

201026003A

厚生労働科学研究費補助金

認知症対策総合研究事業

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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 松原 悦朗

平成23(2011)年 3月

厚生労働科学研究費補助金

認知症対策総合研究事業

**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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 松原 悦朗

平成23(2011)年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
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	---1
松原 悦朗 (弘前大学大学院医学研究科)	
II. 分担研究報告	
1. 発症予測診断バイオマーカーとしての血液中A β に関する研究	---- 11
松原悦朗	
2. 平成22年度新規登録MCI患者の臨床像	----- 13
鷲見幸彦	
3. 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	----- 15
服部英幸	
4. 認知症の早期発見のための連携に関する調査研究	-----18
遠藤英俊	
5. 血液中のタウ蛋白質解析に関する研究	-----21
渡邊淳	
6. 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	-----23
滝川 修	
7. ヒト体液中ATBF1蛋白解析に関する研究	-----25
鄭 目均	
8. ヒト血漿中ApoE-A β 複合体解析に関する研究	-----28
道川誠	
9. 血液での鬱鑑別マーカー開発に関する研究	-----32
関山敦生	
10. バイオマーカーを用いたアルツハイマー病診断に関する研究に向けた [C-11]BF-227 PET, [F-18]FDG PET による preclinical AD 段階の病態解析	
加藤 隆司	-----34
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----37
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----45

I. 総括研究報告 (平成22年度)

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

研究代表者 松原 悦朗

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）

総括研究報告書

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

研究代表者 松原 悦朗 弘前大学大学院医学研究科

研究要旨

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。可及的速やかに軽度認知障害(MCI)や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必要があり、本研究ではその目的達成のため、血液や尿等を使用し、MCIやADを発症する可能性のある患者を予測するスクリーニングマーカーと、MCIやADを特異的に選別する診断マーカー取得を目指す。本年度は脳外A β クリアランスを指標としたロゼレム経口負荷試験がMCIやAD発症予測に有用である可能性を明らかとした。またPreclinical段階におけるアミロイド集積度が、健常範囲の認知機能の変動に影響していることを明らかとし、ロゼレム経口負荷試験の整合性を明らかとした。MCI/AD特異的診断マーカー開発にむけた集団探索研究においても、A β 40/A β 42比とIDO活性がMCIやAD患者で増加していること、ApoEのC末断片とA β 複合体がAD特異的に検出されること、サイトカイン、ケモカイン分子のうつ特異的な血中濃度の偏りを見いだした。さらに、認知症に関する地域での情報交換やネットワークの構築が喫緊の課題であることも判明した。

分担研究者

鷺見 幸彦 (国立長寿医療研究センター)

服部 英幸 (国立長寿医療研究センター)

遠藤 英俊 (国立長寿医療研究センター)

渡邊 淳 (国立長寿医療研究センター)

滝川 修 (国立長寿医療研究センター)

鄭 且均 (国立長寿医療研究センター)

加藤 隆司 (国立長寿医療研究センター)

道川 誠 (国立長寿医療研究センター)

関山 敦生 (大阪市立大学)

伊藤 健吾 (国立長寿医療研究センター)

旗野健太郎 (国立長寿医療研究センター)

高村 歩美 (弘前大学)

東海林 幹夫 (弘前大学)

瓦林 毅 (弘前大学)

桑野 良三 (新潟大学脳研究所)

大矢 輝美 (邑南町保健所)

阿部 康二 (岡山大学)

中川 正法 (京都府立医科大学)

協力研究者

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。可及的速やかに軽度認知障害(MCI)や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必要があり、本研究ではその目的達成のため、血液や尿等を使用し、MCIやADを発症する可能性のある患者を予測するスクリーニングマーカーと、MCIやADを特異的に選別する診断マーカー取得を目指す。

B. 研究方法

本研究目的達成のため、MCI/ADスクリーニングバイオマーカー検証のため、多施設連携認知症検診とメラトニン経口負荷による脳内蓄積Aβ血中排泄負荷試験を、またMCI/AD診断バイオマーカー検証のため集団探索研究を展開する。さらにこうした早期診断を可能とする体制作りの基盤整備目的に早期対応方法確立を目指す。

I-健常者・MCI前向きコホート研究:

MCI/ADスクリーニングバイオマーカー検証のため、健常高齢者の前向きコホート研究においてその発症リスクを検証した。

ADスクリーニングバイオマーカー検証のため、国立長寿医療研究センターと弘前大学外来受診患者のうち、リクルート済みのamnesic MCI患者の経過観察と新規amnesic MCI患者リクルートを行った。

II-集団探索研究:

健常高齢者、MCI、ADとAD以外の認知症の血液・尿を採取し、MCIやADを健常高齢者や

AD以外の認知症から特異的に選別可能な診断マーカーを検証する。

III-メラトニン経口負荷による脳内蓄積Aβ血中排泄負荷試験:

不眠治療薬ロゼレム(メラトニンアナログ)の本邦での販売開始(H22年7月)を受け、不眠治療を要す症例[脳内Aβアミロイド蓄積を認める4例のADと脳内Aβアミロイド蓄積をほとんど認めぬ認知症を呈す3例のパーキンソン病(PDD)]にロゼレム8mg(一錠)を服用させ、投与一週間前後での血漿Aβ濃度を測定した。

IV-認知症の早期対応方法確立:

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。今年度は地域における早期対応システムの利用状況の現状につき検証した。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立長寿医療センターと弘前大学の倫理委員会・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

I-健常者・MCI前向きコホート研究:

松原らは健常高齢者の前向きコホート研究において、追跡開始時の血漿Aβ濃度が下位25%群のMCI/AD発症リスクが1.52倍、血漿Aβ40/42比上位25%群のMCI/AD発症リスクが1.49倍であることが明らかとした。

松原・鷲見・服部は計47例のMCI患者

をリクルートし、AD 発症リスク判定目的に経過観察を継続している。

II-集団探索研究:

松原は MCI 群と AD 群の両方で A β 40/A β 42 比高値であることを明らかとした。

滝川は、血液中のキノリン酸を含むトリプトファン代謝活性の指標である IDO 活性が MCI 群と AD 群の両方で健常高齢者に比し、亢進していることを明らかとした。

道川は、脳内沈着 A β をサロゲートする ApoE の C 末断片と A β 複合体は AD のみの血漿中で検出される特異性の高いマーカーである可能性を見いだした。

関山は、うつ病患者の重篤度に沿って変動する血中バイオマーカーを検討した。結果、うつ病患者のスクリーニングのためのマーカーとして選択したサイトカイン、ケモカイン分子の血中濃度の偏りがうつ病の寛解によって正常化していくこと、および高ストレスを訴える健常者に見られる偏移パターンに類似したものになることを見いだした。

渡邊は、昨年度に引き続き微量の血液中タウ蛋白の濃縮・検出法を確立し、健常者血漿での検証を施行したがではタウ蛋白は検出されなかった。

鄭らは、ATBF1 に対する新規ポリクローナル抗体を作製し、AD 患者脳脊髄液中で ATBF1 の N 末端を認識する抗体で認識されるバンドが特異的に上昇することを見いだした。

III-メラトニン経口負荷による脳内蓄積 A β 血中排泄負荷試験:

松原は、ロゼレム経口負荷後、脳外への A β

クリアランスが保たれた PDD では血漿中 A β 40 と A β 42 排泄が増加し、脳外への A β クリアランスが障害された AD ではむしろ血漿中 A β 40 と A β 42 排泄が減少することを見いだした。この結果は AD モデルマウスで施行した前臨床試験の結果を再現するものであった。さらに負荷前後での A β 40/42 比は AD 全例で >1.0, PDD 全例で <1.0 と AD 判定に有用な指標であることが判明した。

加藤は健常高齢者、MCI 患者、AD 患者に FDG-PET と BF227-PET を施行し、健常高齢者の BF227 陽性者の平均皮質集積度と記憶スコア (logical memory-I and -II) とに逆相関関係が認められることを明らかとした。Preclinical 段階におけるアミロイド集積度が、健常範囲の認知機能の変動に影響していると考えられた。また健常高齢者の BF227 陽性群の FDG-PET 検査による脳代謝検証では、楔前部や下部頭頂葉にごく微弱な低下傾向が認められた。今後ロゼレム経口負荷試験との対比が重要なポイントと考えられた。

IV-認知症早期発見を目指した患者家族への早期対応プログラムの開発:

遠藤は、認知症患者の地域における早期対応システムの現状を把握するため、看護師の認知症早期対応資源利用につき検証した。結果的に現場の看護師ですら地域包括支援センターや認知症疾患医療センターとの連携をしている割合は 15%と 5%と低調で、まずは認知症に関する地域での情報交換やネットワークの構築が喫緊の課題であることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Takamura A, Okamoto Y, Kawarabayashi T, Yokoseki T, Shibata M, Mouri A, Nabeshima T, Sun H, Abe K, Shoji M, Yanagisawa K, Michikawa M, Matsubara E: Extracellular and intraneuronal HMW-A β Os represent a molecular basis of memory loss in Alzheimer's disease model mouse. *Mol Neurodegener* 2011, 6:20.

Takamura A, Kawarabayashi T, Yokoseki T, Shibata M, Morishima-Kawashima M, Saito Y, Murayama S, Ihara Y, Abe K, Shoji M, Michikawa M, Matsubara E: Dissociation of β -amyloid from Lipoprotein in Cerebrospinal Fluid from Alzheimer's Disease accelerates β -amyloid-42 assembly. *J Neurosci Res* (in press).

Wakasaya Y, Kawarabayashi T, Watanabe M, Yamamoto-Watanabe Y, Takamura A, Kurata T, Murakami T, Abe K, Yamada K, Wakabayashi K, Sasaki A, Westaway D, Hyslop PS, Matsubara E, Shoji M: Factors responsible for neurofibrillary tangles and neuronal cell losses in tauopathy. *J Neurosci Res*. 2011 89(4):576-84.

Seino Y, Kawarabayashi T, Wakasaya Y, Watanabe M, Takamura A, Yamamoto-Watanabe Y, Kurata T, Abe K, Ikeda M, Westaway D, Murakami T,

St.George-Hyslop P, Matsubara E, Shoji M: A β amyloid accelerates phosphorylation of tau and NFT formation in APP and tau double transgenic mice model. *J Neurosci Res*. 2010 Dec;88(16):3547-54.

Matsuno K, Takai K, Isaka Y, Unno Y, Sato M, Takikawa O, Asai A.: S-benzylisothiourea derivatives as small-molecule inhibitors of IDO. *Bioorg Med Chem Lett*. 20:5126-5129, 2010

滝川 修、横山祐一.: Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO)の病態生理学的意義と阻害剤の開発 *ファルマシア*(日本薬学会誌) 46:241-246, 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. *Biomed. Chromatogr*, 24, 606-612, 2010

Takahashi K, Adachi K, Kunimoto S, Wakita H, Takeda K, Watanabe A. Potent inhibitors of amyloid β fibrillization, 4,5-dianilinophthalimide and staurosporine aglycone, enhance degradation of preformed aggregates of mutant Notch3. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 402, 54-58, 2010.

Minagawa H, Watanabe A, Akatsu H, Adachi K, Ohtsuka C, Terayama Y,

Hosono T, Takahashi S, Wakita H, Jung CG, Komano H, Michikawa M. Homocysteine, another risk factor for Alzheimer's disease, impairs apolipoprotein E3 function. *J. Biol. Chem.*, 285, 38382-38388, 2010.

Kim TS, Kawaguchi M, Suzuki M, Jung CG, Asai

K, Shibamoto Y, Lavin MF, Khanna KK, Miura Y. 遠藤英俊, 三浦久幸：特集 認知症治療の今後を予測する 1. 認知症治療の現状と今後. *医薬ジャーナル*. 46(5):67-71, 2010

Dis Model Mech. 3(11-12): 752-62, 2010

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

Biol Pharm Bull, 33(7): 1105-1111, 2010

Takamatsu Y, Ishida A, Hamakawa M, Tamakoshi K, Jung CG, Ishida K. Treadmill running improves motor function and alters dendritic morphology in the striatum after collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rats. *Brain Res.*, 8(1355): 165-73, 2010

山田貴史, 伊藤健吾, 加藤隆司, 目黒謙一, 石井賢二, 尾内康臣, 鷺見幸彦, 新畑豊, 福山秀直, 石井一成, 千田道雄, 前田潔, SEAD-J スタディグループ. FDG-PET 画像解析(AD-tsum 法)を中心としたMCIからADへの移行予測の検討. 第50回日本核医学会学術総会 2010年11

月11-13日(11-13日) 大宮ソニックシティ 埼玉県さいたま市山田 認知症学会

伊藤健吾, 加藤隆司 1. Alzheimer 病 6) 画像診断—PETによる早期および鑑別診断のエビデンスと臨床研究— *神経内科*, 72(suppl. 6): 290-295, 2010

遠藤英俊, 木之下徹, 永田久美子, 東海林幹夫, 田口真源：特集 I 認知症・BPSD の医療とケアの今. *Science of Kanpo Medicine* 34(2);94(8)-106(20), 2010

遠藤英俊, 三浦久幸：社会的・制度的支援と家族介護 1) 介護保険. *神経内科*. 72(Suppl. 6):217-221, 2010

遠藤英俊：「わが旅」ジャマイカへの旅. *日本医師会雑誌*. 139(4), 2010

遠藤英俊, 佐竹昭介, 洪英在, 田代真耶子, 三浦久幸, 近藤真由：音楽療法. *内科系総合雑誌 モダンフィジシャン*. 30(9):1169-1172, 2010

鷺見幸彦：認知症診療マニュアル. 認知症患者ケアの予防的側面. *神経内科*. 2010 ; 72 suppl6 : 34-39

鷺見幸彦, 加藤隆司：目で見る症例.

アルツハイマー型認知症. 内科 :
2010 ; 105(3) 496-500

鷺見幸彦 : 内科疾患の診断基準病型分類重症度. アルツハイマー型認知症.
内科 : 2010 ; 105(6) 1326-1330

鷺見幸彦 : 認知症における地域連携の重要性と問題点. 医療の広場 : 2010 ;
50(12)4-7

2. 学会発表

Ayumi Takamura, Takeshi Kawarabayashi, Tomoko Matsubara, Mikio Shoji, Etsuro Matsubara: Alzheimer Neuronal Degeneration: Extracellular vs. Intracellular A β oligomers. International Conference on Alzheimer's Disease - ICAD 2010. Honolulu, July 10-15

松原悦朗. 日本内科学会東北地方会第 57 回生涯教育講演会 認知症治療の最前線 仙台国際センター, 2010, 2 月 19 日

松原悦朗, 高村歩美, 若佐谷保仁, 渡辺有希子, 中畑直子, 渡辺光法, 瓦林毅, 東海林幹夫, A β オリゴマー特異的受動免疫予防法の開発. 第 51 回日本神経学会総会 (2010 年 5 月 20-22 日, 東京)

Takikawa O, Kagawa K, Zhang G, Yokoi H.: Endogenous neurotoxin quinolinic acid may play a primary role in the pathology of Alzheimer's disease by increasing the

amyloid beta peptide levels, ICAD2010, July 2010, Hawaii (USA)

Watanabe A, Kunimoto S, Adachi K, Takeda K, Niida S, Wakita H, Kalaria RN, Takahashi K. Proteomic analysis of the mutant Notch3-expressing cells and the microvessels of CADASIL brain, International conference on Alzheimer's disease (ICAD), Honolulu, USA, July, 2010.

渡邊 淳, 足立香代, 國本正子, 武田和也, 脇田英明, 丸山和佳子, 高橋慶吉. ヒト変異 Notch3 重合体の分解促進剤のスクリーニング, 第 29 回日本認知症学会, 名古屋, 11 月, 2010

Watanabe A. The molecular pathology of the CADASIL. BMB2010 第 33 回日本分子生物学会年会, 第 83 回日本生化学会年会, 合同大会, 神戸, 12 月, 2010

Uhm KO, Horike H, Miura Y, Akatsu H, Michikawa M, Jung CG. ATBF1 interacts with amyloid precursor protein and enhances amyloid β protein production. The First International Conference on Neural Cell Culture (ICNCC 2010), June 25, 2010, Seoul, Korea.

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

International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD), July 11, 2010, Honolulu, Hawaii.

鄭 且均、巖 景玉、三浦 裕、赤津裕康、道川 誠. APP 代謝及び A β 産生機構におけるホメオチック因子 ATBF1 の機能解析. Neuro2010 2010 年 9 月 3 日、神戸。

細野 崇、山内玲奈、紺谷昌仙、西辻和親、鄭 且均、河島 洋、木曾良信、道川 誠.

多価不飽和脂肪酸餌はLPSで誘導される脳内炎症を抑制する。第29回日本認知症学会 2010年11月5日、名古屋。

巖 景玉、赤津裕康、三浦 裕、道川 誠、鄭 且均。APP 代謝及び A β 産生における ATBF1 の機能解析第29回日本認知症学会 2010年11月5日、名古屋

Kato T, Ito K, Hatano K, Nakamura A, Washimi Y, Arahata Y, Suenaga M, Hattori H, Yoshiyama K, Miura H, Okamura N, and Yanai K. [C-11]BF-227 PET in normal, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. Clinical studies in NCGG and J-ADNI. International Symposium 2010 for Molecular Imaging Course of Tohoku University "The ART of Loss" March 12, 2010, Tohoku University, Sendai, Japan

Bundo M, Nakamura A, Nakatubo D and Ito K, Cortical functional alteration in

word-reading processes in patients with left temporal lobe tumors. 16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (HBM2010), Barcelona, 9-10 (6-10) June, 2010.

Nakamura A, Yoshiyama K, Diers K, Kato T, Ono K, Hattori H, Bundo M, Ito K, Correlations Between the Auditory Evoked Responses and Cerebral Blood Flow in Alzheimer's Disease., 16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (HBM2010), Barcelona, 9-10 (6-10) June, 2010.

Yoshiyama K, Nakamura A, Diers K, Kato T, Ono K, Hattori H, Bundo M, Ito K, Spontaneous MEG Activity and Regional Cerebral Blood Flow in Alzheimer's Disease., 16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (HBM2010), Barcelona, 9-10 (6-10) June, 2010.

Ito K, Matsuda H, Ishii K, Kuwabara Y, Hashikawa K, Momose T, Uchida Y, Hatazawa J, Minoshima S, Yonekura Y, J-COSMIC Study Group Predictability of individual clinical outcome in MCI by means of 123I-IMP SPECT: The J-COSMIC study. 57th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine (SNM2010), Salt Lake City, 8(5-9) June, 2010.

Hatano K, Yamada T, Toyama H, Kudo G,

Nomura M, Suzuki H, Ichise M, A.A. Wilson, Sawada M, Kato T and Ito K, Correlation of FEPPA Uptake And Microglia Activation In 6-OHDA Injured Rat Brain Eighth International Symposium on Functional Neuroreceptor Mapping of the Living Brain (NRM2010), Glasgow, 23 (22-24) July, 2010.

加藤隆司, 伊藤健吾, 千田道雄, 石井賢二, 石井一成, 藤原 謙, 井狩彌彦, 西尾知之, 真喜志瑤子, J-ADNI スタディグループ. 健常者における脳糖代謝画像の変動要因ならびに認知機能との関係. 第50回日本核医学会学術総会 2010年11月11-13(12)日 大宮ソニックシティ 埼玉県さいたま市

加藤隆司, 伊藤健吾, 千田道雄, 石井賢二, 石井一成, 藤原 謙, 井狩彌彦, 西尾知之, 真喜志瑤子, J-ADNI スタディグループ. 健常者における脳糖代謝画像の変動要因ならびに認知機能との関係. 第7回 PET コア分科会 日時:2010年11月27日 ベルサール八重洲, 東京都中央区

前野信久, 加藤隆司, 藤原 謙, 篠野健太郎, 鷺見幸彦, 新畑 豊, 武田章敬, 末永正機, 服部英幸, 吉山 颯, 三浦久幸, 伊藤健吾, BF227-PET 画像で捉えた A β 集積と VBM-MRI 解析による脳萎縮との関連についての検討. 第29回日本認知症学会学術集会、愛知県産業労働センター(名古屋)、2010年11月5-7日(5,6日)

山田貴史, 伊藤健吾, 加藤隆司, 目黒謙

一, 石井賢二, 尾内康臣, 鷺見幸彦, 新畑豊, 福山秀直, 石井一成, 千田道雄, 前田潔, SEAD-J スタディグループ. MCI から AD への移行予測指標の探索: FDG-PET を中心とした検討. 第29回日本認知症学会学術集会、名古屋、2010年11月5-7日(5,6日)

E. Kasahara, Atsuo Sekiyama, Mika Hori, Daisuke Kuratsune, Dai Chida, Masayasu Inoue. Restraint stress-induced glucocorticoid upregulates UCP2 expression to suppress mitochondrial ROS generation and increase the resistance of the mice to septic shock. 7th World Congress on Stress (2010,8, Leiden, Holland)

関山敦生 大うつ病、統合失調症における、血中サイトカイン・ケモカイン濃度プロファイルの検討第17回日本精神・行動遺伝学会学術大会 シンポジウム 於大阪医科大学 (2010, 2, 11 大阪)

笠原恵美子、関山敦生、堀美香、佐藤英介、井上正康 自然免疫応答におけるミトコンドリアの役割 第5回 臨床ストレス応答学会 (2010, 11, 徳島)

笠原恵美子、関山敦生、堀美香、倉恒大輔、井上正康 拘束ストレス負荷による免疫応答の抑制とミトコンドリアの関与 第83回 日本生化学会 (2010, 12, 神戸)

倉恒大輔、笠原恵美子、関山敦生、堀

美香、佐藤英介、井上正康 ストレス負荷によるグルココルチコイドの上昇が肝ミトコンドリア機能に及ぼす影響
第83回 日本生化学会 (2010, 12, 神戸)

服部英幸、吉山顕次、三浦利奈、藤江祥子：レビー小体型認知症に伴ううつ状態の心理特性—大うつ病、アルツハイマー病との比較—第7回日本うつ病学会、金沢、平成22年6月11日

服部英幸：総合病院における認知症治療病棟の機能と問題点について。第52回日本老年医学会学術集会、神戸、平成22年6月25日

深田伸二、北川雄一、原田敦、服部英幸：高齢者術後せん妄発症頻度の検討。第52回日本老年医学会学術集会、神戸、平成22年6月25日

清水敦哉、野本憲一郎、末永正機、服部英幸：高齢者の心臓ペースメーカー植え込み患者における心理特性（認知、記憶、気分、意欲）に関する検討。第52回日本老年医学会学術集会、神戸、平成22年6月25日

服部英幸、間瀬徹、服部千賀子、水島久美子、外尾知英子、軽度アルツハイマー病に対する絵画療法の有効性の検討。

第29回日本認知症学会,2010.11.5,名古屋市

中村昭範,吉山顕次,Diers Kersten,加藤隆司,小野健太郎,服部英幸,文堂昌彦,伊藤健吾,脳磁図を用いたアルツハイマー型認知症の電気生理学的マーカーの検討。第29回日本認知症学会,2010.11.5,名古屋市

櫻井孝,武田章敬,服部英幸,遠藤英俊,鷺見幸彦,文堂昌彦,伊藤健吾,三浦利奈,渡辺佳弘,藤崎あかり,かせ川牧子,井上智子,北村忍,加知輝彦,鳥羽研二,国立長寿医療研究センターでの新たな「もの忘れセンター」—認知症の予防から終末期まで—。第29回日本認知症学会,2010.11.5,名古屋市

H. 知的財産権の出願・登録状況

発明の名称:アルツハイマー病の診断マーカー、アルツハイマー病の予防及び治療薬のスクリーニング方法並びにアルツハイマー病の診断方法

発明者 滝川 修、曾我朋義

出願日 平成22年5月17日

出願番号：特願2010-113496

II. 分担研究報告

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

発症予測診断バイオマーカーとしての血液中 A β に関する研究
分担研究者：松原 悦朗 弘前大学大学院医学研究科
脳神経内科学講座 准教授

研究要旨

健常者の前向きコホート研究の結果、追跡開始時の血漿 A β 濃度が下位 25%群の場合の MCI/AD 発症リスクが 1.52 倍、血漿 A β 40/42 比が上位 25%群の MCI/AD 発症リスクが 1.49 倍であることが判明した。さらにロゼレム経口負荷試験での脳外 A β クリアランス機能判定による MCI/AD 発症予測の可能性が見えてきた。また血漿 A β 40/42 比は AD と MCI 群の両者で健常高齢者に比較して優位な上昇を認め、診断バイオマーカーとしての可能性も明らかとなってきた。

A. 研究目的：

本研究では血液や尿等を使用し、MCI や AD を発症する可能性のある患者を予測するスクリーニングマーカーと、MCI や AD を特異的に選別する診断マーカー取得を目指す。

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。

B. 研究方法

昨年度施行した健常者の前向きコホート研究において、MCI/AD 発症リスクを解析した。

さらに、不眠治療薬ロゼレム(メラトニンアナログ)の本邦での販売開始(H22年7月)を受け、不眠治療を要す症例[脳内 A β アミロイド蓄積を認める4例のADと脳内 A β アミロイド蓄積をほとんど認めぬ認知症を呈す3例のパーキンソン病(PDD)]にロゼレム 8mg(一錠)を服用させ、投与一週間前後での血漿 A β 濃度を測定した。

また、弘前大学神経内科外来における第1コホート集団[AD(n=50), MCI(n=38)、健常高齢者(n=25), PDD/LBD(n=18)]にて血漿 A β 40/42 比を

C. 研究結果 と D. 考察

追跡開始時の血漿 A β 濃度が下位 25%群の場合の MCI/AD 発症リスクが 1.52 倍、血漿 A β 40/42 比が上位 25%群の MCI/AD 発症リスクが 1.49 倍であることが判明した。

ロゼレム経口負荷後、脳外への A β クリアランスが保たれた PDD では血漿中 A β 40 と A β 42 排泄が増加し、脳外への A β クリアランスが障害された AD ではむしろ血漿中 A β 40 と A β 42 排泄が減少することを見いだした。この結果は AD モデルマウスで施行した前臨床試験の結果を再現するものであった。さらに負荷前後での A β 40/42 比は AD 全例で >1.0, PDD 全例で <1.0 と AD 判定に有用な指標であることが判明した。

血漿 A β 40/42 比は AD と MCI 群の両者で健常高齢者に比較して優位な上昇を認め、診断バイオマーカーとしての可能性も明らかとなってきたが、今後多施設多数例での感度・特異性の検証が必要である。

E. 結論

MCI/AD発症リスクを予測するスクリーニングバイオマーカー候補と、より積極的な負荷試験構築の可能性が見えてきた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Takamura A, Okamoto Y, Kawarabayashi T, Yokoseki T, Shibata M, Mouri A, Nabeshima T, Sun H, Abe K, Shoji M, Yanagisawa K, Michikawa M, Matsubara E: Extracellular and intraneuronal HMW-A β Os represent a molecular basis of memory loss in Alzheimer's disease model mouse. *Mol Neurodegener* 2011, 6:20.

Takamura A, Kawarabayashi T, Yokoseki T, Shibata M, Morishima-Kawashima M, Saito Y, Murayama S, Ihara Y, Abe K, Shoji M, Michikawa M, Matsubara E: Dissociation of β -amyloid from Lipoprotein in Cerebrospinal Fluid from Alzheimer's Disease accelerates β -amyloid-42 assembly. *J Neurosci Res* (in press).

Wakasaya Y, Kawarabayashi T, Watanabe M, Yamamoto-Watanabe Y, Takamura A, Kurata T, Murakami T, Abe K, Yamada K, Wakabayashi K, Sasaki A, Westaway D, Hyslop PS, Matsubara E,

Shoji M: Factors responsible for neurofibrillary tangles and neuronal cell losses in tauopathy. *J Neurosci Res*. 2011 Jan 13. [Epub ahead of print]

Seino Y, Kawarabayashi T, Wakasaya Y, Watanabe M, Takamura A, Yamamoto-Watanabe Y, Kurata T, Abe K, Ikeda M, Westaway D, Murakami T, St.George-Hyslop P, Matsubara E, Shoji M: A β amyloid accelerates phosphorylation of tau and NFT formation in APP and tau double transgenic mice model. *J Neurosci Res*. 2010 Dec;88(16):3547-54.

2. 学会発表

Ayumi Takamura, Takeshi Kawarabayashi, Tomoko Matsubara, Mikio Shoji, Etsuro Matsubara: Alzheimer Neuronal Degeneration: Extracellular vs. Intracellular A β oligomers. International Conference on Alzheimer's Disease – ICAD 2010. Honolulu, July 10-15

松原悦朗. 日本内科学会東北地方会第 57 回生涯教育講演会 認知症治療の最前線 仙台国際センター, 2010, 2月19日

松原悦朗, 高村歩美, 若佐谷保仁, 渡辺有希子, 中畑直子, 渡辺光法, 瓦林毅, 東海林幹夫, A β オリゴマー特異的受動免疫予防法の開発. 第 51 回日本神経学会総会 (2010年5月20-22日, 東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成22年度MCI患者の追跡臨床像

独立行政法人国立長寿医療研究センター 脳機能診療部 鷺見幸彦

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。平成 21 年度から、軽度認知機能障害症例の前向き登録を開始し、平成 22 年度は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 1 年目の経過を追跡した。8 例中 2 例が AD に移行し、1 例が癌末期のため追跡不能となった。追跡できた 7 例で同意を得て、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。昨年度登録した、軽度認知機能障害症例の 1 年目の経過を報告する。

B. 研究方法

対象は国立長寿医療研究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）の経過について検討した。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として、NINCDS-ADRDA の probable AD の基準を満たさない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

8 例全例が 1 年目を経過しており 2 例が AD に移行し、1 例が癌末期のため他院に入院し追跡不能となった。AD に移行した 2 例はそれぞれ MMSE が 24→21 26→21 へ低下した。ADAS も 16、19.3 と悪化し近時記憶障害の悪化 (CDR の記憶が 1) と時間の見当識障害が出現してきていた。画像所見との関連では AD に移行した 2 例に特徴的な所見はみられなかったが、初回撮像時に頭頂側頭連合野に所見のみられなかった例は 1 年後には AD への移行はおこっていなかった。

D. 考察

登録症例の 1 年後の臨床的特徴について検討した。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 (sum of boxes)、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。症例数が少ないため統計学的処理は困難であるが、このうち今回 AD へ移行した例は初回の MMSE の再生の得点が低い傾向が見られた。CDR の総得点との関連は見られなかった。また画像との関連では移行例に特徴的な所見はみられないが、左右頭頂側頭連合野、左右楔前部～後部帯状回の 2 か所以上に異常所見がみられた。一方この 4 か所のいずれの部位にも血流低下のみられなかった例では 1 年目の AD への移行はみられなかった。

E. 結論

健忘型軽度認知機能障害 8 例を登録し、7 例に 1 年後の経過観察、採血を行った。今後 AD への移行状況をさらに追跡検討する。

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: 認知症診療マニュアル. 認知症患者ケアの予防的側面. 神経内科.

2010; 72 suppl6: 34-39

2) 鷺見幸彦、加藤隆司: 目で見る症例. アルツハイマー型認知症. 内科:

2010; 105(3) 496-500

3) 鷺見幸彦: 内科疾患の診断基準病型分類重症度. アルツハイマー型認知症.

内科: 2010; 105(6) 1326-1330

4) 鷺見幸彦: 認知症における地域連携の重要性と問題点. 医療の広場: 2010; 50(12)4-7

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

独立行政法人国立長寿医療研究センター行動・心理療法部部长

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を予想される。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。3年目となる今年度は累積で11例の症例集積を行い、7例について1年後の追跡検査をおこなった。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った。

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を予想される。驚見・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、データベースを製作する。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累積で11例であった。すべて健忘型軽度認知障害 (amnesic MCI) と診断した。その内、追跡1年後の検査が終了している症例は7例、2年後の検査が終了している症例は5例であった。追跡開始時点での年齢、教育年数、MMSE、CDR、ADASの結果を表に示した。

表.1 症例の基礎データ (N=11)

年齢	76.5±3.6
性別(M/F)	4/7
教育年数	11.7±2.4
MMSE	24.7±1.9
CDR	0.5±0.0
ADAS	8.6±7.8

追跡1年目の7症例についてMMSE, ADAS, CDRの再検査の結果は表.2のとおりである。MMSEは改善傾向、CDRは変化なく、ADASでは悪化傾向がみられた。

表.2 追跡1年後の再検査結果

	追跡前	追跡1年目
MMSE	24.7	25.9
ADAS	8.6	13.8
CDR	0.5	0.5

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事が予想される。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、国民の保健・医療・福祉に還元しようとする試みであり、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ミッションでもある。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。

E. 結論

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目的で、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、これらの症例のさらなる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計画である。

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