

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07916

研究課題名(和文) 全身性慢性炎症とNVU障害を基盤としたアルツハイマー病の病態解明

研究課題名(英文) Clarifying pathophysiology of Alzheimer's disease based on systemic chronic inflammation and neurovascular unit dysfunction

研究代表者

木村 成志 (Kimura, Noriyuki)

大分大学・医学部・准教授

研究者番号：30433048

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)：MRI, アミロイドPET, FDG-PETなどの先端脳画像検査および血液・脳脊髄液バイオマーカー測定を施行した。結果から脳脊髄液中の炎症マーカーであるadiponectinが脳糖代謝量と相関する、軽度認知障害では、血漿・脳脊髄液中のneurovascular unit(NVU)障害マーカー(MMPs, TIMPs)が変化しており、脳内アミロイド蓄積量や大脳白質病変の重症度と相関する、KCNJ8, vWF, PTPRB, GJA5などの新規NVU障害マーカーが脳アミロイド蓄積量と相関することを明らかにした。これにより発症前段階における炎症およびNVU破綻は、ADの病態と関与することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、発症前段階における全身性慢性炎症とアルツハイマー病(AD)の病態との関連をアミロイドPET, FDG-PET, MRI等の先端画像データを用いて検討する点で独創的である。研究結果から血液あるいは脳脊髄液中の炎症およびneurovascular unit(NVU)障害マーカーは、脳内アミロイド蓄積、あるいは脳糖代謝と関連することが明らかとなった。従って、発症前からの慢性炎症およびNVU障害はAD病態の進行に関与する可能性があり、慢性炎症およびNVU障害を標的とした信頼性、再現性の高いAD診断マーカーや新規治療法の開発に繋がる。

研究成果の概要(英文)：We performed 11C-Pittsburgh compound-B (PiB)-PET, 18F-fluorodeoxyglucose-PET, and measurement of biomarkers in serum or cerebrospinal fluid (CSF). CSF adiponectin levels, which regulate inflammation, were associated with cortical glucose metabolism. CSF levels of matrix metalloproteinases (MMP)-2 and MMP-7 are associated with brain amyloid deposition and severity of white matter lesions, respectively. New biomarkers of neurovascular unit, such as protein tyrosine phosphatase receptor type B(PTPRB), gap junction protein alpha-5(GJA5), adenosine triphosphate-sensitive inward rectifier potassium channel-8(KCNJ8), and von Willebrand factor(vWF) were associated with cortical amyloid deposition. PTPRB and GJA5 levels inversely correlated with mean PiB uptake, whereas KCNJ8 and vWF levels positively correlated with mean PiB uptake. These results suggest that inflammation and blood brain barrier dysfunction might be associated with the pathophysiology of Alzheimer's disease.

研究分野：認知症

キーワード：Neurovascular unit 全身性慢性炎症 脳内アミロイド蓄積 脳糖代謝量 大脳白質病変 PET MRI
アルツハイマー病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高血圧、糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病は、脳血管疾患だけでなくアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) の危険因子でもある。近年、この生活習慣病の基盤として全身性慢性炎症や neurovascular unit (NVU) の障害が注目されている。全身性慢性炎症は、加齢や AD の病態と関連することが報告されており (Pugazhenth S. Biochim Biophys Acta. 2017) , また、NVU 障害は、虚血性大脳白質病変の形成やアミロイド 蛋白(A)の脳内蓄積にも影響することが報告されている (Michelle A Erickson; Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2013) 。しかし、全身性慢性炎症や NVU 障害が、健常者 (preclinical AD) あるいは、軽度認知障害 (Mild cognitive impairment: MCI) の段階から脳内アミロイド 蓄積、脳機能、大脳皮質体積に關与しているかは不明である。これまで我々は、MCI を対象として頭部 MRI , ¹¹C-Pittsburgh Compound B (PiB)- and 18F-fluorodeoxyglucose (FDG)-PET 等の先端画像検査および炎症性サイトカインおよび NVU 破綻に關連するバイオマーカーの Multi Plex assay system による網羅的な測定を行ってきた。これにより アミロイド陽性を示す MCI において脳脊髄液中の Leukemia inhibitory factor (LIF) , SCGF- , 血液中の SCGF- , IL-18 , Adiponectin が増加している (木村. Dementia Japan, 2017) , 脳内アミロイド蓄積量は Macrophage inflammatory protein-1 (MIP-1) と相関する (Abe Y. Geriatr Gerontol Int. 2017) , 大脳白質病変を伴った症例では、血漿中の matrix metalloproteinases (MMPs) が高値であり、tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) が低値であることを明らかにした。この研究成果から炎症性サイトカインや NVU 障害が、病態の早期段階から脳内アミロイド蓄積や白質病変の形成に關与することが推測された。そこで私は、生活習慣病による全身性慢性炎症は、NVU の障害を介して脳内の炎症を惹起し、アミロイド蛋白蓄積や大脳白質病変の形成に關与するという仮説を立てた。本研究では、症例の蓄積とともに血液・脳脊髄液中の新たな炎症性サイトカインと NVU の障害マーカーの測定を行い、3.0T-MRI による大脳皮質体積と大脳白質病変、PiB-PET による脳内アミロイド蓄積量、FDG-PET による脳糖代謝量との関連を検討する。

2. 研究の目的

本研究の目的は、3.0T-MRI、アミロイド PET、FDG-PET などの先端脳画像検査および血液バイオマーカー解析を実施し、全身性慢性炎症と NVU 破綻が AD の病態である脳内アミロイド蓄積、脳糖代謝低下、大脳皮質萎縮、大脳白質変性とそのように關連するのかを明らかにすることである。

3. 研究の方法

研究対象者の登録：Petersen による Amnesic mild cognitive impairment の診断基準を満たし、MMSE24~30点、Clinical Dementia Rating 0、65 以上 90 歳未満の者を対象とする。脳脊髄液検査は、同意が得られた者のみで施行し、生命倫理・安全対策に關する留意する。心理検査、血液・髄液バイオマーカー測定、3.0TMRI、アミロイド PET、FDG-PET を施行し、統計解析する。

- (1) 神経心理検査：Mini-Mental State Examination (MMSE)、Clinical Dementia Rating、日本語版ウェクスラー記憶検査法 (WMS-R)、ADAS-Jcog (Japanese version of ADAS-cog)、MoCA-J (Japanese version of MoCA) を評価する。
- (2) 血液検査・脳脊髄液検査：血液と脳脊髄液は空腹時に採取する。保存血清および血漿は -80 で保存する。脳脊髄液は、4,000Xg で 10 分間遠心して上清を回収し、-80 で保存する。
- (3) 3.0T-MRI：大脳白質病変を評価するために T2 強調画像を施行する。T2 強調画像は、Turbo spine echo 法にて撮影する。撮影条件は、TR/TE 5,000/84 ms、matrix 512X430、FOV 22X22 cm、スライス厚/スライス間隔 5/1 mm、積算回数 2 とする。Fazekas 分類を用いて半定量的に深部白質と皮質下白質の大脳白質変性を評価する。
- (4) PiB-PET：¹¹CPiB (555 ± 185MBq) を静脈内投与する。投与開始 40 分後から PET 撮影を開始し、20 分間連続撮影を行う。投与量、体重データをもとに SUV 画像を作成する。ROI を設定した前頭葉、側頭頭頂葉外側部、楔前部の平均値を小脳皮質の測定値を基準とした対小脳比 (mean cortical standardized uptake value ratio <SUVR>) を算出し、PiB 集積量とする。SUVR のカットオフ値を 1.4 とする。
- (5) FDG-PET：¹⁸F-FDG (体重 X3MBq) を静脈内投与後、20 分間撮影を行う。PiB-PET と同様の手法を用いて SUVR を算出し、FDG 集積量とする。
- (6) 血液・脳脊髄液中のバイオマーカー測定：NVU の破綻に關連する分子として Blood-brain barrier (BBB) marker (MMP, TIMP)、各種炎症性サイトカインを multiplex immunoassay system および Enzyme-Linked Immunosorbent Assay を用いて測定する脳糖代謝量を算出する。
- (7) 統計解析：血液中の炎症性サイトカインおよび NVU 障害マーカーと大脳白質病変 (重症度)、脳内アミロイド蓄積量、脳糖代謝量との関連を重回帰分析で検討する。

4. 研究成果

- (1) 脳脊髄液中の adiponectin は脳糖代謝量と相関する(Ataka T, Kimura N, Mizukami T, Uchida H, Matsubara E. Association of Cerebrospinal Fluid Adiponectin Levels With Cerebral Glucose Metabolism In Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study. *Curr Alzheimer Res.* 2020;17(12):1126-1132.). 糖尿病, 肥満, 炎症に關与するアディポネクチンと脳内アミロイド蓄積, 脳糖代謝の關連を檢討した. Multiplex immunoassay system を用いて脳脊髄液中の adiponectin を測定し, 多重回帰分析により adiponectin レベルと脳内アミロイド蓄積量, 脳糖代謝の關連を解析した. Adiponectin と認知機能および脳内アミロイド蓄積量に有意な關連を認めなかった. Adiponectin は, 皮質全体 ($r = 0.45$; 95% confidence interval (CI), 0.13 to 0.76, $p < 0.01$), 側頭頭頂葉 ($r = 0.70$; 95% CI, 0.41 to 0.99, $p < 0.01$), 後部帯状回 ($r = 0.33$; 95% CI, 0.03 to 0.64, $p = 0.03$) の糖代謝と年齢, 性別, 教育歴, 血管危険因子, ApoE4, PiB 蓄積量を調整した後も有意な關連を認めた. 糖尿病, 肥満, 炎症に關与する adiponectin は, MCI due to AD において脳糖代謝と關連する.
- (2) 血漿・脳脊髄液中の NVU 障害マーカー(MMPs, TIMPs)は, 脳内アミロイド蓄積量や大脳白質病変の重症度と相関する(Sasaki Y, Kimura N, Aso Y, Yabuuchi K, Aikawa M, Matsubara E. Relationship between Cerebrospinal Fluid Matrix Metalloproteinases Levels and Brain Amyloid Deposition in Mild Cognitive Impairment. *Biomolecules.* 2021 Oct 11;11(10):1496.). MMP は主に細胞外マトリックスの分解に關与する酵素であり, ヒトでは 20 種類以上が確認されている. 正常な状態では, MMP の発現および活性は, TIMP によって厳密に調節されている. しかし, 活性と阻害の不均衡が MMP 活性の調節不全をもたらし, 組織破壊, 機能変化, 炎症を引き起こすことで心血管疾患, 関節炎, 神経変性疾患, 癌などの多様な疾患に關与することが報告されている. 特に, 神経変性疾患では, BBB の破壊, ミエリンやアミロイドの分解に關与することから多発性硬化症, アルツハイマー病, パーキンソン病などの關連が報告されている. 我々はこれまでにアミロイド陽性の MCI を対象として大脳白質病変の有無による血漿中の MMP と TIMP を比較し, 大脳白質病変を合併した MCI では, 血漿中の MMP2, 9 が増加し, MMP の阻害因子である TIMP1,2 が低下していることを明らかにした(Kimura N, Aikawa M, Etou K, Aso Y, Matsubara E. Association between Matrix Metalloproteinases, Their Tissue Inhibitor and White Matter Lesions in Mild Cognitive Impairment. *Curr Alzheimer Res.* 2020;17(6):547-555.). この結果を基に脳脊髄液中の MMP および TIMP と大脳白質病変, 脳内アミロイド蓄積, 脳糖代謝量, との關連を檢討した. Multiplex immunoassay system を用いて脳脊髄液中の MMP と TIMP を測定し, 多重回帰分析により MMP と TIMP レベルと脳内アミロイド蓄積量, 脳糖代謝, 大脳白質病變の重症度との關連を檢討した. MMP-2 は皮質全体 ($r = -0.414$; 95% confidence interval (CI), -0.796 to -0.032 , $p = 0.035$), 特に側頭頭頂葉 ($r = -0.476$; 95% CI, -0.856 to -0.096 , $p = 0.016$) および後部帯状回 ($r = -0.399$; 95% CI, -0.782 to -0.017 , $p = 0.041$) の PiB 集積量と年齢, 性別, 教育歴, 血管危険因子, ApoE4 を調整した後も負の關連を示した. MMP-7 は Fazekas scale score と年齢, 性別, 教育歴, 血管危険因子, ApoE4, PiB 蓄積量を調整した後も正の關連を示した ($r = 0.419$; 95% CI, 0.036 to 0.802, $p = 0.033$). 脳脊髄液中の of MMP-2 は脳内アミロイド蓄積量, MMP-7 は大脳白質病變の重症度と關連する. MMPs は軽度認知障害の段階でアミロイド の分解や血液脳関門の障害に關与している可能性が考えられた.
- (3) 脳内アミロイド沈着と關連する新規 neurovascular unit バイオマーカーの発見(Aso Y, Kimura N, Matsubara E. Novel Serum Biomarkers of Neurovascular Unit Associated with Cortical Amyloid Deposition. *J Alzheimers Dis.* 2021;84(2):905-914.). これまでに動物実験で明らかにした新規 NVU 障害マーカーである protein tyrosine phosphatase receptor type B (PTPRB), gap junction protein alpha-5 (GJA5), adenosine triphosphate-sensitive inward rectifier potassium channel-8 (KCNJ8), and von Willebrand factor (vWF) と大脳白質病變, 脳内アミロイド蓄積との關連を檢討した. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay のより血清中の PTPRB, GJA5, KCNJ8, vWF を測定した. PiB-PET のカットオフ値を mean SUVR 1.4 として PiB 陽性群と PiB 陰性群に分類した. 2 群間で血清 PTPRB, GJA5, KCNJ8, vWF 濃度を比較した. さらに, 多重回帰分析により血清 PTPRB, GJA5, KCNJ8, vWF レベルと脳内アミロイド蓄積量の關連を檢討した. PiB 陽性群では陰性群と比較して PTPRB ($P < 0.001$) と GJA5 ($P < 0.001$) が有意に低く, KCNJ8 ($P < 0.001$) と vWF ($P < 0.001$) レベルが有意に高かった. PTPRB ($r = -0.331$, 95% confidence interval [CI] = -0.58 to -0.081) と GJA5 ($r = -0.725$, 95% CI = -0.912 to -0.538) は PiB 蓄積量と年齢, 性別, 教育歴, ApoE4 を調整した後も有意な負の關連を示し, KCNJ8 ($r = 0.379$, 95% CI = 0.129 to 0.629) と vWF ($r = 0.365$, 95% CI = 0.112 to 0.617) は PiB 蓄積量と年齢, 性別, 教育歴, ApoE4 を調整した後も有意な正の關連を示した. 血清 PTPRB, GJA5, KCNJ8, vWF 濃度は脳内アミロイド蓄積量と相関する. これらの新規 NVU バイオマーカーはアルツハイマー病の発症リスクを有する症例のスクリーニング検査として有用である.

今回の研究では, NVU の破綻, 神経炎症が AD の病態に關与するという仮説を基にアミロイド PET を含めた先端画像検査, 血液・脳脊髄液バイオマーカーの解析を行い, 血液・脳脊髄液中の NVU

障害マーカーおよび炎症性サイトカインが脳内アミロイド蓄積量や無症候性白質病変と関連することを明らかにした。さらに、脳内アミロイド蓄積を予測する新たな NVU 障害マーカーを発見した。本研究には、豊富な症例リソースとインフラストラクチャーが不可欠であったが、単一施設でアミロイド PET, FDG-PET, MRI などの先端画像検査と脳脊髄液中の A β やリン酸化タウ蛋白の測定を行うことを可能することで正確かつ信頼性の高い研究を実現した。さらに、新たに発見した KCJN8, vWF, PTPBR, GJA5 を含めた NVU 障害マーカー、炎症性サイトカインと脳内アミロイド蓄積、脳機能、脳形態、大脳白質病変の関連を明らかにした点において学術的に革新的かつ独創的である。本研究は、AD の病態進行機構における NVU 障害の重要性を確立し、AD の発症予測マーカーや NVU protection による脳保護療法という新たな治療法の開発に繋がる発展性のあるプロジェクトであった確信する。

さらに、効果的に研究対象者と検体を蓄積するため大分県臼杵市において生活習慣因子と認知機能、脳内アミロイド蓄積、脳糖代謝、脳体積の関連を明らかにするためウェアラブル生体センサを用いた前向きコホート研究を継続してきた。この研究結果から睡眠時間と認知機能には逆 U 字の関連があり、短時間および長時間睡眠とも認知症発症のリスクとなる、睡眠時間は脳内アミロイド蓄積や脳機能低下と関連することを明らかにした (Kimura N, Aso Y, Yabuuchi K, et al. Association of Modifiable Lifestyle Factors With Cortical Amyloid Burden and Cerebral Glucose Metabolism in Older Adults With Mild Cognitive Impairment. JAMA Netw Open. 2020;3:e205719.) 過去の研究から長時間睡眠は認知症の原因となる睡眠時無呼吸症候群や全身疾患 (脳卒中、虚血性心疾患、肺疾患) の患者で頻度が高く、血液炎症マーカー (C-reactive protein) の増加と関連することが明らかにされている (Patel SR, et al. Sleep. 2009, Grandner MA, et al. Sleep. 2013.)。さらに、睡眠時無呼吸症候群、脳卒中や虚血性心疾患などの全身疾患の基盤として慢性炎症がある (Shamsuzzaman A S M, et al. JAMA. 2003)。従って、睡眠障害が全身性慢性炎症を介して NVU の障害および大脳白質変性を惹起し、脳機能低下に関与するという仮説を立て研究を開始している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kimura N, Aso Y, Yabuuchi K, Matsubara E.	4. 巻 14;15(12)
2. 論文標題 Association between objectively measured walking steps and sleep in community-dwelling older adults: A prospective cohort study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0243910.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0243910.	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 Ataka T, Kimura N, Mizukami T, Uchida H, Matsubara E.	4. 巻 17(12)
2. 論文標題 Association of Cerebrospinal Fluid Adiponectin Levels With Cerebral Glucose Metabolism In Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Curr Alzheimer Res.	6. 最初と最後の頁 1126-1132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1567205017666201109150358.	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 Ataka T, Kimura N, Matsubara E.	4. 巻 15;60(6)
2. 論文標題 Temporal Changes in Brain Perfusion in Neuronal Intranuclear Inclusion Disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 941-944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.5743-20.	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 Kimura N, Aikawa M, Etou K, Aso Y, Matsubara E.	4. 巻 17(6)
2. 論文標題 Association between Matrix Metalloproteinases, Their Tissue Inhibitor and White Matter Lesions in Mild Cognitive Impairment.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Curr Alzheimer Res.	6. 最初と最後の頁 547-555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1567205017666200810171322.	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 Kimura N, Aso Y, Yabuuchi K, Ishibashi M, Hori D, Sasaki Y, Nakamichi A, Uesugi S, Jikumaru M, Sumi K, Eguchi A, Obara H, Kakuma T, Matsubara E.	4. 巻 3(6):e205719.
2. 論文標題 Association of Modifiable Lifestyle Factors With Cortical Amyloid Burden and Cerebral Glucose Metabolism in Older Adults With Mild Cognitive Impairment.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JAMA Netw Open.	6. 最初と最後の頁 e205719
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamanetworkopen.2020.5719.	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 Ataka T, Kimura N, Matsubara E.	4. 巻 43:102191.
2. 論文標題 A case of myelin oligodendrocyte glycoprotein-antibody-associated disease presenting with tumefactive demyelinating lesion.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mult Scler Relat Disord.	6. 最初と最後の頁 102191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.msard.2020.102191.	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 木村成志	4. 巻 25(5)
2. 論文標題 運動と認知症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 最新精神医学	6. 最初と最後の頁 383-391
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 Abe K, Shang J, Shi X, Yamashita T, Hishikawa N, Takemoto M, Morihara R, Nakano Y, Ohta Y, Deguchi K, Ikeda M, Ikeda Y, Okamoto K, Shoji M, Takatama M, Kojo M, Kuroda T, Ono K, Kimura N, Matsubara E, Osakada Y, Wakutani Y, Takao Y, Higashi Y, Asada K, Senga T, Lee LJ, Tanaka K.	4. 巻 73
2. 論文標題 A New Serum Biomarker Set to Detect Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease by Peptidome Technology.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Alzheimers Dis.	6. 最初と最後の頁 217-227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-191016.	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 Abdullah M, Kimura N, Akatsu H, Hashizume Y, Ferdous T, Tachita T, Iida S, Zou K, Matsubara E, Michikawa M.	4. 巻 72
2. 論文標題 Flotillin is a Novel Diagnostic Blood Marker of Alzheimer's Disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Alzheimers Dis.	6. 最初と最後の頁 1165-1176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-190908.	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 Kaneko H, Kimura N, Nojima S, Abe K, Aso Y, Matsubara E.	4. 巻 19
2. 論文標題 Diagnosis of mild cognitive impairment using multiple neuroimaging modalities in addition to the Mini-Mental State Examination.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Geriatr Gerontol Int.	6. 最初と最後の頁 1193-1197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.13789.	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9件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 木村成志
2. 発表標題 脳内アミロイド蓄積および脳機能低下予防における睡眠の重要性
3. 学会等名 第2回日本脳サプリメント学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木村 成志, 麻生 康弘, 藪内 健一, 松原 悦朗
2. 発表標題 高齢者における認知機能障害と生活習慣因子
3. 学会等名 第39回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木村成志 麻生康弘 藪内健一 石橋正人 堀 大滋 軸丸美香 松原悦朗
2. 発表標題 地域在住高齢者の認知機能と関連する生活習慣因子の探索的研究
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 内田大達、木村成志、麻生泰弘、石橋正人、軸丸美香、松原悦朗
2. 発表標題 Cingulate island sign(CIS)指標における年齢層別cut-off valueの検討
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木村 成志, 麻生 康弘, 藪内 健一, 石橋 正人, 堀 大滋, 軸丸 美香, 松原 悦朗
2. 発表標題 地域在住高齢者における生活習慣の年齢および性別による影響
3. 学会等名 第38回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Flotillin is a novel diagnostic blood marker of Alzheimer's disease
2. 発表標題 道川 誠, 木村 成志, 赤津 裕康, 橋詰 良夫, タスリマ フェルドス, 鄒 鶴, 松原 悦朗, アブドラ モハンマド
3. 学会等名 第38回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 和田 敦子, 木村 成志, 麻生 康弘, 藪内 健一, 石橋 正人, 堀 大滋, 軸丸 美香, 松原 悦朗
2. 発表標題 軽度認知障害におけるMoCA-JとPET画像の関連
3. 学会等名 第38回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村成志 麻生康弘 藪内健一 堀 大滋 石橋正人 軸丸美香 松原悦朗
2. 発表標題 アディボネクチンとAD病態の関連
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀 大滋 木村成志 松原悦朗
2. 発表標題 神経核内封入体病(NIID)の2症例
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 木村 成志	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 145-156
3. 書名 Brain Nursing	

〔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	麻生 泰弘 (Aso Yasuhiro) (80555194)	大分大学・医学部・助教 (17501)	

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