様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成 21 年　5 月 25 日現在

研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2006～2008
課題番号：18591276
研究課題名（和文）　認知症の周辺症状に対する多価不飽和脂肪酸の生物学的マーカーとしての有用性
研究課題名（英文）　Essential polyunsaturated fatty acids and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease

研究代表者
上原　隆（UEHARA TAKASHI）
富山大学・大学病院・助教
研究者番号：70303229

研究成果の概要：
アルツハイマー病（AD）患者の周辺症状の生物学的基盤を明らかにするために、軽度 AD 患者を対象に周辺症状と赤血球膜上の必須多価脂肪酸（EPUFA）濃度の関連について検討した。EPUFAs 濃度は Mini Mental State Examination スコアと正の相関を示した。一方、Neuropsychiatric Inventory スコアと EPUFAs に属する各脂肪酸濃度は負の相関を示した。特に、うつ、多幸、無関心と EPUFAs 濃度が負の相関を示した。また、介護負担度と EPUFAs 濃度は負の相関を示した。以上のことから、細胞膜リン脂質の異常は AD 患者の認知機能および周辺症状の発現に関与している可能性が示唆された。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
2006 年度	1,500,000	0	1,500,000
2007 年度	900,000	270,000	1,170,000
2008 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総　計	3,300,000	540,000	3,840,000

研究分野：医歯薬学
科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学
キーワード：アルツハイマー病、認知機能、周辺症状、脂肪酸、介護負担

１．研究開始当初の背景

我が国では現在、認知症患者が１６０～１７０万人に上るとされ、今後さらに増加していくことが予想されている。認知症の原因として、アルツハイマー病（AD）が認知症の原因の第１位を占めるという最近の報告もあり、その早期診断や治療の重要度が高まってきている。AD を始めとした認知症患者は、ある程度進行した場合には生活の自立度低下のため要介護状態になる。2000 年に創設された介護保険制度によって認知症のケアは飛躍的に進歩してきている。一方、認知症の周辺症状である幻覚・妄想や興奮／攻撃性、気分変調などの BPSD（behavioral and psychological symptoms of dementia）の存在は本来必要な介護を受ける上での妨げになり、患者本人の不利益につながるだけでなく、介護者の負担を一層増大させる要因となる。

これまで AD の予防の観点から、様々な発症に関するリスクファクターが検討されてきた。この中で、AD と食事栄養との関連が次第に明らかになってきている。疫学調査か

ら、魚油などに多く含まれる Eicosapentaenoic acid（EPA）や docosahexaenoic acid（DHA）などの必須多価不飽和脂肪酸（essential polyunsaturated fatty acid, EPUFA）が AD の予防に有用とする結果が多く報告されている。さらに動物実験から DHA が神経保護作用を有することも、報告され（Calon et al, 2004）、EPUFA が AD の発症や進行に関連していることを支持している。

EPUFA と、うつ病や統合失調症など他の精神科疾患との関連が指摘されている。すなわち、魚の摂取量が増えるにつれてうつ病にかかりにくいこと（Hibbeln,1998）、統合失調症患者の血清中 EPUFA の減少(Arvindakshan et al,2003)や、EPUFA を定型あるいは非定型抗精神病薬に追加投与（augmentation therapy）することで陽性・陰性症状をより軽減するという報告(Peet et al,2001)もある。これらのことから、EPUFA が BPSD の発症や進行に影響をおよぼしている可能性が考えられる。

２．研究の目的

本研究では、以下を目的とした。（１）AD 患者における血漿中 EPUFA を測定し、認知機能との関連を調べる。（２）AD 患者における赤血球膜上の EPUFA（以下 EPUFA）と BPSD との関連の有無を調べる。（３）AD 患者における EPUFA と介護負担との関連の有無を調べる。以上により EPUFA が AD における BPSD の早期診断の生物学的マーカーおよび介護負担の指標になり得るかを検討する。

３．研究の方法

（１）富山大学附属病院神経精神科を 2006 ー2008 に受診し、ICD-10 においてアルツハイマー病の認知症（AD）（23 例）あるいは軽度認知障害(MCI)（7 例）と診断された患者（以下 AD/MCI 群）、および年齢をマッチさせた健常者 15 例を対象とした。診断は詳細な病歴聴取と精神医学的診察に加え、神経学的所見、血液検査、認知機能検査（Mini Mental State Examination; MMSE）、頭部画像診断（MRI または CT、SPECT）を実施し、２名以上の精神科医によって総合的に行った。

（２）認知機能評価は、MMSE を用いた。BPSD の評価および介護者の負担評価は、Neuropsychiatric Inventory（NPI）を用いた。

（３）赤血球膜上の脂肪酸の測定は、キャピラリーガスクロマトグラフィーシステム（島津製作所）を用いて、以下の脂肪酸を測定した：飽和脂肪酸（PA; painic acid, SA; stearic acid）、モノ不飽和脂肪酸（OA; oleic acid, NA; nervonic acid）、多価不飽和脂肪酸；ω３系多価不飽和脂肪酸（EPA; eicosapentaenoic acid, DPA; docosapentaenoic acid, DHA; docosahexaenoic acid）とω６系多価不飽和脂肪酸（LA; linolenic acid, DGLA; dihomo-gammalinolenic acid, AA; arachidonic acid）。測定値として、過去の報告（Sumiyoshi et al., 2008）に準じ、赤血球膜上の全脂肪酸における百分率（%）を用いた。

（４）統計学的検定

患者背景の検定は、t 検定を用いた。健常群と AD/MCI 群の赤血球膜上の脂肪酸の比較は多変量分散分析を行った。また、AC/MCI 群における赤血球膜上の脂肪酸濃度と MMSE スコアおよび NPI スコアは、ピアソンの相関係数を用いて検定した。

４．研究成果

（１）患者背景

表；健常対照群と患者群の背景

	controls	patients
N	15	30
AD	–	23
MCI	–	7
% Male (N)	53.3 (8)	20.0 (6)
Age, years	72.9 ± 7.5 (59-86)	73.2 ± 6.6 (57-86)
MMSE	29.2 ± 0.9 (27-30)	23.2 ± 3.6 (15-29)
NPI		
Global score	–	13.7 ± 16.9 (0-66)
Caregiver Distress score	–	6.0 ± 7.3 (0-33)

年齢は、健常群；72.9±7.5 歳（平均±標準偏差）、AD/MCI 群；73.2±6.6 歳であった。男女比（群全体に対する男性の比率）は健常群；53.3%、AD/MCI 群；20.0%と健常群が有意に高かった。MMSE 総得点は、健常群；29.2±0.9、AD/MCI 群；23.2±3.6 と AD/MCI 群で有意に低下していた。一方、AD/MCI 群の NPI スコアは、総得点が 13.7±16.9 点、介護者負担スコアが 6.0±7.3 点であった。

（２）健常対照群と AD/MCI 群の EPUFAs レベルの比較

両群間の飽和脂肪酸濃度、単価不飽和脂肪酸濃度、ω３系 EPUFAs 濃度、ω６系 EPUFAs 濃度に有意差は認めなかった。ただし LA 濃度は AD/MCI 群が有意に低かった。

（３）AD/MCI 群における認知機能と EPUFAs の関連

MMSE 総得点と、EPUFAs 濃度、ω３系 EPUFAs 濃度、EPA 濃度、DPA 濃度、DHA 濃度はそれぞれ、正の相関を示した。一方ω６系 EPUFAs 濃度、DGLA 濃度、AA 濃度は負の相関を示した。

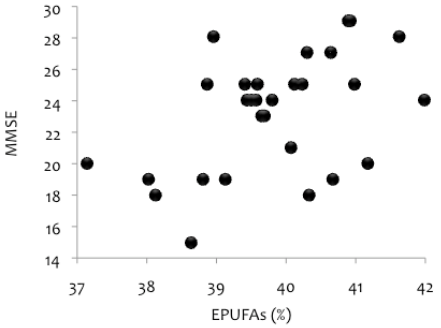

図１；MMSE 総得点と多価不飽和脂肪酸

（４）AD/MCI 群における BPSD と EPUFAs の関連

EPUFAs 濃度と NPI 合計点は負の相関を示した。項目別ではうつ、多幸、無関心が負の相関を示した。

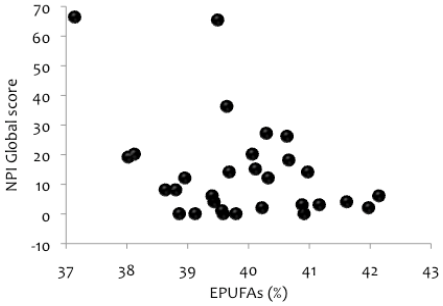

図２；NPI 総得点と多価不飽和脂肪酸

ω３系 EPUFAs 濃度は無関心と、ω６系 EPUFAs 濃度は多幸とそれぞれ負の相関を示した。

LA 濃度は妄想、興奮、うつ、無関心と負の相関を示した。DGLA 濃度と脱抑制、EPA 濃度と無関心がそれぞれ負の相関を示した。また、AA 濃度はうつと正の相関を示した。

（５）EPUFAs と介護者負担度の関連

EPUFAs 濃度と LA 濃度は NPI の介護者負担スコアと負の相関を示した。

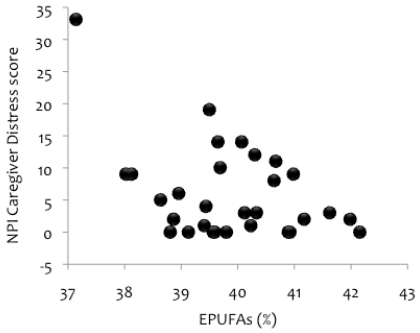

図３；介護者負担スコアと多価不飽和脂肪酸

（６）まとめ

以上のことから、EPUFAs 濃度で表される細胞膜リン脂質の変化は AD 患者の認知機能および BPSD の発現に関与している可能性が示唆された。さらに赤血球膜上の EPUFAs 濃度が介護負担度と負の相関を示したことは、高齢者への食事栄養指導が、AD の発症予防のみならず、介護負担の軽減につながる可能性を示すと考えられる。

５．主な発表論文等
（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計　0 件）

〔学会発表〕（計　0 件）

〔図書〕（計　0 件）

〔産業財産権〕
○出願状況（計　0 件）

○取得状況（計　0 件）

〔その他〕
なし

６．研究組織
(1)研究代表者
上原　隆（UEHARA TAKASHI）
富山大学・大学病院・助教
研究者番号：70303229

(2)研究分担者
住吉　太幹（SUMIYOSHI TOMIKI）
富山大学・大学院医学薬学研究部（医学）・准教授
研究者番号：80286062

鈴木　道雄（SUZUKI MICHIO）
富山大学・大学院医学薬学研究部（医学）・教授
研究者番号：40236013

松井　三枝（MATSUI MIE）
富山大学・大学院医学薬学研究部（医学）・准教授
研究者番号：70209485

(3)連携研究者
なし