

令和 6 年 5 月 23 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07522

研究課題名(和文)久山町高齢住民における認知症の実態とその時代的变化の解明に関する横断・縦断研究

研究課題名(英文) Cross-sectional and longitudinal study to elucidate the actual status of dementia and its secular change among older residents in Hisayama town

研究代表者

小原 知之 (Ohara, Tomoyuki)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：20623630

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：認知症の追跡調査の成績から睡眠時間と認知症発症の関係は血清sTREM2レベルによって異なることを明らかにした。また、白質病変の増大は認知症発症の有意な危険因子であり、全脳萎縮に白質病変の増大が加わることで認知症の発症リスクは相加的に上昇した。横断調査の成績から嗅覚低下者または網膜厚菲薄者は非該当者に比べ、軽度認知障害や認知症の有病率が高く、海馬、扁桃核、側頭葉、後頭葉の容積が有意に小さかった。1985年から2022年まで計7回行われた認知症の悉皆調査の成績から認知症の有病率は2012年以降低下傾向にあり、その背景には認知症の罹患率の低下が影響していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知症のリスク低減のためにその危険因子・防御因子を解明することは世界共通の課題である。疾患修飾薬の登場により認知症やMCIの早期発見が課題となっているなか、本研究結果により嗅覚と網膜を通じた簡便かつ非侵襲的な方法で認知機能低下のハイリスク群を同定できることが示唆される。さらに、わが国でも認知症の有病率が欧米諸国と同じ減少傾向に転じており、その背景には健康教育の普及や生活習慣病の管理改善など国民の健康意識が向上していることが示唆される。

研究成果の概要(英文)：By using the follow-up data of the development of dementia, we revealed that the influence of daily sleep duration on the risk of dementia differed according to serum sTREM2 levels. In addition, the risk of dementia increased significantly with higher white matter lesions volume-to-intracranial brain volume ratio (WMLV/ICV) levels. An additive increment in dementia risk was observed with higher WMLV/ICV levels and lower total brain volume-to-ICV levels. A cross-sectional study of dementia in an older population showed that individuals with impaired olfactory identification or inner retinal thickness had significantly higher prevalence of dementia/mild cognitive impairment and lower volume of hippocampus, amygdala, temporal lobe, and occipital lobe than those without. Furthermore, the decreasing trends in the prevalence of dementia were observed since 2012 in a Japanese older population, probably due to the decrement of incidence of dementia.

研究分野：認知症

キーワード：認知症 危険因子 軽度認知障害 嗅覚 網膜 有病率 罹患率

## 1. 研究開始当初の背景

福岡県久山町における認知症の疫学調査では、認知症の有病率が 1985 年から 2012 年にかけて人口の高齢化を超えて(年齢の高齢化を調整しても)増加しており、その背景には、認知症、とくにアルツハイマー型認知症の罹患率が時代とともに有意に上昇したことに加えて、認知症患者の予後が有意に改善したということを示した (Neurology 2017;88:1925)。一方、2017 年に久山町で実施した認知症有病率の悉皆調査の結果(受診率: 94%)、認知症の粗有病率は 15.7%であり (Psychiatry Clin Neurosci 2021;

75:182)、2012 年の 17.9%からわずかに減少していた。認知症の病態を把握して効率的な認知症の予防対策を策定するためには、認知症の危険因子・防御因子を同定するだけでなく、新たに地域高齢住民を対象とした認知症有病率の悉皆調査を実施して認知症の有病率、罹患率、予後の時代的变化、およびそれらの変化に影響を与える生活習慣病関連因子を解明する必要がある。

## 2. 研究の目的

福岡県久山町で継続中の疫学調査(久山町研究)の一環として行われている認知症の追跡調査の成績を用いて認知症の危険因子・防御因子を同定する。また、新たに認知症有病率の悉皆調査を実施し、2012年以降の地域高齢住民における認知症有病率の時代的推移を解明する。さらに、認知症の罹患率とその予後の時代的变化を検討する。

## 3. 研究の方法

### a. 血清 sTREM2 と睡眠時間が認知症に与える影響

sTREM2 は脳内炎症におけるミクログリア活性化の指標であり、短時間睡眠と長時間睡眠が認知症発症に及ぼす機序としてミクログリアの機能低下やその神経毒性作用が考えられている。つまり、sTREM2 と睡眠時間が認知症発症をもたらす機序にはミクログリアという共通点がある。しかし、血清 sTREM2 と睡眠時間が認知症発症に与える影響を複合的に検討した研究はない。そこで、認知症のない 60 歳以上の久山町住民 1,230 人を 10 年間前向きに追跡した成績を用いて本課題について検討した。追跡開始時の血清 sTREM2 は中央値で 2 分位し、睡眠時間は 5.0 時間未満、5.0-7.9 時間、8.0 時間以上の 3 群に分類した。

### b. 大脳白質病変と脳萎縮が認知症発症に及ぼす影響

地域高齢住民を対象に白質病変容積 (white matter hyperintensities volume: WMHV) の増加と全脳容積 (total brain volume: TBV) の低下が認知症発症に与える複合的影響を検討した研究はない。2012 年の久山町住民健診で頭部 MRI 検査を受けた認知症のない 65 歳以上の男女 1,158 人を 5.0 年間前向きに追跡した。WMHV は Lesion Segmentation Tool を、TBV は VBM8 を用いて計測した。WMHV および TBV の指標にはそれぞれ頭蓋内容積に対する割合を用いた。WMHV 増加と TBV 低下の有無はそれぞれの中央値で区分し、WMHV 増加と TBV 低下の有無で 4 群に分類した。認知症の発症リスクの算出には Cox 比例ハザードモデルを用い

た。

c. 嗅覚低下または網膜厚の菲薄化と認知症または軽度認知障害、および脳萎縮の関係

2017年の久山町住民健診を受診し、嗅覚検査と頭部MRI検査を受けた65歳以上の男女1,556名を対象とした。嗅覚検査は嗅覚識別テストUPSIT series (version A, B)を用い、8項目中3項目以上の不正解を嗅覚低下ありと定義した。部位別脳容積はFreeSurferを用いて算出し、頭蓋内容積に占める割合を指標とした。

つぎに2017年の久山町住民健診を受診し、網膜疾患や緑内障がなく網膜厚測定と頭部MRI検査を実施できた65歳以上の男女1,145名を対象にswept-source OCTを用いて網膜内層の中でも神経ネットワークのシナプス形成をしている網膜神経節細胞-内網状層 (GC-IPL) と神経軸索である網膜神経線維層 (RNFL)を測定した。

d. 認知症有病率の悉皆調査 (2022-2023年)

2022年4月1日時点で久山町在住の65歳の全住民2,421人を対象に認知症有病率の悉皆調査を実施した。認知症の診断は認知機能調査票を用いて、二段階方式で行う研究対象者に神経心理学的検査を用いた認知機能に関する面接調査(一次調査)を施行する。面接調査はトレーニングを受けた医師・保健師・看護師・心理士等が実施した。一次調査で認知機能低下が疑われる者に対しては、精神科・脳神経内科専門医による二次調査を行い、本人の診察、家族・主治医との面接、臨床記録、Logical memory IIa subscale of Wechsler Memory Scale-Revisedの結果を通じて認知症およびMCIの有無と重症度、病型を評価した。認知症とMCIの診断基準にはそれぞれDSM-R、Petersenの基準(Petersen RC et al, Neurology, 2001)を用いた

e. 認知症の有病率、罹患率、予後の時代的变化

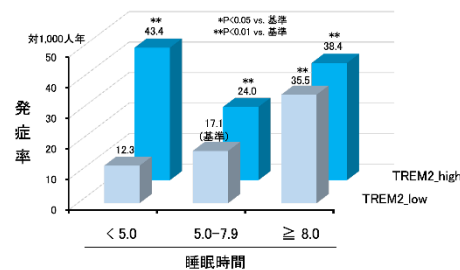
久山町在住の65歳以上の住民を対象に、1985年、1992年、1998年、2005年、2012年、2017年、2022年の7回にわたり認知症の悉皆調査を実施した(全ての受診率92%以上)。また、1988年(n=803)、2002年(n=1,231)、2012年(n=1,521)の健診を受診した認知症のない65歳以上の住民からなる3つのコホートを設定し、それぞれを10年間追跡した。認知症有病率の時代的变化は、ロジスティック回帰モデルを用いて検証した。また、Cox比例ハザードモデルを用いて認知症の年齢・性別調整した罹患率と生存率を各コホート間で比較した。

#### 4. 研究成果

a. 血清 sTREM2 と睡眠時間が認知症に与える影響

血清 sTREM2 低値かつ 5.0-7.9 時間睡眠群を基準にすると、血清 sTREM2 低値かつ 5.0 時間未満睡眠群と認知症の関連は明らかでなかったが、認知症の発症率は血清 sTREM2 低値かつ 8.0 時間以上睡眠群で有意に上昇した。一方、血清 sTREM2 高値群では、睡眠時間にかかわらず認知症の発症率はいずれも有意に上昇し、とくに睡眠時間が 5.0 時間未満群と 8.0 時間以上群との関連が強かった。これらの関係は性、年齢、学歴、収縮期血圧、降圧薬の服用、糖尿病、血清総コレステロール、BMI、心電図異常、脳卒中既往歴、喫煙、飲酒、運動習慣、高感度 C 反応性蛋白質を調整しても変わらなかった。長時間睡眠との関連の背景にはフレイル・サルコペニアによる活動性の低下に加えて睡眠の質の低下（睡眠の断片化）がアミロイドの蓄積やミクログリアの老化・神経毒性に寄与している可能性がある。また、血清 sTREM2 低値かつ短時間睡眠群は全群の中で最も運動習慣の頻度が高く、同群の認知症発症率が上昇しなかった背景には短時間睡眠による認知症のリスクを運動習慣（防御因子）が相殺したと考えられる（J Am Geriatr Soc 2022; 70(4): 1147-1156）。

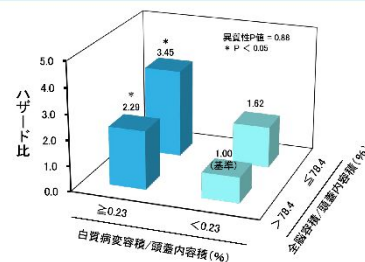
血清sTREM2と睡眠時間レベルにみた全認知症の発症率  
久山町男女1,230人、60歳以上、2002-2012、性・年齢調整



#### b. 大脳白質病変と脳萎縮が認知症発症に及ぼす影響

WMHV 増加と認知症発症の関係を検討した結果、WMHV の増加に伴い認知症の発症リスクは有意に上昇した（傾向性  $P < 0.001$ ）。つぎに WMHV 増加 (-) / TBV 低下 (-) 群を基準とすると、認知症の発症リスクは WMHV 増加 (+) / TBV 低下 (-) 群 2.29 (1.03-5.10)、WMHV 増加 (-) / TBV 低下 (+) 群 1.62 (0.70-3.77)、WMHV 増加 (+) / TBV 低下 (+) 群 3.45 (1.63-7.27) であった。白質病変は脳内微小循環障害や皮質下神経ネットワークの障害を介して認知症の発症リスクを高めると考えられている。脳萎縮は主に灰白質萎縮反映している。本件研究は脳萎縮によるシナプス障害に白質病変に伴う脳小血管障害、または軸索障害が加わることで皮質-皮質下神経ネットワーク障害をもたらし、認知症の発症リスクが相加的に上昇することを示唆している（Psychiatry Clin Neurosci 2023; 77(6):330-337）。

白質病変の増大および全脳萎縮の有無別にみた認知症発症の関係  
久山町住民1,188名、65歳以上、男女、2012-2017年、多変量調整

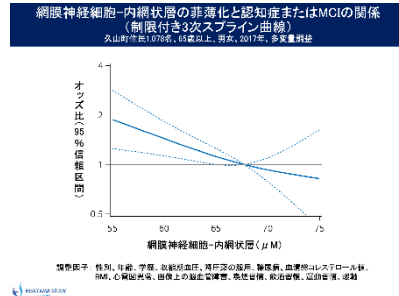


調整因子：性別、年齢、学歴、収縮期血圧、降圧薬の服用、糖尿病、血清総コレステロール値、BMI、心電図異常、画像上の脳血管障害、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣

#### c. 嗅覚低下または網膜厚の菲薄化と認知症または軽度認知障害、および脳萎縮の関係

嗅覚低下は対象者の 34.5% に認められた。嗅覚低下群と非低下群における認知症または軽度認知障害 (MCI) の粗有病率はそれぞれ 33.5% と 10.5% であり、嗅覚低下群の非低下群に対する認知症または MCI を有するオッズ比 (多変量調整後) は 2.79 (2.05-3.79) だった。脳画像解析では、嗅覚低下者は非低下者に比べ、前頭葉、側頭葉、帯状回、視床、尾状核、被殻、側坐核、海馬、扁桃体の容積が有意に小さかった。さらに認知症者と MCI 者を除外した感度解析でも、嗅覚低下と海馬、扁桃体の容積低下の間に有意な関連を認められた (論文投稿中)。

網膜厚の菲薄化と認知症の関係において、RNFLの菲薄化と認知症またはMCI有病の間に関連は認めなかったが、GC-IPL菲薄化者の認知症またはMCIを有するオッズ比(多変量調整後)は正常者と比べ1.28倍有意に高かった。脳画像解析では、GC-IPLの菲薄化は海馬、扁桃体、視床、後頭葉(舌状回、楔部)の容積低下と有意に関連した。認知症者とMCI者を除外した感度解析においても、GC-IPLの菲薄化と海馬と扁桃体萎縮の間に有意な関連が認められた。地域高齢住民において嗅覚低下者や網膜厚菲薄者はMCIまたは認知症を有するリスクが有意に高かった。さらに、嗅覚低下者または網膜厚菲薄者は非低下者に比べ海馬、扁桃体、側頭葉または後頭葉の容積が小さく、正常認知機能者に限った感度解析でも海馬と扁桃体の容積低下との関連が認められた。以上より、高齢者の嗅覚低下や網膜厚菲薄化はMCIや認知症に関わる領域の脳萎縮の早期の兆候であることが示唆された(Ophthalmol Sci 2022; 2(2):100157)。



#### d. 認知症有病率の悉皆調査 (2022-2023年)

2022年5月から2023年3月までに久山町所有の会場(ヘルス&Cセンター)、および各病院や施設で調査を実施し、2,201人の調査が完了した(その時点での受診率: 90.3%)。未受診者の多くに認知症者が含まれている可能性があるため自宅訪問を追加で実施し、町の保健師と精神科専門医のペアで訪問調査を行い、2023年5月末まで計2,302名の調査を完了した(受診率: 95.1%)。認知症の粗有病率は11.9%だった。

#### e. 認知症の有病率、罹患率、予後の時代的变化

認知症の粗有病率は1985年から2012年まで経時的に増加した(1985年6.7%、1992年5.7%、1998年7.1%、2005年12.5%、2012年17.9%、p for trend <0.01)。しかし、2012年以降、認知症の粗有病率は2022年まで経時的に減少した(2012年17.9%、2017年15.6%、2022年11.9%、p for trend <0.01)。これらの時代的变化は、世界基準人口を用いて年齢を標準化しても変わらなかった。つぎに認知症の罹患率と予後の時代的变化を検討した。性・年齢調整した認知症の罹患率は1988年のコホートから2002年のコホートまで有意に増加したが(調整ハザード比[aHR]=1.7、95%信頼区間[CI]=1.5-2.2)、2002年コホートから2012年コホートにかけて認知症の罹患率は有意に減少した(aHR=0.6、95% CI=0.5-0.7)。認知症の5年生存率(性・年齢調整)は、1988年コホートの47.3%から2002年コホート65.2%まで有意に改善したが(p<0.01)、2012年コホートは58.3%と近年の生存率に経年変化は認められなかった(p= 0.39)(論文執筆中)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15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<br>Nakazawa Taro, Ohara Tomoyuki, Hirabayashi Naoki, Furuta Yoshihiko, Hata Jun, Shibata Mao, Honda Takanori, Kitazono Takanari, Nakao Tomohiro, Ninomiya Toshiharu  | 4. 巻<br>-                     |
| 2. 論文標題<br>Association of white matter lesions and brain atrophy with the development of dementia in a community: the Hisayama Study  | 5. 発行年<br>2023年               |
| 3. 雑誌名<br>Psychiatry and Clinical Neurosciences   | 6. 最初と最後の頁<br>-               |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/pcn.13533   | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |
| 1. 著者名<br>Mihara Akane, Ohara Tomoyuki, Hata Jun, Chen Sanmei, Honda Takanori, Tamrakar Sonam, Isa Akiko, Wang Dongmei, Shimizu Kuniyoshi, Katakura Yoshinori, Yonemoto Koji, Nakao Tomohiro, Kitazono Takanari, Ninomiya Toshiharu                   | 4. 巻<br>12                    |
| 2. 論文標題<br>Association of serum s-adenosylmethionine, s-adenosylhomocysteine, and their ratio with the risk of dementia and death in a community  | 5. 発行年<br>2022年               |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports  | 6. 最初と最後の頁<br>12427           |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-022-16242-y  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |
| 1. 著者名<br>Ueda Emi, Hirabayashi Naoki, Ohara Tomoyuki, Hata Jun, Honda Takanori, Fujiwara Kohta, Furuta Yoshihiko, Shibata Mao, Hashimoto Sawako, Nakamura Shun, Nakazawa Taro, Nakao Tomohiro, Kitazono Takanari, Ninomiya Toshiharu, Sonoda Koh-Hei | 4. 巻<br>2                     |
| 2. 論文標題<br>Association of Inner Retinal Thickness with Prevalent Dementia and Brain Atrophy in a General Older Population   | 5. 発行年<br>2022年               |
| 3. 雑誌名<br>Ophthalmology Science   | 6. 最初と最後の頁<br>100157 ~ 100157 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.xops.2022.100157  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |
| 1. 著者名<br>Hirabayashi Naoki, Hata Jun, Furuta Yoshihiko, Ohara Tomoyuki, Shibata Mao, Hirakawa Yoichiro, Yamashita Fumio, Yoshihara Kazufumi, Kitazono Takanari, Sudo Nobuyuki, Ninomiya Toshiharu  | 4. 巻<br>45                    |
| 2. 論文標題<br>Association Between Diabetes and Gray Matter Atrophy Patterns in a General Older Japanese Population: The Hisayama Study   | 5. 発行年<br>2022年               |
| 3. 雑誌名<br>Diabetes Care   | 6. 最初と最後の頁<br>1364 ~ 1371     |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.2337/dc21-1911   | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Asada Masako, Shibata Mao, Hirabayashi Naoki, Ohara Tomoyuki, Furuta Yoshihiko, Nakazawa Taro, Honda Takanori, Hata Jun, Hosoi Masako, Sudo Nobuyuki, Yamaura Ken, Ninomiya Toshiharu | 4. 巻<br>163               |
| 2. 論文標題<br>Association between chronic low back pain and regional brain atrophy in a Japanese older population: the Hisayama Study  | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>Pain  | 6. 最初と最後の頁<br>2185 ~ 2193 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1097/j.pain.0000000000002612   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                               |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Tajimi Takahiro, Furuta Yoshihiko, Hirabayashi Naoki, Honda Takanori, Hata Jun, Ohara Tomoyuki, Shibata Mao, Nakao Tomohiro, Kitazono Takanari, Nakashima Yasuharu, Ninomiya Toshiharu | 4. 巻<br>106                   |
| 2. 論文標題<br>Association of gait speed with regional brain volumes and risk of dementia in older Japanese: The Hisayama study  | 5. 発行年<br>2023年               |
| 3. 雑誌名<br>Archives of Gerontology and Geriatrics   | 6. 最初と最後の頁<br>104883 ~ 104883 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.archger.2022.104883  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Ohara Tomoyuki, Hata Jun, Tanaka Masashi, Honda Takanori, Yamakage Hajime, Inoue Takayuki, Hirakawa Yoichiro, Kusakabe Toru, Shibata Mao, Kitazono Takanari, Nakao Tomohiro, Satoh Asahara Noriko, Ninomiya Toshiharu | 4. 巻<br>70                |
| 2. 論文標題<br>Association of daily sleep duration with the incident dementia by serum soluble TREM2 in a community   | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>Journal of the American Geriatrics Society  | 6. 最初と最後の頁<br>1147 ~ 1156 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/jgs.17634   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Nakazawa Taro, Ohara Tomoyuki, Hirabayashi Naoki, Furuta Yoshihiko, Hata Jun, Shibata Mao, Honda Takanori, Kitazono Takanari, Nakao Tomohiro, Ninomiya Toshiharu | 4. 巻<br>93              |
| 2. 論文標題<br>Multiple-region grey matter atrophy as a predictor for the development of dementia in a community: the Hisayama Study   | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry  | 6. 最初と最後の頁<br>263 ~ 271 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1136/jnnp-2021-326611   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                      |
|---|----------------------|
| 1. 著者名<br>Hamasaki Hideomi, Shijo Masahiro, Nakamura Ayaka, Honda Hiroyuki, Yamada Yuichi, Oda Yoshinao, Ohara Tomoyuki, Ninomiya Toshiharu, Iwaki Toru | 4. 巻<br>32           |
| 2. 論文標題<br>Concurrent cardiac transthyretin and brain amyloid accumulation among the older adults: the Hisayama Study                                   | 5. 発行年<br>2022年      |
| 3. 雑誌名<br>Brain Pathology   | 6. 最初と最後の頁<br>e13014 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/bpa.13014   | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>-            |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Yagita Kaoru, Honda Hiroyuki, Ohara Tomoyuki, Hamasaki Hideomi, Koyama Sachiko, Noguchi Hideko, Mihara Akane, Nakazawa Taro, Hata Jun, Ninomiya Toshiharu, Iwaki Toru                 | 4. 巻<br>81              |
| 2. 論文標題<br>A Comparative Study of Site-Specific Distribution of Aging-Related Tau Astroglipathy and Its Risk factors between Alzheimer disease and cognitive healthy brains: the Hisayama Study | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Neuropathology & Experimental Neurology  | 6. 最初と最後の頁<br>106 ~ 116 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/jnen/nlab126  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                      |
|--|----------------------|
| 1. 著者名<br>Honda Takanori, Ohara Tomoyuki, Yoshida Daigo, Shibata Mao, Ishida Yuki, Furuta Yoshihiko, Oishi Emi, Hirakawa Yoichiro, Sakata Satoko, Hata Jun, Nakao Tomohiro, Ninomiya Toshiharu | 4. 巻<br>13           |
| 2. 論文標題<br>Development of a dementia prediction model for primary care: the Hisayama Study   | 5. 発行年<br>2021年      |
| 3. 雑誌名<br>Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring   | 6. 最初と最後の頁<br>e12221 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/dad2.12221   | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>-            |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Chen Sanmei, Honda Takanori, Hata Jun, Sakata Satoko, Furuta Yoshihiko, Yoshida Daigo, Shibata Mao, Ohara Tomoyuki, Hirakawa Yoichiro, Oishi Emi, Kitazono Takanari, Ninomiya Toshiharu | 4. 巻<br>151             |
| 2. 論文標題<br>High serum folate concentrations are associated with decreased risk of mortality among Japanese adults   | 5. 発行年<br>2021年         |
| 3. 雑誌名<br>The Journal of Nutrition  | 6. 最初と最後の頁<br>657 ~ 665 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/jn/nxaa382  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |



|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Nakamura Kimitaka, Yoshida Daigo, Honda Takanori, Hata Jun, Shibata Mao, Hirakawa Yoichiro, Furuta Yoshihiko, Kishimoto Hiro, Ohara Tomoyuki, Kitazono Takanari, Nakashima Yasuharu, Ninomiya Toshiharu | 4. 巻<br>31              |
| 2. 論文標題<br>Prevalence and mortality of sarcopenia in a community-dwelling older Japanese population: the Hisayama Study   | 5. 発行年<br>2021年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Epidemiology   | 6. 最初と最後の頁<br>320 ~ 327 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.2188/jea.JE20190289  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Nakamura Kimitaka, Yoshida Daigo, Honda Takanori, Hata Jun, Shibata Mao, Hirakawa Yoichiro, Furuta Yoshihiko, Kishimoto Hiro, Ohara Tomoyuki, Chen Sanmei, Kitazono Takanari, Nakashima Yasuharu, Ninomiya Toshiharu | 4. 巻<br>12                |
| 2. 論文標題<br>Midlife and late life diabetes and sarcopenia in a general older Japanese population: the Hisayama Study  | 5. 発行年<br>2021年           |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Diabetes Investigation  | 6. 最初と最後の頁<br>1899 ~ 1907 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/jdi.13550  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Oishi Emi, Hata Jun, Honda Takanori, Sakata Satoko, Chen Sanmei, Hirakawa Yoichiro, Yoshida Daigo, Shibata Mao, Ohara Tomoyuki, Furuta Yoshihiko, Kitazono Takanari, Ninomiya Toshiharu | 4. 巻<br>44                |
| 2. 論文標題<br>Development of a risk prediction model for incident hypertension in Japanese individuals: the Hisayama Study   | 5. 発行年<br>2021年           |
| 3. 雑誌名<br>Hypertension Research   | 6. 最初と最後の頁<br>1221 ~ 1229 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41440-021-00673-7  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

〔学会発表〕 計12件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>小原知之、二宮利治                     |
| 2. 発表標題<br>地域高齢住民における認知症の実態とその危険因子：久山町研究 |
| 3. 学会等名<br>第118回日本精神神経学会                 |
| 4. 発表年<br>2022年                          |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>三原 茜、小原 知之、秦 淳、陳 三妹、本田 貴紀、Sonam Tamrakar、伊佐 亜希子、王 冬梅、清水 邦義、片倉 喜範、中尾 智博、北園 孝成、二宮 利治 |
| 2. 発表標題<br>地域住民における血清メチオニン代謝産物濃度と認知症発症および死亡リスクの関連：久山町研究                                       |
| 3. 学会等名<br>第118回日本精神神経学会  |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>小原知之、二宮利治                     |
| 2. 発表標題<br>脳の部位別灰白質萎縮が認知症発症に与える影響：久山町研究  |
| 3. 学会等名<br>第41回日本認知症学会学術集会・第37回日本老年精神医学会 |
| 4. 発表年<br>2022年                          |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>三野 原敏文、小原 知之、中澤 太郎、平林 直樹、秦 淳、古田 芳彦、三原 茜、柴田 舞欧、中尾 智博、二宮 利治 |
| 2. 発表標題<br>嗅覚低下と軽度認知障害および部位別脳萎縮の関連：久山町研究                             |
| 3. 学会等名<br>第41回日本認知症学会学術集会・第37回日本老年精神医学会                             |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>小原知之、二宮利治                     |
| 2. 発表標題<br>地域高齢住民における認知症の実態とその危険因子：久山町研究 |
| 3. 学会等名<br>第44回日本生物学的精神医学会               |
| 4. 発表年<br>2022年                          |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>小原知之                          |
| 2. 発表標題<br>認知症の危険因子・防御因子                 |
| 3. 学会等名<br>第41回日本認知症学会学術集会・第37回日本老年精神医学会 |
| 4. 発表年<br>2022年                          |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>中澤太郎、小原 知之、平林 直樹、古田 芳彦、秦 淳、柴田 舞欧、本田 貴紀、北園 孝成、中尾 智博、二宮 利治 |
| 2. 発表標題<br>地域高齢住民における大脳白質病変および全脳容積低下が認知症発症に及ぼす影響：久山町研究              |
| 3. 学会等名<br>第118回日本精神神経学会  |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>小原知之、二宮利治                    |
| 2. 発表標題<br>アルツハイマー型認知症の血管性危険因子の検討：久山町研究 |
| 3. 学会等名<br>第46回日本脳卒中学会学術集会              |
| 4. 発表年<br>2021年                         |

|                            |
|----------------------------|
| 1. 発表者名<br>小原知之、二宮利治       |
| 2. 発表標題<br>慢性腎臓病と認知症       |
| 3. 学会等名<br>第66回日本透析医学会学術集会 |
| 4. 発表年<br>2021年            |

|                                 |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名<br>小原知之、二宮利治            |
| 2. 発表標題<br>糖尿病と認知症の地域疫学研究：久山町研究 |
| 3. 学会等名<br>第63回日本老年医学会          |
| 4. 発表年<br>2021年                 |

|                                       |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>小原知之、二宮利治                  |
| 2. 発表標題<br>疫学研究からみた認知症の危険因子・防御因子とその対応 |
| 3. 学会等名<br>第63回日本老年医学会                |
| 4. 発表年<br>2021年                       |

|                                    |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>小原知之、二宮利治               |
| 2. 発表標題<br>認知症発症の血液バイオマーカー探索：久山町研究 |
| 3. 学会等名<br>第117回日本精神神経学会           |
| 4. 発表年<br>2021年                    |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

九州大学大学院医学研究院 精神病態医学  
<https://npsych-ku.com/index.html>  
九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学  
<http://www.eph.med.kyushu-u.ac.jp/>

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                           | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                  | 備考 |
|-------|---|--|----|
| 研究分担者 | 吉田 大悟<br><br>(Yoshida Daigo)<br><br>(10596828)      | 福岡看護大学・看護学部・准教授<br><br><br><br>(37129) |    |
| 研究分担者 | 中尾 智博<br><br>(Nakao Tomohiro)<br><br>(50423554)     | 九州大学・医学研究院・教授<br><br><br><br>(17102)   |    |
| 研究分担者 | 二宮 利治<br><br>(Ninomiya Toshiharu)<br><br>(30571765) | 九州大学・医学研究院・教授<br><br><br><br>(17102)   |    |

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 |
|---------|---------|
|         |         |