

令和 3 年 6 月 24 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K18450

研究課題名(和文) 全人的コホート研究による認知症アトリスク高齢者を観取するための評価モデルの開発

研究課題名(英文) Development of risk prediction model of at risk individuals for dementia by a holistic cohort study

研究代表者

田原 康玄 (tabara, yasuharu)

京都大学・医学研究科・特定教授

研究者番号：00268749

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：二点識別覚の延長とダブルフラッシュテストの正答数は、認知症の確立したリスク因子である年齢、性別、短い教育歴とは独立して認知機能検査得点と関連した。この関連は、海馬の体積とも独立であった。ながはまコホートで収集した様々な臨床情報のうち、皮膚蛍光法で測定したAGEsの蓄積が認知機能検査得点と有意な負の関連を示した。二点識別覚とダブルフラッシュテストの検査結果は、AGEsとも独立して認知機能検査得点と関連した。認知症疑に対するROC解析から、ダブルフラッシュテストの正答数は一定の識別能力を持つことが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

感覚機能の低下が認知機能低下と関連することを明らかにした研究である。今後、認知症患者を対象とした研究とエビデンスの蓄積が進むことで、感覚機能低下の有用性がさらに明らかになれば、認知症スクリーニングの新しいツールとしての価値が高まる。MMSEやMoCa-Jのように、対象者本人の回答に依らずに認知症や軽度認知機能障害を客観的かつ簡便にスクリーニングできるようになれば、マススクリーニングなどへの応用展開が期待される。

研究成果の概要(英文)：Prolonged two-point discrimination and the number of correct answers on the double-flush test were associated with cognitive function test scores independent of age, gender, and short educational history, which are established risk factors for dementia. This association was also independent of hippocampal volume. Among the various clinical information collected in the Nagahama cohort, accumulation of AGEs measured by skin fluorescence method showed a significant negative association with cognitive function test scores. However, the association between two-point discrimination and double-flash test and cognitive function were independent of AGEs accumulation. Results of the ROC curve analysis indicated that the double-flush test had a discrimination ability for suspected dementia.

研究分野：疫学

キーワード：認知症 コホート研究

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会における生涯の well-being を実現するためには、加齢性疾患、特に認知症の克服が不可欠であるが、根治を期待できる薬剤は存在せず、予防が唯一の防波堤である。しかし、認知症の確立されたリスク因子(加齢・短い教育歴・中年期の生活習慣病)のみでは、ハイリスク者を見分ける上で精度が低い。また、イメージングのような特殊検査は簡便性に欠けるばかりかコストも高く、スクリーニングには不向きである。

申請者によるこれまでの研究から、非侵襲的に評価可能な感覚器の機能低下が認知機能の低下と独立して関連することが示唆されている。その一つは脳神経細胞と発生学的に共通する網膜視神経繊維層の菲薄化であり、網膜断層検査(OCT)で測定した神経繊維層が薄いことは、既存のリスク因子とは独立して認知機能低下と関連していた。2つめは視覚と聴覚の衰えによって代償的に亢進する視聴覚統合機能の亢進であり、認知機能が低下しているほど、聴覚刺激によって視覚が影響を受け易い。3つめは平衡感覚器官の機能低下を反映する立位片脚保持時間の低下であり、片脚で立てる時間が短いほど、認知機能が低い。これらの成績は、感覚器の機能評価はこれまで見落とされてきた認知機能低下のリスク因子であって、認知症リスクの評価において不足する精度を補完しうる可能性があることを示唆している。

2. 研究の目的

滋賀県長浜市の地域住民約 1.2 万人を対象とする“ながはまコホート”において定量可能な感覚器の機能低下を評価し、同時に測定した認知機能検査得点との関連解析から、感覚器の機能知恵かと認知症との関連を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究は、京都大学医学研究科の 23 講座が連携して取り組む長期縦断疫学研究である“ながはまコホート”で実施する。当該コホートは、同じ対象者を 5 年ごとにフォローアップするデザインであり、本研究は 2017 年度からの第 3 期調査と連動して実施する。また、第 2 期調査(2012~2016 年度)に収集した情報も研究に活用する。

ながはまコホートでの認知機能検査には、長谷川式認知機能スケール(HDS-R)・Montreal Cognitive Assessment(MoCA)や Mini Mental State Examination(MMSE)を使用する。これらの認知機能検査は、独自に開発したプログラムを使用して行うことで、測定者間バイアスを最小限に留める。定量可能な感覚器機能として、視覚(神経繊維層厚・陥凹乳頭比・網膜血管径・網膜症・視野)・触覚(二点痛覚)・聴覚(視聴覚統合機能)を評価する。頭部 MRI/MRA を施行し、脳の器質的变化を評価する。具体的には、3 次元 MRI による大脳皮質の評価も行うなど、認知機能に関連する器質的因子を詳細に評価する。ながはまコホートは、専門性の異なる基礎・臨床・社会医学講座が参画することで、多様な臨床情報と生体分子の情報を集積している領域横断的・全人的コホートである。認知症は、全身の様々な疾患や臓器障害と関連することが指摘されているが、ながはまコホートでは、既知のリスク因子を十分に考慮しつつ新たな関連因子の探索が行える高い包括性を持つ。

4. 研究成果

(1) 第 3 期調査(0 次健診)の概況

ながはまコホートの第 3 期調査を 2017~2019 年度にかけて実施した。臨床情報等を収集するフィールド調査(0 次健診)は計 58 日間(2017 年度 11 日間、2018 年度 32 日間、2019 年度 15 日間)行った。2020 年度にも計 16 日程度のフィールド調査を予定していたが、新型コロナウイルス感染拡大の影響を受け、かつ長浜市、湖北医師会、市立長浜病院等からの要望を勘案し、実施を見送った。

第 3 期調査では計 4,754 人の試料・情報を収集した。内訳は 2017 年度 827 人、2018 年度 2,616 人、2019 年度 1,311 人であった。このうち認知機能検査を実施した 60 歳以上の対象者は 2,190 人であり、内訳は 2017 年度 413 人、2018 年度 1,228 人、2019 年度 549 人であった。性別は男性 755 人(34.5%)、女性 1,435 人(65.5%)、平均年齢は 71.7 ± 5.8 歳であった。

本研究の実施期間は 2018~2020 年度であるが、第 3 期調査分として 2017 年度調査分も含めて一体的に集計した。

(2) 認知機能検査得点

HDS-R の平均得点は 27.3 ± 2.7 点であった。年齢群別の得点は 60~64 歳は 28.6 点、65~69 歳は 27.9 点、70~74 歳は 27.4 点、75~79 歳は 26.4 点、80 歳以上は 25.4 点であり、加齢に伴って有意に低下した($P < 0.001$)。性別では男性で有意に低値であった(男性 26.3 点、女性 27.8 点、 $P < 0.001$)。HDS-R 得点が 20 点以下の場合を認知症疑とすると、49 人が該当した。60~64 歳に 1 人(0.3%)、65~69 歳に 6 人(1.0%)、70~74 歳に 9 人(1.4%)、75~79 歳に 20 人(4.3%)、80 歳以上に 13 人(6.1%)であり、加齢に伴って有意に頻度が増加した($P < 0.001$)。

MMSE の平均得点は 27.1 ± 2.7 点であった。年齢群別の得点は 60~64 歳は 28.4 点、65~69 歳

は 27.5 点、70～74 歳は 27.1 点、75～79 歳は 26.4 点、80 歳以上は 25.6 点であり、加齢に伴って有意に低下した ($P<0.001$)。性別では男性で有意に低値であった(男性 26.4 点、女性 27.4 点、 $P<0.001$)。MMSE 得点が 23 点以下の場合を認知症疑とすると、218 人が該当した。60～64 歳に 8 人 (2.7%)、65～69 歳に 40 人 (6.9%)、70～74 歳に 56 人 (8.8%)、75～79 歳に 65 人 (14.0%)、80 歳以上に 49 人 (22.9%) であり、加齢に伴って有意に頻度が増加した ($P<0.001$)。

MoCA-J の平均得点は 24.1 ± 3.5 点であった。年齢群別の得点は 60～64 歳は 26.2 点、65～69 歳は 25.0 点、70～74 歳は 24.1 点、75～79 歳は 22.9 点、80 歳以上は 21.3 点であり、加齢に伴って有意に低下した ($P<0.001$)。性別では男性で有意に低値であった(男性 23.1 点、女性 24.7 点、 $P<0.001$)。MoCA-J 得点が 25 点以下の場合を認知症疑とすると、801 人が該当した。60～64 歳に 90 人 (33.1%)、65～69 歳に 287 人 (52.4%)、70～74 歳に 365 人 (62.2%)、75～79 歳に 309 人 (73.9%)、80 歳以上に 162 人 (85.7%) であり、加齢に伴って有意に頻度が増加した ($P<0.001$)。なお、MoCA-J 得点は、システムエラーで計測できなかった 186 名を除く 2,014 名を対象に集計した。

認知症疑い例の頻度は認知機能検査によって異なり、それぞれの一致度(カッパ係数)は、HDS-R と MMSE では 0.281 ($P<0.001$)、MMSE と MoCA-J では 0.121 ($P<0.001$)、MoCA-J と HDS-R では 0.029 ($P<0.001$) であった。HDS-R と MMSE とは比較的一致度が高く、MoCA-J はそれらとは異なる集団を抽出していることが伺えた。

(3) 頭部 MRI の VBM 解析

頭部 MRI (T1 強調画像) の Voxel-based morphometry 解析を行い、領域別の体積を算出した。T2 フレア強調画像も併せて解析することで白質病変の体積も算出した。具体的には、MR 画像を灰白質、白質、脳脊髄液に分離 (Segmentation) した後に解剖学的標準能に非線形変換し、各ボクセル値の正規化 (平滑化) してから領域別体積を算出した。このとき、非線形変換時に求めたヤコビ行列をもとにモジュレーションを行うことで、体積(絶対値)を算出した。一連の計算は、VBM 解析ソフトウェア BAAD (Syaifullah AH, et al. Front Neurol. 2021; 11:576029) を用いて実施した。

第 3 期調査で MRI を施行した 1,028 例を対象とした解析では、頭蓋内体積 $1,504 \pm 137$ cm^3 、k 灰白質体積 560 ± 46 cm^3 、白質体積 481 ± 51 cm^3 、脳脊髄液体積 463 ± 73 cm^3 であった。Montreal Neurological Institute (モントリオール神経学研究所) が提供している MNI template を用いた部位 (17 部位) ごとの体積測定結果では、海馬の体積は 3.6 ± 0.4 cm^3 、嗅球の体積は 1.1 ± 0.1 cm^3 であった。年齢群別の海馬体積は 60～64 歳で 3.8 cm^3 、65～69 歳で 3.7 cm^3 、70～74 歳で 3.6 cm^3 、75～79 歳で 3.4 cm^3 、80 歳以上で 3.2 cm^3 であり、加齢に伴って有意に低下した ($P<0.001$)。嗅球体積 (60～64 歳で 1.18 cm^3 、65～69 歳で 1.16 cm^3 、70～74 歳で 1.13 cm^3 、75～79 歳で 1.12 cm^3 、80 歳以上で 1.08 cm^3) も加齢に伴って有意に低下した ($P<0.001$)。

(4) 感覚器機能

専用の器具 (ディスクリミネーター) を使用し、指先 (人差し指) で二点識別覚を評価した。まずは 5mm 間隔で 2 点を押しあて、2 点を識別できた場合は間隔を狭くし、識別できなかった場合は間隔を広げて再評価することで、2 点を識別できる最小間隔を調べた (最小値 2 mm)。最小間隔の平均は 2.8 ± 1.4 mm であった。年齢群別の最小間隔は 60～64 歳で 2.58 mm、65～69 歳で 2.75 mm、70～74 歳で 2.80 mm、75～79 歳で 3.08 mm、80 歳以上は 2.8 mm であり、加齢に伴って有意に延長した ($P=0.001$)。

視聴覚統合機能は、ダブルフラッシュテストで評価した。具体的には、モニターに 1 回ないしは 2 回明滅する点を表示させ、明滅と一定の時間差で聴覚刺激 (ピープ音) を 1 回ないしは 2 回鳴らしたときの明滅回数の正答数をカウントした。聴覚刺激を与える時間差は、50 ミリ秒から 200 ミリ秒とした (50 ミリ秒間隔)。2017 年度と 2018 年度の調査では、聴覚刺激を与える時間差を順に変更したが、2019 年度は時間差のパターンをランダムに変更したため、2019 年度の測定値 (548 例) について集計した。正答数の平均は 8.6 ± 3.2 回 (全 13 回) であった。年齢群別の得点は 60～64 歳は 10.0 回、65～69 歳は 9.6 回、70～74 歳は 8.9 回、75～79 歳は 7.8 回、80 歳以上は 6.8 回であり、加齢に伴って有意に低下した ($P<0.001$)。

第 3 期調査の参加者全例を対象に、網膜の断層撮影、眼底写真の撮影、眼圧の測定等を行った。このうち眼圧は 13.3 ± 2.9 mmHg (左眼)、 13.3 ± 2.9 mmHg (右眼) であり、加齢にともなって僅かに減少した (60～64 歳: 13.6 mmHg、65～69 歳: 13.4 mmHg、70～74 歳: 13.4 mmHg、75～79 歳: 12.9 mmHg、80 歳以上: 12.9 mmHg) ($P=0.009$)。画像の数値化には時間を要するため、第 2 期調査の測定値を外挿して検討した。網膜神経繊維厚 (左眼) は、頭頂側で 117 ± 20 μm 、側頭側で 76 ± 14 μm 、顎側で 129 ± 22 μm 、鼻側で 75 ± 15 μm であった。鼻側を除きいずれも加齢に伴って有意に菲薄化した。側頭側の菲薄化が最も顕著であった (60～64 歳: 78.9 μm 、65～69 歳: 78.0 μm 、70～74 歳: 75.4 μm 、75～79 歳: 73.3 μm 、80 歳以上: 70.7 μm) ($P<0.001$)。頭頂側 ($r=-0.328$)、鼻側 ($r=-0.309$)、顎側 ($r=-0.339$) の神経繊維厚は眼軸長と負に関連した ($P<0.001$)。一方、側頭側の神経繊維厚は、眼軸長と正に関連した ($r=0.213$ 、 $P<0.001$)。

(5) 感覚器機能と認知機能検査得点との関連解析

二点識別覚の延長は、HDS-R 得点 ($r=-0.095$)、MMSE 得点 ($r=-0.125$)、MoCA-J 得点 ($r=-0.129$)

と有意な負の関連を示した ($P < 0.001$)。年齢は認知機能検査得点と強く関連したが (HDS-R 得点: $r = -0.331$ 、MMSE 得点: $r = -0.286$ 、MoCA-J 得点: $r = -0.381$)。年齢を共変量に加えた重回帰分析の結果では、二点識別覚と認知機能検査得点との関連は年齢とは独立であった。

年齢以外の認知機能低下の確立されたリスク因子は性別 (男性) と短い教育年数であり、ながはまコホートでも教育年数が短くなるほど、HDS-R 得点 (9 年以下: 26.3 点、12 年以下: 27.6 点、13 年以上: 27.8 点)、MMSE 得点 (9 年以下: 26.1 点、12 年以下: 27.3 点、13 年以上: 27.6 点)、MoCA-J 得点 (9 年以下: 22.4 点、12 年以下: 24.5 点、13 年以上: 25.1 点) が有意に低下した ($P < 0.001$)。年齢に加えて性別、教育歴を調整した重回帰分析においても、二点識別覚の延長はいずれの認知機能検査得点とも有意に関連した。

ダブルフラッシュテストの正答数は、HDS-R 得点 ($r = 0.190$)、MMSE 得点 ($r = 0.267$)、MoCA-J 得点 ($r = 0.315$) と有意な正の関連を示した ($P < 0.001$)。年齢を共変量に加えた重回帰分析の結果、正答数と HDS-R 得点との関連は有意性を失ったが、MMSE 得点および MoCA-J 得点との関連は年齢とは独立であった。年齢に加えて性別、教育歴を調整した重回帰分析においても、ダブルフラッシュテストの正答数は、MMSE 得点および MoCA-J 得点と有意に関連した。

側頭側の網膜神経繊維厚は、HDS-R 得点 ($r = 0.107$)、MMSE 得点 ($r = 0.104$)、MoCA-J 得点 ($r = 0.132$) と有意に正相関した ($P < 0.001$)。この関連は、年齢、性別、教育歴、眼軸長を調整した重回帰分析では消失した (HDS-R 得点: $P = 0.193$ 、MMSE 得点: $P = 0.055$ 、MoCA-J 得点: $P = 0.026$)。この結果は、第 2 期調査時の HDS-R 得点を用いた場合でも同様であった。頭頂側、鼻側、顎側の神経繊維厚と認知機能検査得点とに有意な単相関は認められなかった。

(6) 感覚器機能と灰白質体積、海馬体積との関連解析

二点識別覚と灰白質体積とに有意な単相関は認められなかった ($P = 0.044$) が、ダブルフラッシュテストの正答数は灰白質体積と正相関した ($r = 0.284$ 、 $P < 0.001$)。これらの関連は年齢、性別、教育歴とは独立であったが ($P = 0.012$)、共変量の調整によって関連性は弱まった。海馬体積との関連解析では、二点識別覚およびダブルフラッシュテスト正答数とも有意な単相関を認めなかった。

(7) 灰白質体積、海馬体積と認知機能検査得点との関連解析

年齢、性別、教育歴を調整した多変量解析において、灰白質体積は、HDS-R 得点 ($P = 0.010$)、MMSE 得点 ($P = 0.009$)、MoCA-J 得点 ($P < 0.001$) と有意な正相関を示した。同様の解析において、海馬体積も HDS-R 得点 ($P = 0.002$)、MMSE 得点 ($P < 0.001$)、MoCA-J 得点 ($P < 0.001$) と有意な正相関を示した。灰白質体積と海馬体積を同時に投入したモデルでは、海馬体積のみが認知機能検査得点と有意に関連した (HDS-R 得点: $P = 0.044$ 、MMSE 得点: $P = 0.008$ 、MoCA-J 得点: $P = 0.010$)。この関連は、頭蓋内体積を調整した解析においても同様であった (HDS-R 得点: $P = 0.048$ 、MMSE 得点: $P = 0.009$ 、MoCA-J 得点: $P = 0.011$)。

(8) 感覚器機能と認知機能検査得点との関連解析

二点識別覚と認知機能検査得点との関連解析において、年齢、性別、教育歴に加えて海馬体積を加えた多変量解析を実施した。二点識別覚の延長は、これらの共変量の調整後も MMSE 得点 ($P = 0.002$)、MoCA-J 得点 ($P = 0.003$) と有意に関連したが、HDS-R 得点との関連性は消失した ($P = 0.069$)。同様に、ダブルフラッシュテストの正答数も、MMSE 得点 ($P = 0.004$)、MoCA-J 得点 ($P = 0.006$) と有意に関連したが、HDS-R 得点との関連性に有意差は認められなかった ($P = 0.076$)。二点識別覚とダブルフラッシュテストの正答数を同じモデルに投入した解析では、後者のみが MMSE 得点 ($P = 0.003$)、MoCA-J 得点 ($P = 0.004$) と有意に関連した。

(9) 認知機能検査得点と関連する指標の探索

ながはまコホートで収集した臨床情報のうち、認知機能検査得点と関連する因子を探索的に解析した。探索的解析では、第 2 期調査で収集した臨床情報 (HDS-R 得点を含む) も活用した。一定の事前確率に基づいて解析した項目 (血圧、脈波伝播速度、頸動脈肥厚、終末糖化産物)、歯科関連因子 (残歯数、アタッチメントロス、地域歯周疾患指数) および事前確率に依らず解析した項目 (身体組成、血液マーカー、呼吸機能 (スパイロメトリー)、睡眠 (睡眠時間、睡眠分断等)、睡眠呼吸障害、抑うつ傾向等) のうち、皮膚蛍光法で非侵襲的に測定した終末糖化産物 (AGEs) の蓄積が、年齢、性別、教育歴とは独立して HDS-R 得点 ($P = 0.015$)、MMSE 得点 ($P = 0.035$)、MoCA-J 得点 ($P = 0.048$) と有意に関連した。AGEs と HDS-R 得点との関連は、第 2 期調査データを用いた解析でも再現された。具体的には、60 歳以上の 4,041 人を対象とした解析において、年齢、性別、BMI、教育年数、循環器疾患既往、喫煙習慣、飲酒習慣、高血圧、糖尿病、推定糸球体濾過量を調整した解析において、AGEs の第 4 四分位と第 3 四分位は、HDS-R 得点と有意に関連した (Q1: レファレンス、Q2: $P = 0.537$ 、Q3: $P = 0.016$ 、Q4: $P < 0.001$)。対象集団を同数になるように年齢 (68 歳) を基準として二分割した場合、両者の関連は 68 歳以上の集団においてのみ認められた (Q1: レファレンス、Q2: $P = 0.493$ 、Q3: $P = 0.014$ 、Q4: $P < 0.001$)。

(10) 感覚器機能と認知機能検査得点との関連解析

二点識別覚と認知機能検査得点との関連解析において、年齢、性別、教育歴、海馬体積を加え

て AGEs と BMI を調整した多変量解析を実施した。二点識別覚の延長は、これらの共変量の調整後も MMSE 得点 ($P=0.001$)、MoCA-J 得点 ($P=0.001$) と有意に関連した。なお、AGEs の測定は 2019 年度には実施しなかったため、ダブルフラッシュテストの正答数と認知機能検査得点との多変量解析において AGEs の調整は試みなかった。

(11) 認知機能検査得点に対する ROC 分析

認知症疑 (MMSE 得点 23 点以下、MoCA-J 得点 25 点以下) に対する ROC 分析では、ダブルフラッシュテストの正答数の曲線下面積はそれぞれ 0.654、0.625 であった。指摘カットオフ値は、それぞれ 10 点、8 点であったことから、暫定的に 9 点をカットオフ値に設定した場合、認知症疑例の頻度は、MMSE (9 点未満 15.3%、9 点以上 6.4%)、MoCA-J (9 点未満 75.4%、9 点以上 53.5%) いずれの場合も 9 点未満の群で有意に高頻度であった ($P<0.001$)。

認知症疑に対する二点識別覚の ROC 分析では、曲線下面積は MMSE 得点の場合で 0.575、MoCA-J 得点の場合で 0.541 と、ダブルフラッシュテストの正答数に比して不良であった。

(12) 結果のまとめと考察

本研究で評価した感覚器指標のうち、二点識別覚の延長とダブルフラッシュテストの正答数は、認知症の確立したリスク因子である年齢、性別、短い教育歴とは独立して認知機能検査得点 (なかでも MMSE 得点と MoCA-J 得点) と関連した。この関連は、頭部 MRI の VBM 解析によって算出した海馬体積とも独立であった。ながはまコホートで収集した様々な臨床情報のうち、皮膚蛍光法で測定した AGEs の蓄積が認知機能検査得点と有意な負の関連を示したが、二点識別覚とダブルフラッシュテストの検査結果は、AGEs とも独立して認知機能検査得点と関連した。認知症疑に対する ROC 解析から、ダブルフラッシュテストの正答数は一定の識別能力を持つことが示された。

ダブルフラッシュテスト単独で認知症疑い例を抽出することは困難といえよう。ただし、当該テストと認知機能検査との関連は他のリスク因子とは独立であったことから、ダブルフラッシュテストと既知のリスク因子との組み合わせることで、リスク因子単独でのスクリーニングよりも確度が高まることになる。本研究では、PC を使用してダブルフラッシュテストを実施したが、スマートフォンなどのポータブルデバイスでも実施できる試験であるため、臨床のみならず地域保健など様々なシーンでの活用が期待される。

感覚機能の低下がどのようなメカニズムで認知機能低下と関連するかは未解明である。感覚機能は大脳皮質や海馬と関連しなかったことから、体積だけでは評価出来ない中枢の機能低下が介在している可能性が考えられる。嗅覚の低下が認知機能の低下と関連することが知られている。しかし、嗅覚は客観的な測定が困難であり、また測定に時間を有する点が課題である。この点、感覚器の検査は特別な装置を必要とせず簡便に実施可能な点で優位性がある。本研究で検討できなかった感覚器検査の再現性については、今後、検討すべき課題である。

AGEs は、生体でタンパク質が糖化されることで、タンパク質同士が異常架橋を形成した物質の総称である。高血糖状態が続くと生体内で AGEs の産生が促進されるが、生体内の AGEs の起源は、主として加熱調理した食品に由来することが知られている。AGEs はライフスパンの長い組織に蓄積しやすく、コラーゲンの異常架橋を引き起こすことで、骨粗鬆症のリスクを増加させることが知られている。我々の先行研究では、AGEs の蓄積はサルコペニア (筋肉の過度の萎縮) と関連することが明らかになっている。これらの知見は、AGEs が神経細胞の蓄積することによって認知機能低下のリスク因子になることを指示する成績といえる。

(13) 今後の展望

本研究では、感覚器の機能低下が認知機能低下と独立して関連することを明らかにした。地域住民を対象とした研究であるため、認知機能が低下した対象者が少ないことが研究の限界として挙げられる。今後、認知症患者を対象とした研究によって、さらにエビデンスが蓄積されることで、認知症リスク因子としての感覚機能低下の意義が確立されることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tabara Yasuharu, Yamanaka Mikihiro, Setoh Kazuya, Segawa Hiroaki, Kawaguchi Takahisa, Kosugi Shinji, Nakayama Takeo, Matsuda Fumihiko, the Nagahama Study Group	4. 巻 74
2. 論文標題 Advanced Glycation End Product Accumulation is Associated with Lower Cognitive Performance in an Older General Population: The Nagahama Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 741-746
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3233/JAD-190878	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 Sargurupremraj M, Suzuki H, [73 authors], Tabara Y, [39 authors], Debette S.	4. 巻 11
2. 論文標題 Cerebral small vessel disease genomics and its implications across the lifespan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 6285
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-020-19111-2	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 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田原康玄・池添冬芽・山中幹宏・瀬藤和也・瀬川裕明・中山健夫・市橋則明・坪山直生・松田文彦
2. 発表標題 終末糖化産物の蓄積は骨格筋量・筋力の低下および骨密度低下と関連する～ながはまスタディ
3. 学会等名 第61回日本老年医学会学術集会
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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------