

変なく、 $A\beta 40/A\beta 42$ 比を検証すると検証すると、血漿 $A\beta 42$ 濃度は健常高齢者から健常高齢者からMCIとADの両者へコンバートした症例で追跡開始時の健常な時期からすでにその高値を呈していることが明らかとなった。追跡開始時MCIやADであった症例群と6年目も健常な群とで集団探索目的に群間比較を施行したところ、MCI群で $A\beta 40$ 高値、 $A\beta 42$ 低値、 $A\beta 40/A\beta 42$ 比高値を認め、AD群では $A\beta 42$ 低値のみを認め、MCIを発症する症例では健常者の時期から $A\beta 40/A\beta 42$ 比高値で、AD発症症例では逆にその低下傾向を示す可能性を明らかとした。

E. 結論

MCI/AD発症予備群では $A\beta 42$ 低値、 $A\beta 40/A\beta 42$ 比高値を認め、さらにAD発症群では $A\beta 40/A\beta 42$ 比の低下傾向を呈す可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ikeda M, Kawarabayashi T, Harigaya Y, Sasaki A, Yamada S, Matsubara E, Murakami T, Tanaka Y, Kurata T, Wuhua X, Ueda K, Kuribara H, Ikarashi Y, Nakazato Y, Okamoto K, Abe K, Shoji M: Motor impairment and aberrant production of neurochemicals in human α -synuclein A30P+A53T transgenic mice with α -synuclein pathology. *Brain Res.* 1250: 232-241, 2009.

Wati H, Kawarabayashi T, Matsubara E,

Kasai A, Hirasawa T, Kubota T, Harigaya Y, Shoji M, Maeda S: Transthyretin accelerates vascular AB deposition in a mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Pathol.* 19: 48-57, 2009.

2. 学会発表

Kawarabayashi T, Wakasaya Y, Seino Y, Takamura A, Nakahata N, Watanabe Y, Watanabe M, Matsubara E, Shoji M: Accumulation of protein in lipid rafts in mouse models of neurodegenerative diseases. *Neuroscience 2009, the Society for Neuroscience, 39th Annual Meeting, Chicago, Oct 17-21, 2009.*

松原悦朗. アルツハイマー病の予防・治療最前線. *Brain Science Conference.* 2009年10月10日 京都

松原悦朗. アルツハイマー病の発症病態解明に向けて. 特別講演会. 北海道大学. 2009年11月2日 札幌

松原悦朗. アルツハイマー病の分子メカニズムと治療戦略. 第18回東北老年期認知症研究会 2009年11月14日: 仙台

松原悦朗. アルツハイマー病 病態解明の現状 第16回東北脳循環カンファレンス 2009年11月28日 仙台

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

血液、尿等、生体への侵襲が少ないバイオマーカーを用いた診断方法に関する研究
—平成21年度新規登録MCI患者の臨床像—

分担研究者：鷺見幸彦 国立長寿医療センター（病院）
外来診療部長

研究要旨：健忘型軽度認知機能障害(amnestic mild cognitive impairment: aMCI)は、アルツハイマー型認知症 (AD) に移行しやすい病態として知られている。しかし全例が移行するわけではない。移行する群には臨床症状、画像、血液、尿などのバイオマーカーにどのような特徴があるのか明らかにするのが本研究の目的である。本年度から、軽度認知機能障害症例の前向き登録を開始した。平成 21 年度に新規に国立長寿医療センターもの忘れ外来を受診し、本研究に同意の得られた aMCI 患者 8 例（男性 4 例、女性 4 例。年齢は 68～87 歳 平均 77.1 歳）の初診時所見および画像所見について報告する。全例同意を得て、バイオマーカー用血液検体を採取した。

A. 研究目的

健忘型軽度認知機能障害(amnestic mild cognitive impairment:aMCI)は、アルツハイマー型認知症 (AD) に移行しやすい病態として知られている。しかし全例が移行するわけではない。移行する群には臨床症状、画像、血液、尿などのバイオマーカーにどのような特徴があるのか明らかにするのが本研究の目的である。本年度から、軽度認知機能障害症例の前向き登録を開始した。

B. 研究方法

対象は国立長寿医療センターもの忘れ外来に通院しており、倫理委員会で承認された平成 21 年 6 月以降に受診した aMCI 患者 8 例。男性 4 例、女性 4 例。年齢は 68～87 歳（平均 77.1 歳）教育歴は 6～14 年（平均 10.1 年）の臨床的特徴について検討した。本研究における MCI の定義は 1.) amnestic MCI 2) 明らかな神経疾患、精神疾患を認め

ない。3) 神経学的症候（例えば、片麻痺、錐体外路徴候、球麻痺、運動失調、眼球運動害、失語、失行、失認、半側空間無視、痙攣発作など）を認めない。4) 精神医学的症候（例えば、うつ、幻覚、妄想など）を認めないこととした。aMCI の診断基準は Petersen の基準に、以下のような操作的な基準を加えた。1) 記憶障害の自覚、または情報提供者の証言がある事の裏づけとして数井らが日本語版を作成した生活健忘チェックリストを用いた。2) 全般的な認知機能は正常であることの裏づけとして MMSE が 24 点以上かまたは HDS-R が 21 点以上であることとした。3) 日常生活活動は正常であることの裏づけとして CDR を用い、記憶の項目が 0.5 でありかつその他の下位項目はすべて 0.5 以下とした。4) 認知症ではないことの条件として、NINCDS-ADRDA の probableAD の基準を満たさないこととした。

という操作的基準を設けた。IMP-SPECT は左右の後部帯状回～楔前部、頭頂側頭連合野のそれぞれについて血流低下を 5：明らかに低下

4：おそらく低下 3：どちらともわからない
2：おそらく正常 1：明らかに正常 の 5 段階に評価した。

C. 結果

MMSE の総得点は 22-26 点であり昨年度の研究で AD への移行の指標として有用である可能性が示唆された 3 単語再生では 0 が 3 名

1 が 3 名、2 が 2 名であった。HDS-R では総得点は 19-27 点であり、3 単語再生は 6 点満点で

0 が 1 名、1 が 1 名、2 が 2 名、3 が 2 名、5 が 2 名であり半分以上できた群と、できなかった群が 2 分された。MMSE の構成は 1 名のみが 0 であった。CDR は当然ながら前例 0.5 であったが各項目の合計 (SOB) は 0.5 が 1 名、1 が 4 名、1.5 が 2 名、2 が 1 名であった。ADAS は 6 名で施行され、総得点は 3.7-14 であった。

IMP-SPECT では頭頂側頭連合野に異常所見が見られた例が 4 例、見られなかった例が 4 例であり、後部帯状回から楔前部に異常所見が見られたのは 5 例であった。

D. 考察

登録症例の臨床的特徴、SPECT 所見について検討した。今後 AD に移行していくかどうかについては MMSE や HDS-R の再生の得点、CDR の SOB、IMP-SPECT での頭頂側頭連合野の異常所見の有無、後部帯状回から楔前部の異常所見の有無が注目されるポイントで

ある。

E. 結論

健忘型軽度認知機能障害 8 例を登録し、全例に採血を行った。今後 AD への移行状況を追跡検討する。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1) 論文発表

1) 鷺見幸彦：認知症の診断と薬物療法、*Journal of Clinical Rehabilitation*. 18:204-211, 2009

2) 鷺見幸彦：日常生活から見た認知症の原因と予防法、*Ageng Health*. 18:7-10, 2009

3) 鷺見幸彦：高齢者の脳疾患と転倒・骨折予防—整形外科医に必要な実践知識— *MB Orthop* 22:59-66, 2009

4) 鷺見幸彦：実地医家が遭遇する精神疾患の症状、鑑別診断および治療ストラテジー—実地医家の守備範囲と対処の実際— *Medical Practice* 26:1515-1519, 2009

5) 鷺見幸彦：認知症の発症因別対応法。日本医事新報。4444: 77, 2009

2) 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）
分担研究報告書

物忘れ外来と精神科外来での症例集積と臨床症状の検討

分担研究者：服部 英幸 国立長寿医療センター（病院）
行動・心理療法科医長

研究要旨

アルツハイマー病（AD）は、客観的証拠に基づいた診断指標はなく、早期治療介入や新規治療法開発への大きな障害となっている。いかにADに移行する前段階で患者を抽出し、根本治療導入までの期間短縮と介護予防推進を図るかが研究の焦点である。本研究における血液超早期バイオマーカーの取得は、軽度認知障害（MCI）や早期ADの段階で客観的な根拠に基づいた診断を可能とし、治療介入の導入期間を著しく短縮するばかりでなく、治療効果判定の客観的指標ともなりうることが予想される。本研究では健常高齢者群、MCI群、AD群、非AD型認知症群の比較から、MCIやAD特異的で、健常高齢者や非AD型認知症を感度よく差別化できる血液・尿マーカーを探索する。2年目となる今年度は7例の症例集積を行った。すべて、軽度認知障害（MCI）の症例であり、アルツハイマー病への転化などの予後とマーカーとの関連を調べるための追跡調査を行なっていく予定である。

A. 研究目的

アルツハイマー病（AD）は、少子超高齢化社会が目前に迫った本邦において、根本治療が切望される代表的疾患である。しかしながら客観的証拠に基づいたその診断指標はなく、早期治療介入や新規治療法開発への大きな障害となっている。いかにADに移行する前段階で患者を抽出し、根本治療導入までの期間短縮と介護予防推進を図るかが研究の焦点である。本研究における血液超早期バイオマーカーの取得は、軽度認知障害（MCI）や早期ADの段階で客観的な根拠に基づいた診断を可能とし、治療介入の導入期間を著しく短縮するばかりでなく、治療効果判定

の客観的指標ともなりうることが予想される。鷺見・服部は物忘れ外来を、遠藤は高齢者総合診療外来を開設し、ADや高齢者診療に取り組むと同時に地域連携による在宅介護システム構築に尽力し、本研究遂行上不可欠な臨床的診療システムを構築してきた。本研究ではこのシステムの全国展開と、患者追跡・神経心理検査を行う。

B. 研究方法

健常高齢者群、MCI群、AD群、非AD型認知症群の比較から、MCIやAD特異的で、健常高齢者や非AD型認知症を感度よく差別化できる血液・尿マーカーを探索する。そのために、国立長寿医療センター

物忘れ外来受診者の中から適切な症例集積を行う。

1. 対象

物忘れ外来にて、健常高齢者、MCI、軽症ADの診断を行ったのち、データベースを作製する。このなかでMCIとADに関しては臨床研究登録を行う。健常高齢者の場合はMCI移行した時点で臨床研究登録をする。3ヶ月毎の採血・検尿は連結可能匿名化する。神経心理学的検査(MMS, WMS-R/Logical Memory II, ADAS-Jcog, CDR等)を行う。診断時MRI(海馬萎縮)を行い、MCIとAD登録症例では半年おきに追跡検査を行う。

(倫理面への配慮) 身体精神機能評価、生活機能評価や老年医学的総合評価を含む本研究の実施は、本人及びその家族にたいして十分な説明をし、インフォームドコンセントに基づき同意が得られた場合にのみ行うこととした。患者のプライバシーを尊重し、結果については秘密を厳守し、研究の結果得られるいかなる情報も、研究以外の目的には使用されることはない。研究結果は専門の学会あるいは科学的雑誌に発表される場合があるが、その場合も患者のプライバシーは守秘する。本人及び家族には文書および口頭で説明し、研究の目的や内容を理解した上で同意が得られた場合にのみ実施し、その旨を著した同意書に署名してもらった。研究に参加する、参加しないの判断は完全に患者及び家族の自由意志に基づいておこなわれ、拒否することによって本人及び家族がいかなる不利益も被らないことを予め明らかにした。

C. 研究結果

本年度における症例集積は7例であった。すべて健忘型軽度認知障害(amnestic MCI)と診断した。年齢、教育年数、MMSE, CDR, ADASの結果を表に示した。血液サンプルの採取を行っており、バイオマーカーの探索的研究に資するとともに、これらの症例の経時的追跡調査をおこない、アルツハイマー型認知症への転化と検査結果との関連を検討していく予定である。

表 症例の基礎データ (N=7)

年齢	76.0±4.6
性別(M/F)	3/4
教育年数	11.7±2.4
MMSE	25.5±1.9
CDR	0.5±0.0
ADAS	8.5±3.0

D. 考察

本研究における血液超早期バイオマーカーの取得は、MCIや早期ADの段階で客観的な根拠に基づいた診断を可能とし、治療介入の導入期間を著しく短縮するばかりでなく、治療効果判定の客観的指標ともなりうることが予想される。従来の脳脊髄液検査に比し、血液・尿検査という非侵襲的側面は臨床医・患者の両サイドからの検査不安を解消し、在宅介護など長期的視野に立った場合の検体採取法としてこれに勝る方法はない。本研究の遂行は、国立高度医療専門センターの二本柱である病院・研究所が総力を結集し

介護予防に立ち向かい、その成果を直接国民の保健・医療・福祉に還元しようとする初の試みであり、厚生労働行政を積極的に牽引しようとする我々センターの強い意思表示でもある。また現行の3大学等の研究協力のもと施行される本研究体制モデルを基礎として、将来的に当センターが中核拠点となるADの全国的なネットワークを構築することで、介護予防を目指したADの診断・治療の一層の推進を図りたい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

服部英幸：高齢者うつ病と Alzheimer 病に伴ううつ状態。日本臨床、67 (4)、835-844、2009

Hideyuki Hattori, Junichi Kamiya, Hiroshi Shimada, Hirotohi Akiyama, Akihiro Yasui, Kojiro Kuroiwa, Koji Oda, Masahiko Ando, Takashi Kawamura, Atsushi Harada, Yuichi Kitagawa, Shinji Fukata : Assessment of postoperative delirium risk of the elderly using E-PASS and the NEECHAM confusion scale. Int J Geriatric Psychiatry. 2009, 24, 1304-1310

服部英幸：高齢者うつ病は認知症とどこが違うのか—対処法は？ 訪問看護と介護。第15巻1号、32-38、2010

森明子、小長谷陽子、鈴木亮子、服部英幸：デイケア利用者におけるうつの実態とデイケアの効果。日本医事新報、4472、93-96、2010

服部英幸：認知症の地域医療—各医療機関の特性（得手不得手）と地域連携の現状・課題4）老年医療専門病院の認知症専門医としての立場から。神経内科、Vol. 72, Suppl. 6, 206-210, 2010

服部英幸：高齢者うつ病。老年医学 update 2009-2010 日本老年医学会雑誌編集委員会編、メジカルビュー社、東京、110-122、2009

2. 学会発表

服部英幸、加藤隆司：軽度認知障害（MCI）に伴ううつ状態の心理特性。第51回日本老年医学会学術集会、パシフィコ横浜、平成21年6月19日

服部英幸、吉山顕次、三浦利奈、藤江祥子：高齢者心気症の心理特性。第24回日本老年精神医学会、パシフィコ横浜、平成21年6月19日

服部英幸、吉山顕次、三浦利奈、藤江祥子：アルツハイマー病、軽度認知障害（MCI）に伴ううつ状態の心理特性。第6回日本うつ病学会、東京、平成21年7月31日

厚生労働科学研究費補助金（長寿医療科学総合研究事業）
分担研究報告書

認知症の早期発見と早期対応方法の開発に関する研究

分担研究者：遠藤 英俊 国立長寿医療センター（病院）
包括診療部長

研究要旨

認知症の早期発見、早期対応は重要な課題である。認知症の早期発見の有用性は薬剤の早期開始とその効果に関するエビデンスがある。その点での血液や髄液サンプルでそれを可能にすることは有用な研究である。早期発見のためには診断検査方法の開発もさることながら、実は市民が認知症を病気と理解し、物忘れやワーキングメモリーの障害に気づいた時にたちどころに相談し、診断することが最も重要である。その点では国の進める市民向け認知症サポーター養成は有用な事業である。次に認知症疾患医療センター等が整備され、認知症の専門家がいて、早期診断が可能となる体制づくりが重要であろう。また早期対応は診断後の生活は不安に対してカウンセリングを含む相談にのり、適切な資源を提供することが求められる。本研究ではそのシステム化に関する検討を行った。

A. 研究目的

認知症の早期発見、早期対応は重要な課題である。認知症の早期発見の有用性は薬剤の早期開始とその効果に関するエビデンスがある。その点での血液や髄液サンプルでそれを可能にすることは有用な研究である。早期発見のためには診断検査方法の開発もさることながら、実は市民が認知症を病気と理解し、物忘れやワーキングメモリーの障害に気づいた時にたちどころに相談し、診断することが最も重要である。その点では国の進める認知症サポーター養成は有用な事業である。次に認知症疾患医療センター等が整備され、認知症の専門家がいて、早期診

断が可能となる体制づくりが重要であろう。また早期対応は診断後の生活は不安に対してカウンセリングを含む相談にのり、適切な資源を提供することが求められる。本研究ではそのシステム化に関する検討を行った。

B. 研究方法

早期発見の啓発・啓蒙には教育が重要である。発見のためのチェックリストなどを提示し、物忘れなどに気付くことを支援し、その後早期に受診または相談できるシステムを構築することが重要であ

る。その際名古屋医師会が行っている連携の利用可能である。

(倫理面への配慮)

本研究の参加者は行政によって同意を得られた家族を対象としており、アンケートの分析にあたっては名前が特定できないデータとして処理したため、個人を特定することは困難であり、またその分析にあたりその必要もなかった。

C. 研究結果

地域包括支援センターと行政が協力して、認知症支援プログラムを開発した(表1)。6回のコースで、テキストを作成し、参加者は認知症や、介護方法、介護保険に関する知識を得る座学を行うこととし、家族同士の連携や仲間作りを行った。テキストは今回独自に作成したものであり、コースの全体を通じて利用することができる。その後参加者へのアンケート調査を行った。その結果を表2、表3に示した。

家族教室では平成19年度は174回延べ1307人で、平均参加人数は7.5人であった。平成20年度は89回で延べ470人参加し、参加者は210名で、平均参加者は5.2人であった。結果としては男性24名、女性165名で、参加介護者の属性は娘が28%、妻が29%、嫁が17%、夫が8%で息子が3%であった。同居は71%であり、通いの介護は27%であった。介護保険を利用している家族は80%であり、対象としては認知症の軽度か中等度に相当する方の参加が多かった。表2に参加者の満足度を

示した。参加者の85%が満足か概ね満足を表明した。内容は表3に示したが、認知症の病気の話や交流会、体験談に満足度が高いという結果を得た。さらに認知症介護に余裕ができたり、孤独感の解消等の効果が得られた。本研究を通じて介護者への認知症教育プログラムの開発を行った。

次に早期認知症対応について、早期発見後の対応は喫緊の課題であり、地域における早期対応のシステムについて検討した。早期対応の可能性のある窓口について表4に示した。その対応のモデルシステムとしては図1に示したように、認知症疾患医療センターまたは若年性認知症コールセンターを基本とする就労やサービス利用、生活の課題、経済的な問題を早期から対応するシステム構築が必要となる。

次に本研究において早期診断を目的に、血液サンプルの採取など同意を得た患者のリストを表5に示した。

D. 考察

認知症の家族介護負担は精神的介護と身体的介護負担に分類されるが、特に認知症の行動障害に対する負担が大きく、どの研究報告でも同様の結果を得ている。これまでも認知症の人と家族の会においても地道な活動が継続されてきた。家族会や電話相談による活動であるが、行政が積極的にこれに関わることはあまりなかった。しかしながら今回は大都市の29に及ぶ地域包括支援センターが関与して、行政の枠組みの中で家族支援・相談事業を動かしたことは大きな意義がある。

また具体的に家族への関与の方法として、6回の家族教室の開催、テキストの作成、人集め、ならびに場所の確保を含め、家族支援を行った意義は大きい、研究としてはテキスト作成への支援とプログラム開発へのアドバイス、そしてアンケートの解析と分析、そしてフィードバックを行った。しかしながら参加者は妻や娘、嫁などの女性が多く、男性への介入が必要と思われた。なぜなら名古屋市の高齢者虐待の調査では加害者としては息子が約3分の1を占め、データでは男性の介護者の支援が必要であり、介護負担を軽減する対策や施策が必要であるものと思われる。さらに最大の効果は地域包括支援センターの地域住民への周知徹底したこと、またその機能を強化できたことである。本研究の意義と役割は大きかったものと思われる。

最後に認知症ケアの主な課題としては若年性認知症対策、早期診断後のケア、施設ケアにおける個別ケアの進展、家族介護における虐待、介護殺人、認知介護などが大きな課題となっている。こうした課題を一つずつ解決していくことが重要であり、本研究のねらいの一つでもある。

E. 結論

認知症の包括的ケア提供を行うために、在宅の家族への教育支援プログラムの開発を行った。まず始めに家族向けの認知症のテキストの作成を行い、アンケート調査を行った。その結果参加家族より、プログラムに肯定的な反応があり、認知

症の家族介護にとり有用なプログラムである可能性が示された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kazui H, Harada K, Eguchi YS, Tokunaga H, Endo H, Takeda M: Association between quality of life of demented patients and professional knowledge of care workers. J Geriatr Psychiatry Neurol. 21(1):72-8, 2008

遠藤英俊：Ⅲ法的知識 F. 高齢者介護に関する法と施設. 精神科専門医のためのプラクティカル精神医学 661-670, 2009

遠藤英俊：介護保険. 改訂第7版内科学書 vol. 1:265-271, 2009. 11. 10

遠藤英俊：第8章精神科医療 8-2-5 認知症. 精神保健福祉白書 2010年版 :139-139, 2009. 12

梅本充子、遠藤英俊、三浦久幸：認知症高齢者における行動観察評価スケールNOSGERの検討(第1報)ー信頼性の検討ー. 老年精神医学雑誌 20(10):1139-1148, 2009

遠藤英俊、三浦久幸：高齢者診療マニュアル 後期高齢者医療(長寿医療)制度. 日本医師会雑誌 138(2):318-319, 2009. 10. 15 発行

三浦久幸、中島一光、遠藤英俊：7. 高齢者終末期医療・ケアの国際比較. Geriatric Medicine (老年医学) 4月号 47(4):487-491. 2009

飯島節、遠藤英俊、百瀬由美子、井口昭久：座談会・高齢者の終末期をめぐる諸問題. GeriatricMedicine (老年医学) 4月号 47(4):509-521. 2009

Yukiko Tanaka, Kumiko Nagata, Tomoe Tanaka, Koichi Kuwano, Hidetoshi Endo, Tetsuya Otani, Minato Nakazawa, Hiroshi Koyama : Can an individualized and comprehensive care strategy improve urinary incontinence (UI) among nursing home residents? Arch Gerontol Geriatr 49(2):278-83, 2009

石附 敬、和気純子、遠藤英俊：：重度要介護高齢者の在宅生活の長期継続に関連する要因 . 老年社会科学 31(3):359-365, 2009

2. 学会発表

遠藤 英俊： Study of CGA36(Center version)on frail elderly in Japan. 第19回世界老年医学会議 I A G G 2009 パリ (フランス) 2009. 7. 5-9

遠藤英俊：健康高齢者に対するグループ回想法の認知機能と生活に与える効果・A県B市回想法センターにおけるグループ回想法から展開した高齢者の活動支援について・認知症ケアの発展的評価のための評価員派遣システムに関する調査研究 第10回日本認知症ケア学会大会 東京 2009. 10. 31-11. 1

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
特になし

表1. 家族支援プログラム

	講話：主なテーマ
1日目	ようこそ家族教室へ
2日目	認知症について正しく理解しよう
3日目	介護保険サービスなどについて知ろう
4日目	認知症の方へのかかわりかたについて学ぼう
5日目	介護体験を聞こう
6日目	今後の仲間づくり

表2. 参加者の満足度

	概ね満足	どちらとも言えない	やや不満	不満	不明	計(人)
満足	98	19	1	2	5	191

表4. 早期対応資源

1. 地域包括支援センター
2. 民生委員
3. かかりつけ医師
4. 訪問看護ステーション
5. 介護支援専門員
6. 認知症疾患医療センター

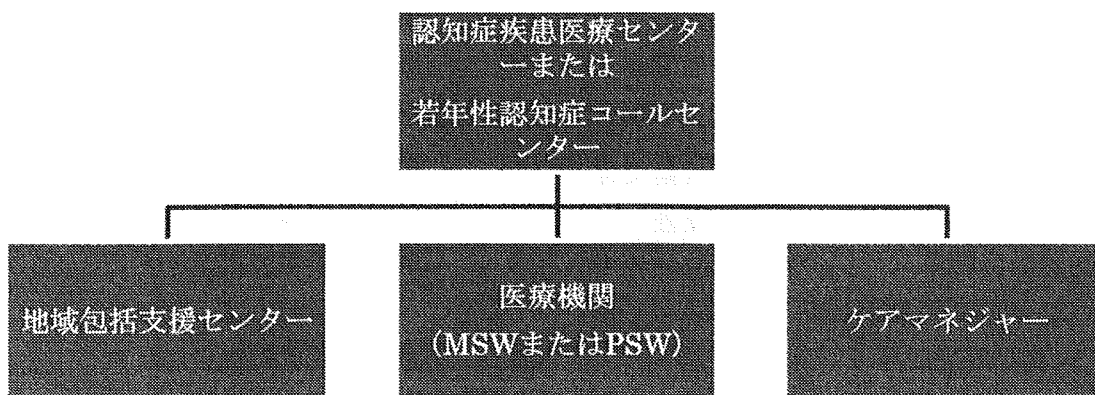
表5. 研究対象者リスト

1. KA 男性 74歳, MMSE/22, ADAS10/70, Raven 22/36, CT/脳萎縮, SPECT /non-specific type
Dx/Amnesic MCI
2. MH 男性 74歳, MMSE/27, ADAS12. 7/70, Raven19/30
CT 脳萎縮, SPECT ADtype
Dx/AD

表3. 家族支援プログラム参加者の反応

	そう思う	どちらとも 言えない	思わない	不明	計（人）
気が楽になった	70.7%	17.8%	1.0%	10.5%	100%
相談できる仲間が増えた	31.9%	43.5%	9.9%	14.7%	100%
認知症本人の気持ちがわかるようになった	52.9%	34.0%	3.1%	9.9%	100%
精神的に余裕ができた	56.0%	30.4%	3.1%	10.5%	100%
周囲に手助けを求めることができるようになった	47.6%	34.6%	6.8%	11.0%	100%
つらいのは自分だけではないと思えるようになった	78.5%	10.5%	1.0%	9.9%	100%

図1. 早期対応システム



厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）
分担研究報告書

血液中のタウ蛋白質解析に関する研究

分担研究者：渡邊 淳 国立長寿医療センター（研究所）
血管性認知症研究部分子病態研究室長

研究要旨

アルツハイマー病は現在までのところ十分な診断法は確立されていない。もし体液で判別できれば、簡易で低コストの診断が可能となる。アルツハイマー病の脳脊髄液ではタウ及びリン酸化タウが増加していることが明らかとなっているが、血液中での検出は非常に困難とされている。血液中でタウを検出することができれば、より侵襲が少ないアルツハイマー病の診断マーカーとなることから、血液中でのタウの解析を試みた。

タウ蛋白質の検出を行うために抗タウ抗体を用いて免疫沈降行ない、ウエスタンブロットを試みたが、健常人の血清 1ml からタウは検出されなかった。今後はより多くのアルツハイマー病の血漿を用いて免疫沈降行ない、タウの検出を試みる予定である。

A. 研究目的

微小管結合蛋白質の一種であるタウ蛋白質はアルツハイマー病の病理学的特徴の一つである神経原線維変化の主要な構成成分であり、神経細胞死と密接に関連している。また、アルツハイマー病でタウは異常なリン酸化をうけており、脳脊髄液中では total タウ及びリン酸化タウはともに増加することが明らかとなっている。そこで、血液中でもこれらのタウが同定出来ないか解析を試みた。

B. 研究方法

貴重なアルツハイマー病の血液で解析する前に、健常人の血清を用いて条件検討を行った。血清 1ml を用い、タウ抗体（HT7、tau1）もしくはリン酸化タウ抗体

（AT8）を加えた後、プロテインGを用いて免疫沈降を試みた。各々の免疫沈降物は、SDS 電気泳動を行ない、各種タウ抗体を用いウエスタンブロットで検出を試みた。

（倫理面への配慮）

当センターにおける臨床試料の解析については、倫理委員会によって法令（疫学研究・臨床研究に関する倫理指針）に定められた基準への適合性について審査・承認を得たうえで行っている。

C. 研究結果

タウ抗体として広く用いられている HT7、tau1 もしくはリン酸化タウ抗体 AT8 を用いて免疫沈降を行なったが、健常人

の血清 1ml からでは、いずれの免疫沈降物からもタウは検出出来なかった。

D. 考察

血清中のタウは脳脊髄液よりかなり濃度が低いと考えられる。今後はADの血漿を用い、少なくとも 5mlから抗タウ抗体を用いた免疫沈降によりタウの検出を試みる。また免疫沈降も磁気ビーズなどを用いた方法に切り替え、より効率的なタウの検出方法の確立を行なう。

E. 結論

血液中のタウ蛋白質の検出を行うために健常人の血清を用いて免疫沈降を試みたが、血清 1ml からでは、免疫沈降物からタウは検出されなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Minagawa H, Gong JS, Jung CG, Watanabe A, Lund-Katz S, Phillips M, Saito H, Michikawa M. Mechanism Underlying Apolipoprotein E (ApoE) Isoform-Dependent Lipid Efflux from Neural Cells in Culture.

J. Neurosci. Res. 87, 2498-2508, 2009

Nakamura T, Watanabe A, Fujino T, Hosono T, Michikawa M. Apolipoprotein E4 (1-272) fragment is associated with mitochondrial proteins and affects mitochondrial function in neuronal

cells. Mol. Neurodegener. 4, 35, 2009

Zou K, Maeda T, Watanabe A, Liu J, Liu S, Oba R, Satoh Y, Komano H, Michikawa M. A β 42-to-A β 40- and angiotensin-converting activities in different domains of angiotensin -converting enzyme. J. Biol. Chem. 284, 31914-31920, 2009

Takahashi K, Adachi K, Yoshizaki K, Kunimoto S, Kalaria RN, Watanabe, A. Mutations in Notch3 cause the formation and retention of aggregates in the endoplasmic reticulum, leading to impaired cell proliferation. Hum. Mol. Genet.19, 79-89, 2010.

Hiramoto M, Maekawa N, Kuge T, Ayabe F, Watanabe A, Masaike Y, Hatakeyama M, Handa H, Imai T. High-performance affinity chromatography method for identification of L-arginine interacting factors using magnetic nanobeads. Biomedical Chromatography, in press.

2. 学会発表

渡邊 淳, 足立香代, 國本正子, 武田和也, 脇田英明, 高橋慶吉: 変異 Notch3 による重合体の形成と細胞増殖の低下, 第 28 回日本認知症学会, 仙台, 11 月, 2009.

國本正子, 足立香代, 吉崎嘉一, 武田和也, 脇田英明, 高橋慶吉, 渡邊 淳. 家

族性脳血管性認知症 (CADASIL) モデル動物の作製と病態解析, 第 28 回日本認知症学会, 仙台, 11 月, 2009.

武田和也, 國本正子, 足立香代, 渡邊淳, 脇田英明, 高橋慶吉, 田平 武. N 末端構造に着目した野生型および変異型 $A\beta$ の物性解析, 第 28 回日本認知症学会, 仙台, 11 月, 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）

分担研究報告書

アルツハイマー病のトリプトファン代謝異常に関する研究

研究分担者：滝川 修 国立長寿医療センター（研究所）

ラジオアイソトープ管理室 省令室長

アルツハイマー病脳においてトリプトファン代謝異常が生じ、神経毒キノリン酸が異常に蓄積する。本研究ではキノリン酸がアルツハイマー病の原因物質とされるアミロイドβペプチドを脳内で増加させうることを明らかにし、尿あるいは血液中のキノリン酸を含むトリプトファン代謝産物がアルツハイマー病を診断する非侵襲性バイオマーカーとして有力な候補であることを示した。

A. 研究目的

アルツハイマー病におけるトリプトファン代謝異常の病態生理学的意義を解明し、その代謝産物の診断マーカーとしての有用性を明らかにする。

B. 研究方法

アルツハイマー病で見られるトリプトファン代謝異常では、特に海馬において、その代謝全体の律速酵素である IDO 誘導と中間代謝産物であるキノリン酸の大量蓄積が生じる。キノリン酸は興奮性神経毒であり NMDA 型グルタミン酸受容体の活性化を介して神経細胞を惹起する。一方、培養神経細胞の NMDA 型グルタミン酸受容体 (NMDA₁uR) の活性化により、アルツハイマー病の原因物質とされるアミロイドβペプチド (Aβ) の産生が増大することか報告されている。NMDA₁uR を活性化するキノリン酸も同様に Aβ の産生を増大させることが予想された。そこで、本研究では、キノリン酸をマウスの海馬内投与し本仮説

を検証した。具体的には 8 週齢 C57BL/6J 雄マウスの海馬に 1 μl の 40 ナノモルのキノリン酸を麻酔下で投与後、1、3、7、14、28 日、3 ヶ月、6 ヶ月の海馬を採取し、Aβ₄₀ 及び Aβ₄₂ 量を ELISA により測定した。神経細胞死はニッスル染色で免疫組織学的に評価した。対照は生理食塩水投与群とした。

C. 研究結果

海馬の Aβ₄₀ 及び Aβ₄₂ 量は共にキノリン酸投与後 7 日から漸増し、28 日では対照群の数倍に増加し、その後緩やかに減少した。神経細胞死はキノリン酸投与後 7 日から認められ、28 日には大半の神経細胞が消滅した。キノリン酸投与後 3 ヶ月及び 6 ヶ月では顕著な海馬の萎縮が認められた。対照群では Aβ 増加及び神経細胞死は全く観察されなかった。

D. 考察

本研究により、キノリン酸に脳内 Aβ レベルの増加作用を新たに見出した。従っ

てキノリン酸は神経細胞死のみならずアミロイド蛋白の代謝異常をも惹起する増悪因子となりうる事が明らかとなった。キノリン酸を含む脳内のトリプトファン代謝の中間代謝産物（キヌレニン、3-ヒドロキシキヌレニンなど）は、その一部が血液循環に入り、尿中に排泄されることから、アルツハイマー病、特に、Aβの蓄積状態を反映する非侵襲性のバイオマーカーとなると考えられる。

E. 結論

尿および血液中のトリプトファン代謝産物はアルツハイマー病の診断マーカーとなる可能性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yamada A, Akimoto H, Kagawa S Y, Guillemin GJ, Takikawa O. Proinflammatory cytokine interferon-gamma increases indoleamine 2,3-dioxygenase in monocytic cells primed with amyloid beta peptide 1-42: Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. J. Neurochem. 110:791-800, 2009

Nisapakultorn K, Makrudthong J, Sa-Ard-Iam N, Rerkyen P, Mahanonda R,

Takikawa O. Indoleamine 2,3-dioxygenase expression and regulation in chronic periodontitis. J. Periodontol. 80:289-297, 2009

Yoshida N, Ino K, Ishida Y, Kajiyama H, Yamamoto E, Shibata K, Terauchi M, Nawa A, Akimoto H, Takikawa O, Isobe K, Kikkawa F. Overexpression of indoleamine 2,3-dioxygenase in human endometrial carcinomacells induces rapid tumor growth in a mouse xenograft model. Clin Cancer Res. 14:7251-7259, 2008

G. 特許

発明の名称：ベンゾイミダゾール誘導体を有効成分とするIDO阻害剤

発明者：滝川 修、浅井章良、松野研司、海野雄加

出願日：平成21年6月3日

出願番号：特願2009-133633

発明の名称：含硫化合物を有効成分として含有するIDO阻害剤

発明者：滝川 修、浅井章良、松野研司、海野雄加

出願日：平成21年9月7日

出願番号：特願2009-205484

研究要旨

アルツハイマー病(AD)病態を促進させる鍵分子であるアミロイドβ蛋白(Aβ)はアミロイド前駆体タンパク質(APP)から2つのプロテアーゼ(β及びγセクレターゼ)で順次切断されることにより産生され、細胞外に蓄積し、引き続き、神経原繊維変化を引き起こすことで神経細胞死や認知機能障害が起こると考えられている。最近、私たちはホメオティック因子 ATBF1(AT-motif binding factor1)を同定し、ATBF1 が AD 脳やアルツハイマー病モデルマウスの脳の神経細胞において顕著に発現が上昇していることを明らかにした。前年度研究結果では、AD 脳において ATBF1 の発現上昇は Aβ により引き起こされた DNA ダメージに対する反応であることと、ATBF1 は神経細胞死を誘導する因子である ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated)と p53 のシグナルを促進することによって神経細胞死を誘導することが分かった。さらに、AD 脳で過剰発現している ATBF1 が Aβ の産生には影響がないかを考え、本年度研究から、1) APP 代謝及び Aβ 産生における ATBF1 の機能を明らかにすることと、2) 髄液・血液中 ATBF1 検出高感度システム系を構築する。

A. 研究目的: APP 代謝および Aβ 産生における ATBF1 の機能を明らかにすること、2) 髄液・血液中 ATBF1 検出高感度システム系を構築する。

B. 研究方法

- 1) HEK293T 細胞に ATBF1 と APP を過剰発現した後、分泌された Aβ 量を ELISA 法で調べた。
- 2) HEK293T 細胞に ATBF1 と APP を過剰発現した後、ATBF1 と APP の結合を免疫沈降法で調べた。
- 3) HEK293T 細胞や SH-SY5Y 細胞に ATBF1 と APP を過剰発現した後、ATBF1 の局在を蛍光免疫染色で調べた。
- 4) AD 患者の脳脊髄液ならびに血液における ATBF1 の発現を western blot で調べた

(倫理面への配慮)

本研究は、当該施設の倫理委員会の承認を受けて行った。特に動物実験については当施設の実験規則ならびに動物愛護の精神に則って行い苦痛の防止にも留意した。

C. 研究結果と D. 考察

1) APP 代謝および Aβ 産生における ATBF1 の機能を解析した。細胞株に ATBF1 と APP を過剰発現させると Aβ 40 および Aβ 42 の産生が促進され、その理由は ATBF1 が APP と結合し、APP を安定化させるためと考えられた。また、細胞に導入された ATBF1 は核に局在するが、APP を高発現させると ATBF1 は核に行かずに細胞質に留まり、転写活性を抑制した。AD 脳や Tg2576 マウス脳の神経細胞の細胞質で ATBF1 と APP は共局在し、ATBF1 量は増大していた。これらの結果は、ATBF1 と APP は細胞質で結合し、Aβ 産生や転写活性に相互に影響を与えていると考えられ、ATBF1 は AD 治療法の標的分子になり得ると考えられた

2) 髄液・血液中 ATBF1 検出高感度システム系を構築するため AD 患者の脳脊髄液ならびに血液における ATBF1 の発現を western blot で調べた結果、非特異的なバンドが複数あるため同定できなかった。現在 western blot で使用している ATBF1 の抗体は polyclonal 抗体であるため髄液・血液には使用が難しいと判断される。

E. 結論

1) APPとATBF1を高発現されると、核タンパク質であるATBF1はAPPと結合することにより核に行かずに細胞質に留まり、APPを安定化させることでA β 産生を促進することが分かった。

2) 前年度に引き続き、ATBF1のmonoclonal抗体作製を行っているが、まだ完成していない。来年度にはmonoclonal抗体作製を完了し、AD患者の脳脊髄液ならびに血液におけるATBF1の発現をwestern blotで調べる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kim HJ, Jung CG, Dukala D, Bae H, Kakazu R, Wollmann R, Soliven B. Fingolimod and related compounds in spontaneous autoimmune polyneuropathy.

J Neuroimmunol, 29; 214(1-2):93-100, 2009

Minagawa H, Gong GS, Jung CG, Watanabe A, Lund-katz S, Phillips MC, Saito H, Michikawa M. Mechanism underlying apolipoprotein E (ApoE) isoform-dependent lipid efflux from neural cells in culture.

J Neurosci Res. 15;87(11): 2498-2508, 2009

2. 学会発表

Uhm KO, Horike H, Michikawa M, Jung CG. ATBF1 interacts with amyloid precursor protein and enhances amyloid β protein production.

第2回NAGOYAグローバルリトリート, 2010年2月26日, 大府

Horike H, Jung CG, Cha BY, Uhm KO, Yamauchi R, Yamaguchi T, Hosono T, Woo JT, Michikawa M. Honokiol increases ABCA1 expression level by activating retinoid X receptor beta.

第2回NAGOYAグローバルリトリート,
2010年2月26日, 大府

細野崇、西辻和親、紺谷昌仙、鄭 且均、河島 洋、木曾良信、道川 誠。多価不飽和脂肪酸経口摂取による脳内アミロイド β 蛋白沈着抑制。

第28回日本認知症学会学術集会、2009年11月20日、仙台

Jung CG, Kawaguchi M, Miura Y, Akatsu H, Hosono T, Uhm KO, Michikawa M. The role of ATBF1 in Alzheimer's disease.

International Society for Neurochemistry (ISN)/Asia-Pacific Society for Neurochemistry (APSN), August 24, 2009, Busan, Korea.

Jung CG, Kawaguchi M, Miura Y, Akatsu H, Hosono T, Uhm KO, Michikawa M. A β enhances the ATBF1 expression responsible for the neuronal cell death.

International conference on Alzheimer's disease (ICAD), July 12-16, 2009, Vienna, Austria.

Minagawa K, Gong GS, Akatsu H, Jung CG, Watanabe A, Nishitsuji K, Hosono T, Lund-Katz S, Phillips M C, Komano H, Saito H, and Michikawa M. Mechanism underlying apolipoprotein E (ApoE) isoform-dependent HDL generation and impairment of ApoE3-mediated HDL generation by homocysteine.

International conference on Alzheimer's disease (ICAD), July 12-16, 2009, Vienna, Austria.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）
分担研究報告書

ヒト体液中 ApoE- A β 複合体解析に関する研究
分担研究者：道川 誠 国立長寿医療センター（研究所）
アルツハイマー病研究部部長

研究要旨

アルツハイマー病の発症危険因子 ApoE4 と A β の相互作用に着目し、その複合体測定がアルツハイマー病の病態把握バイオマーカーとしての有用性を検証する。昨年度は脳脊髄液中の両複合体測定系を構築し、アルツハイマー病患者群で ApoE-A β 複合体量が増加していることを明らかとしたが、本年度施行した血液中での同複合体検証では、脳脊髄液中に比べ微量なため、現行の測定系では検出困難であった。

A. 研究目的

アルツハイマー病の発症危険因子 ApoE4 と A β の相互作用に着目し、その複合体測定がアルツハイマー病の病態把握バイオマーカーとしての有用性を検証する。

B. 研究方法

弘前大学より供給を受けた血漿（アルツハイマー病患者 10 例、軽度認知障害患者 10 例、健常高齢者 10 例）中、ApoE- A β 複合体を ApoE- A β ELISA にて測定した。

（倫理面への配慮）

本研究は、当該施設の倫理委員会や利益相反委員会の承認を受けて行った。

C. 研究結果 と D. 考察

検証した 3 群とも血液中 ApoE- A β 42 複合体と ApoE- A β 40 複合体濃度はすべて検出感度以下であった。ApoE- A β 複合体の検出はアルツハイマー病に特異的なバイオマーカーであることが明らかとなった。しかしなが

ら検出感度以下の症例が多数存在し、検出感度向上による特異度・感度の検証が必要と考えられた。

E. 結論

昨年度脳脊髄液中 ApoE- A β 複合体の検出はアルツハイマー病検出に有用なバイオマーカーである可能性が明らかとしたが、血液中での検証にはより高感度な測定系を再構築しての検証が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakamura T, Watanabe A, Fujino T, Hosono T, and Michikawa M
Apolipoprotein E4 (1-272) fragment is associated with mitochondrial proteins

- and affects mitochondrial function in neuronal cells.
Mol. Neurodegener., 4: 35, 2009.
2. Doi Y, Mizuno T, Maki Y, Jin S, Mizoguchi H, Ikeyama M, Doi M, Michikawa M, Takeuchi H, and Suzumura A. Microglia activated with toll-like receptor 9 ligand CpG attenuate oligomeric amyloid- β neurotoxicity in vitro and in vivo models of Alzheimer's disease. Am. J. Pathol., 175: 2121-2132, 2009.
3. Maeda T, Marutani T, Zou K, Araki W, Yagishita N, Yamamoto Y, Amano T, Michikawa M, Nakajima T, and Komano H. An E3 ubiquitin ligase, Synoviolin is involved in the degradation of immature Nicastrin, and regulates the production of amyloid b-protein. FEBS J., 276: 5832-5840, 2009.
4. Zou K, Maeda T, Oba R, Komano H, and Michikawa M. A β 42-to-A β 40- and angiotensin-converting activities in different domain of angiotensin-converting enzyme. J. Biol. Chem., 284:31914-31920, 2009.
5. Tesseur I, Brecht W, Corn J, Gong J-S, Yanagisawa K, Michikawa M, Weisgraber K, Huang Y, and Wyss-Coray T. Bioactive TGF- β can associate with lipoproteins and is enriched in those containing apolipoprotein E3. J. Neurochem., 110(4): 1254-1262, 2009.
6. Minagawa K, Gong J-S, Jung C-G, Watanabe A, Lund-Katz S, Phillips M C, Saito H, and Michikawa M. Mechanism underlying apolipoprotein E isoform-dependent lipid efflux from neural cells in culture. J. Neurosci. Res., 87: 2498-2508, 2009.
- 道川 誠 (アルツハイマー病研究部)
第 4 章: コレステロール代謝とアルツハイマー病. 脳内老化制御とバイオマーカー: 基盤研究と食品素材. (株) シーエムシー出版、東京、2009. pp129-136.
2. 学会発表:
道川 誠
レニンアンギオテン系とアミロイド β 蛋白代謝. 第 28 回日本認知症学会シンポジウム、平成 21 年 1 月 21 日、仙台
- 道川 誠
The cholesterol paradox in the pathogenesis of Alzheimer's disease. 第 51 回 日本脂質生化学会シンポジウム、平成 21 年 7 月 30 日、名古屋
- 道川 誠
アルツハイマー棒の予防・治療法開発の最前線、平成 21 年度日本大学生物資源科学部市民講座講演、平成 21 年 7 月 4 日、藤沢
- 道川 誠
脳内脂質代謝の生理学的ならびに病理学的意義について