
総 説

血管性認知症に関する疫学研究 ～京都発の調査研究からの情報発信～

栗山 長門*^{1,2}, 渡邊 能行^{1,2,3}

¹京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学

²京都府立医科大学附属脳・血管系老化研究センター社会医学・人文科学部門

³京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療福祉行政システム学

An Epidemiological Study on Vascular Dementia: Data from Studies in Kyoto

Nagato Kuriyama^{1,2} and Yoshiyuki Watanabe^{1,2,3}

¹*Department of Epidemiology for Community Health and Medicine,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

²*Division of Public Health Sciences, Research Institute for Neurological Diseases and Geriatrics,
Kyoto Prefectural University of Medicine*

³*Department of Public Administrative Science for Community Health, Medicine and Welfare,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

近年、わが国の超高齢社会においては、認知症高齢者の増加が、健康寿命の延伸の阻害要因となり社会問題化している。認知症は、病型分類を問わず、脳動脈硬化がベースになっていることが知られている。アルツハイマー病においては、 β アミロイドやタウが分子標的として知られ研究開発が進められている一方で、血管性認知症には特異的な分子標的が知られておらず、根本的な治療を見据えた研究開発が遅れている。

今回、大脳白質病変を基盤とする血管認知症に注目し、今までの既報告をレビューするとともに、我々が取り組んできた認知症研究健診の成果を元に、新しい保護候補因子と増悪候補因子（保護因子：血管作動性生理ペプチドMidregional proadrenomedullin（中央領域プロアドレノメデュリン）MR-proADM, α -Klotho, γ -トコフェノール, 増悪因子：齧蝕原性細菌性Cnmコラーゲン結合蛋白, TGF- β , CD62P)を紹介する。特に、現在、健診現場への応用を模索している2つの候補マーカーに関するトピックス（中央領域プロアドレノメデュリン：MR-proADM, およびCnm遺伝子を有する*Streptococcus mutans*）を概説し、今後の血管性認知症への先制医療の可能性など、将来の展望も含めて、近年の話題提供を行う。血管性認知症に関する早期発見・早期介入のシステム構築が、公衆衛生分野・社会医学分野はもとより、日常の健診現場で期待されている現状も併せて紹介する。

平成30年6月26日受付 平成30年7月10日受理

*連絡先 栗山長門 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
nkuriyam@koto.kpu-m.ac.jp

キーワード：血管性認知症，疫学研究，大脳白質病変，中央領域プロアドレノメデュリン，齧蝕原性細菌性Cnmコラーゲン結合蛋白。

Abstract

Dementia has become a social problem in the Japanese “super-aging society”, in which the prolongation of the healthy life expectancy is impeded by the increasing number of elderly with dementia. Dementia is associated with cerebral arteriosclerosis irrespective of the disease type and classification. Molecular targets for Alzheimer’s-type dementia, such as β -amyloid and Tau proteins, have been identified and studied extensively. On the other hand, there are no known molecular targets for vascular dementia; thus, research and development efforts to treat vascular dementia have been limited.

In the present study, we review literature on vascular dementia in patients with a history of cerebral white matter lesions and describe our findings on potential biomarkers in patients with dementia. Specifically, we report novel protective factors (vasoreactive physiological peptides such as midregional proadrenomedullin (MR-proADM), α -Klotho, and γ -tocopherol), and risk factors associated with the exacerbation of dementia (collagen-binding Cnm protein expressed on Cnm-positive *Streptococcus mutans*, TGF- β , and CD62-expressing activated platelets). In particular, MR-proADM and the collagen-binding protein Cnm are potential biomarkers for the prediction and diagnosis of vascular dementia and could be used for the purpose of dementia screening. Thus, these factors may provide novel insight in the field of preventive medicine. Improvements in the early detection of and intervention for vascular dementia will have a significant impact on screening in the clinical setting, in addition to the fields of public health and social medicine.

Key Words: Vascular dementia, Epidemiological study, Cerebral white matter lesions, Midregional proadrenomedullin (MR-proADM), Collagen-binding Cnm protein on *Streptococcus mutans*.

1. はじめに ～わが国における認知症の公衆衛生 学的な現状と疫学研究上の課題～

世界に先駆けて超高齢社会となったわが国では、従来の治療を主体とした医療に代わって、疾患を予防する健康政策への変換が求められている。日本人の平均寿命は、男女ともに世界の上位を占め、日本の健康政策は概ね良好な成果をあげてきた。しかし、高齢化に起因する医療費の増大により、従来の治療を主体とした医療は制度的・経済的な行き詰まりが表面化している。特に、近年、わが国の超高齢社会においては、認知症高齢者の増加が、健康寿命の延伸の阻害要因となり、大きな社会問題化している。

厚生省から報告された試算では、認知症患者数は、2012年に少なく見積もっても約460万人で、65歳以上の高齢者の約7人に1人と推定されている。正常と認知症との中間の状態である軽

度認知障害 (MCI: mild cognitive impairment)¹⁾と推計される400万人とあわせると、実に高齢者の約4人に1人が認知症もしくはその予備群とされている。この数値は、高齢化に伴い、さらに増加すると予測されており、2025年には、約700万人に達すると予想されており、実に高齢者の5人に1人となると試算されている²⁾。

認知症の原因となる主な疾患には、細胞レベルでの変性に基づく変性性認知症であるアルツハイマー型認知症 (Alzheimer’s type dementia (AD)) と、脳血管病変による血管性認知症 (Vascular dementia (VaD)) の2つに大別されるが、両者の混合型認知症 (mixed dementia) も存在する (図1)。両疾患は、その危険因子も共通するところが多く、高血圧や糖尿病などに伴う脳血管老化が深く関与しており、脳と血管の老化という観点から総合的に対応する必要が出てきている³⁾。Petersenらによって提唱された軽度認知機能 mild cognitive impairment (MCI)

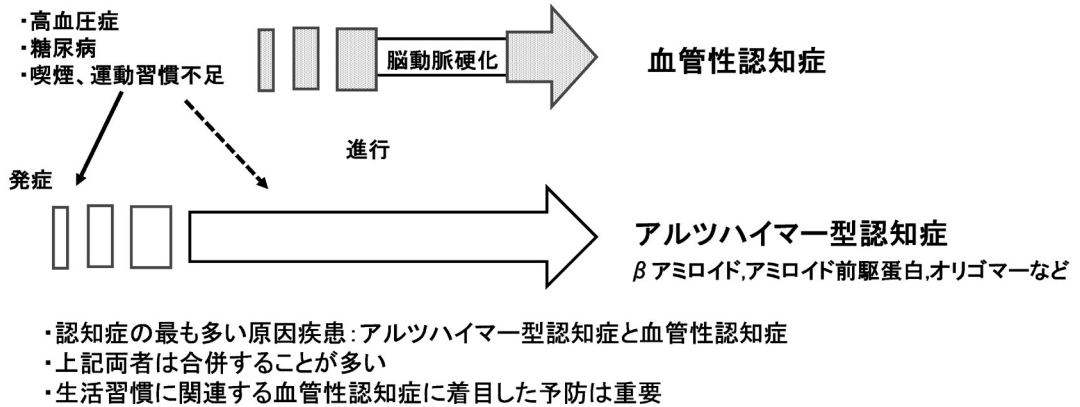


図1 老年期認知症の2大疾患：アルツハイマー型認知症と血管性認知症

という概念¹⁾に関しては、重篤な認知症の前駆状態であるMCIの段階で、どのような早期発見・早期予防をすべきか、先制医療の面から様々な研究がなされている。

一方、近年、初老期の認知機能低下者には、AD、VaDに加えて、大脳白質病変や脳内無症候性微小出血を伴うMCI群があることが報告⁴⁾されており、併せて早期発見・早期予防に寄与できるように、基礎および臨床研究が進められている。現在、認知症について、抗コリンエステラーゼ阻害薬（Donepezil）や、NMDA受容体拮抗（Memantine）といった臨床症状の進行制御薬は出てきているものの、根本的な治療が未だ確立していない現在、代替的に、リスク因子の早期発見および予防・早期介入の重要性が注目されている。認知症対策は、わが国における高齢社会の進展と相俟って国民的課題となっており、特に、中等度以上に進展した認知症では、周辺症状によって家族や介護者に負担をかけ、社会的負荷が大きくなるので、一次予防である「発症の予防」が認知症対策として最も望まれている。

2. 脳血管動脈硬化と血管性認知症の関係

近年、認知症は、上記病型分類を問わず、脳動脈硬化がベースになっていることが知られている。脳は、全身の20%近い血液を必要とする臓器であり、循環障害が認知症に直結すること

は広く認識されている。認知症を含め、さまざまな神経変性疾患の孤発例には、高率に脳血管障害が合併することが明らかとなり、80歳を超える認知症患者では、約8割の患者に多発性脳血管障害を合併していたとの報告⁵⁾もなされている。また、近年、PiB-PETによる脳内のアミロイド沈着と末梢血管抵抗が相関するという研究成果⁶⁾や、PiB陽性例における大脳白質病変が認知症への進展の有無を規定するとする報告⁷⁾は、認知症発症における血管障害の関与がきわめて大きいことを示している。言い換えれば、認知症は、脳神経系の機能異常であるとする単純な因果ではなく、動脈硬化を含めた複雑な因果関係にもとづく疾患として捉える考え方が必要となってきている。

血管は、全身に分布して、ヒトの全身機能の維持に必須の役割を果たしている。認知症は、血液脳関門の破綻・機能低下により、認知機能やMRI画像変化と連動して、髄液のみならず、末梢血の血中マーカー測定が有用である可能性が報告⁸⁾⁹⁾されている。この観点から、血管性認知症については、新しいsurrogateマーカーを用いた早期発見および早期予防介入の可能性が注目されている。近年、患者剖検脳や動物実験から、多様な新しいメカニズムが提唱されているものの、高齢者認知症の早期診断は必ずしも容易ではなく、それが疫学・臨床研究の成績にみられるばらつきの原因ともなっている。特に、

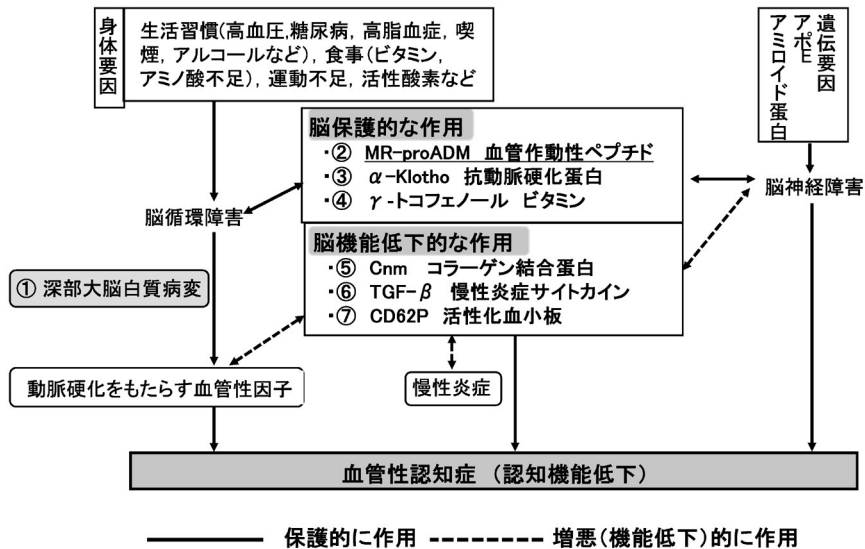


図2 認知機能低下に関する予知・診断マーカーの作用機序仮説

大脳白質病変を伴う認知機能低下は、皮質下血管性認知症 (SVD; subcortical vascular dementia) の典型であるが、その病因・病態の報告¹⁰⁾は多様である (図2)。血管性認知症に関する、より鋭敏でより特異度が高く、症状に即した的確な診断マーカーの確立が、日常の臨床の現場で期待されている。

3. 血管性認知症マーカー探索と医学的な課題

血管性認知症は、認知症全体の約30%を占めアルツハイマー病に次ぐ第2の認知症であり¹¹⁾¹²⁾、その予防が、健康寿命延伸の根幹をなすといっても過言ではない。血管性認知症は認知症全体の約30%を占める上、65歳未満に限ると、全体の約40%とアルツハイマー病を凌ぐ筆頭原因であるとされる¹³⁾。

今回取り上げる血管性認知症は、動脈硬化や循環障害などによる慢性的な脳血管障害による認知機能低下であり、記憶障害はあっても病識や判断力はある程度保たれるといった、均一でない高次機能障害が特徴的であるとされる¹⁴⁾¹⁵⁾。現代社会において、降圧薬や血糖降下剤による生活習慣病の管理が行き届きつつあるにもか

わらず血管性認知症の割合は再増加に転じており¹⁶⁾¹⁷⁾、早急な公衆衛生的対策や革新的治療法の開発が望まれている¹⁸⁾。

一方、血管性認知症の大半を占めている脳小血管病では、その画像的な特徴である虚血性大脳白質病変は高血圧などの生活習慣病によって説明されうると考えられてきたが、虚血性大脳白質病変に対する生活習慣病の寄与率は約2%以下と非常に低いという興味ある結果が発表され¹⁹⁾、血管性認知症の診断・治療法の開発にはパラダイムシフトが必要と考えられている²⁰⁾。このように、血管性認知症に関しては、現時点で発症してからの根本的治療法がないだけに、発症前に診断し介入する先制医療が必要である。そのためには、コホート研究を主体とした疫学調査によって地域住民における認知症の実態を把握し、危険因子・防御因子を明らかにする必要がある。しかし、認知症は、これまで科学的・社会的に注目されるのが若干遅れた疾患であったこともあり、精度の高い認知症の疫学調査は、わが国のみならず世界的にみても数が少なかった。

認知症の大部分を占める血管性認知症 (VCI: Vascular Cognitive impairment) に関して、血

管性認知症の基盤をなす白質病変発症では、白質病変に対する慢性炎症の関与が強く示唆されている²¹⁾²²⁾がまだ十分明らかではない。慢性炎症のマーカーである高感度CRPなどは、急性炎症のマーカーであり、変動が大きく、慢性炎症の指標として動脈硬化性疾患との関連を示すには弱い。つまり、アルツハイマー病においては、 β アミロイドやタウが分子標的として知られ研究開発が進められている一方で、血管性認知症には、そもそも特異的な分子標的が知られておらず、根本的な治療を見据えた研究開発がこれまで困難であった。このように、白質病変を伴う血管性認知症の病態について、的確に把握できる臨床指標はまだ確立されていない。血管性認知症に関する鋭敏で的確な診断マーカーの確立が、日常臨床の現場で期待されている。

一般に、バイオマーカーとは、健康状態や特定の病態など生命体の状態を把握するための科学的指標となるものを示す。広義のバイオマーカーには、CT、PET、MRIなどの画像診断によるもの（イメージングバイオマーカー）が含まれるが、狭義のバイオマーカーとしては、分子バイオマーカーと定義されている。血液や尿、唾液などの試料は、これまでも臨床現場において種々の検査に用いられており、ゲノムDNAを対象とする検査に比較して倫理的ハードルが低い。このような生体マーカーの果たす役割や期待は非常に大きく、新たなバイオマーカーの同定が切望されている。

4. 今までの既報告にもとづく代表的な認知症リスク因子のまとめ

これまでの疫学研究では、横断的研究並びに追跡研究が主流であるが、方法論的には認知症が発症してからの疫学調査では過去の発生要因を確認することができないため、長期のコホート研究が必須であり、まだまだエビデンスが不足している。血管性認知症の要因は、今までにいろいろな総説などで書かれているので、今回、これまでの古典的な危険因子および防御因子を簡単に総括する（図2）。

1) 糖代謝異常

近年、海外の追跡研究などにより、糖尿病と認知症発症の関係を検討した報告が多くなされるようになってきており、認知機能低下に関与する主要な生活習慣病として注目されている。追跡開始時の耐糖能レベル別に、性・年齢調整した認知症発症率をみると、耐糖能レベルの悪化とともに認知症発症率は有意に上昇する²³⁾。血糖値は、食後高血糖によって引き起こされる酸化ストレスやインスリン抵抗性のよい指標であり、動脈硬化およびVaD発症においても、重要な役割を演じていると思われる²⁴⁾。糖代謝異常が認知機能低下に与える影響は、現在、J-ADNI（Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative；日本に於けるアルツハイマー病脳画像診断法の先導的研究）などの大規模研究²⁵⁾²⁶⁾をはじめ、様々な研究で検討されており、今後、メカニズムを含めて解明されてくるものと思われる。

2) 高血圧

高血圧は、脳動脈硬化の最も強力な危険因子といわれるが、欧米の追跡調査でも、高血圧は、脳血管の細動脈硬化を原因とした慢性脳虚血による脳白質病変を引き起こし、血管性認知症の原因になることが良く知られている²⁷⁾。近年、わが国における久山町の追跡研究の成績からも、老年期および中年期の血圧レベルと認知症発症との関係を検討した結果、血管性認知症発症の相対危険度は老年期血圧レベルとともに上昇することや、正常血圧群に比し、老年期高血圧レベル群では、相対危険度が4倍以上有意に高かった²⁸⁾。高血圧は、老年期における血管性認知症の有意な危険因子として、中年期からの厳格な血圧管理が、認知機能低下の発症予防にきわめて重要であるといえる。

3) 喫煙

わが国の久山町の追跡調査において、生涯にわたり喫煙しなかった高齢者に比べ、中年期から老年期にかけて喫煙を続けた高齢者における血管性認知症の発症リスクは約3倍（2.88倍）有意に高かった²⁹⁾。つまり、長期にわたる喫煙はADをはじめとする認知症の有意な危険因子であ

ることは明らかである³⁰⁾。

4) 運動

1995年に、久山町研究では、余暇時あるいは仕事中の運動が、AD発症のリスクを有意に低下させる防御因子である（相対危険0.2）ことを報告している³¹⁾。その後、海外追跡研究でこの成績が追試され、現在では、ADのみならずVaDでも、運動が有意な防御因子であることが定説となっている³²⁾。認知症予防に最も効果的な運動の種類や量を明らかにすることが、今後の課題といえる。

5) 非薬物的な予防方法

十分なエビデンスのあるものは乏しいが、適度な身体運動、禁煙と適量のアルコール摂取以外に、抗酸化物質であるビタミンC、E摂取、魚由来の脂質、適切な体重管理が望ましいとされている³³⁾。今後、大規模な前向きコホート研究などによる検証結果が待たれる。

5. 我々の認知症健診の特徴および新しい認知症候補マーカーの紹介

我々、京都府立医科大学地域保健医療疫学講座および附属脳血管系老化研究センター社会医学教室では、京都工場保健会と共同して、同大

学神経内科、同放射線科などとともに、2003年から、約500人の集団に対して、認知症前向き追跡研究を継続している。筆者らの研究グループは、2003年にベースライン調査を実施した約500人の参加者に対して、開始時および5年後、10年後の3回にわたり、調査健診を行い、認知症者を同定してきている。これらの対象者は、全員から同意を得て、自発的に本研究に参加をいただいている。

本健診では、受診者の基礎情報（身長、体重、腹囲など）、生活習慣情報（栄養摂取状況、運動習慣、喫煙歴など）以外に、認知機能スクリーニング検査 Mini-Mental State Examination (MMSE) や語想起課題を行い、さまざまな血液生化学データや口腔衛生データを収集している。筆者らの研究グループは、上記期間に蓄積してきた調査データを用いて、血管性認知症に特徴的に見られることが多い頭部MRI画像変化（大脳白質病変および脳内微小出血）を有する群（図3 A,B）と認知機能の低下を有する群に注目し、いくつかの重要な候補マーカーとして、保護因子である血管作動性生理ペプチド Midregional proadrenomedullin（中央領域プロアドレノメデュリン）MR-proADM、 α -Klotho、

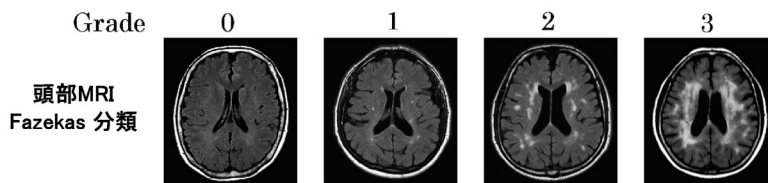


図3A 頭部FLAIR・T2画像でのFazekas分類（Grade）による深部白質病変の評価

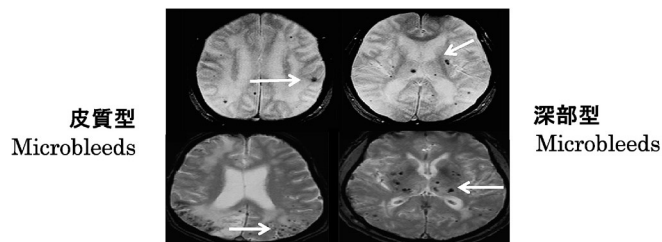


図3B 頭部MRI検査を用いた脳内微小出血（Cerebral Microbleeds）の評価

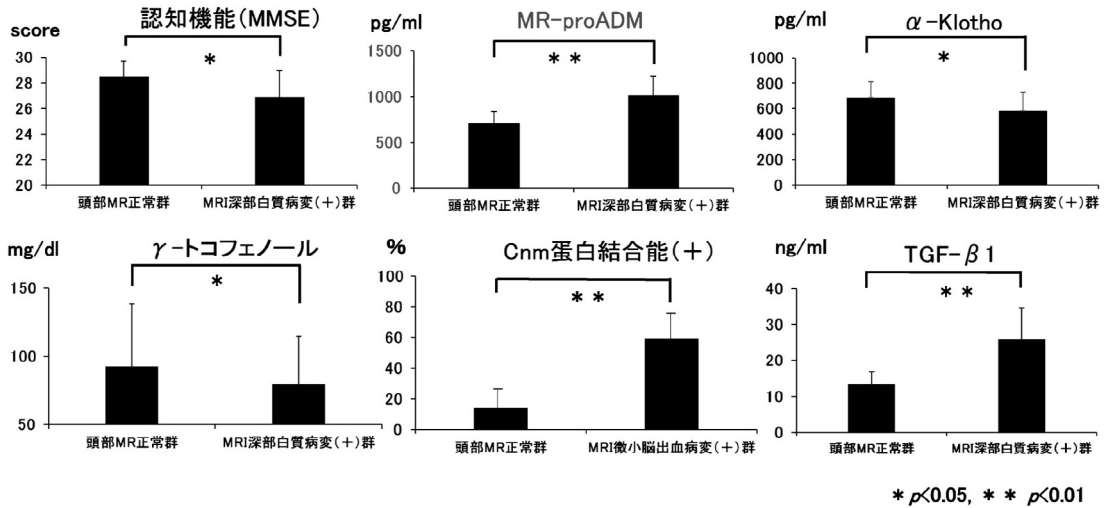


図4 頭部MRI所見 (+) の認知症群における新規候補マーカー変動 (研究論文より改変)

γ -トコフェノール、および増悪因子である齧蝕原性細菌性Cnm コラーゲン結合蛋白, TGF- β , CD62Pの測定結果を報告してきた(図2)(図4; 文献34) - 44)より改変)。

①脳内大脳白質病変は、認知機能低下のリスクである³⁴⁾。

②血管作動性生理ペプチド(中央領域プロアドレノメデュリンMR-proADM)は、認知機能低下群で高値である。しかし、その意義づけは、認知機能増悪因子としてではなく、認知機能低下後、認知機能保持効果のため2次的に上昇すると推定される³⁵⁾³⁶⁾。共同研究者(国立循環器病センター猪原匡史)が脳保護作用薬の治験を計画している。

③長寿タンパクである α -Klothoは、脳組織保護作用があるが、MR変化を伴う認知機能低下群で低値である³⁷⁾。

④ γ -トコフェノールは脳保護作用があり、MR変化を伴う認知機能低下群で低値である³⁸⁾。

⑤特異な虫菌(Streptococcus mutans)が産生するCnm蛋白は、MR変化を伴う認知機能低下群で増悪因子である³⁹⁻⁴²⁾

⑥血管性認知症を生じやすい大脳白質病変群で、脳内動脈硬化を促進するTGF- β が高値であ

る⁴³⁾。

⑦活性化血小板の表面蛋白CD62Pは、認知機能低下の関連因子でありうる⁴⁴⁾。

これらは、図2に示すように、認知機能を保持する脳保護因子(プロアドレノメデュリンMR-proADM, α -Klotho, γ -トコフェノール)と、認知機能低下に作用する増悪因子(齧蝕原性細菌性Cnm蛋白, TGF- β , CD62P)に2分されている。これらは、単独でも血管性認知症のリスク因子としてのポテンシャルを持つ結果であったが、実際の疫学的な縦断的裏付けを見る意味でも、現在進行中の本コホート追跡調査の最終結果を待つ必要がある。しかし、これらの候補因子の中で、すでに共同研究者における他施設集団でも、候補マーカーとしてのvalidationが報告され、現在、臨床への応用を模索している2つのマーカー項目を、トピックスとして取り上げる。

6-1. アドレノメデュリン (Adrenomedullin:ADM)

前述した様に、認知機能低下の基盤には、脳内動脈硬化が深く関与しており、血管の恒常性維持の破綻は、動脈硬化が主因となっている。

アドレノメデュリン (Adrenomedullin:ADM) は、血管内皮細胞や平滑筋細胞といった血管系の細胞のみならず、神経細胞やグリア細胞からも分泌されており、脳内の血管系に広く分布し産生される生理ペプチドであり、その作用機序が注目されている。

ADMは、血管内皮細胞や平滑筋細胞から分泌されるペプチドで、作用機序として、強力な血管拡張作用以外に、免疫調節作用を有し、炎症性サイトカインの抑制や、細胞レベルのアポトーシス抑制などの脳組織保護作用を有するなど、多彩な生理活性を有することが明らかとなってきた⁴⁵⁾。ADMは、ADM前駆体から切断され、Midregional proadrenomedullin (中央領域プロアドレノメデュリン：MR-proADM) と同比率で血中に存在している。このADMをヒトにおいて正確に測定できれば、血管性認知症の診断マーカーとして有用である可能性があるが、ADMは、血漿中では短い寿命であり、速やかに除去されやすいため、信頼性のある測定は困難である。そこで、ADM前駆体断片であるMidregional proadrenomedullin (中央領域プロアドレノメデュリン：MR-proADM) の測定が注目されている (図5)。MR-proADMは、生体内でも安定性があり、測定が比較的容易であり、臨床応用が期待されている。

我々は、MR-proADM上昇が、認知機能低下を伴う白質病変およびその増悪と関連するという結果を得て発表している³⁶⁾。すなわち、認知症ドック健診の参加者の検体および頭部MRI情

報を用いて、大脳白質病変のFazekas分類⁴⁶⁾別のgrade群 (G0-G3群) (図3A)において、血中MR-proADM値の関係を調べた結果、血中MR-proADM値は、白質病変のgradeの進行に伴い、有意に高値であったこと (図4上段) や、MR-proADM上昇と認知機能スコア (語想起課題) の悪化とは負の相関があることなどが明らかとなった。

以上より、プロアドレノメデュリン (MR-proADM) が、血管性認知症の病態と進行を的確に把握できる早期生物学的なマーカーである可能性がある。現在、調査開始時の保存検体との対比検討など、詳細な検討を実施中である。また、動物実験や基礎実験による報告で、Maki, Ihara, Tomimotoらの研究グループが、ADM過剰発現マウスを用いた研究で、アドレノメデュリンが、脳内白質障害に伴って神経細胞から誘導される事や、白質保護効果と認知機能回復の可能性を示している³⁵⁾。我々は、現在、日本国内での検査体制の確立を進めており、臨床応用が期待される。

6-2. *Cnm* 遺伝子を有する *Streptococcus mutans*

脳血管領域では、脳卒中のリスク要因として、口腔内に関する因子、たとえば、歯周病、残存歯数の減少および口腔内細菌の感染が報告されている⁴⁷⁾⁴⁸⁾。さらに、猪原らは、血管性認知症の重要な因子として口腔内細菌叢の影響があり、その機序としてbrain-oral axis (脳-口連関) を

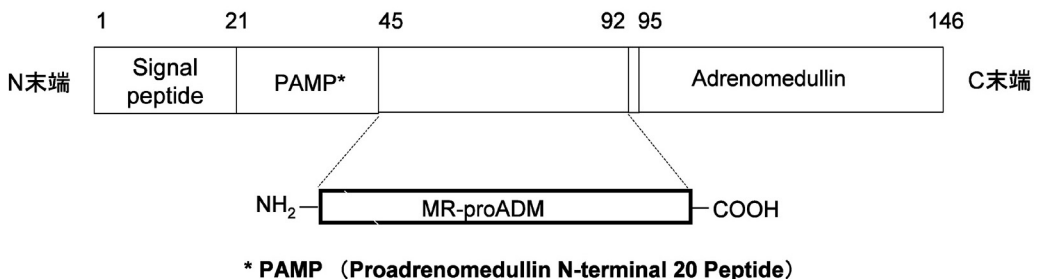


図5 プレプロアドレノメデュリンとMidregional pro ADM (MR-pro ADM) Adrenomedullin (ADM) preprohormone

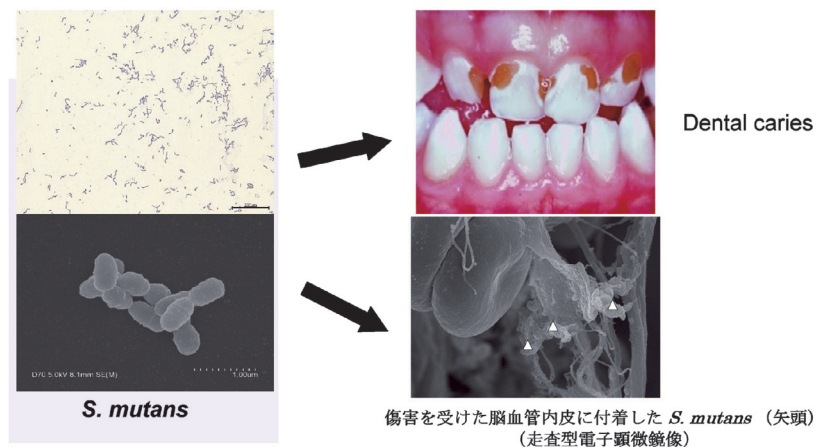
考える重要性を提唱している⁴⁹⁾。2017年には、アメリカのウィスコンシン公衆衛生医科大学のポートらが、認知症患者の腸内細菌の変化と、アミロイドβやタウなど認知症の指標となるタンパク質量には、有意な相関があることを報告している⁵⁰⁾。

一方、頭部MRIなどの神経画像法の進歩 (susceptibility-weighted imaging (SWI) やT2* (スター) 強調法) により、血管性認知症の機序の一つとして、無症状の脳内微小出血 cerebral microbleeds (CMBs) が知られるようになり (図3B)、そのCMBsの発生部位により、認知機能低下への影響が異なることも報告されている⁵¹⁻⁵⁴⁾。しかし、脳血管疾患の既往がない無症状の人々にみられるCMBsの臨床的意義、そのCMBsがなぜ出現するのかといった成因は、まだ十分に明らかとなっていない。

近年、共同研究者で大阪大学の仲野、野村らは、脳出血の全く新しいリスク因子として、Cnm遺伝子を有する *Streptococcus mutans* (Cnm-positive *S. mutans*) を報告している³⁹⁾。彼らは分子量120kDaのコラーゲン結合タンパクを有する *S. mutans* 菌を感染させた動物モデルにおいて、血小板凝集能の低下を認め、*S. mutans* が脳血管内皮に付着し、脳出血や脳内動脈硬化

を惹起することを確認している (図6)。これは、歯科口腔領域で報告されてきたこれまでの臨床的な脳血管障害のリスク因子⁴⁷⁾⁴⁸⁾とは異なる新しい脳血管障害リスクとされる。日本人の約8%が有している本菌が、幼少期に形成されると考えられている口腔内細菌叢に組み込まれ持続感染した結果、老年期の脳内微小出血や動脈硬化を伴う認知機能障害に関与するとされる。この *S. mutans* 菌表面に存在するコラーゲン結合タンパクは、Cnmタンパクと呼ばれ、歯の象牙質を構成するコラーゲンと血管内皮のコラーゲン層の両方に親和性がある³⁹⁾。Cnmタンパクを有する *S. mutans* は、血管内皮の損傷した部位で凝集し、Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) の発現を亢進することで脳出血を増悪している。また、我々は、口腔内のCnmタンパクを有する *S. mutans* が示す collagen binding activity が、脳内微小脳出血CMBsの発症に独立したリスク因子として関与していることを報告した⁴⁰⁾。

これらの既報告を元に、我々は、脳ドック健診を用いた本研究の対象者から得た唾液検体より、Cnm-positive *S. mutans* の有無をPCR法で同定し、同時に collagen binding activity を測定した。対象者のCMBsの有所見率は26%であり、



大阪大学 仲野先生、野村先生の厚意により提供

図6 Cnm (+) 齲蝕菌 (= *S. mutans*) と脳血管障害

血管壁のコラーゲンと結合する性質を持つ *Cnm* 遺伝子保有株の陽性者は、脳高次機能低下と有意に関係することが明らかとなり、この関連は高血圧や糖尿病などの関連因子で補正しても有意であった。結論としては、コラーゲン結合能 collagen binding activity を有する *Cnm* 陽性 *S. mutans* の保菌は、オッズが約14倍であり、脳内微小脳出血を有する認知機能低下の新しいリスク因子であった。すなわち、血管性認知症患者の唾液に含まれる齶蝕原性細菌の中で、血管壁のコラーゲンと結合しやすい性質を持つ *Cnm* 遺伝子保有株の陽性者は、脳内微小出血を有することが有意に多く（図4下段）、この関連は高血圧などの関連因子で補正しても有意であった。そのメカニズムとして、重度菌周病や抜歯により、血管内に侵入した本齶蝕原性細菌が、コラーゲンの露出した障害血管に結合して血管障害性に働くという機序などが想定されている。このような新しい病態メカニズムの解明が、今後、早期の予防や治療への発想転換になりうる と期待される²⁰⁾。

この *Cnm* 遺伝子を有する *Streptococcus mutans* に関しては、国立循環器病センターでの臨床研究でも、この *Cnm* (+) 自体が、脳内微小脳出血のみならず、脳出血そのもののリスクであることが明らかとなってきている⁴¹⁾。 *Cnm* 陽性齶蝕原性細菌の脳内微小出血の有無にかかるオッズ比は、高血圧などの背景因子で補正しても高値であることが明らかとなり、 *Cnm* は、血管性認知症の治療法開発における有力な分子標的として注目されている。我々の研究グループでも、血管性認知症の病態の1つを、「脳-口連関」、つまり、 *Cnm* 蛋白のELISAキット開発による早期発見や、 *Cnm* を分子標的とした *Cnm* モノクローナル抗体を用いた抗ワクチン療法の対象と捉えている。これまで分子標的すら不明であった血管性認知症に精密医療 (precision medicine) の概念を導入し、リスクの高い潜在患者の治療法を開発するという点で極めて興味深い研究に発展できる可能性を有している。

7. これからの研究への期待と社会対応・今後の新しい先制医療への展開の可能性

血管性認知症に関連するこれらの候補マーカーの特定は、認知症進行への予防的な先制医療を行う上で急務である。これらのマーカーは、認知症における全く新しい予知診断因子であり、予防医学領域に新しい知見をもたらす研究である可能性を有している。我々は、これらの関連マーカーが複合的に関連し、血管性認知症が増悪する可能性に注目している。この関連を調べるためには、今年度から、前向き長期追跡中の参加者を対象に、認知症発症の有無、認知症の分類（アルツハイマー型、血管性）の医療情報を、かかりつけ医などと連携しながら収集し、縦断的調査を実施する予定である。また、認知症と深く関連している他の老年疾患（骨粗鬆症や筋減少症（サルコペニア））との関連（コグニティブフレイル）の他、新規の最新の候補血中マーカーも併せて検討する。そうすることで、社会問題化している認知症の疫学研究として、的確な認知症健診や脳ドック、医療現場での認知症への先制医療の具体像を提言する予定である。

結論として、最近の疫学成果をみると、いくつかの環境因子が、認知機能低下に与える影響は今まで考えられていた以上に強いことがうかがえる。つまり、認知症は新しい生活習慣病といえる。日本人の生活習慣の中に存在する認知症の危険因子・防御因子の全体像を明らかにして予防、先制医療に役立てることにより、本邦で増大する認知症の負担を軽減させることができる可能性がある。京都発の疫学研究から、このような候補血中マーカーの同定と認知症健診（脳ドック）モデルの構築は、社会医学分野ではほとんど例がなく、早期に臨床・健診の現場で応用できる可能性が期待される。

謝 辞

本研究成果は、本学地域保健医療疫学教室（脳血管系老化研究センター社会医学教室）の諸先生方と、本学神経内科、本学放射線診断学、

京都工場保健会，大阪大学歯学部，国立循環器病センター脳神経内科との共同研究であり，関係各位の御協力・御指導に感謝いたします。

また，本研究は，文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究(B)23390176，文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究(C)15K08812，(C)26460751，(C)24590809，(C)25460233，文部科学省科学研究費助成事業 研究活動スタート支援 24890194の研究助成を受けて実施しました。また，一部，J-MICC (Japan Multi-institutional Collaborative Cohort) StudyのGrant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas of Cancer (No. 17015018)，Grant-in-Aid for Scientific

Research on Innovative Areas (No. 221S0001)の支援を受けて実施いたしました。

最後に，本稿の内容は，当教室のすべての先生方，本学神経内科水野教授および諸先生方，放射線診断治療学山田教授と赤澤講師，歯科口腔科学教室，京都工場保健会武田先生と高田先生およびスタッフの方々，大阪大学歯学部小児歯科仲野教授と野村准教授，国立循環器病研究センター脳神経内科猪原部長の御協力と共同研究によるものです。この場を借りて，深謝申し上げます。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST: Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1133-1142.
- 2) 一般財団法人 厚生労働統計協会編. 国民の福祉と介護の動向 第64巻第10号, 2017/2018年; 第2章: 177-180.
- 3) Deschaintre Y, Richard F, Leys D, Pasquier F: Treatment of vascular risk factors is associated with slower decline in Alzheimer disease. *Neurology* 2009; 73: 674-680.
- 4) Staekenborg SS, Koedam EL, Henneman WJ, Stokman P, Barkhof F, Scheltens P, van der Flier WM: Progression of mild cognitive impairment to dementia: contribution of cerebrovascular disease compared with medial temporal lobe atrophy. *Stroke* 2009; 40: 1269-1274.
- 5) Toledo JB, Arnold SE, Raible K, Brettschneider J, Xie SX, Grossman M, Monsell SE, Kukull WA, Trojanowski JQ: Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre. *Brain* 2013; 136: 2697-2706.
- 6) Hughes TM, Kuller LH, Barinas-Mitchell EJ, Mackey RH, McDade EM, Klunk WE, Aizenstein HJ, Cohen AD, Snitz BE, Mathis CA, Dekosky ST, Lopez OL: Pulse wave velocity is associated with beta-amyloid deposition in the brains of very elderly adults. *Neurology* 2013; 81: 1711-1718.
- 7) Hashimoto T, Yokota C, Koshino K, Temma T, Yamazaki M, Iguchi S, Shimomura R, Uehara T, Funatsu N, Hino T, Minematsu K, Iida H, Toyoda K: Binding of (11) C-Pittsburgh compound-B correlated with white matter injury in hypertensive small vessel disease. *Ann Nucl Med* 2017; 31: 227-234.
- 8) Candelario-Jalil E, Thompson J, Taheri S, Grossetete M, Adair JC, Edmonds E, Prestopnik J, Wills J, Rosenberg GA: Matrix metalloproteinases are associated with increased blood-brain barrier opening in vascular cognitive impairment. *Stroke* 2011; 42: 1345-1350.
- 9) Huisa BN, Caprihan A, Thompson J, Prestopnik J, Qualls CR, Rosenberg GA: Long-Term Blood-Brain Barrier Permeability Changes in Binswanger Disease. *Stroke* 2015; 46: 2413-2418.
- 10) Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, Roman GC, Chui H, Desmond DW: Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm Suppl* 2000; 59: 23-30.
- 11) 関田敦子，清原裕. 危険因子としての生活習慣病. 特集アルツハイマー病—研究と診療の進歩, BRAIN and NERVE—神経研究の進歩 2010; 62巻7号: 709-717.
- 12) Ohara T, Hata J, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Iwaki T, Kitazono T, Kanba S, Kiyohara Y, Ninomiya T: Trends in dementia prevalence, incidence, and survival

- rate in a Japanese community. *Neurology* 2017; 88: 1925-1932.
- 13) 「若年性認知症の実態と対応の基盤整備に関する研究」の調査結果の概要。若年性認知症の実態等に関する調査結果の概要及び厚生労働省の若年性認知症対策について。平成21年3月19日厚生労働省発表資料。 <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2009/03/h0319-2.html>
- 14) Gorelick PB, Counts SE, Nyenhuis D: Vascular cognitive impairment and dementia. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1862: 860-868.
- 15) Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE, Blacker D, Blazer DG, Chen C, Chui H, Ganguli M, Jellinger K, Jeste DV, Pasquier F, Paulsen J, Prins N, Rockwood K, Roman G, Scheltens P: Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014; 28: 206-218.
- 16) 清原裕. 脳血管障害と血管性認知症の疫学. 老年精神医学雑誌 2011; 22: 1008-1014.
- 17) 清原裕. 疫学の観点からみる認知症危険因子としての生活習慣病. *MEDICINAL* 2012; 12巻9号: 8-18.
- 18) Sekita A, Ninomiya T, Tanizaki Y, Doi Y, Hata J, Yonemoto K, Arima H, Sasaki K, Iida M, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y: Trends in prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia in a Japanese community: the Hisayama Study. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 122: 319-325.
- 19) Wardlaw JM, Allerhand M, Doubal FN, Valdes Hernandez M, Morris Z, Gow AJ, Bastin M, Starr JM, Dennis MS, Deary IJ: Vascular risk factors, large-artery atheroma, and brain white matter hyperintensities. *Neurology* 2014; 82: 1331-1338.
- 20) 猪原匡史. 血管性認知症の病態と治療—脳小血管病を中心に—. *神経治療* 2017; Vol 34 No1: pp13-17.
- 21) Yamamoto E, Tamamaki N, Nakamura T, Kataoka K, Tokutomi Y, Dong YF, Fukuda M, Matsuba S, Ogawa H, Kim-Mitsuyama S: Excess salt causes cerebral neuronal apoptosis and inflammation in stroke-prone hypertensive rats through angiotensin II-induced NADPH oxidase activation. *Stroke* 2008; 39: 3049-3056.
- 22) Inoue N, Okamura T, Kokubo Y, Fujita Y, Sato Y, Nakanishi M, Yanagida K, Kakino A, Iwamoto S, Watanabe M, Ogura S, Otsui K, Matsuda H, Uchida K, Yoshimoto R, Sawamura T: LOX index, a novel predictive biochemical marker for coronary heart disease and stroke. *Clin Chem* 2010; 56: 550-558.
- 23) Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Hata J, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y: Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology* 2011; 77: 1126-1134.
- 24) Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, Hata J, Fujimi K, Matsui Y, Sekita A, Suzuki SO, Kanba S, Kiyohara Y, Iwaki T: Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: the Hisayama study. *Neurology* 2010; 75: 764-770.
- 25) Iwatsubo T, Iwata A, Suzuki K, Ihara R, Arai H, Ishii K, Senda M, Ito K, Ikeuchi T, Kuwano R, Matsuda H, Sun CK, Beckett LA, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Donohue MC. *Alzheimers Dement* 2018 [Epub ahead of print]
- 26) 国立研究開発法人科学技術振興機構バイオサイエンスデータベースセンター (MBDC) ヒトデータベース. 研究内容の概要. <https://humandbs.biosciencedbc.jp/hum0043-v1>
- 27) Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC: Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol* 2002; 1: 426-436.
- 28) Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, Yoshida D, Doi Y, Hata J, Kanba S, Iwaki T, Kiyohara Y: Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypertension* 2011; 58: 22-28.
- 29) Ohara T, Ninomiya T, Hata J, Ozawa M, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Iwaki T, Kitazono T, Kanba S, Kiyohara Y: Midlife and Late-Life Smoking and Risk of Dementia in the Community: The Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 2332-2339.
- 30) Dickie DA, Ritchie SJ, Cox SR, Sakka E, Royle NA, Aribisala BS, Valdes Hernandez Mdel C, Maniega SM, Pattie A, Corley J, Starr JM, Bastin ME, Deary IJ, Wardlaw JM: Vascular risk factors and progression of white matter hyperintensities in the Lothian Birth Cohort 1936. *Neurobiol Aging* 2016; 42: 116-123.
- 31) Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, Ohmori S, Nomiyama K, Kawano H, Ueda K: Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology* 1995; 45: 1161-1168.
- 32) Hamer M, Chida Y: Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med* 2009; 39: 3-11.
- 33) Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, Launer LJ, Laurent S, Lopez OL, Nyenhuis D, Petersen RC, Schneider JA, Tzourio C, Arnett DK, Bennett DA, Chui HC,

- Higashida RT, Lindquist R, Nilsson PM, Roman GC, Sellke FW, Seshadri S: Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 2011; 42: 2672-2713.
- 34) Kuriyama N, Mizuno T, Ohshima Y, Yamada K, Ozaki E, Shigeta M, Mitani S, Kondo M, Matsumoto S, Takeda K, Nakagawa M, Watanabe Y: Intracranial deep white matter lesions (DWLs) are associated with chronic kidney disease (CKD) and cognitive impairment: a 5-year follow-up magnetic resonance imaging (MRI) study. *Arch Gerontol Geriatr* 2013; 56: 55-60.
- 35) Maki T, Ihara M, Fujita Y, Nambu T, Miyashita K, Yamada M, Washida K, Nishio K, Ito H, Harada H, Yokoi H, Arai H, Itoh H, Nakao K, Takahashi R, Tomimoto H: Angiogenic and vasoprotective effects of adrenomedullin on prevention of cognitive decline after chronic cerebral hypoperfusion in mice. *Stroke* 2011; 42: 1122-1128.
- 36) Kuriyama N, Ihara M, Mizuno T, Ozaki E, Matsui D, Watanabe I, Koyama T, Kondo M, Tokuda T, Tamura A, Yamada K, Akazawa K, Takeda K, Takada A, Mizuno S, Nakagawa M, Watanabe Y: Association between Mid-Regional Proadrenomedullin Levels and Progression of Deep White Matter Lesions in the Brain Accompanying Cognitive Decline. *J Alzheimers Dis* 2017; 56: 1253-1262.
- 37) Kuriyama N, Ozaki E, Mizuno T, Ihara M, Mizuno S, Koyama T, Matsui D, Watanabe I, Akazawa K, Takeda K, Takada A, Inaba M, Yamada S, Motoyama K, Takeshita W, Iwai K, Hashiguchi K, Kobayashi D, Kondo M, Tamura A, Yamada K, Nakagawa M, Watanabe Y: Association between alpha-Klotho and Deep White Matter Lesions in the Brain: A Pilot Case Control Study Using Brain MRI. *J Alzheimers Dis* 2018; 61: 145-155.
- 38) Ohshima Y, Mizuno T, Yamada K, Matsumoto S, Nagakane Y, Kondo M, Kuriyama N, Miyazaki T, Takeda K, Nishimura T, Nakagawa M, Ozasa K, Watanabe Y: Low vitamin and carotenoid levels are related to cerebral white matter lesions. *J Nutr Health Aging* 2013; 17: 456-460.
- 39) Nakano K, Hokamura K, Taniguchi N, Wada K, Kudo C, Nomura R, Kojima A, Naka S, Muranaka Y, Thura M, Nakajima A, Masuda K, Nakagawa I, Speziale P, Shimada N, Amano A, Kamisaki Y, Tanaka T, Umemura K, Ooshima T: The collagen-binding protein of *Streptococcus mutans* is involved in haemorrhagic stroke. *Nat Commun* 2011; 2: 485.
- 40) Miyatani F, Kuriyama N, Watanabe I, Nomura R, Nakano K, Matsui D, Ozaki E, Koyama T, Nishigaki M, Yamamoto T, Mizuno T, Tamura A, Akazawa K, Takada A, Takeda K, Yamada K, Nakagawa M, Ihara M, Kanamura N, Friedland RP, Watanabe Y: Relationship between Cnm-positive *Streptococcus mutans* and cerebral microbleeds in humans. *Oral Dis* 2015; 21: 86-893.
- 41) Tonomura S, Ihara M, Kawano T, Tanaka T, Okuno Y, Saito S, Friedland RP, Kuriyama N, Nomura R, Watanabe Y, Nakano K, Toyoda K, Nagatsuka K: Intracerebral hemorrhage and deep microbleeds associated with cnm-positive *Streptococcus mutans*; a hospital cohort study. *Sci Rep* 2016; 6: 20074.
- 42) Watanabe I, Kuriyama N, Miyatani F, Nomura R, Naka S, Nakano K, Ihara M, Iwai K, Matsui D, Ozaki E, Koyama T, Nishigaki M, Yamamoto T, Tamura A, Mizuno T, Akazawa K, Takada A, Takeda K, Yamada K, Nakagawa M, Tanaka T, Kanamura N, Friedland RP, Watanabe Y: Oral Cnm-positive *Streptococcus Mutans* Expressing Collagen Binding Activity is a Risk Factor for Cerebral Microbleeds and Cognitive Impairment. *Sci Rep* 2016; 6: 38561.
- 43) Kuriyama N, Mizuno T, Kita M, Yamada K, Ozaki E, Matsumoto S, Takada A, Watanabe A, Kasai T, Nagakane Y, Mitani S, Matsui D, Watanabe I, Takeda K, Nakagawa M, Watanabe Y: TGF-beta1 is associated with the progression of intracranial deep white matter lesions: a pilot study with 5 years of magnetic resonance imaging follow-up. *Neurol Res* 2014; 36: 47-52.
- 44) Kuriyama N, Mizuno T, Yasuike H, Matsuno H, Kawashita E, Tamura A, Ozaki E, Matsui D, Watanabe I, Koyama T, Miyatani F, Kondo M, Tokuda T, Ohshima Y, Muranishi M, Akazawa K, Takada A, Takeda K, Matsumoto S, Mizuno S, Yamada K, Nakagawa M, Watanabe Y: CD62-mediated activation of platelets in cerebral white matter lesions in patients with cognitive decline. *Arch Gerontol Geriatr* 2016; 62: 118-124.
- 45) Nishimatsu H, Hirata Y, Shindo T, Kurihara H, Kakoki M, Nagata D, Hayakawa H, Satonaka H, Sata M, Tojo A, Suzuki E, Kangawa K, Matsuo H, Kitamura T, Nagai R: Role of endogenous adrenomedullin in the regulation of vascular tone and ischemic renal injury: studies on transgenic/knockout mice of adrenomedullin gene. *Circ Res* 2002; 90: 657-663.

- 46) Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA: MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149: 351-356.
- 47) Grau AJ, Bugge F, Ziegler C, Schwarz W, Meuser J, Tasman AJ, Bühler A, Benesch C, Becher H, Hacke W: Association between acute cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection. *Stroke* 1997; 28: 1724-1729.
- 48) Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Dorn JP, Falkner KL, Sempos CT: Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow-up study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2749-2755.
- 49) Ihara M, Yamamoto Y: Emerging Evidence for Pathogenesis of Sporadic Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke* 2016; 47: 554-560.
- 50) Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC, Carlsson CM, Asthana S, Zetterberg H, Blennow K, Bendlin BB, Rey FE: Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2017; 7: 13537.
- 51) Haacke EM, Xu Y, Cheng YC, Reichenbach JR: Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magn Reson Med* 2004; 52: 612-618.
- 52) Werring DJ, Frazer DW, Coward LJ, Losseff NA, Watt H, Cipolotti L, Brown MM, Jager HR: Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2*-weighted gradient-echo MRI. *Brain* 2004; 127: 2265-2275.
- 53) Nandigam RN, Viswanathan A, Delgado P, Skehan ME, Smith EE, Rosand J, Greenberg SM, Dickerson BC: MR imaging detection of cerebral microbleeds: effect of susceptibility-weighted imaging, section thickness, and field strength. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 338-343.
- 54) Yakushiji Y, Noguchi T, Hara M, Nishihara M, Eriguchi M, Nanri Y, Nishiyama M, Hirotsu T, Nakajima J, Kuroda Y, Hara H: Distributional impact of brain microbleeds on global cognitive function in adults without neurological disorder. *Stroke* 2012; 43: 1800-1805.

著者プロフィール



栗山 長門 Nagato Kuriyama

所属・職：京都府立医科大学大学院医科学研究科地域保健医療疫学教室・准教授
京都府立医科大学附属脳・血管系老化研究センター社会医学部門・准教授

略歴：1991年3月 京都府立医科大学医学部 卒業
1993年4月 京都第2赤十字病院 神経内科 医員
1997年9月～2000年11月 米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校 留学
1999年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科 博士課程卒業
2000年12月 国立滋賀病院 神経内科医長
2004年4月 京都第2赤十字病院 神経内科医員
2005年4月 京都府立医科大学 神経内科 助教
2006年8月 京都府立医科大学 神経内科 講師（学内）
2008年4月 京都府立医科大学 地域保健医療疫学 講師
2012年4月～現在 京都府立医科大学 地域保健医療疫学 准教授
2013年6～8月 & 2014年6～8月 米国ハーバード大学公衆衛生大学院留学

専門分野：疫学，社会医学，認知症，骨粗鬆症，遺伝疫学，難病調査研究

- 主な業績：1. **Kuriyama N**, Ozaki E, Mizuno T, Ihara M, Mizuno S, Koyama T, Matsui D, Watanabe I, Akazawa K, Takeda K, Takada A, Inaba M, Yamada S, Motoyama K, Takeshita W, Iwai K, Hashiguchi K, Kobayashi D, Kondo M, Tamura A, Yamada K, Nakagawa M, Watanabe Y. Association between *a*-Klotho and Deep White Matter Lesions in the Brain: A Pilot Case Control Study Using Brain MRI. *J Alzheimers Dis*, **61**: 145-155, 2018.
2. **Kuriyama N**, Miyajima M, Nakajima M, Kurosawa M, Fukushima W, Watanabe Y, Ozaki E, Hirota Y, Tamakoshi Akiko, Mori E, Kato T, Tokuda T, Urae A, Arai H. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) in Japan: The Epidemiological and clinical characteristics. *Brain Behav*, **27**; 7, 2017.
3. **Kuriyama N**, Ihara M, Mizuno T, Ozaki E, Matsui D, Watanabe I, Koyama T, Kondo M, Tokuda T, Tamura A, Yamada K, Akazawa K, Takeda K, Takada A, Mizuno S, Nakagawa M, Watanabe Y. Association between mid-regional proadrenomedullin levels and progression of deep white matter lesions in the brain accompanying cognitive decline. *J Alzheimers Dis*, **56**: 1253-1262, 2017.
4. **Kuriyama N**, Inaba M, Ozaki E, Yoneda Y, Matsui D, Hashiguchi K, Koyama T, Iwai K, Watanabe I, Tanaka R, Omichi C, Mizuno S, Kurokawa M, Horii M, Niwa F, Iwasa K, Yamada S, Watanabe Y. Association between loss of bone mass due to short sleep and leptin-sympathetic nervous system activity. *Arch Gerontol Geriatr*, **70**: 201-208, 2017.
5. Watanabe I, **Kuriyama N (correspondence)**, Miyatani F, Nomura R, Naka S, Nakano K, Ihara M, Iwai K, Matsui D, Ozaki E, Koyama T, Nishigaki M, Yamamoto T, Tamura A, Mizuno T, Akazawa K, Takada A, Takeda K, Yamada K, Nakagawa M, Tanaka T, Kanamura N, Friedland RP, Watanabe Y. Oral Cnm-positive Streptococcus Mutans Expressing Collagen Binding Activity is a Risk Factor for Cerebral Microbleeds and Cognitive Impairment. *Sci Rep*, **6**: 38561, 2016.
6. **Kuriyama N**, Mizuno T, Yasuike H, Matsuno H, Kawashita E, Tamura A, Ozaki E, Matsui D, Watanabe I, Koyama T, Miyatani F, Kondo M, Tokuda T, Ohshima Y, Muranishi M, Akazawa K, Takada A, Takeda K, Matsumoto S, Mizuno S, Yamada K, Nakagawa M, Watanabe Y. CD62-mediated activation of platelets in cerebral white matter lesions in patients with cognitive decline. *Arch Gerontol Geriatr*, **62**: 118-124, 2016.
7. **Kuriyama N**, Mizuno T, Kita M, Yamada K, Ozaki E, Matsumoto S, Takada A, Watanabe A, Kasai T, Nagakane Y, Mitani S, Matsui D, Watanabe I, Takeda K, Nakagawa M, Watanabe Y. TGF-beta1 is associated with the progression of intracranial deep white matter lesions: a pilot study with 5 years of magnetic resonance imaging follow-up. *Neurol Res*, **36**: 47-52, 2013.
8. **Kuriyama N**, Mizuno T, Ohshima Y, Yamada K, Ozaki E, Shigeta M, Mitani S, Kondo M, Matsumoto S, Takeda K, Nakagawa M, Watanabe Y. Intracranial deep white matter lesions are associated with chronic kidney disease and cognitive impairment: A 5-year follow-up MRI study. *Arch Gerontol Geriatr*, **56**: 55-60, 2013.
9. Ohshima Y, Mizuno T, Yamada K, Matsumoto S, Nagakane Y, Kondo M, **Kuriyama N**, Miyazaki T, Takeda K, Nishimura T, Nakagawa M, Ozasa K, Watanabe Y. Low vitamin and carotenoid levels are related to cerebral white matter lesions. *J Nutr Health Aging*, **17**: 456-460, 2013.
10. **Kuriyama N**, Mizuno T, Kita M, Nagakane Y, Hosomi A, Harada S, Takeda K, Yamada K, Tokuda T, Watanabe Y, Nakagawa M. Predictive markers of blood cytokine and chemokine in recurrent brain infarction. *J Interferon Cytokine Res*, **29**: 729-734, 2009.
11. **Kuriyama N**, Niwa F, Watanabe Y, Yamada K, Tokuda T, Mizuno T, Nakagawa M. Evaluation of autonomic malfunction in HTLV-1 associated myelopathy (HAM). *Auton Neurosci*, **150**: 131-135, 2009.
12. **Kuriyama N**, Tokuda T, Miyamoto J, Takayasu N, Kondo M, Nakagawa M. Retrograde jugular flow associated with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Ann Neurol*, **64**: 217-221, 2008.
13. **Kuriyama N**, Kuriyama H, Julin CM, Lamborn KR, Israel MA. Protease Pretreatment Increases the Efficacy of Adenovirus-mediated Gene Therapy for the Treatment of an Experimental Glioblastoma Model. *Cancer Res*, **61**: 1805-1809, 2001.

