

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07595

研究課題名(和文) 認知症発症過程における神経保護的ストレス反応調節因子RESTと酸化ストレス

研究課題名(英文) A neuroprotective stress response modulator REST and oxidative stress in the development of dementia

研究代表者

布村 明彦 (Nunomura, Akihiko)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：60241436

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：RE1 silencing transcription factor (REST)の発現に関して死後脳海馬および側頭葉皮質を免疫組織化学的に検討すると、アルツハイマー病やMCI患者では、対照高齢者に比べて神経細胞核内のREST発現が低下していた。他方、高齢うつ病患者の血液サンプルの検討では、血漿RESTはBDNF、A<sub>42</sub>、酸化DNA、および寛解後のMMSEスコアの改善点数と相関した。また、難治性うつ病患者に対するrTMS療法後に血漿RESTが有意に増加した。以上のことからRESTが神経保護的に誘導される転写因子であり、認知機能上の治療反応予測バイオマーカーとして注目すべきことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

百寿社会の到来を目前に控え、認知症の早期治療・予防法の開発は急務である。高度な神経病理が存在しても認知機能が保たれる高齢者はまれでないことから、加齢脳における神経保護因子の解明は重要な課題である。加齢脳へのストレス反応と連動した神経保護因子として近年注目されているRE1 silencing transcription factor (REST)に関して検討した結果、認知症ハイリスク群である高齢うつ病において、RESTが神経栄養因子と連動してA<sub>42</sub>や酸化ストレスに対抗する神経保護的な役割を果たすことが示唆された。さらにRESTが認知機能上の治療反応を予測するバイオマーカーとなる可能性にも光を当てた。

研究成果の概要(英文)：Immunohistochemical investigation of the postmortem brains revealed that intranuclear RE1 silencing transcription factor (REST) was reduced in the neurons of hippocampus and temporal cortex of patients with Alzheimer's disease and MCI compared with older controls. In blood samples from older patients with depression, REST levels were associated with levels of BDNF, A<sub>42</sub>, oxidized DNA, and increased MMSE scores after remission. Moreover, plasma REST was increased by rTMS for treatment-refractory depression. These observations suggest that REST is induced as a neuroprotective transcriptional factor, which is remarkable for its possibility of a predictive biomarker of cognitive function.

研究分野：老年精神医学

キーワード：加齢脳 脳刺激療法 アルツハイマー病 軽度認知障害 高齢うつ病 REST 酸化ストレス バイオマーカー 脳刺

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

2025年にわが国の認知症患者は高齢者の約20%を占め、Mild Cognitive Impairment (MCI)患者を併せると実数は千数百万人に達すると推計されている。認知症の早期治療・予防対策が急務であり、神経変性の原因物質と考えられているアミロイドβ蛋白やタウ蛋白などを標的とした治療法の開発が進行している。他方、治療標的として神経変性促進因子のみならず防御因子に着目することも重要であるが、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遺伝子発現の調節因子である遺伝子サイレンシング転写因子 REST (repressor element 1-silencing transcription factor) が注目されている。神経細胞の REST レベルがアルツハイマー病 (AD) 脳病理存在下での認知機能維持と関連し、血中 REST の低下が認知症リスクと関連することが報告されている。脳組織や体液中の REST と関連して変動する因子を探索することによって、認知症早期病態の解明、ならびに認知症早期のバイオマーカーや治療介入開発の手がかりを得ることが期待される。

### 2. 研究の目的

本研究では、認知症早期病態の解明、ならびに認知症早期のバイオマーカーや治療介入開発の手がかりを得ることを目的に、(1) AD および MCI 患者の死後脳組織上における REST および酸化傷害マーカーの発現に関する免疫組織化学的検討、ならびに (2) 認知症ハイリスク群である高齢うつ病患者の末梢血中の REST と関連する生化学的因子あるいは神経心理学的因子の探索を行う。

### 3. 研究の方法

山梨大学医学部倫理委員会ならびに東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認のもとに以下の研究を遂行した。

#### (1) AD および MCI 患者死後脳組織の REST :

米国 Case Western Reserve 大学より提供を受けた AD 患者、軽度認知障害 (MCI) 患者および対照高齢者の死後脳サンプルを用いて、海馬および側頭葉皮質の中性ホルマリン固定パラフィン包埋脳組織切片上で免疫組織化学的に REST の発現を検討した。クエン酸緩衝液中でマイクロウェーブ照射による抗原賦活を施し、ウサギ・ポリクローナル REST 抗体 (Bethyl 社、IHC-00141、1:100) を用いて PAP 法によって免疫染色を行った。また、連続切片上で核酸の酸化ヌクレオシドを検出し、REST 発現との関連性を検討するために、8-hydroxyguanosine に対するモノクローナル抗体による免疫染色も行った。

#### (2) うつ病患者の末梢血中の REST :

[1] 山梨大学医学部附属病院精神科に入院した50歳以上のうつ病患者42例から入院時と退院時に末梢血を採取し、ELISA法によって血漿REST、血漿BDNF、血漿Aβ42/40、および血清酸化DNA/RNAを測定した。また、入院時に脳MRI、入院時と退院時にHAM-D、MMSE、WMS-R論理記憶、語流暢性検査、および脳血流SPECTを施行した。

[2] 東京慈恵会医科大学附属病院精神神経科にrTMS療法目的で入院した成人難治性うつ病患者20例の治療前後に末梢血を採取してELISA法によって血漿RESTを測定した。

### 4. 研究成果

#### (1) AD および MCI 患者死後脳組織の REST

AD患者、MCI患者および対照高齢者の海馬および側頭葉皮質の神経細胞において、核内および細胞質内にRESTの免疫反応が認められた。AD患者およびMCI患者の神経細胞では、対照高齢者の神経細胞に比べて核内のREST発現が低下している傾向が認められた。他方、酸化ヌクレオシドの免疫反応は、AD患者やMCI患者の海馬・側頭葉皮質神経細胞の細胞質内や核小体に認められたのに対し、対照高齢者の神経細胞では微弱であった。RESTの免疫反応は抗原賦活処理後にも微弱な例が多く、半定量的画像解析には適さなかったため、RESTと酸化ヌクレオシドの免疫反応性との間に一定の関連性を見出すことは困難であった。

#### (2) うつ病患者の末梢血中の REST

[1] 高齢うつ病患者の検討では、うつ病期 (入院時) ・寛解期 (退院時) とともに血漿RESTは血漿BDNFと正相関し (順に $p=0.028$ ;  $p=0.017$ )、うつ病期の血漿RESTは血漿Aβ42と正相関した ( $p=0.047$ )。また、対象の92%が含まれるREST<600 pg/mlの範囲では、うつ病期の血漿RESTは血清酸化DNAと正相関し ( $p=0.0009$ )、うつ病期のHAM-Dスコアとは逆相関し ( $p=0.025$ )、寛解後のMMSEスコアの改善点数と正相関した ( $p=0.0063$ )。以上のことから、RESTは神経栄養因子と連動して神経保護的役割を担い、Aβクリアランスとの関連性や酸化傷害に対する代償的誘導も示唆された。さらに重要なことに、血漿RESTが認知機能上の治療反応予測指標となる可能性が示唆された。

また、この症例シリーズにおいて、抗うつ療法としてECTを受けた群では治療後に血漿RESTが増加する傾向が認められたが、薬物療法のみ群では治療前後の血漿RESTに変化は認められなかった。

[2] 成人難治性うつ病患者の検討では、rTMS療法後に治療前に比べて血漿RESTが有意に増加した( $p=0.036$ )。上記 [1]に述べた高齢うつ病患者のECTに対する反応性と併せて、脳刺激療法によってREST発現が増加する可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 布村明彦	4. 巻 33
2. 論文標題 認知レジリエンスの概念と指標	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 老年精神医学雑誌	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 布村明彦	4. 巻 151特別号(2)
2. 論文標題 軽度認知障害	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本医師会雑誌（生涯教育シリーズ103）	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 布村明彦	4. 巻 64
2. 論文標題 アルツハイマー病に対する疾患修飾薬開発の現状と期待	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 精神医学	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda Y, Terada R, Yamada K, Yamazaki R, Nunomura A, Shigeta M, Kito S.	4. 巻 1
2. 論文標題 Repetitive transcranial magnetic stimulation for residual depressive symptoms after electroconvulsive therapy in an elderly patient with treatment-resistant depression.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences Reports	6. 最初と最後の頁 e11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/pcn5.11	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 布村明彦	4. 巻 33
2. 論文標題 加齢脳と酸化ストレス	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 老年精神医学雑誌	6. 最初と最後の頁 305 - 313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda Y, Yamada K, Terada R, Yamazaki R, Nunomura A, Shigeta M, Kito S.	4. 巻 62
2. 論文標題 A case of treatment-resistant depression with psychogenic movement disorder during repetitive transcranial magnetic stimulation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Asian Journal of Psychiatry	6. 最初と最後の頁 102737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajp.2021.102737	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda Y, Terada R, Yamada K, Yamazaki R, Nunomura A, Shigeta M, Kito S.	4. 巻 21
2. 論文標題 Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in an elderly patient with an unruptured intracranial aneurysm: a case report.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Psychogeriatrics	6. 最初と最後の頁 681 - 682
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/psyg.12692	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Katayama N, Inamura K, Yamazaki R, Matsuda Y, Nunomura A, Shigeta M.	4. 巻 21
2. 論文標題 A case presenting with persecutory delusions as an initial symptom of elderly bipolar disorder.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Psychogeriatrics	6. 最初と最後の頁 675 - 677
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/psyg.12693	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 布村明彦	4. 巻 32
2. 論文標題 アルツハイマー病に対する非アミロイド・非タウ標的の疾患修飾薬開発	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 老年精神医学雑誌	6. 最初と最後の頁 1162 - 1168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 布村明彦	4. 巻 36(増刊号)
2. 論文標題 軽度認知障害 (MCI)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 精神科治療学 (今日の精神科治療ハンドブック 2021年版)	6. 最初と最後の頁 206 - 209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nunomura A, Perry G.	4. 巻 2020
2. 論文標題 RNA and oxidative stress in Alzheimer's disease: focus on microRNAs.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oxidative Medicine and Cellular Longevity	6. 最初と最後の頁 online - 16 pages
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/2638130	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

1. 著者名 Matsuda Y, Furukawa Y, Yamazaki R, Inamura K, Kito S, Nunomura A, Shigeta M.	4. 巻 20
2. 論文標題 Mirtazapine-induced long QT syndrome in an elderly patient: a case report.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychogeriatrics	6. 最初と最後の頁 536 - 537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/psyg.12520	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 鈴木 勇人, 都留京子, 布村明彦	4. 巻 28
2. 論文標題 加齢に伴う労働者の精神機能の変化	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 産業精神保健	6. 最初と最後の頁 106 - 112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hata K, Nakamoto K, Nunomura A, Sone D, Maikusa N, Ogawa M, Sato N, Matsuda H.	4. 巻 33
2. 論文標題 Automated Volumetry of Medial Temporal Lobe Subregions in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Alzheimer Disease & Associated Disorders	6. 最初と最後の頁 206 - 211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/WAD.0000000000000318	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 布村 明彦	4. 巻 147
2. 論文標題 MCIの概念	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本医師会雑誌	6. 最初と最後の頁 S74 - S76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 布村明彦
2. 発表標題 シンポジウム：認知予備能と認知レジリエンス 「認知レジリエンスの概念と指標」
3. 学会等名 第41回日本認知症学会学術集会 第37回日本老年精神医学会 [ 合同開催 ] (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 布村明彦
2. 発表標題 酸化ストレスと認知症
3. 学会等名 第12回認知症の早期発見、予防・治療研究会 [特別講演 ] (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 寺田怜茉, 松田勇紀, 山崎龍一, 稲村圭亮, 布村明彦, 繁田雅弘, 鬼頭伸輔
2. 発表標題 未破裂脳動脈瘤を併存する治療抵抗性老年期うつ病に対して反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)を施行した1例
3. 学会等名 第117回日本精神神経学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田洸大, 松田勇紀, 寺田怜茉, 山崎龍一, 岩下正幸, 稲村圭亮, 布村明彦, 繁田雅弘, 鬼頭伸輔
2. 発表標題 反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)治療期間中に心因性運動障害を呈した治療抵抗性うつ病の1例
3. 学会等名 第122回東京精神医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白川雄規, 品川俊一郎, 西川慈子, 岩下正幸, 山崎龍一, 松田勇紀, 稲村圭亮, 布村明彦, 繁田雅弘
2. 発表標題 Frontotemporal dementia (FTD) phenocopy症候群についての自験例と文献的な考察
3. 学会等名 第11回認知症の早期発見、予防・治療研究会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 布村明彦
2. 発表標題 認知レジリエンス (cognitive resilience) のバイオマーカー
3. 学会等名 第34回老年期認知症研究会 [地区推薦講演5] (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 布村明彦
2. 発表標題 酸化ストレスと認知症
3. 学会等名 第35回日本老年精神医学会 ランチョンセミナー (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木勇人、大越啓吾、山崎龍一、松田勇紀、稲村圭亮、品川俊一郎、布村明彦、繁田雅弘
2. 発表標題 皮膚寄生虫妄想と口腔内セネストパチーが出現したレビー小体型認知症の1例
3. 学会等名 第35回日本老年精神医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 寺田怜菜、松田勇紀、山田洸大、山崎龍一、岩下正幸、稲村圭亮、布村明彦、繁田雅弘、鬼頭伸輔
2. 発表標題 未破裂脳動脈瘤を併存する治療抵抗性老年期うつ病に対して反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) を施行した1例
3. 学会等名 第120回東京精神医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 片山 渚, 稲村圭亮, 山崎龍一, 松田勇紀, 布村明彦, 繁田雅弘
2. 発表標題 幻覚妄想状態で発症した老年期双極性障害の1例
3. 学会等名 第117回東京精神医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木勇人, 大越啓吾, 山崎龍一, 松田勇紀, 稲村圭亮, 品川俊一郎, 布村明彦, 繁田雅弘
2. 発表標題 幻視消失後に体感幻覚が遷延したレビー小体型認知症の1例
3. 学会等名 第117回東京精神医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 布村明彦
2. 発表標題 酸化ストレスと認知症
3. 学会等名 第70回日本老年医学会関東甲信越地方会 ランチョンセミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古川悠次郎, 松田勇紀, 山崎龍一, 稲村圭亮, 布村明彦, 繁田雅弘
2. 発表標題 ミルタザピンによりQT延長症候群をきたした精神病性うつ病の1例
3. 学会等名 第116回東京精神医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 布村明彦
2. 発表標題 酸化ストレスと認知症
3. 学会等名 第99回「薬物・精神・行動の会」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 布村 明彦
2. 発表標題 認知症発症過程における神経保護的ストレス反応調節因子RESTと酸化ストレス
3. 学会等名 放医研セミナー(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 布村 明彦
2. 発表標題 シンポジウム：認知症の新規発症を減らすためにできることは何か？「酸化ストレス制御の視点から認知症の発症抑制戦略を考える」
3. 学会等名 第114回 日本精神神経学会(招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計8件

1. 著者名 布村明彦	4. 発行年 2022年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 印刷中
3. 書名 講座 精神疾患の臨床 5 神経認知障害群	

1. 著者名 布村明彦	4. 発行年 2022年
2. 出版社 ワールドプランニング	5. 総ページ数 印刷中
3. 書名 日本老年精神医学会編・改訂・老年精神医学講座 各論	

1. 著者名 布村明彦	4. 発行年 2021年
2. 出版社 新興医学出版社	5. 総ページ数 192
3. 書名 日本精神神経学会 認知症診療医テキスト2 症例とQ&Aに学ぶ	

1. 著者名 Nunomura A, Tamaoki T, Tagai K, Kito S, Shinagawa S, Shigeta M.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Academic Press	5. 総ページ数 910
3. 書名 The Neuroscience of Dementia, Vol. 1: Diagnosis and Management in Dementia	

1. 著者名 布村明彦	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 916
3. 書名 認知症ハンドブック 第2版	

1. 著者名 安田 和幸, 布村 明彦	4. 発行年 2020年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 485
3. 書名 講座 精神疾患の臨床 1 気分症群	

1. 著者名 布村明彦	4. 発行年 2019年
2. 出版社 ワールドプランニング	5. 総ページ数 196
3. 書名 老年精神科専門医のための臨床神経病理学	

1. 著者名 醍醐 龍之介, 布村 明彦	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 216
3. 書名 医学のあゆみBOOKS プライマリケアで診る高齢者の認知症・うつ病と関連疾患. 31のエッセンス	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京慈恵会医科大学精神医学講座スタッフ紹介  <a href="https://jikei-psy.com/introduction/member-list/">https://jikei-psy.com/introduction/member-list/</a>          東京慈恵会医科大学精神医学講座ホームページ  <a href="https://jikei-psy.com/">https://jikei-psy.com/</a>          東京慈恵会医科大学精神医学講座 講座近況 布村 明彦 教授 インタビュー  <a href="https://jikei-psy.com/interview/4/">https://jikei-psy.com/interview/4/</a>          東京慈恵会医科大学附属第三病院精神神経科  <a href="http://www.jikei.ac.jp/hospital/daisan/sinryo/11.html">http://www.jikei.ac.jp/hospital/daisan/sinryo/11.html</a>          東京慈恵会医科大学附属第三病院認知症疾患医療センター センター長からのご挨拶  <a href="http://www.jikei.ac.jp/hospital/daisan/ninchishou_center/worker/">http://www.jikei.ac.jp/hospital/daisan/ninchishou_center/worker/</a>          東京慈恵会医科大学精神医学講座スタッフ紹介  <a href="https://jikei-psy.com/introduction/member-list/">https://jikei-psy.com/introduction/member-list/</a>          東京慈恵会医科大学精神医学講座ホームページ  <a href="https://jikei-psy.com/">https://jikei-psy.com/</a>          東京慈恵会医科大学精神医学講座 講座近況 布村 明彦 教授 インタビュー  <a href="https://jikei-psy.com/interview/4/">https://jikei-psy.com/interview/4/</a>          東京慈恵会医科大学精神医学講座スタッフ紹介  <a href="https://jikei-psy.com/introduction/member-list/">https://jikei-psy.com/introduction/member-list/</a></p>
---

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			
米国	Case Western Reserve University			