

認知症と予防医学

—未病の段階から認知症を予防するために—

松 村 浩 道*

はじめに

認知症者の増加は、今や洋の東西を問わず世界的に大きな社会問題となっている。現在、世界には約5,000万人の認知症者が存在し、2050年には約1億5,200万人にまで増加すると推計されている。¹⁾ わが国の認知症者は、2012年においては462万人であったが、2025年には675万人になるとの推計がある。²⁾ 日本の認知症患者の有病率は全人口に対して2.33%であり、これは経済協力開発機構(OECD)加盟35カ国中、最も高い数値となっている。³⁾ 認知症者の増加は、社会保障費の圧迫などコスト面でも大きな問題となる。認知症による全世界での経済的負担は、2018年の時点で約1兆ドル、2030年には約2兆ドルに達すると推定されている¹⁾ 一方で、わが国においては2014年の社会的コストは14兆5,150億円、2060年には24兆2,630円に達するとの報告があり、⁴⁾ 認知症予防に向けての取り組みは急務である。

1. 認知症予防と

MCI・プレクリニカルADの概念

一般に、慢性疾患に対する予防的介入には、①疾病の発生を未然に防ぐ一次予防 ②重症化する前に早期発見・早期措置を行う二次予防 ③重症化後の進行・再発予防を目指す三次予防 の3段階の考え方があ。認知症を引き起こす疾患で最も多いアルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)の経過を例に、認知症予防の3段階を考えてみたい。まず認知症が発症する前段階として、認知機能が低下しているものの、

正常でも認知症でもないグレーゾーンが存在する。詳細は別稿に譲るが、軽度認知障害(mild cognitive impairment; MCI)は、このグレーゾーンの状態を表す代表的な概念として、現在臨床的にも広く用いられており、⁵⁾ ADを背景としたMCIを特に“MCI due to AD”と称する。近年、この“MCI due to AD”に先立ち、認知機能障害を認めないながらも、脳内のアミロイドβペプチド(amyloid β peptide: Aβ)やタウ蛋白の蓄積、脳脊髄液からの各種バイオマーカー変化が検出される、プレクリニカル(preclinical)ADと呼ばれる段階が注目されている。⁶⁾ Aβの蓄積はAD発症の20年以上前から始まり、これに10年遅れてタウ蛋白の蓄積が、さらに数年遅れてMCIが始まり、最終的にADが発症する。⁷⁾ 以上の経過を考慮すると、ADに対する一次予防は、脳にAD病変が出現する前からの予防的介入であり、二次予防はMCIとプレクリニカルADを対象とした介入、三次予防はADを発症してからの介入ということになる。現在、プレクリニカルADを対象としたAβに対するモノクローナル抗体の治験が進行中であり、⁸⁾ こうした取り組みが成功すれば一次予防への応用も大いに期待されるところであるが、本稿では広く認知機能低下の予防について、文献的考察を踏まえその可能性を検討する。

2. 認知症の危険因子と防御因子

およそ7年ぶりに改訂された「認知症疾患診療ガイドライン2017」では、認知症の危険因子として、加齢、遺伝的危険因子、血管性危険因子(高血圧、糖尿病、脂質異常症)、生活習慣関連因子(喫煙など)、関連する疾患(メタボリック症候群、睡眠時無呼吸症候群、うつ病と双極性障害)をあげている。他方で防御

* スピッククリニック 院長

因子として、適度な運動、食事因子、余暇活動、社会的参加、精神活動、認知訓練などを列挙している。⁹⁾ 当然のことながら、これらの危険因子を極力回避し、防御因子を積極的に取り入れることが認知症予防の観点からも重要になるが、ここでは運動を例に現在の予防的介入の問題点と今後のあり方について考察してみたい。

前述のガイドラインであげられている防御因子の中で、最も推奨レベルおよびエビデンスレベルが高いのは運動であり、ほかの多くの報告からも運動が認知症予防の最有力の介入手段であることが窺える。しかし近年、運動による認知症予防効果や、進行を遅らせる効果に否定的な見解を示す報告が相次いでいる。Brasureらは、認知機能障害のない成人に対する運動介入が、認知機能の低下やADを予防するかどうかについて検証したシステマティックレビューにおいて、有酸素運動、レジスタンストレーニング、太極拳の認知機能改善効果、さらにすべての運動介入が示す認知症予防効果はエビデンスが不十分、と結論した一方で、エビデンスレベルは低いものの、運動や食事、認知トレーニングを含む多領域介入には、認知機能の改善効果が認められたと報告した。¹⁰⁾ またLambらは、軽度から中等度の認知症を患う被験者を、運動を行うグループと、運動は行わず通常のケアを行うグループに分け効果を検証した。結果、12ヵ月後において両グループともに認知機能の低下が認められたが、運動をしたグループはそうでないグループよりもわずかながらむしろ悪化したという。¹¹⁾ これらの報告は、運動介入が認知機能に対し何らかの好影響をもたらすと信じる人々を少なからず驚かせたが、筆者は、ここから2つの教訓を読み解くことができると考えている。1つ目は、単一因子による介入ではなく、多因子による介入を行うべきであること。2つ目は、個人差要因を考慮しパーソナライズされた介入、個別化介入を行うべきことである。

3. 多因子介入と個別化介入

まず、多因子・多領域介入については、先のBrasureらの報告¹⁰⁾のほか、以下のNganduらの報告もその可能性を示唆するものである。Nganduらは、認知機能が軽度低下した1,260人をランダムに介入群とコントロール群に分け、介入群には運動と認知トレーニン

グ、定期的な食事指導、血管リスクのモニタリングを2年間実施したところ、コントロール群と比して、認知機能検査において有意差を示したことを報告した。¹²⁾ またLivingstonらは、小児期、中年期、高年期における9つの修正可能リスク因子として、小児期での①教育期間の短さ、中年期での②高血圧、③肥満、④難聴、高年期での⑤喫煙、⑥抑うつ、⑦運動不足、⑧社会的孤立、⑨糖尿病をあげ、それぞれのリスク因子の認知症発症への影響をモデル化し、これら9つのリスク因子すべてを完全に排除できれば、認知症の35%を予防できると述べている。¹³⁾

2つ目の個別化介入を考える上で不可欠なのが、酸化ストレス(oxidative stress: OS)の概念である。ADにおいて、OSが神経変性過程の早期段階に密接に関連することを示唆する多くの報告がある。¹⁴⁾ さらに、認知症の危険因子・防御因子は、いずれもOSの増強あるいは減弱と関連していることは注目に値する。¹⁵⁾ OSの有害作用に対し生体が備える防御機構として、抗酸化酵素(スーパーオキシドディスムターゼ、カタラーゼなど)、非酵素系抗酸化物質(抗酸化ビタミン、グルタチオンなど)等が知られている。これまでADに対して、抗酸化作用を有するさまざまな物質が検討されてきており、AD動物モデルや培養細胞モデルにおいては顕著なA β 蓄積抑制作用や神経保護作用が確認されている一方で、ヒトを対象とした介入研究では、特定の抗酸化物質摂取による認知機能改善効果やAD予防効果は十分に確立されていない。¹⁴⁾ そこで、認知症予防に有効なOS制御を考える上で重要になるのが、ホルミシスの概念である。ホルミシスとは、元来毒性学の概念で、多量であれば毒性を示す物質が、少量の場合には生体防御系を刺激し耐性を獲得する現象を指し、¹⁶⁾ 刺激量と反応量のグラフは逆U字型曲線を示す。今日では、適度なOSが核内転写因子Nrf2の活性化を介し、抗酸化酵素や薬物代謝第2相酵素などを産生誘導することで細胞防御機構が強化されることが知られているが、ここで大切なのが「適度な」という部分であり、まさにこの点において個別化介入の必要性がある。

各々に至適な負荷を割り出すのは容易ではないが、酸化ストレス値(d-ROMs)・抗酸化力値(BAP)や尿中8-OHdGなどは、院内でも実施できるOSの評価法として個別化介入の参考になる。また現在、個々に対する抗酸化食品などの抗酸化能を、複数のモノクローナル

抗体を用いて評価をする試みがなされており、¹⁷⁾ 今後の臨床現場への普及が望まれる。なお、認知症予防に効果が期待されている食品因子・栄養素として、ビタミンB群、¹⁸⁾ ビタミンC・E、¹⁹⁾ ビタミンD、²⁰⁾ ω 3系不飽和脂肪酸、²¹⁾ リン脂質、^{22)–24)} クルクミン、²⁵⁾ フェルラ酸、²⁶⁾ 緑茶、²⁷⁾ α -グリセロホスホコリン、²⁸⁾ イチョウ葉エキス、²⁹⁾ パパイア発酵食品³⁰⁾ などがある。

さらに、OSと表裏をなして炎症を惹起する因子として、糖化ストレス(glycative stress; GS)の概念も重要である。GSとは、還元糖や脂質、アルコールなどに由来するアルデヒド負荷に起因した生体ストレスと、その後の糖化最終生成物(advanced glycation endproducts: AGEs)の生成・蓄積に関わる影響を総合的に捉えた概念である。³¹⁾ 認知症の危険因子の1つである糖尿病においては、OSの増加や、AGEsとその受容体であるRAGE(receptor for AGEs)経路の活性化、プロテインキナーゼCの活性化、活性酸素の過剰産生などを介して、血液脳関門や脳微小循環に対して病理変化および機能低下を引き起こすことが知られている。³²⁾ 加えて、 $A\beta$ はRAGEのリガンドの1つであり、RAGE- $A\beta$ 系の活性化によってさらにNF κ Bを介した炎症反応が惹起され、神経細胞の変性が進行する。³³⁾ GSの低減を目的とした抗糖化の方法として、食後高血糖の抑制、糖化反応の抑制、AGEsの分解・排泄促進などがあり、こうしたアプローチは認知症予防にも有用であると考えられる。個人で実施できる具体的な方法としては、食後高血糖を避けるために、咀嚼を意識しゆっくり食べる、適度な糖質制限、食べる順序に気をつける(野菜→タンパク質→糖質)などを心掛け、さらに生活習慣の改善(禁煙、過度な飲酒を控える、睡眠の是正、適度な運動の実施など)に取り組むことがあげられる。

4. 遺伝子分析を活用した認知症予防の可能性

(1) アポリポタンパク質E

(apolipoprotein E: ApoE)遺伝子

ApoE遺伝子 ϵ 4はADの強力な遺伝子的危険因子として知られるが、日本人におけるADリスクのオッズ比は、野生型 ϵ 3/ ϵ 3遺伝子型に比べて、 ϵ 3/ ϵ 4で3.9~5.6、 ϵ 4/ ϵ 4では21.8~33.1にも及ぶことが知られている。³⁴⁾ もちろん、 ϵ 4/ ϵ 4保有者でもADを発症しない場合もあり、ApoE遺伝子 ϵ 4はあくまでも危険因

子であり原因遺伝子ではないが、保有者の認知機能低下リスクを低減する方法はまだ確立されていないことから、本邦および各国のガイドラインでもルーチン検査は推奨されていない。

しかし近年、 ϵ 4保有者にとって福音となり得る研究がいくつか報告されている。Noguchi-Shinoharaらは、平均7.8年の追跡調査を行い、ApoE遺伝子 ϵ 4保有女性において、血中ビタミンC濃度が最も高い群は、最も低い群と比べて、認知機能低下のリスクが0.10(オッズ比)に減少していることを報告した。³⁵⁾ 本研究を踏まえた介入として、例えば血中濃度を考慮したうでのビタミンC製剤投与などが考えられるが、その場合に重要になるのは、血液や組織へのビタミンCの移行性であろう。一般に、通常のビタミンC製剤の吸収率には上限があり、1g/日を上回る摂取量では吸収率が50%未満に低下し、吸収されなかったビタミンCは尿中に排泄される³⁶⁾ ため、頻回投与しても最高血漿中濃度は220 μ mol/Lを超えないとされている。³⁷⁾ 一方、リボソーム型ビタミンC製剤は、単回投与においてもそれを遙かに上回る400 μ mol/L以上の血漿中濃度を達成できることが示されており、³⁸⁾ ADに対する今後の臨床研究および応用に期待が持たれる。

ϵ 4保有者に対する別の介入として、Yassineらは複数の観察研究や臨床試験をもとにしたレビューにおいて、AD発症前であれば高用量のドコサヘキサエン酸(docosahexaenoic acid; DHA)サプリメントの投与によって発症の遅延やリスク低減が期待できると考察している。³⁹⁾ 一方で、DHAのような多価不飽和脂肪酸は、酸化条件下では脂質過酸化反応を起こし過酸化脂質を生成するため、特に高用量を用いる場合は抗酸化物質の同時摂取の必要性が示唆されている。

ApoE遺伝子は、OSとの関連性が明らかにされており、ApoEそのものに抗酸化作用があり、かつその強度にはアイソフォーム依存性(ApoE2>ApoE3>ApoE4)が認められる。⁴⁰⁾ 以上を踏まえると、ApoE遺伝子検査は、各々に適切な抗酸化物質の用量や、運動強度などを決定する上でも参考になる可能性がある。

(2) MTHFR遺伝子

メチオニンの中間代謝産物であるホモシステイン(homocysteine; Hcy)は、活性酸素種の生成を介した血管内皮細胞障害、血栓形成などの有害作用を有し、⁴¹⁾ 高Hcy血症は心血管疾患や脳血管疾患⁴²⁾ のほ

か、認知症⁴³⁾にも関わる事が知られている。Hcyは再メチル化によりメチオニンになるが、その経路において葉酸はビタミンB₁₂と共役して働く。メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(methylenetetrahydrofolate reductase; MTHFR)遺伝子C677T多型はこの経路に関連しており、リスク型の遺伝子タイプ(T/T型>C/T型)では血漿中のHcy濃度が高くなる傾向があることが示されている。⁴⁴⁾ さらに、ADのリスクに関するメタ解析により、MTHFR C677T多型が、アジア人、ApoE遺伝子ε4キャリアおよび遅発性ADにおけるAD危険因子であることが示された。⁴⁵⁾ 以上より、MTHFR C677T多型に対して、リスク型の遺伝子タイプ、特に高Hcy血症、葉酸低値、ビタミンB₁₂低値を認めるような場合においては、それぞれ活性型の葉酸やビタミンB₁₂を投与するといった介入が、発症予防につながる可能性がある。

(3) ACTN3遺伝子多型、ACE遺伝子多型

近年の研究では、サルコペニアと認知機能との関連が報告されており、サルコペニアによる運動量の低下は、脳細胞の萎縮につながるとの研究報告がある。⁴⁶⁾ さらに、筋肉量の低下と脳萎縮および認知機能の低下は同時期に発生することも示唆されている。⁴⁷⁾ サルコペニアと関連すると考えられている遺伝子多型は多いが、比較的検査を実施しやすいものとして、ACTN3遺伝子多型、⁴⁸⁾ ACE遺伝子多型⁴⁹⁾ がある。それぞれの遺伝子のリスク型に対しては、運動療法の一貫として特に筋力トレーニングを課すなどの介入が、サルコペニア、さらには認知症の予防につながる可能性がある。

上記(1)～(3)にあげた遺伝子は、いずれもコンシューマレベルで比較的安価に解析が可能である。遺伝子分析の実施については、スティグマの問題などにも十分配慮しながら慎重な対応が必要であり、安易な実施は慎むべきであるが、予防的介入によるリスク低減が期待できる場合には、生活習慣改善に対する本人のモチベーション維持の意味も含めて有用と考えられる。

4. そのほかの進歩的なアプローチ

近年、リコード法と呼ばれる認知症への介入プロトコルが注目を集めている。⁵⁰⁾ 紙面の都合上詳細は割愛

するが、リコード法は多因子介入・個別化介入の概念を推し進めた方法と捉えることができ、参考になる点も多い。また当院では、これまで述べてきたアプローチに加え、独自のレジリエンス・プログラムの一環として経頭蓋直流電気刺激(transcranial direct current stimulation; tDCS)およびインタラクティブ・メトロノーム[®](interactive metronome; IM)を実施している。tDCSは、頭皮上より1 mA程度の弱い直流電流を通電し、大脳皮質興奮性を修飾する非侵襲的脳刺激法で、AD患者の認知記憶を改善させるとの報告がある。⁵¹⁾ さらに、IMはリズム運動と認知トレーニングの要素を併せ持っており、認知機能維持や転倒予防に有効である可能性が示唆されている。⁵²⁾

おわりに

認知症にはまだ確立された予防法はないが、これまでの単因子・包括的介入の限界を指摘した上で、多因子・個別化介入による認知症予防の可能性について述べた。最後に、認知症に対する予防的な介入同様に、発症後の患者を受け入れ、本人に対してはもちろん、その家族や介護者を十分に支援する社会や風潮をつくることが重要であることを強調し筆を置きたい。

〔参考文献〕

- 1) The World Alzheimer Report 2018, The state of the art of dementia research: New frontiers
- 2) 二宮利治ほか：日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究 総括研究報告書 平成26年度厚生労働科学特別研究事業
- 3) OECD (2017), Health at a Glance 2017: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris.
- 4) 佐渡充洋ほか：わが国における認知症の経済的影響に関する研究 平成26年度 総括・分担研究報告書 厚生労働科学研究費補助金(認知症対策総合研究事業)
- 5) Petersen RC et al: Mild cognitive impairment; A concept in evolution. J intern Med, 275(3): 214-228, 2014
- 6) Sperling RA et al: Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement, 7(3): 280-292, 2011
- 7) Jack CR Jr et al: Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. Lancet Neurol. 12: 207-216, 2013
- 8) <https://a4study.org>
- 9) 「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会 「認知症

- 疾患診療ガイドライン」pp.118-120 医学書院 2017
- 10) Brasure M et al: Physical Activity Interventions in Preventing Cognitive Decline and Alzheimer-Type Dementia: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 168: 30-38, 2018
 - 11) Lamb SE et al: Dementia And Physical Activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial. *BMJ* 361: k1675, 2018
 - 12) Ngandu T et al: A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 385(9984): 2255-2263, 2015
 - 13) Livingston G et al: Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet.* 16; 390(10113): 2673-2734, 2017
 - 14) 布村明彦ほか：精神神経疾患の病態における酸化ストレスの役割 *精神経誌* 116(10)：842-856 2014
 - 15) García-Mesa Y et al: Oxidative Stress Is a Central Target for Physical Exercise Neuroprotection Against Pathological Brain Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 71(1): 40-49, 2016
 - 16) Gems D et al: Stress-response hormesis and aging: “that which does not kill us makes us stronger”. *Cell Metab.* 7(3): 200-203, 2008
 - 17) 大澤俊彦：活性酸素と抗酸化物質 *臨床化学* 44(3)：183-190 2015
 - 18) Smith AD et al: Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 8; 5(9): e12244, 2010
 - 19) Masaki KH et al: Association of vitamin E and C supplement use with cognitive function and dementia in elderly men. *Neurology.* 54(6): 1265-1272, 2000
 - 20) Llewellyn DJ et al: Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med.* 170(13): 1135-41, 2010
 - 21) Kesse-Guyot E et al: Thirteen-year prospective study between fish consumption, long-chain n-3 fatty acids intakes and cognitive function. *J Nutr Health Aging.* 15(2): 115-120, 2011
 - 22) Zhang YY et al: Effect of phosphatidylserine on memory in patients and rats with Alzheimer's disease. *Genet Mol Res.* 10; 14(3): 9325-9333, 2015
 - 23) Fujino T et al: Efficacy and Blood Plasmalogen Changes by Oral Administration of Plasmalogen in Patients with Mild Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *EBioMedicine.* 17: 199-205, 2017
 - 24) Nishizaki T et al: DL-/PO-phosphatidylcholine may shed light on the treatment of Alzheimer dementia. *Personalized Medicine Universe Vol2,* 12-15, 2013
 - 25) Cox KH et al: Investigation of the effects of solid lipid curcumin on cognition and mood in a healthy older population. *J Psychopharmacol.* 29(5): 642-651, 2015
 - 26) 中村重信ほか：Ferulic acidとgarden angelica根抽出物製剤ANM176がアルツハイマー病患者の認知機能に及ぼす影響 *Geriatr Med.* 46 1511-1519 2008
 - 27) Tomata Y et al: Green Tea Consumption and the Risk of Incident Dementia in Elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 24(10): 881-889, 2016
 - 28) De Jesus Moreno Moreno M: Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Ther.* 25(1): 178-193, 2003
 - 29) Gavrilova SI et al: Efficacy and safety of Ginkgo biloba extract EGb 761 in mild cognitive impairment with neuropsychiatric symptoms: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Int J Geriatr Psychiatry.* 29(10): 1087-1095, 2014
 - 30) Marotta F et al: A 2-year Double-Blind RCT Follow-up Study with Fermented Papaya Preparation (FPP) Modulating Key Markers in Middle-Age Subjects with Clustered Neurodegenerative Disease-Risk Factors. *Clin Pharmacol Biopharm* 6: 170, 2017
 - 31) Ichihashi M et al: Glycation Stress and Photo-Aging in Skin. *Anti-Aging Medicine.* 8: 23-29, 2011
 - 32) Schmidt AM et al: Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res.* 84(5): 489-497, 1999
 - 33) Yan SD et al: RAGE and amyloid-beta peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature.* 382(6593): 685-691, 1996
 - 34) Bertram L et al: Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nat Genet.* 39: 17-23, 2007
 - 35) Noguchi-Shinohara M et al: Higher Blood Vitamin C Levels are Associated with Reduction of Apolipoprotein E E4-related Risks of Cognitive Decline in Women: The Nakajima Study. *J Alzheimers Dis.* 63: 1289-1297, 2018
 - 36) Jacob RA et al: Vitamin C function and status in chronic disease. *Nutr Clin Care* 5: 66-74, 2002
 - 37) Padayatty SJ et al: Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Ann Intern Med* 140: 533-537, 2004
 - 38) Hickey S et al: Pharmacokinetics of oral vitamin C, *Journal of Nutritional & Environmental Medicine,* 17: 3, 169-177, 2008
 - 39) Yassine HN et al: Association of Docosahexaenoic Acid Supplementation With Alzheimer Disease Stage in Apolipoprotein E ε4 Carriers: A Review. *JAMA Neurol.* 74(3): 339-347, 2017
 - 40) Miyata M et al: Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and beta-amyloid peptides. *Nat Genet.* 14: 55-61, 1996
 - 41) Tawakol A et al: Hyperhomocyst(e)inemia is

- associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation*. 95(5): 1119-1121, 1997
- 42) Clarke R et al: Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med*. 324(17): 1149-55, 1991
- 43) Seshadri S et al: Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 346(7): 476-483, 2002
- 44) Chango A et al: The effect of 677C->T and 1298A->C mutations on plasma homocysteine and 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase activity in healthy subjects. *Br J Nutr*. 83(6): 593-596, 2000
- 45) Peng Q et al: The MTHFR C677T polymorphism contributes to increased risk of Alzheimer's disease: evidence based on 40 case-control studies. *Neurosci Lett*. 586: 36-42, 2015
- 46) Hsu YH et al: Association of cognitive impairment, depressive symptoms and sarcopenia among healthy older men in the veterans retirement community in southern Taiwan: A cross-sectional study. *Geriatrics & Gerontology International*. 14, S1, 102-108, 2014
- 47) Burns JM et al: Reduced lean mass in early Alzheimer disease and its association with brain atrophy. *Archives of neurology* 67 (4): 428-33, 2010
- 48) Zempo H et al: ACTN3 polymorphism affects thigh muscle area. *Int J Sports Med*. 31(2): 138-42, 2010
- 49) Giaccaglia V et al: Interaction between angiotensin converting enzyme insertion/deletion genotype and exercise training on knee extensor strength in older individuals. *Int J Sports Med* 29(1): 40-44, 2008
- 50) Dale E. Breidenstein : The End of Alzheimer's ; Vermilion, 2017
- 51) Ferrucci R et al: Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology*. 71(7): 493-498, 2008
- 52) Trujillo LG et al: Effectiveness of the Interactive Metronome: Does Use Improve Cognitive and Motor Abilities of Healthy, Older Adults in Eastern NC? <https://www.interactivemetronome.com/wp-content/uploads/2017/04/East-Carolina-University-Poster.pdf>