

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2019

課題番号：18K18443

研究課題名（和文）新たな嗅覚検査装置を用いた認知症早期スクリーニング法の開発

研究課題名（英文）Development of a novel olfactory testing for detecting cognitive decline

研究代表者

新井 哲明（ARAI, Tetsuaki）

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：90291145

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：認知症のリスク因子である糖尿病を対象に、認知症の早期スクリーニングに有効な予測因子を検討した。糖尿病群と健常者群を対象に、嗅覚機能と認知機能、運動機能、血液検査、身体所見などを調査した。嗅覚検査には従来の嗅覚同定検査とペンギンシステム社が新たに開発した検査装置を用いた嗅覚検査を行った。2群の比較では、DM群は嗅覚の検知・同定機能、記憶、注意、実行機能、抑うつ、意欲、下肢筋力、バランスが有意に低値であった。DM群は、記憶や実行機能と嗅覚の検知・同定およびバランス機能との間に相関がみられた。嗅覚検査装置による検知・同定検査およびバランス検査は、認知機能低下の早期スクリーニングに有用である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

世界で類を見ない超高齢化が進んでいる本邦では、認知症患者数が462万人、MCI患者数が400万人と推定され、かかる医療費は年間10兆円と試算され、認知症対策は喫緊の課題である。嗅覚検査という安価・非侵襲・簡便なスクリーニングにより認知症の早期診断・早期治療が可能になれば、医療経済的に絶大な効果があるだけでなく、高齢者の健康寿命を延ばし、well-beingをバランス良く実現させることに貢献することが可能となる。以上から、本研究の成果は社会的意義があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：It has been reported that type 2 diabetes mellitus is associated with cognitive decline from middle age, but the predictors of cognitive decline are not clear. In the present study, we investigated the characteristics and predictors of cognitive decline in type 2 diabetes using olfactory, cognitive, motor, and blood tests in middle-aged healthy controls (HC) and persons with type 2 diabetes (T2D). Olfactory testing was performed using conventional olfactory identification tests and a newly developed testing device. The T2D group had significantly lower values of olfactory detection and identification, memory, attention, executive function, depression, motivation, lower extremity muscle strength, and balance capability than the HC group. Olfactory detection and identification tests using the newly developed device and balance capability are useful for early screening for cognitive decline in middle-aged T2D subjects.

研究分野：老年精神医学

キーワード：2型糖尿病 軽度認知障害 嗅覚検査装置

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

世界で類を見ない超高齢化が進んでいる本邦では認知症対策は喫緊の課題である。認知症の主要原因であるアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD)、レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies: DLB)、前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia: FTD) は、いずれも特定の蛋白質が脳内に蓄積することが原因であり、その病態機序に共通性がある。また、糖尿病とうつ病は認知症の重要なリスク要因であるが、どちらの患者数も世界的に増加傾向にあり、本邦での現在の糖尿病患者数は約 1000 万人、うつ病患者数は約 500 万人と推計されている。近年、AD の病態修飾薬の開発が進んできたが、これまでのところそれらの治験は成功していない。その原因として、診断の正確性と治験開始時期の問題が想定されている。これらの観点から、早期診断に有効なバイオマーカーが重視され、米国立老化研究所とアルツハイマー病協会 (NIA-AA) による新たな AD の診断基準では、バイオマーカーの測定が求められている。しかし、高齢者からの髄液採取は身体的侵襲が大きく、PET 検査は高額で施行できる施設は限られており、日常診療に使用できる安価で侵襲性の低いバイオマーカーは現時点では存在しない。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、近年、認知症、糖尿病、うつ病等における嗅覚障害の報告が散見されるようになったことに着目し、認知症の早期スクリーニングに有効な嗅覚検査装置を開発・実用化し、認知症の早期診断・早期治療を可能にし、高齢者の well-being の実現に寄与することである。

### 3. 研究の方法

中年期 2 型糖尿病患者 (DM) 群と健常者 (healthy control: HC) 群を対象に、嗅覚機能、認知機能、運動機能、血液検査、身体所見などを調査し、相互の関連性から認知症の予測因子を検討した。

研究 1: 嗅覚検査は嗅覚同定検査 (Open Essence: OE)、心理検査は Moca-J、Trail Making Test Part A・B (TMT-A/B)、Wisconsin Card Sorting Test (WCST)、やる気スコア、簡易抑うつ症状尺度 (QIDS-J) を施行した。運動検査は握力、膝伸展筋力検査、バランス検査の片脚立位時間、姿勢安定度評価指標 (IPS)、修正 IPS (mIPS)、Timed up go test (TUG) を行った。

研究 2: 嗅覚検査は OE とベンギンシステム社が新たに開発した検査装置を用いた嗅覚検査を行った。嗅覚検査装置は 5 種類の嗅素の検知 (何か匂っているのが分かる) と認知 (何の匂いか分かる) を測定するもので、匂いは 4~6 段階に希釈されている。1 種類の匂いにつき薄い濃度から濃い濃度に順番に嗅いでもらい、実験対象者が検知あるいは認知ができる濃度を同定した。最も濃い濃度で認知の回答が出来ない場合は、匂い語表から選択してもらった。心理検査は、Moca-J、TMT-A/B、WMS-R の論理的記憶 / 、やる気スコア、QIDS-J を施行した。運動検査は、握力、片脚立位検査、IPS、mIPS を行った。

解析は 2 群の群間比較を  $\chi^2$  検定、対応のない t 検定、Mann-Whitney の U 検定を用い行った。また、関連因子の検討は、Pearson の積率相関係数、Spearman の順位相関係数を行った。解析には SPSS Statistics ver.25.0 J for Windows を使用し、統計学的有意差判定基準は 5% 未満とした。

### 4. 研究成果

研究 1: DM 群 59 名、HC 群 81 名に調査を実施した。2 群の比較では、平均年齢に有意差はなかったが、DM 群において男性が有意に多かった。OE、Moca-J、TMT-A/B、WCST の達成カテゴリーと保続性エラー、やる気スコア、QIDS、膝伸展筋力、片脚立位時間、IPS、mIPS、TUG などが DM 群で有意に低値であった。

対象者全体では、Moca-J および TMT-A/と OE, IPS, mIPS との間に相関がみられた。DM 群では、Moca-J および TMT-B と OE および mIPS との間に相関がみられた。

研究 : DM 群 19 名, HC 群 27 名に調査を実施した。2 群の比較では、平均年齢、性別に有意差はなく、嗅覚の検知は 5 種類全てにおいて DM 群が有意に低値であった。さらに、DM 群では、TMT-A/B, やる気スコア, QIDS-J, 片脚立位時間, mIPS が有意に低値であった。

嗅覚検査と他の検査結果の相関を検討すると、対象者全体では、桃の缶詰の匂いの検知と Moca-J, TMT-B との間に相関がみられた。DM 群では、桃の缶詰の匂いの検知と論理的記憶 / , TMT-B との間に相関がみられた。

2つの研究から、DM 群は HC 群に比して、嗅覚の検知と同定、実行機能および意欲などの前頭葉機能、バランス機能が有意に低下することが明らかとなり、DM が認知症のリスク状態であることが示唆された。さらに、対象者全体および DM 群において、嗅覚の検知と同定は、記憶や実行機能を主とした認知機能との間に相関がみられた。以上から、嗅覚検査装置による検知および同定検査とバランス検査は、認知機能低下の早期スクリーニングに有用である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kobayashi Zen, Arai Tetsuaki, Kawakami Ito, Yokota Osamu, Hosokawa Masato, Oshima Kenichi, Niizato Kazuhiro, Shiraiishi Atsushi, Akiyama Haruhiko, Mizusawa Hidehiro	4. 巻 18
2. 論文標題 Clinical features of the behavioural variant of frontotemporal dementia that are useful for predicting underlying pathological subtypes of frontotemporal lobar degeneration	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Psychogeriatrics	6. 最初と最後の頁 307 ~ 312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/psyg.12334	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 Komatsu J, Samuraki M, Nakajima K, Arai H, Arai H, Arai T, Asada T, Fujishiro H, Hanyu H, Iizuka O, Iseki E, Kashihara K, Kosaka K, Maruno H, Mizukami K, Mizuno Y, Mori E, Nakamura H, Nakano S, Nakashima K, Nishio Y, Orimo S, Takahashi A, Taki J, Tokuda T, Urakami K, Utsumi K, Wada K, Washimi Y, Yamashina S, et. al.	4. 巻 89
2. 論文標題 123I-MIBG myocardial scintigraphy for the diagnosis of DLB: a multicentre 3-year follow-up study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1167 ~ 1173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jnnp-2017-317398	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 Higashi Shinji, Watanabe Ryohei, Arai Tetsuaki	4. 巻 29
2. 論文標題 Fluorescence in-situ hybridization method reveals that carboxyl-terminal fragments of transactive response DNA-binding protein-43 truncated at the amino acid residue 218 reduce poly(A)+ RNA expression	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 NeuroReport	6. 最初と最後の頁 846 ~ 851
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/WNR.0000000000001042	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 Tarutani Airi, Arai Tetsuaki, Murayama Shigeo, Hisanaga Shin-ichi, Hasegawa Masato	4. 巻 6
2. 論文標題 Potent prion-like behaviors of pathogenic $\alpha$ -synuclein and evaluation of inactivation methods	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica Communications	6. 最初と最後の頁 29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40478-018-0532-2	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 Kawakami Ito, Arai Tetsuaki, Hasegawa Masato	4. 巻 138
2. 論文標題 The basis of clinicopathological heterogeneity in TDP-43 proteinopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica	6. 最初と最後の頁 751 ~ 770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00401-019-02077-x	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 Masatomo Kobayashi, Akihiro Kosugi, Hironobu Takagi, Miyuki Nemoto, Kiyotaka Nemoto, Tetsuaki Arai, Yasunori Yamada.	4. 巻 -
2. 論文標題 Effects of Age-Related Cognitive Decline on Elderly User Interactions with Voice-Based Dialogue Systems	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human-Computer Interaction-INTERACT 2019	6. 最初と最後の頁 53 ~ 74
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 無
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 Shinkawa K, Kosugi A, Nishimura M, Nemoto M, Nemoto K, Takeuchi T, Numata Y, Watanabe R, Tsukada E, Ota M, Higashi S, Arai T, Yamada Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 Multimodal Behavior Analysis Towards Detecting Mild Cognitive Impairment: Preliminary Results on Gait and Speech.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stud Health Technol Inform. 2019	6. 最初と最後の頁 168 ~ 172
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 無
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 Hall AO, Shinkawa K, Kosugi A, Takase T, Kobayashi M, Nishimura M, Nemoto M, Watanabe R, Tsukada E, Ota M, Higashi S, Nemoto K, Arai T, Yamada Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 Using Tablet-Based Assessment to Characterize Speech for Individuals with Dementia and Mild Cognitive Impairment: Preliminary Results.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 AMIA Jt Summits Transl Sci Proc. 2019	6. 最初と最後の頁 34 ~ 43
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 無
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8件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 新井 哲明
2. 発表標題 脳病理から考える認知症の症候と病態.
3. 学会等名 第40回茨城医学会精神科分科会 第67回茨城精神医学集談会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新井 哲明
2. 発表標題 前頭側頭葉変性症.
3. 学会等名 第37回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新井 哲明
2. 発表標題 アルツハイマー病.
3. 学会等名 第23回日本神経精神医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tetsuaki Arai
2. 発表標題 TDP-43 proteinopathy.
3. 学会等名 19th International Congress of Neuropathology(第19回国際神経病理学会)（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tetsuaki Arai
2. 発表標題 Protein Propagation in Neurodegeneration Overview of protein propagation in neurodegeneration.
3. 学会等名 19th International Congress of Neuropathology(第19回国際神経病理学会) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ryohei Watanabe, Shinji Higashi, Masayuki Ide, Kenichi Oshima, Kazuhiro Niizato, Tetsuaki Arai
2. 発表標題 Amyotrophic lateral sclerosis-associated Ataxin-2 colocalized to ribosomal protein S6 in the human brain.
3. 学会等名 19th International Congress of Neuropathology(第19回国際神経病理学会) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新井 哲明
2. 発表標題 認知症の早期スクリーニングと予防
3. 学会等名 第59回日本臨床化学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新井 哲明
2. 発表標題 認知症の早期診断
3. 学会等名 第34回日本老年精神医学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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	鈴木 浩明  (SUZUKI Hiroaki)  (40344890)	筑波大学・医学医療系・准教授    (12102)	