発表標題 認知症の危険因子と防御因子を考える, 生活習慣からみた認知症の危険因子と防御因子
3. 学会等名 第37回日本認知症学会学会集会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 島田裕之
2. 発表標題 運動による認知症予防の可能性
3. 学会等名 第8回日本認知症予防学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 李相侖, 裴成琬, 李成喆, 原田健次, 原田和弘, 鄭松伊, 牧野圭太郎, 新海陽平, 朴眩泰, 島田裕之
2. 発表標題 地域在住高齢者を対象とした年代別の日常生活における身体, 知的, 社会活動と脳萎縮との関連.
3. 学会等名 第60回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 裴成琬, 李相侖, 原田健次, 李成喆, 鄭松伊, 牧野圭太郎, 新海陽平, 朴眩泰, 島田裕之
2. 発表標題 高齢者の共感性に関連する要因と白質神経線維の結合性に関する検討.
3. 学会等名 第60回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中窪翔, 土井剛彦, 堤本広大, 堀田亮, 栗田智史, 金珉智, 島田裕之
2. 発表標題 地域在住高齢者における就床時刻と認知症発症の関連性.
3. 学会等名 第60回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土井剛彦, 堤本広大, 中窪翔, 金珉智, 栗田智史, 堀田亮, 島田裕之
2. 発表標題 身体機能低下は認知症発症リスクとなるのか? .
3. 学会等名 第60回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 栗田智史, 土井剛彦, 堤本広大, 中窪翔, 堀田亮, 金珉智, 島田裕之
2. 発表標題 身体活動・知的活動の多寡と認知機能障害の関連.
3. 学会等名 第60回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shimada H, Lee S, Doi T
2. 発表標題 A New Non-Pharmacological Intervention Scheme for Physical and Cognitive Frailty in the Community.
3. 学会等名 3rd Asian Conference for Frailty and Sarcopenia (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Doi T, Tsutsumimoto K, Nakakubo S, Kim M, Kurita S, Hotta R, Makizako H, Shimada H
2. 発表標題 Motoric Cognitive Risk Syndrome: Incident Dementia and Disability.
3. 学会等名 3rd Asian Conference for Frailty and Sarcopenia (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tsutsumimoto K, Doi T, Makizako H, Hotta R, Nakakubo S, Kim M, Kurita S, Suzuki T, Shimada H
2. 発表標題 Social Frailty has a Stronger Impact on Onset of Depressive Symptoms Compared with Physical Frailty or Cognitive Impairment.
3. 学会等名 3rd Asian Conference for Frailty and Sarcopenia (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kurita S, Doi T, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Kim M, Shimada H
2. 発表標題 Cognitive Activity in Usually Sitting Position Associated with Cognitive Impairment among Older Adults.
3. 学会等名 3rd Asian Conference for Frailty and Sarcopenia (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Bae S, Lee S, Lee, S, Jung S, Makino K, Shinkai Y, Park H, Shimada H
2. 発表標題 The Role of Social Frailty in Explaining the Association between the Hearing Problem and Mild Cognitive Impairment in Japanese Older Adults.
3. 学会等名 3rd Asian Conference for Frailty and Sarcopenia (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kim M, Doi T, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Kurita S, Shimada H
2. 発表標題 The Relationships between Cognitive Leisure Activities and Cognitive Function for Older Adults with Depressive Symptoms: A Cross-Sectional Study.
3. 学会等名 3rd Asian Conference for Frailty and Sarcopenia (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shimada H
2. 発表標題 Prevalence and prognosis of cognitive frailty.
3. 学会等名 The 3rd NCGG-ICAH Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tsutsumimoto K, Doi T, Makizako H, Hotta R, Nakakubo S, Makino K, Suzuki T, Shimada H
2. 発表標題 Social Frailty has Negative Impact on Cognitive Function Among Older People.
3. 学会等名 The21st IAGG World Congress of Gerontology & Geriatrics (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shimada H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Doi T, Lee S, Suzuki T
2. 発表標題 Cognitive Frailty and Incidence of Dementia in Older Persons.
3. 学会等名 Alzheimer 's Association International Conference 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 島田裕之
2. 発表標題 認知症のより良いケアと予防のために 身体および認知的フレイルの予防方法の開発と効果検証.
3. 学会等名 平成29年度 脳とこころの研究 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 島田裕之
2. 発表標題 認知症・アルツハイマー病に対する運動の作用メカニズムと予防のエビデンス.
3. 学会等名 第36回日本認知症学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 櫻井孝，羽生春夫，神崎恒一，杉本大貴，島田裕之
2. 発表標題 コグニティブ・フレイル：その定義と意義を考える.
3. 学会等名 第4回日本サルコペニア・フレイル学会大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 島田裕之
2. 発表標題 認知症予防を目的とした運動療法.
3. 学会等名 第36回東京都理学療法学術大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 裴成琬，李相侖，牧迫飛雄馬，李成喆，土井剛彦，堤本広大，堀田亮，中窪翔，朴眩泰，島田裕之
2. 発表標題 地域在住高齢者におけるメタボリックシンドロームと軽度認知障害のサブタイプとの関係.
3. 学会等名 第59回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 島田裕之
2. 発表標題 健康寿命延伸へ向けた地域における認知症予防の可能性.
3. 学会等名 第59回日本老年医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土井剛彦, 牧迫飛雄馬, 島田裕之
2. 発表標題 身体活動と認知症 mild cognitive impairmentに着目して .
3. 学会等名 第59回日本老年医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中窪翔, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 堤本広大, 堀田亮, 牧野圭太郎, 鄭松伊, 今岡真和, 島田裕之
2. 発表標題 地域在住高齢者における睡眠の重要性 MCIへの移行との関連 .
3. 学会等名 第59回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 李相侖, 土井剛彦, 李成喆, 堤本広大, 裴成琉, 堀田亮, 鄭松伊, 中窪翔
2. 発表標題 認知機能検査NCGG-FATの予測妥当性.
3. 学会等名 第59回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 李相侖, 土井剛彦, 李成喆, 堤本広大, 裴成琉, 堀田亮, 中窪翔, 牧野圭太郎
2. 発表標題 MCIから正常の認知機能に回復する高齢者の割合.
3. 学会等名 第59回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 堀田亮, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 堤本広大, 中窪翔, 牧野圭太郎
2. 発表標題 MCI高齢者における自動車運転技能と関連する要因の検討.
3. 学会等名 第59回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 島田裕之
2. 発表標題 運動による認知症予防.
3. 学会等名 第59回日本老年医学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土井剛彦, 牧迫飛雄馬, 堤本広大, 中窪翔, 牧野圭太郎, 堀田亮, 鈴木隆雄, 島田裕之
2. 発表標題 軽度認知機能障害と歩行速度低下により認知症の発症リスクは増加するか?.
3. 学会等名 第52回日本理学療法学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 堤本広大, 土井剛彦, 牧迫飛雄馬, 堀田亮, 中窪翔, 牧野圭太郎, 島田裕之
2. 発表標題 身体的フレイル高齢者の認知機能低下は, 転倒後の骨折発生と強い関連を有する.
3. 学会等名 第52回日本理学療法学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 堤本広大, 中窪翔, 牧野圭太郎
2. 発表標題 認知的フレイルが認知症発症に及ぼす影響.
3. 学会等名 第52回日本理学療法学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計9件

1. 著者名 鈴木みずえ, 島田裕之(分担), 他	4. 発行年 2019年
2. 出版社 株式会社日本看護協会	5. 総ページ数 240
3. 書名 認知症plus転倒予防 せん妄・排泄障害を含めた包括的ケア	

1. 著者名 公益財団法人 長寿科学振興財団, 島田裕之(分担), 他	4. 発行年 2019年
2. 出版社 公益財団法人 長寿科学振興財団	5. 総ページ数 317
3. 書名 認知症の予防とケア Advances in Aging and Health Research 2018	

1. 著者名 内山 靖、島田裕之(分担)、他	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医歯薬	5. 総ページ数 463
3. 書名 実践的なQ&Aによるエビデンスに基づく理学療法 第2版 評価と治療指標を総まとめ	

1. 著者名 島田裕之	4. 発行年 2018年
2. 出版社 ナツメ社	5. 総ページ数 128
3. 書名 楽しさ倍増！効果倍増！ダブル脳トレ	

1. 著者名 島田裕之	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医歯薬	5. 総ページ数 208
3. 書名 理学療法士のための知っておきたい！認知症知識Q&A	

1. 著者名 島田裕之	4. 発行年 2018年
2. 出版社 株式会社すばる舎	5. 総ページ数 98
3. 書名 1日5分から始める！コグニサイズ・コグニライフで認知症は自力で防げる！	

1. 著者名 鈴木みずえ、酒井郁子、島田裕之（分担）、他	4. 発行年 2018年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 344
3. 書名 パーソン・センタード・ケアでひらく認知症看護の扉	

1. 著者名 日本認知症予防学会、浦上克哉、川瀬康裕、島田裕之（分担）、他	4. 発行年 2017年
2. 出版社 メディア・ケアプラス	5. 総ページ数 388
3. 書名 認知症予防専門士テキストブック 改訂版	

1. 著者名 祖父江元、島田裕之（分担）、他	4. 発行年 2017年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 451
3. 書名 神経疾患治療ストラテジー 既存の治療・新規治療・今後の治療と考え方	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	原田 健次 (Harada Kenji) (70736058)	中京大学・体育学研究科・実験実習助手 (33908)	