

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：15201

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K17415

研究課題名（和文）死後画像診断、病理組織学、遺伝子多型、髄液検査を用いた認知症徘徊行動の統合的解析

研究課題名（英文）Integrated analysis of dementia-induced wandering using postmortem CT, pathological examination, genetic polymorphism and cerebrospinal fluid biochemistry

研究代表者

木村 かつり (Kimura-Kataoka, Kaori)

島根大学・学術研究院医学・看護学系・助教

研究者番号：80574011

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）：アルツハイマー型認知症の徘徊行動等の推測を目的として、検案・解剖症例等の病理学、画像診断、髄液検査を行った。

前頭葉大脳皮質ではアミロイド密度がやや高く、海馬においてはタウ密度が高かった。健常者とアルツハイマー型認知症患者の髄液中アミロイド蛋白値に有意差が認められた。死後画像検査例では、冠状面における海馬の幅および高さは若年者と70歳以上の高齢者に有意差が認められた。法医解剖例では、若年者と高齢者に測定値の有意差が認められ、健常者と認知症患者では海馬サイズに有意差が認められた。海馬サイズは、前頭葉大脳皮質におけるアミロイド密度および海馬におけるタウ密度とに負の相関関係が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

海馬は記憶に関連する器官であり、その大きさと前頭葉大脳皮質におけるアミロイド密度および海馬におけるタウ蛋白密度に相関関係が認められたこと、及び海馬の高さは健常者と認知症患者において有意差が認められたことから、前頭葉大脳皮質でのアミロイド沈着および海馬におけるタウ蛋白沈着がアルツハイマー型認知症、さらには徘徊行動等の症状に関連している可能性が考えられる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to analyze pathological, radiological and serological data from postmortem CT and autopsy cases.

The density of amyloid was higher in frontal lobe cortex, and that of Tau was highest in hippocampus. The cerebrospinal amyloid was significantly different between normal individuals and Alzheimer patients. For the postmortem CT cases, coronal hippocampal width and height both illustrated significance between the age groups of younger than 69 and over 70. For autopsy cases, hippocampal and cortical measurements showed significant differences between elderlies and younger age groups. As for normal individuals and Alzheimer patients, a significant difference was verified in hippocampal sizes. There was a negative correlation between hippocampal sizes and both cortical amyloid and hippocampal Tau densities.

研究分野：法医学

キーワード：髄液中アミロイド 髄液中Tauタンパク 死後画像検査 病理学的検査 アルツハイマー型認知症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 日本においては、65歳以上の10人に1人、75歳以上の4人に1人がAlzheimer型認知症である。高齢化が進んでおり、日本での罹患患者数は増加傾向にある。Alzheimer型認知症の症状の中でも法医学的に最も問題となるものの1つが徘徊である。徘徊の末、自宅から離れた場所で死亡しているのを発見され、法医解剖となる症例も少なくない。この徘徊行動の可能性を画像診断、血液検査、髄液検査等を用いて推測できるのであれば、徘徊後の死亡を予防できるのではないかと考えられる。

(2) Alzheimer型認知症は現在までに国内外において様々な研究が行われており、多数の報告例が認められる。病理学的には老人斑や神経原線維変化がみられ、髄液中のアミロイド 蛋白の低下およびタウ蛋白の増加、CTやMRIでの脳萎縮、SPECTやPETを用いての脳血流低下、アミロイド 蛋白やタウ蛋白蓄積に関係する遺伝子多型等、多数の報告例が認められる。しかし、病理学、画像診断、髄液検査、遺伝子多型等とAlzheimer型認知症による徘徊行動を統合的に解析した研究はこれまでほとんどなかった。本研究ではこれらの複数因子を統合的に解析し、徘徊行動等の推測を目的とし、個人識別学等の法医学的研究成果を臨床医学へ波及することを目論んでいる。

2. 研究の目的

これまで、病理学、画像診断、髄液検査、遺伝子多型等を統合的に解析した研究はほとんど行われておらず、本研究ではこれらの複数因子を統合的に解析し、徘徊行動等の推測を目的とし、法医学的研究成果を臨床医学へ波及することを目論んでいる。

3. 研究の方法

(1) 法医解剖症例について大脳組織(基底核、前頭葉の大脳皮質および海馬)を採取し、抗アミロイド 抗体および抗タウ抗体を用いて免疫染色を行った。顕微鏡下において老人斑、神経原線維変化等の密度を測定した。

(2) 法医解剖症例について血液および髄液を採取し、ELISA法により、血液・髄液中アミロイド および髄液中タウ蛋白濃度を測定した。

(3) 死後画像検査実施事例について、CT画像から冠状面および横断面における海馬の幅および高さ、及び 大脳の幅および高さを測定した。

(4) 法医解剖症例について冠状面における海馬の幅および高さを測定した。

4. 研究成果

(1) アルツハイマー型認知症患者では、大脳基底核において抗アミロイド 抗体によって染色される老人斑、神経原線維変化の密度は抗タウ抗体によるものより著しく増加しており、前頭葉大脳皮質では抗アミロイド 抗体による密度がやや高く、海馬においては抗タウ抗体による密度が高かった。アルツハイマー型認知症との診断はされていないが、行動歴等から認知症が疑われる患者および健常者ではいずれの大脳組織でも抗タウ抗体によって染色される密度の方が抗アミロイド 抗体によるものよりも高かった。

ただし、認知症が疑われる患者では抗アミロイド および抗タウ抗体によって染色される密度は健常者のそれよりやや高い傾向にあった。

(2) 法医解剖時に採取した髄液中のアミロイド 蛋白を測定、分析したところ、健常者とアルツハイマー型認知症患者のアミロイド 蛋白値に有意差が認められることを確認した。なお、血液中アミロイド 蛋白に関しては、十分な症例数が確保できなかったため、分析できなかった。今後、症例数を増やして測定、分析する予定である。また、髄液中タウは既製キットで測定可能であったが、測定値に著しい変動が認められたため、測定キットおよび測定方法を再検討する予定である。

(3) 死後画像検査を実施した症例において、冠状面における海馬の幅および高さは若年者と70歳以上の高齢者に有意差が認められた(図1)。また、冠状面における大脳の高さは、若年者と65歳以上、及び若年者と70歳以上に有意差が認められた。

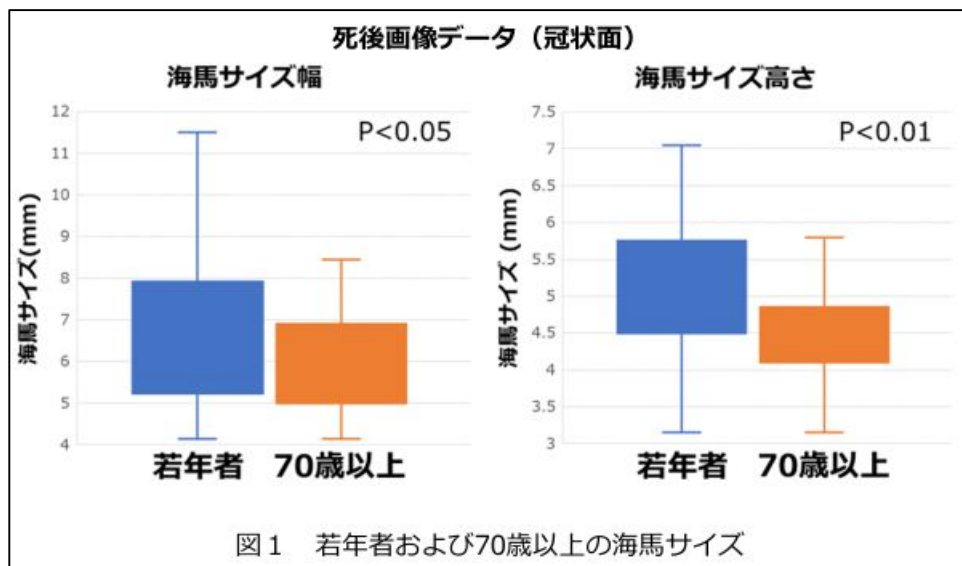


図1 若年者および70歳以上の海馬サイズ

(4) 法医解剖時に測定した冠状面における海馬および大脳の幅・高さについて、64歳までの若年者と65歳以上の高齢者、69歳までの若年者と70歳以上の高齢者に分類して解析したところ、どちらの分類法においても海馬の幅、大脳の幅、及び大脳の高さに有意差が認められた。また、健常者と認知症患者におけるそれぞれの測定値を分析した結果、海馬の高さのみに有意差が認められた(図2)。

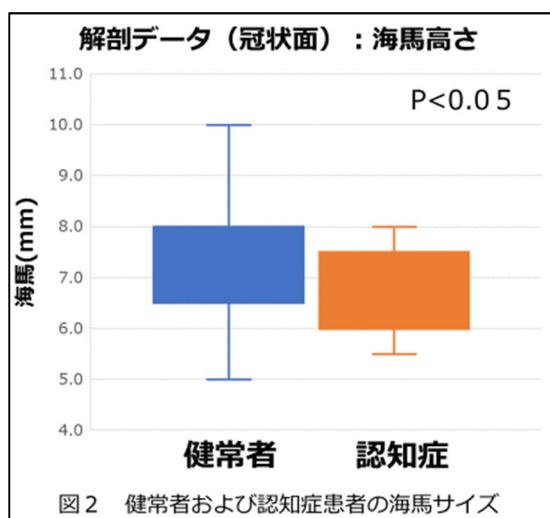
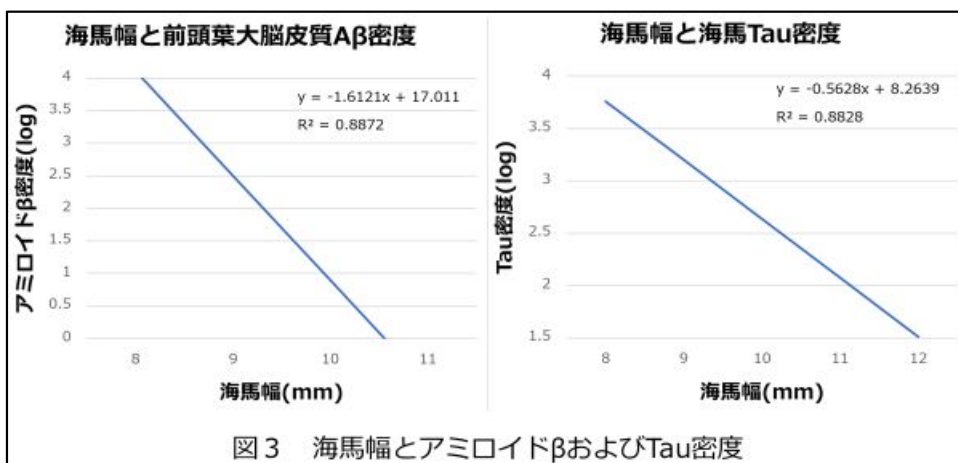


図2 健常者および認知症患者の海馬サイズ

(5) 髄液中アミロイド 蛋白値と冠状面における海馬および大脳の幅・高さについて解析したところ、海馬および大脳サイズが大きいほどアミロイド 蛋白値も高い傾向にあった。

(6) 髄液中アミロイド 蛋白値と大脳組織におけるアミロイド およびタウ蛋白の密度について解析した。海馬の幅および高さは前頭葉大脳皮質におけるアミロイド 密度と負の相関関係が認められた。また、海馬の幅および高さは海馬におけるタウ蛋白密度とも負の相関関係が認められた(図3)。前頭葉大脳皮質におけるタウ蛋白密度は、海

馬の幅および海馬/大脳（高さ）比との相関がみられた。その他、海馬/大脳（高さ）比と基底核および前頭葉大脳皮質におけるアミロイド密度、及び海馬の幅と基底核におけるタウ蛋白密度とに相関関係が認められた。



(7) 腐敗による死後変化等が大脳や海馬サイズに及ぼす影響も考慮する必要があるが、死後画像検査および解剖時における測定値は今後の研究においても有用であろうと考えられる。

(8) 海馬は記憶に関連する器官であり、その大きさと前頭葉大脳皮質におけるアミロイド密度および海馬におけるタウ蛋白密度に相関関係が認められたこと、及び海馬の高さは健常者と認知症患者において有意差が認められたことから、前頭葉大脳皮質でのアミロイド沈着および海馬におけるタウ蛋白沈着がアルツハイマー型認知症、さらには徘徊行動等の症状に関連している可能性が考えられる。これらの研究結果をふまえ、症例数を増やしてさらなる解析を行う予定である。

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
研究協力者	竹下 治男 (Takeshita Haruo)		
研究協力者	藤原 純子 (Fujihara Junko)		