

令和 2 年 7 月 7 日現在

機関番号：87204

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10322

研究課題名（和文）身体活動による脳保護作用・海馬萎縮抑制効果における炎症機序の関与

研究課題名（英文）Neuroprotection against hippocampal atrophy by physical activity: involvement of inflammation

研究代表者

橋本 学（Hashimoto, Manabu）

独立行政法人国立病院機構肥前精神医療センター（臨床研究部）・臨床研究部・室長

研究者番号：80314805

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：身体活動により抗炎症作用があり、その結果加齢に伴う海馬萎縮が抑制されるという当初の仮説は証明できなかったが、メタボリックシンドロームと炎症により深部白質病変が進展し、アパシーを惹起していることを示した。また、炎症により神経栄養因子であるBDNFが減少し、海馬萎縮を促進するという仮説も証明できなかったが、BDNFはリバーミード行動記憶検査により測定して記憶力と相関があった。構造方程式モデリングを用いて、記憶の障害因子としては加齢と海馬萎縮、記憶の向上には運動習慣とBDNFの高値が独立して関与することを示した。BDNFを増加させることは認知症の予防戦略として有効かもしれない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究は、不活発な身体活動が炎症を惹起し、これにより神経栄養因子であるBDNFが減少し、海馬萎縮と記憶障害を引き起こすのではないかというものであった。この仮説通りの結果は得られなかったが、炎症はアテローム硬化を反映し、深部白質病変の増大に関与し、アパシーを引き起こすことが示唆された。一方、BDNFは海馬に直接作用するのではなく、記憶を増強することが示され、今後記憶障害を主症状とするアルツハイマー病（認知症）の予防戦略の一つとしてBDNFに注目すべきと考えられた。

研究成果の概要（英文）：The presence of confluent deep white matter lesions (DWMLs) was associated with metabolic syndrome and low-grade inflammation. Structural equation modeling (SEM) analysis revealed that metabolic syndrome might be one of the risk factors for DWMLs directly and indirectly via inflammation. Apathy was associated with inflammation indirectly via DWMLs. Contrary to the initial hypothesis, the link between inflammation and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) was not shown. However, path analysis based on SEM indicated that age, sport activity, hippocampal atrophy and BDNF but not proBDNF were individually associated with memory; these findings suggest that impaired BDNF function, in addition to physical inactivity and hippocampal atrophy, is associated with age-related memory impairment. Therefore, BDNF may be one of the potential targets for dementia prevention.

研究分野：認知症

キーワード：認知症 神経栄養因子 炎症 海馬 記憶 アパシー 白質病変

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

身体活動度の低下は認知症発症の危険因子である。我々は、アパシー（やる気の低下）があると余暇の身体活動度が低下し、身体活動度の低下は海馬の萎縮に関連し、海馬が萎縮すると記憶障害が生じることを報告している (*J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:2625-2631、*Brain Behav* 2016;7:e00620)。身体活動度の低下は炎症を惹起し、神経栄養因子を阻害するという報告があり、不活発な身体活動度により炎症と神経栄養因子 brain-derived neurotrophic factor (BDNF) 低下により海馬萎縮へといたるのではないかという仮説を設定し、本課題研究を行った。

## 2. 研究の目的

- ・ 身体活動度低下により炎症が生じるのかを、最も一般的な炎症の指標である high-sensitivity CRP (hsCRP) 測定により検討する。
- ・ 炎症により神経栄養因子である BDNF 低下が生じるかを検討する。
- ・ BDNF と海馬容積との関連を解析し、認知機能特に記憶と BDNF に関連があるかを検討する。

## 3. 研究の方法

一般住民において脳 MRI 健診を行ない、アパシー・認知機能・身体活動度・炎症 (hsCRP)・血中 BDNF 濃度と脳 MRI 所見 (潜在性脳梗塞、白質病変、海馬容積) との関連について検討する。これらの因子は複雑な関係性を有する可能性があるため、一般的なロジスティック回帰で解析した上で、構造方程式モデリングでの統計処理を行なう。

- ・ 地域在住の一般住民 (日常生活が自立し、明らかな認知症がない) 259 例 (男性 122 例、女性 137 例、平均年齢 68.4 歳) を対象とした。
- ・ 本研究は肥前精神医療センター倫理委員会の承認を得ている (課題番号 15-1、24-4)。
- ・ アパシーは Starkstein のスケールを我々がビジュアルアナログ化したものを用いた (*Hypertens Res* 2009;32:586-590)。
- ・ 認知機能検査としては、ミニメンタルテスト、遂行機能検査である modified Stroop test、リバーミード行動記憶検査を用いた。
- ・ 身体活動度は Baecke に準じて、余暇の身体活動度、仕事の身体活動度、運動習慣について問診票を用いて記録した (*J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:2625-2631)。
- ・ hsCRP と BDNF は -80 で保存した凍結血清を用いて、ELISA 法により測定した。
- ・ 脳 MRI は T1・T2 強調画像、FLAIR 画像と VSRAD による海馬容積の測定を行なった。

## 4. 研究成果

当初の予想に反して、身体活動度と炎症 (hsCRP)、BDNF と海馬容積の相関は認められなかった。そこで hsCRP と BDNF を個別に解析することにした。

### (1) hsCRP

炎症とメタボリックシンドロームが独立して深部白質病変と相関することがロジスティック回帰により示された。構造方程式モデリングでは、深部白質病変には直接経路として年齢、メタボリックシンドローム、hsCRP が有意に相関していた。またメタボリックシンドロームから hsCRP への直接経路も有意な相関を示した。アパシーには深部白質病変と教育歴からの直接経路が有意な相関を示した。ここでの炎症 (hsCRP) はメタボリックシンドロームと密接な関連があり、アテローム硬化による比較的大きな動脈壁の炎症を反映するものと考えられた。この内容は既に出版した (Ref.1)。

### (2) BDNF

BDNF と海馬容積には有意な相関はなかったが、海馬容積低値もしくは BDNF 低値であるとリバーミード行動記憶テストで測定した記憶が低下していた。記憶低下 (5 分位) を従属変数としたロジスティック回帰では、年齢、BDNF 低値、低い運動量、海馬萎縮が独立して相関があった。遂行機能には BDNF 低値と海馬萎縮の相関はなかった。この結果は構造方程式モデリングでも示され、海馬の萎縮には年齢と短い教育歴が関与し、記憶の低下には年齢、BDNF 低値、低い運動量、海馬萎縮が相関していた。以上より運動習慣 (身体活動度) と BDNF を増加させることが記憶の向上とひいては認知症の予防につながる可能性が示唆された。この結果については論文化し、投稿中である (Mizoguchi et al., *Sci Rep*, revised)。

身体活動度低下 海馬萎縮 記憶障害という図式の中で、炎症や神経成長因子の作用機序は当初の予想とは異なるものであったが、認知症の予防戦略という大枠の中で、動脈硬化に関連す

る炎症とメタボリックシンドローム、白質病変とそれによるアパシーという予防戦略上の作用点を示すことができた。また中枢神経系の変性病態に関連すると考えられる認知機能(記憶)障害を予防する神経成長因子に注目すべきであるという方向性も示唆されたので、一定の成果を得られたと考えている。

Ref.1: Yao H, Mizoguchi Y, Monji A, Yakushiji Y, Takashima Y, Uchino A, Yuzuriha T, Hashimoto M. Low-Grade Inflammation Is Associated with Apathy Indirectly via Deep White Matter Lesions in Community-Dwelling Older Adults: The Sefuri Study. *Int J Mol Sci* 2019;**20**: E1905.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yao H, Mizoguchi Y, Monji A, Yakushiji Y, Takashima Y, Uchino A, Yuzuriha T, Hashimoto M.	4. 巻 20
2. 論文標題 Low-Grade Inflammation Is Associated with Apathy Indirectly via Deep White Matter Lesions in Community-Dwelling Older Adults: The Sefuri Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci. 2019	6. 最初と最後の頁 pii: E1905.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.3390/ijms20081905.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yao H, Mizoguchi Y, Monji A, Yakushiji Y, Takashima Y, Uchino A, Yuzuriha T, Hashimoto M.
2. 発表標題 Low-Grade Inflammation Is Associated with Apathy Indirectly Through Deep White Matter Lesions in Community-Dwelling Older Adults: The Sefuri Study.
3. 学会等名 International Stroke Conference（国際学会）
4. 発表年 2019年

〔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
研究 分 担 者	門司 晃  (Monji Akira)  (00294942)	佐賀大学・医学部・教授   (17201)	