

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H04063

研究課題名（和文）アミロイド で検証するマルチタスク運動の認知症予防効果：2年間ランダム化比較試験

研究課題名（英文）Evaluating the effect of multi-task exercise on dementia prevention by amyloid-beta assessment: A two-year randomized controlled trial

研究代表者

大藏 倫博（OKURA, Tomohiro）

筑波大学・体育系・教授

研究者番号：60396611

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、認知症バイオマーカーを主要評価項目としてマルチタスク運動（MTE）の認知症予防効果を明らかにすることである。研究デザインは、3群配置（MTE、シングルタスク運動（STE）、コントロール）ランダム化比較試験で、介入期間は18ヵ月であった。対象者は65歳以上の高齢者65名であった。いずれの項目においてもMTE群が一番良好な改善が見られた。一方、研究計画当時はMTE群とSTE群の運動実践量を同様となるよう設定したが、COVID-19パンデミックの影響により一人で行いやすいSTE群の運動実践量が多かった。しかし、MTEの改善がより高いことで、認知症予防施策の第一の選択肢にて推奨しうる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知症の発症を抑制する適切な介入法の開発は喫緊の課題である。近年運動による新たな認知症予防法として脳賦活訓練と運動を組み合わせたマルチタスク運動に注目が集まっている。しかし、エビデンス確立に不可欠な「認知症のバイオマーカーを主要評価項目としたランダム化比較試験」はこれまでに存在しない。本研究により、世界最高精度を誇るマルディTF質量分析法により認知症関連バイオマーカーを分析した結果、マルチタスク運動がより有意に改善したことが明らかになった。この結果より、新たな認知症予防法の開発研究成果を世界に先駆けて発信することができるだけでなく、我が国の認知症予防施策においても極めて大きな貢献になる。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to determine the effect of multi-task exercise (MTE) on dementia prevention using dementia biomarkers as the primary endpoint. The study design was a randomized controlled trial of three groups (MTE, single-task exercise (STE) and control) with an intervention period of 18 months. The subjects were 65 elderly people aged 65 years and over. The MTE group showed the highest positive results in all the categories. On the other hand, the amount of exercise practice in the MTE and STE groups was set to be the same at the time of the study design, but due to the influence of COVID-19, the amount of exercise practice in the STE group, which could be carried out by a single person, was higher. However, the higher improvement in MTE can be recommended as a dementia prevention solution for older people.

研究分野：応用健康科学

キーワード：認知症予防 マルチタスク運動 アミロイドベータ 介入研究 ランダム化比較試験 MARDI-TOF質量分析法

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

認知症の発症を抑制する適切な介入法の開発は喫緊の課題である。近年、運動による新たな認知症予防法として、脳賦活訓練と運動を組み合わせたマルチタスク運動 (multi-task exercise: MTE) に注目が集まっている。しかし、エビデンス確立に不可欠な「認知症のバイオマーカーを主要評価項目としたランダム化比較試験 (RCT)」はこれまでに存在しない。

本研究は、世界最高精度を誇るマルディトフ質量分析法 (Nakamura et al., Nature, 2018) による A β 1-40, A β 1-42, A β protein precursor (APP) 669-711, およびこれら 3 指標を数理的に組み合わせた composite biomarker を主要評価項目とし、長介入期間のランダム化比較試験 (RCT) を実施することで、先行研究の限界点を克服する。主要評価項目であるマルディトフ質量分析法は、PET 検査値との相関が極めて高いこと (高精度) に加えて、微量の血液で測定が可能で簡便性 (侵襲性の低さ) を有している (表 1)

表 1 A β 測定方法の評価：費用、精度、侵襲性の観点から (Nakamura et al., Nature, 2018 を改変)

評価項目	陽電子放射断層撮影 (PET) 検査 (Positron Emission Tomography)	脳脊髄液検査 (Cerebrospinal fluid)	ELISA 法 (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)	【本研究】マルディトフ質量分析法 (MALDI-TOF mass spectrometry)
費用	X			○
精度			X	
侵襲性		X	○	○

本研究によって MTE の効果を確認することができれば、新たな認知症予防法の開発研究成果として、学術の進展と社会的価値の両面に high impact を与えることが可能となる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、マルディトフ質量分析法による A β 1-40, A β 1-42, A β protein precursor (APP) 669-711, およびこれら 3 指標を数理的に組み合わせた composite biomarker を主要評価項目とし、認知機能を副次評価項目とする RCT により、MTE の認知症予防効果を明らかにすることとした。

3. 研究の方法

(1) 研究デザイン

3 群配置 (MTE, シングルタスク運動 (Single-task exercise: STE), コントロール (CON)) ランダム化比較試験であり、介入期間は COVID-19 パンデミックの影響を考慮して開始時期を当初の計画から変更したため 18 ヶ月間とした。

(2) 対象

茨城県笠間市に在住する高齢者のうち、2019 年に笠間市で開催した健診事業等に参加した者のうち、本介入試験への参加の同意を得た者を対象者とした。受け入れ基準は 認知症もしくは大幅な認知機能低下と診断されたことがないこと、18 ヶ月間の介入プログラムを完遂する意志があること、現在もしくは 1 年以内に他の介入試験に参加していないことであった。

(3) 評価項目

- ・生化学分析：A β 1-40, A β 1-42, A β protein precursor (APP) 669-711, composite biomarker
- ・認知機能検査：ファイブ・コグ検査 (有意, 記憶, 視空間認知, 言語, 思考)

(3) 介入内容

二重課題運動 (MTE) プログラム

MTE プログラムは Square Stepping Exercise (SSE) に基づく内容とした。SSE は 25 cm 四方のマスの上を決められたパターンに従って歩く「けんけんぱ」を彷彿させる運動 (図 1) であり 500 以上のパターンがある。パターンを記憶しながら上肢や下肢を動かすことが求められるため、「脳賦活訓練 + 上肢・下肢運動」という典型的な MTE であり、認知機能等への効果が国内外で多数報告されている (大蔵ら, 2010; Camila et al., 2013; Silva et al., 2018; Shellington et al., 2018)。具体的には週 1 回、1 回 100 分の集団型 SSE 運動教室を提供した。100 分間の内訳は、準備運動 15 分, SSE50 分, レクリエーション運動 15 分、



図 1 Square Stepping Exercise の特徴

整理運動（ストレッチ）20分であった。

自主的ウォーキング（STE）プログラム

実施頻度や時間配分，運動強度はMTE群と同様とし，SSEを歩行運動に置き換えることとした。運動実践を促進するために「自主的ウォーキング習慣づくり運動プログラム」を提供した（図2）。

コントロール（CON）群

通常の日常生活をそのまま維持するよう指示した。

（4）統計解析

介入前のアウトカムが存在しても、介入開始日前に辞退した者を除いた modified ITT 解析を用いた。主要な解析は、ベースラインから 18 ヶ月後における評価項目のベースラインからの変化量について、介入群，時点，介入群×時点，性，年齢，評価項目のベースライン値を含む mixed effect models for repeated measures（MMRM）法により解析した。なお，介入前から介入後にかけての変化の大きさの程度を見積もる効果量（Cohen's d）として，介入前調査から介入後調査の値を減じ，2 回の測定値を統合した標準偏差で除した値の絶対値を群ごとに算出した。d の判定基準は，0.2：少ない，0.5：中程度，0.8：大きいとした。統計的有意水準は 5%とした。

4. 研究成果

（1）対象者

本研究に参加した者は 65 名（平均年齢 73.6±4.5 歳，範囲 65～83 歳）であり，内訳は男性が 37 名，女性が 28 名であった。CON 群の年齢は他の 2 群と比較して有意に若かった（MTE 群 75.4±4.2 歳，STE 群 73.5±4.8 歳，CON 群 71.7±3.4 歳，P = 0.04）。詳細は表 2 に示した。

表 2 対象者の特徴

	All (n = 65)		DTE (n = 20)		STE (n = 28)		CON (n = 17)		P-value
	Range	Mean (SD)	Range	Mean (SD)	Range	Mean (SD)	Range	Mean (SD)	
Age (years) [†]	65-83	73.6 (4.5)	69-83	75.4 (4.2)	67-83	73.5 (4.8)	65-77	71.7 (3.4)	0.039 [‡]
Height (cm) [†]	136.9-171.1	156.0 (8.5)	136.9-166.2	151.7 (8.7)	143.9-171.1	157.5 (8.0)	146.3-170.4	158.4 (7.7)	0.022 [‡]
Body weight (kg) [†]	37.5-78.2	55.8 (9.5)	40.6-73.7	52.7 (8.5)	38.3-77.2	57.1 (9.8)	37.5-78.2	57.3 (9.8)	0.214 [‡]
Body mass index (kg/m ²) [†]	16.0-31.5	23.0 (3.0)	17.3-31.5	23.0 (3.6)	17.2-31.5	23.0 (2.7)	16.0-28.0	22.9 (2.9)	0.991 [‡]
Education (years) [†]	9-22	12.6 (2.2)	9-22	12.9 (2.7)	9-18	12.6 (1.9)	9-16	12.2 (2.2)	0.706 [‡]
Women (n (%)) ^a	37 (56.9)		16 (80)		14 (50)		7 (41.2)		0.037 [‡]
Systolic blood pressure (mmHg) [†]	92-183	137.5 (19.3)	100-183	141.9 (20.2)	110-172	139.6 (17.2)	92-159	128.7 (19.7)	0.081 [‡]
Diastolic blood pressure (mmHg) [†]	60-99	78.3 (9.7)	60-99	78.8 (11.2)	62-95	77.5 (8.7)	65-99	79.1 (10.0)	0.843 [‡]
Heart Rate (bpm) [†]	54-108	75.9 (11.8)	54-108	78.5 (13.4)	56-102	73.8 (11.4)	56-95	76.4 (10.6)	0.397 [‡]
Take a Medicine									
Antihypertensive (n (%)) ^a	27 (41.5)		9 (45.0)		12 (42.9)		6 (35.3)		0.822 [‡]
Diabetes (n (%)) ^a	6 (9.2)		1 (5.0)		3 (10.7)		2 (11.8)		0.729 ^a
Cerebrovascular*heart disease (n (%)) ^a	7 (10.8)		3 (15.0)		3 (10.7)		1 (5.9)		0.672 ^a
Hyperlipidemia (n (%)) ^a	18 (27.7)		7 (35.0)		6 (21.4)		5 (29.4)		0.575 ^a

Note: [†] Each value is presented as mean (standard deviation). The P-value for differences between groups was calculated using [†] analysis of variance for continuous variables and [‡] χ^2 tests for categorical variables. DTE: dual-task exercise group, STE: single-task exercise group, CON: control group

（2）介入プログラム

当初の計画では、MTE 群と STE 群の運動実施頻度や時間配分，運動強度が同様となるよう設定していたが，COVID-19 パンデミックの影響により，実践頻度やトータルとしての運動実践量（絶対量）は一人で行いやすい STE 群の方が多かった。一方、MTE 群に関しては、MTE を実施する教室への参加率（教室開催日だけを対象に計算）は 90% 以上であり高い参加率であった。



図 2 配布試料

（「自主的ウォーキング習慣づくり運動プログラム」の一部）

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Yoon Jieun, Isoda Hiroko, Ueda Tetsuya, Okura Tomohiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Cognitive and physical benefits of a game like dual task exercise among the oldest nursing home residents in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/trc2.12276	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 Boku Youshun, Ota Miho, Nemoto Miyuki, Numata Yuriko, Kitabatake Ayako, Takahashi Takumi, Nemoto Kiyotaka, Tamura Masashi, Sekine Aya, Ide Masayuki, Kaneda Yuko, Arai Tetsuaki	4. 巻 1
2. 論文標題 The Multicomponent Day-Care Program Prevents Volume Reduction in a Memory-Related Brain Area in Patients with Mild Cognitive Impairment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Dementia and Geriatric Cognitive Disorders	6. 最初と最後の頁 1~8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000522654	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 Ide Ryotaro, Ota Miho, Hada Yasushi, Watanabe Serina, Takahashi Takumi, Tamura Masashi, Nemoto Kiyotaka, Arai Tetsuaki	4. 巻 93
2. 論文標題 Dynamic balance deficit and the neural network in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gait & Posture	6. 最初と最後の頁 252 ~ 258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gaitpost.2022.01.018	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 Ota Miho, Numata Yuriko, Kitabatake Ayako, Tsukada Eriko, Kaneta Tomohiro, Asada Takashi, Meno Kohji, Uchida Kazuhiko, Suzuki Hideaki, Korenaga Tatsumi, Arai Tetsuaki	4. 巻 319
2. 論文標題 Structural brain network correlations with amyloid burden in elderly individuals at risk of Alzheimer's disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatry Research: Neuroimaging	6. 最初と最後の頁 111415 ~ 111415
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.psychresns.2021.111415	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 Watanabe Ryohei, Kawakami Ito, Ikeuchi Takeshi, Murayama Shigeo, Arai Tetsuaki, Akiyama Haruhiko, Onaya Mitsumoto, Hasegawa Masato	4. 巻 24
2. 論文標題 An autopsied FTDP-17 case with MAPT IVS 10 + 14C > T mutation presenting with frontotemporal dementia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eNeurologicalSci	6. 最初と最後の頁 100363 ~ 100363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ensci.2021.100363	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 Nemoto Kiyotaka, Sakaguchi Hiromasa, Kasai Wataru, Hotta Masatoshi, Kamei Ryotaro, Noguchi Tomoyuki, Minamimoto Ryogo, Arai Tetsuaki, Asada Takashi	4. 巻 31
2. 論文標題 Differentiating Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease by Deep Learning to Structural MRI	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neuroimaging	6. 最初と最後の頁 579 ~ 587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jon.12835	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 Watanabe Ryohei, Higashi Shinji, Nonaka Takashi, Kawakami Ito, Oshima Kenichi, Niizato Kazuhiro, Akiyama Haruhiko, Yoshida Mari, Hasegawa Masato, Arai Tetsuaki	4. 巻 8
2. 論文標題 Intracellular dynamics of Ataxin-2 in the human brains with normal and frontotemporal lobar degeneration with TDP-43 inclusions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica Communications	6. 最初と最後の頁 1-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40478-020-01055-9	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 Nemoto Miyuki, Sasai Hiroyuki, Yabushita Noriko, Tsuchiya Keito, Hotta Kazushi, Fujita Yoshihiko, Kim Taeho, Tsujimoto Takehiko, Arai Tetsuaki, Tanaka Kiyoji	4. 巻 5
2. 論文標題 A Novel Exercise for Enhancing Visuospatial Ability in Older Adults with Frailty: Development, Feasibility, and Effectiveness	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics	6. 最初と最後の頁 29 ~ 29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/geriatrics5020029	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 Yoon Jieun、Isoda Hiroko、Okura Tomohiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Evaluation of beneficial effect of a dual-task exercise based on Japanese transitional games in older adults: a pilot study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Aging	6. 最初と最後の頁 18957 ~ 18969
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.103908	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 Fujii Yuya、Seol Jaehoon、Joho Kaya、Liu Jue、Inoue Taiki、Nagata Koki、Okura Tomohiro	4. 巻 33
2. 論文標題 Associations between exercising in a group and physical and cognitive functions in community-dwelling older adults: a cross-sectional study using data from the Kasama Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Physical Therapy Science	6. 最初と最後の頁 15 ~ 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1589/jpts.33.15	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 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 永田康喜、角田憲治、藤井悠也、大藏倫博
2. 発表標題 高齢者における一人および仲間との運動と認知症発症との縦断的関連
3. 学会等名 日本体育測定評価学会第21回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 立岡光臨、慎少帥、藤井啓介、井上大樹、大藏倫博
2. 発表標題 下肢の巧緻性動作を用いた認知機能評価の有用性 - 一致タイミングスキルに着目した検討 -
3. 学会等名 第 76回 日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永田康喜、李宰熙、薛載勲、張翰林、陳曦、大藏倫博
2. 発表標題 —過性運動が高齢者の認知機能と脳血流に与える影響:種類と強度に着目した検討
3. 学会等名 第 76回 日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永田康喜、角田憲治、藤井悠也、大藏倫博
2. 発表標題 地域在住高齢者における身体活動と認知症発生との関連:強度と実践時間からみた6年間の縦断的検討
3. 学会等名 第75回日本体力医学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永田康喜、藤井悠也、藤井啓介、大藏倫博
2. 発表標題 地域在住高齢者のテレビ視聴と主観的認知機能低下の横断的関連性
3. 学会等名 第22回日本健康支援学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉井謙太、木村大毅、小杉晋央、新川香、高瀬俊郎、小林正朋、山田康智、根本みゆき、渡辺亮平、塚田恵鯉子、太田深秀、東晋二、根本清貴、新井哲明、西村雅史
2. 発表標題 人型ロボットとの日常会話音声を用いた認知症簡易スクリーニングのための基礎的検討
3. 学会等名 情報処理学会研究報告
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉井謙太, 阿部元樹, 木村大毅, 小杉晋央, 新川香, 高瀬俊郎, 小林正朋, 山田康智, 根本みゆき, 渡辺亮平, 塚田恵鯉子, 太田深秀, 東晋二, 根本清貴, 新井哲明, 西村雅史
2. 発表標題 人型ロボットとの会話における軽度認知症者の発話特徴分析
3. 学会等名 第19回情報科学技術フォーラム (FIT2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yamada Y, Shinkawa K, Kosugi A, Kobayashi M, Takagi H, Nemoto M, Nemoto K, Arai T
2. 発表標題 Predicting future accident risks of older drivers by speech data from a voice-based dialogue system: a preliminary result. Advances in the Human Side of Service Engineering
3. 学会等名 Proceeding of the AHFE 2020 virtual conference on the human side of service engineering (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoon J, Seol J, Tateoka K, Liu J, Dai W, Ching G, Okura T
2. 発表標題 Effect of a dual-task exercise in older adult women: a randomized controlled trail
3. 学会等名 25th annual congress of the European College of Sport Science (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yasunori Yamada, Kaoru Shinkawa, Tatsuya Ishikawa, Masafumi Nishimura, Miyuki Nemoto, Eriko Tsukada, Miho Ota, Kiyotaka Nemoto, Tetsuaki Arai
2. 発表標題 Multimodal Behavioral Analysis for Early Detection of Alzheimer's Disease: A Preliminary Result
3. 学会等名 AAIC (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kaoru Shinkawa, Akihiro Kosugi, Masatomo Kobayashi, Masafumi Nishimura, Miyuki Nemoto, Eriko Tsukada, Miho Ota, Kiyotaka Nemoto, Tetsuaki Arai, Yasunori Yamada
2. 発表標題 Automatic Detection of Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment from Spontaneous Speech Collected during Tablet-Based Interviews: A Preliminary Result
3. 学会等名 AAIC (国際学会)
4. 発表年 2020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	上野 友之 (UENO Tomoyuki) (10390931)	筑波大学・医学医療系・講師 (12102)	
研究分担者	尹 之恩 (YOON Jieun) (60813277)	筑波大学・テラーメイドQOLプログラム開発研究センター・ 研究員 (12102)	
研究分担者	新井 哲明 (ARAI Tetsuaki) (90291145)	筑波大学・医学医療系・教授 (12102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------