

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16392

研究課題名(和文)アルツハイマー型認知症バイオマーカーとしての松果体体積の臨床応用

研究課題名(英文)Pineal volume as a biomarker of Alzheimer's disease in clinical settings

研究代表者

松岡 照之(Matsuoka, Teruyuki)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：40636544

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー型認知症(Alzheimer's disease: AD)では松果体体積が減少しているため、松果体体積に注目して研究を行った。ADの診断補助として、松果体体積のみを用いた場合は、診断能はそれほど高くなかったが、松果体体積と海馬体積とを組み合わせると診断能は上がり、ADの診断補助に有用であった。ADの前駆段階と考えられている軽度認知機能障害(mild cognitive impairment: MCI)において松果体体積が減少していると、ADへの移行する危険性を高めており、松果体体積の減少は臨床場面において、AD移行の予測因子として有用である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルツハイマー型認知症(Alzheimer's disease: AD)の原因は、いまだ十分には解明されていない。ADでは松果体体積が減少しているが、今回の研究で松果体体積の減少は軽度認知障害(mild cognitive impairment: MCI)の時点ですでに生じており、松果体体積減少がAD発症の予測因子として臨床場面において使える可能性がある。さらに、松果体体積がいつの時点から減少しているのかを調べたり、メラトニンとAD発症の関係などについて調べる事により、ADの治療法の開発につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Pineal parenchymal volume (PPV) reduction is one of the predisposing factors for Alzheimer's disease (AD). Therefore, the PPV could be used as a diagnostic assistance and a predictor of developing AD in clinical settings. While the diagnostic performance of PPV for AD was not high, the combination of PPV and hippocampal volume was good diagnostic performance. Moreover, we investigated whether the PPV in patients with mild cognitive impairment (MCI) was correlated with conversion of these patients to AD. The pineal volume is a predictor of AD conversion, and pineal volume reduction in AD starts early when patients are still in the MCI stage. Thus, pineal volume reduction might be useful as a predictor of developing AD in clinical settings.

研究分野：老年精神医学

キーワード：松果体 アルツハイマー型認知症 軽度認知障害

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー型認知症(Alzheimer's disease: AD)の原因としては、アミロイド仮説があるが、いまだ十分には解明されていない。ADの根治薬がない現状において、病態生理を解明し、治療標的や認知機能低下を予測するためのバイオマーカーを発見することはとても重要である。

松果体は、メラトニンを分泌し、概日リズムを調整する重要な内分泌器官である。近年の研究により、メラトニンには睡眠調節作用以外にも、抗アミロイド作用、タウの過剰リン酸化の減弱、神経保護作用、抗酸化作用、抗アポトーシス作用、免疫反応の増強などの作用があると報告されている。そのため、メラトニンがAD病理に関与していることが示唆されている(Srinivasan V et al., 2011.)。また、AD患者のメラトニン分泌量は、軽度認知障害(MCI)患者や健常者よりも減少しており、メラトニン分泌量の減少がAD初期のバイオマーカーの一つであることが示唆されている(Srinivasan V et al., 2011.)。

メラトニンは松果体で産生され、その分泌量は松果体体積と正の相関することが知られている(Nolte I et al., 2009.)。これら一連の研究結果から、松果体体積が減少し、それによりメラトニン分泌量が低下して、アルツハイマー型認知症(AD)が発症しているという仮説を立てた。AD患者63名、軽度認知障害(mild cognitive impairment: MCI)患者33名、健常者24名で松果体実質体積(pineal parenchymal volume; PPV)を測定して群間比較したところ、AD患者群と健常者群、AD患者群とMCI患者群との間に有意差を認め、AD群で有意に松果体体積が減少していた(Matsuoka T et al., 2018.)。

しかし、我々の先行研究では、松果体体積の減少がADに特異的な現象であるのかが不明であった。また、横断研究であるため、松果体体積の減少とADの発症との因果関係については不明であった。

### 2. 研究の目的

(1) 松果体体積の減少がADに特異的な所見であるのかを検討する。

(2) MCI患者を縦断的に経過観察し、松果体体積が減少してからADが発症するのか、ADが発症してから松果体体積が減少するのかを検討する。

### 3. 研究の方法

(1) ADにおける松果体体積減少について以下の方法で調べた。

臨床場面において、AD患者の診断補助には海馬体積がよく用いられているが、松果体体積も利用できるか検討した。京都府立医科大学附属病院認知症疾患医療センターを受診した患者の内、抗認知症薬や向精神薬は内服しておらず、頭部MRIを施行していたAD患者63名、MCI患者33名、健常者24名を対象とした。ADとMCIの鑑別、ADと健常者との鑑別における診断能について、松果体体積のみを用いた場合、海馬体積のみを用いた場合、海馬体積と松果体体積を組み合わせた場合を比較した。

松果体体積減少とADの睡眠障害との関係について調べた。AD患者において睡眠障害を認めた群(19名)と認めなかった群(44名)で頭部MRIを用いて松果体体積を比較した。

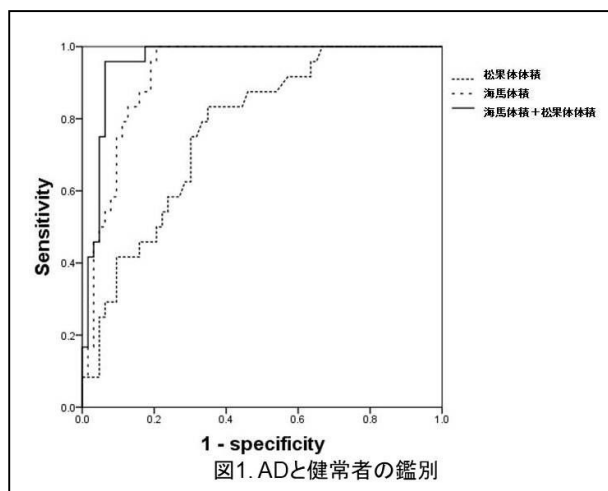
次に、睡眠障害が認知症の発症に関係していることが言われているので、睡眠障害と認知症への移行について調べた。また、認知症の診断基準をみたさないが、行動障害を認める状態である軽度行動障害(Mild Behavioral Impairment: MBI)という概念や、主観的な認知機能障害を認めているが、MCIや認知症の診断基準をみたさない主観的認知機能低下(subjective cognitive decline: SCD)という概念が提唱されており、認知症の前駆段階と考えられているので、MBI、MCI、SCDと認知症への移行についても調べた。京都府立医科大学附属病院精神科・心療内科に平成21年4月1日～平成28年3月31日までに外来受診した50歳以上の患者2853名(平均年齢68.9±11.1歳)の診療記録簿を後方視的に調査した。

(2) 北米のAlzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)-1、ADNI-GO、ADNI-2のデータの使用許可を取得し、解析した。頭部MRIを施行し、12ヶ月以上経過観察したMCI患者237名を対象とした。

#### 4. 研究成果

##### (1) ADにおける松果体体積減少について

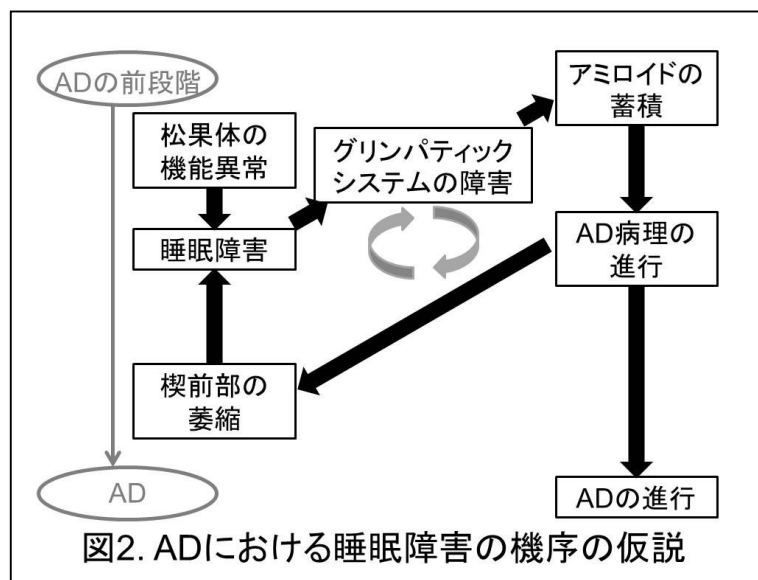
AD と MCI の鑑別における area under the curve (AUC)は松果体体積のみの場合 0.641、海馬体積のみの場合 0.765、海馬体積と松果体体積を組み合わせた場合 0.777 であり、海馬体積と松果体体積を組み合わせた方が海馬体積のみよりも診断能が有意に高かった ( $p = 0.030$ )。AD と健常者の鑑別における AUC は松果体体積のみの場合 0.770、海馬体積のみの場合 0.925、海馬体積と松果体体積を組み合わせた場合 0.960 であり、海馬体積と松果体体積を組み合わせた方が海馬体積のみよりも診断能が有意に高かった ( $P = 0.002$ ) (図 1)。以上から松果体体積は海馬体積と組み合わせることにより、AD の診断補助に利用できるかもしれないことが示唆された。



AD 患者において睡眠障害を認める群と認めない群で松果体体積を比較したが、睡眠障害を認める群では  $66.3 \pm 27.6 \text{ mm}^3$ 、認めない群では  $59.1 \pm 30.0 \text{ mm}^3$  であり、有意差は認めなかった ( $p = 0.373$ )。しかし、楔前部の体積が睡眠障害を認める群で有意に低下していた。

グリンパティックシステムは、脳の老廃物の除去などを行っていると考えられており、アミロイドの排泄も行っているため、AD に関係していると言われている。また、近年、睡眠障害が AD の発症に関与している可能性が示唆されているが、その機序として、睡眠障害によりグリンパティックシステムが障害されることによって、アミロイドの排泄が障害されて、AD の発症につながるのではないかと考えられている。また、楔前部の萎縮は AD の初期から認める所見である。今回の結果から楔前部の体積減少が AD の睡眠障害に関与していたので、図 2 のような悪循環が起こっているのではないかと仮説を立てた (Matsuoka T et al., 2018.)。

一方で、AD 患者の睡眠障害には松果体は関与していなかったが、MCI や preclinical stage of AD など AD 発症の前段階では松果体が関与している可能性がある。



外来通院していた認知症患者以外の 1329 名 (平均通院期間  $22.7 \pm 23.9$  ヶ月) の内、新たに認知症を発症したのは 77 名 (5.8%) であり、認知症の罹患率は 30.7 人/1000 人年であった。睡眠障害における認知症の罹患率は 7.5 人/1000 人年であった (図 3) (Matsuoka T et al., 2019.)。

他の精神疾患と比較した認知症発症のハザード比は MBI は 8.07 ( $p < 0.001$ )、MBI を認めない MCI は 7.05 ( $p < 0.001$ )、MBI を認めない SCD は 6.81 ( $p = 0.002$ ) であったが、睡眠障害は 0.71 ( $p = 0.744$ )、うつ病は 1.40 ( $p = 0.407$ ) であり、認知症発症の危険性は他の精神疾患と有意差はなかった。

MBI、MCI、SCD の患者は認知症に移行する可能性が高いため、慎重に経過観察する必要があることが示唆された。一方、睡眠障害は認知症発症の危険性を高めていなかったが、平均観察期間が 1.9 年と短かったために、認知症発症に関係していなかったと考えられた。AD の症状が出現する数十年以上前から脳の中では変化が生じていると考えられており、中年期の睡眠障害が AD 発症に関与しているのかもしれない。

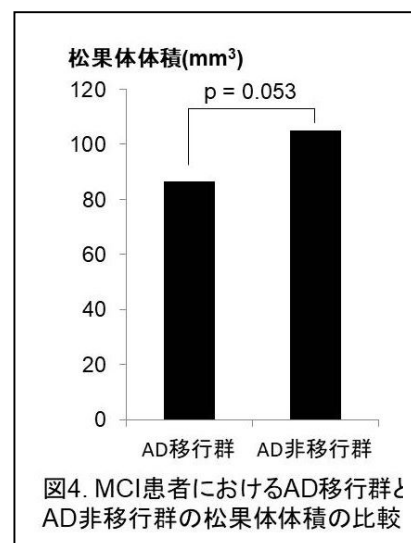
病名	認知症罹患率 (件数/1000人年)
全体	30.7
MBI	236.5
MCI without MBI	230.4
せん妄	149.3
SCD without MBI	107.9
妄想性障害	88.7
他の非器質性精神病性障害	38.8
不安障害	27.1
うつ病エピソード	16.2
適応障害	12.3
非器質性睡眠障害	7.5
身体表現性障害	5.9

図3. 各疾患の認知症罹患率

(2) 最初に ADNI-1 のデータを使用して、MCI 患者 64 名を対象とし、PPV を測定し、AD 移行群と非移行群のベースライン時の PPV を t 検定により比較したところ、ベースライン時の PPV は移行群 (n = 37) の方が非移行群 (n = 27) よりも小さい傾向があった(図 4)。

次に、ADNI-GO、ADNI-2 のデータも加えて、PPV を測定し、AD 移行群と非移行群のベースライン時の PPV を t 検定により比較したところ、ベースライン時の PPV は移行群 (n = 68) の方が非移行群 (n = 169) よりも有意に小さかった。AD 移行の予測因子を調べるためにロジスティック回帰分析 (強制投入法) を用い、共変量にベースライン時の PPV、年齢、性別、教育歴、APOE- 4 alleles、MMSE、全脳体積を用いたところ、MMSE と PPV が AD 移行の予測因子として同定された。さらに、AD 移行群と非移行群のベースライン時と最終測定時の PPV を二元配置反復測定分散分析にて比較したところ、群間の効果は有意であったが、時間の効果と群間と時間の交互作用は有意ではなかった。つまり、移行群は非移行群よりも PPV は有意に小さいが、どちらの群においても、時間経過による PPV の変化は認めていなかった。

AD で認められる松果体体積の減少は MCI の時点で生じている可能性があり、松果体体積の減少は臨床場面において、AD 移行の予測因子として有用である可能性が示唆された。



#### < 引用文献 >

- Srinivasan V, Kaur C, Pandi-Perumal S, Brown GM, Cardinali DP. Melatonin and its agonist ramelteon in Alzheimer's disease: possible therapeutic value. *Int J Alzheimers Dis* 2010;2011:741974.
- Nolte I, Lutkhoff AT, Stuck BA, Lemmer B, Schredl M, Findeisen P, et al. Pineal volume and circadian melatonin profile in healthy volunteers: an interdisciplinary approach. *J Magn Reson Imaging* 2009;30(3):499-505.
- Matsuoka T, Imai A, Fujimoto H, Kato Y, Shibata K, Nakamura K, Yokota H, Yamada K, Narumoto J. Reduced pineal volume in Alzheimer disease: a retrospective cross-sectional MR imaging study. *Radiology*, 2018 Jan;286(1):239-248.
- Matsuoka T, Imai A, Fujimoto H, Kato Y, Shibata K, Nakamura K, Yokota H, Yamada K, Narumoto J. Neural correlates of sleep disturbance in Alzheimer's disease: role of the precuneus in sleep disturbance. *J Alzheimers Dis* 2018;63(3):957-964.
- Matsuoka T, Ismail Z, Narumoto J. Prevalence of Mild Behavioral Impairment and risk of dementia in a psychiatric outpatient clinic. *J Alzheimers Dis* 2019; 70(2):505-513.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Matsuoka Teruyuki, Imai Ayu, Fujimoto Hiroshi, Kato Yuka, Shibata Keisuke, Nakamura Kaeko, Yokota Hajime, Yamada Kei, Narumoto Jin	4. 巻 Epub ahead of print
2. 論文標題 Neural Correlates of Sleep Disturbance in Alzheimer's Disease: Role of the Precuneus in Sleep Disturbance	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 1~8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3233/JAD-171169	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 -

1. 著者名 Matsuoka Teruyuki, Ismail Zahinoor, Narumoto Jin	4. 巻 70
2. 論文標題 Prevalence of Mild Behavioral Impairment and Risk of Dementia in a Psychiatric Outpatient Clinic	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 505~513
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3233/JAD-190278	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 該当する

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松岡照之、成本 迅
2. 発表標題 軽度行動障害(MBI)の頻度、認知症への移行について
3. 学会等名 第23回日本神経精神医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松岡照之、今井 鮎、藤本 宏、加藤佑佳、柴田敬祐、中村佳永子、横田 元、山田 恵、成本 迅
2. 発表標題 松果体体積と海馬体積を利用したアルツハイマー型認知症の診断について
3. 学会等名 第22回日本神経精神医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松岡照之, 大矢 希, 横田 元, 赤澤健太郎, 山田 恵, 成本 迅
2. 発表標題 松果体体積を用いた軽度認知障害からアルツハイマー型認知症への移行予測について
3. 学会等名 第34回日本老年精神医学会
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
--	---------------------------	-----------------------	----