

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K10292

研究課題名(和文) アルツハイマー病の進展プロセスにおける血清アミロイドP成分の役割の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the role of serum amyloid P component in the progression process of Alzheimer's disease

研究代表者

玉置 寿男 (Tamaoki, Toshio)

山梨大学・大学院総合研究部・医学研究員

研究者番号：60345709

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：うつ病に対する治療後の時点で、血中SAPが高値であると認知機能検査(WCST)の結果も良好であることが、また治療前のSAPが高いと治療後のアルツハイマー病に関連する脳血流低下が改善することが見いだされた。これらの結果からSAPはうつ病患者での認知機能障害や脳血流低下に対し保護的に作用する可能性が考えられた。RESTに関しては、治療後の血中RESTが高いとWCSTの結果が良好であることが示された。このことからRESTはうつ病患者における認知機能障害に対して保護的に作用する可能性が考えられた。また、うつ病に対する治療前、治療後ともに血中REST濃度と血中SAP濃度が相関することが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

うつ病患者においてSAPとRESTがともに認知機能や脳血流を改善する可能性が示唆された。さらに、SAPとRESTが互いに相関すること、さらに共通してWCSTと正の相関を示したことは興味深く、SAPとRESTの間にどのような関係があるかについてはさらなる研究が必要である。今後研究を推進することでうつ病から認知症への進展の予防や認知症の治療に関する新たな知見が得られる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：At the time of post-treatment for depression, higher blood SAP was associated with better cognitive function test (WCST) results, and higher pre-treatment SAP was associated with improved post-treatment cerebral blood flow reduction associated with Alzheimer's disease. These results suggest that SAP may have a protective effect against cognitive impairment and reduced cerebral blood flow in depressed patients. As for REST, higher post-treatment blood REST was associated with better WCST results. This suggests that REST may have a protective effect against cognitive dysfunction in depressed patients. We also found that blood REST levels correlated with blood SAP levels both before and after treatment for depression.

研究分野：老年精神医学

キーワード：アルツハイマー病 うつ病 SAP REST e-ZIS WCST 電気けいれん療法

1 . 研究開始当初の背景

わが国では世界に類をみない速度で人口の高齢化が進んでおり、認知症の患者数は今後増加していくことが予想され、有効な予防法や治療法の開発が求められている。アルツハイマー病 (AD) のアミロイド仮説に基づいた治療法の研究では、A β ワクチン療法やセクレターゼ阻害薬が試みられているが、現時点では有効な治療法は確立されておらず、アミロイドカスケードのより上流での介入の必要性が示唆されている。

近年、気分障害は認知症の発症リスクを高めるとの報告がなされている。また、うつ病の患者では AD 患者でみられるのと同様に血清 A β_{40} /A β_{42} 比が対照群と比較して有意に高いといった A β 代謝の異常が報告されている。さらに、申請者らの行った研究でもうつ病治療後に残存するうつ症状の程度と AD に関連する脳萎縮や脳血流低下との間に相関を認めている。これらのことは、気分障害と認知症に共通する病態が関与していることを示唆しており、うつ病が認知症の予防における介入の対象になりうる可能性を示している。近頃、申請者らはうつ病に対して電気けいれん療法 (mECT) を施行した群と薬物療法を施行した群を比較し、mECT を施行した群は治療前後の A β_{40} の減少量が大きいことを見出した。しかしそのメカニズムについては不明である。

血清アミロイド P 成分 (SAP) は炎症反応における急性期蛋白であるとともに、すべてのアミロイドに共通する微量構成成分であり、A β とともに AD の主要な病理である老人斑を構成する物質である。AD の初期段階である軽度認知機能障害 (MCI) の患者では脳脊髄液中の SAP が低下しているとの報告があるが、うつ病患者で SAP の変化を検討した報告はない。

一方、近年加齢脳におけるストレス反応と連動した神経保護因子として repressor element 1-silencing transcription factor (REST) が注目されつつある。神経細胞の REST レベルはアルツハイマー病脳病理存在下での認知機能維持と関連し、血中 REST の低下は認知症リスクと関連することが報告されている。さらに興味深い点として、うつ病患者末梢血細胞で REST の発現が低下していること、心理療法によるストレス低減の介入が血中 REST を増加させることなどが報告されている。うつ病から認知症へ進展するメカニズムを解明するという本研究の目的に照らし REST は極めて関連が高いと考えられ、これを測定に含める意義は大きいと考えられる。

2 . 研究の目的

本研究では、A β 代謝に関連する物質として SAP に着目し、AD の病態に関連する A β 、ApoE 遺伝子型、認知機能評価尺度、頭部 MRI、脳血流 SPECT とともにデータを集め、治療前後の変化や各指標間の相関や治療方法と SAP の変化の間の関連について統計学的に検討する。それによって、AD の病態の初期における SAP の役割を明らかにするとともに AD への早期介入の手掛かりを得ることを目的とする。

加えて、うつ病と認知症の両方に関係する REST についても種々の因子との関連を調べ、うつ病から認知症への進展メカニズムにおける REST の役割を解明する。

3 . 研究の方法

山梨大学医学部附属病院精神科に入院した患者のうち 50 歳以上で DSM-IV (米国精神医学会、1994) によってうつ病と診断された患者 40 症例 (治療前後の 80 サンプル) を対象として、抗うつ療法 (修正型電気けいれん療法 (mECT)、経頭蓋磁気刺激療法 (TMS)、薬物療法) の前後に血清 SAP 濃度と血漿 REST 濃度を測定し、すでに測定が済んでいる血漿 A β 濃度、うつ病評価尺度、

認知機能テストならびに脳画像検査（脳 MRI，脳血流 SPECT），ApoE 遺伝子型との間にどのような関連があるかを統計学的に検討した。

4．研究成果

SAP とうつ病の重症度（HAM-D，BDI-II，GDS），軽度認知障害（MCI）の有無，血漿中のアミロイド ペプチド（A₄₀，A₄₂，A_{40/A42} 比）および Apolipoprotein E（ApoE）遺伝子型との間に相関は見られなかった。一方，治療後の SAP と Wisconsin Card Sorting Test（WCST）の達成カテゴリー数（categories achieved: CA）との間に正の相関（ $r=0.49$ ， $p=0.045$ ）を，また治療前の SAP と治療後の eZIS-extent（ $r=-0.47$ ， $p=0.038$ ）ならびに eZIS-ratio（ $r=-0.58$ ， $p=0.0079$ ）との間に負の相関を認めた。これらはいずれも認知機能障害や脳画像所見を改善する方向の変化であり，SAP はうつ病患者において認知機能障害や脳血流低下から保護的に作用する可能性が考えられた。また，治療の種類別（薬物療法，電気けいれん療法）に治療前後の SAP の変化量を比較したところ，薬物療法では $+0.50 \pm 6.62$ ，電気けいれん量では $+4.93 \pm 7.84$ と電気けいれん療法のほうが薬物療法よりも SAP が増加する傾向を認めた（ $p=0.097$ ）。

REST に関しては，うつ病の重症度（HAM-D，BDI-II，GDS），軽度認知障害（MCI）の有無，脳画像検査（脳 MRI，脳血流 SPECT），血漿中のアミロイド ペプチド（A₄₀，A₄₂，A_{40/A42} 比）との間に相関は見られなかった。一方，治療後の血中 REST 濃度と治療後の WCST の結果が正の相関を示した（ $r=0.52$ ， $p=0.0328$ ）。このことから REST はうつ病患者における認知機能障害に対して保護的に作用する可能性が考えられた。また，うつ病に対する治療前，治療後ともに血中 REST 濃度と血中 SAP 濃度が正の相関を示した（治療前： $r=0.48$ ， $p=0.0031$ ，治療後： $r=0.44$ ， $p=0.0077$ ）。

REST と SAP が共通して WCST と正の相関を示したことは興味深く，REST と SAP にどのような関係があり，どのような機序で認知機能に影響を及ぼすのかについてはさらなる研究が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------