

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K10676

研究課題名（和文）アミロイド のクリアランス指標に関する地域疫学研究 - 横断・縦断的検討 -

研究課題名（英文）Clearance index of amyloid beta in general population

研究代表者

東山 綾 (Higashiyama, Aya)

和歌山県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：20533003

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）：75～89歳の日本人住民男女120名で、認知機能との関連を示した9項目（アポリポ蛋白質A1、トランスサイレチン、補体C3、アルブミン、アポリポ蛋白C1、アルファ1Bグリコプロテイン、ヘモペキシン、アルファ2アンチプラスミン、アルファ2マクログロブリン）の蛋白量から算出されるMCIリスク（年齢・性別を考慮）は、認知機能正常者において、頭部MRI検査の皮質厚、海馬容積、白質病変と関連する傾向があり、PiB PET/CTでは認知機能との関連が報告されてきた部位でのSUVRとの関連についてはより詳細な検討を重ねると共に、さまざまな認知機能の者での大規模な集団における検討が望まれる結果だった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢社会が進むわが国において、認知症予防のためには認知機能低下を予測し簡便に測定できる指標が必要である。本研究で測定した9項目の蛋白量から測定できるMCIリスク指標は、本研究対象者の認知機能とよい関連を示し、認知機能正常者における頭部MRI検査の認知機能関連指標と一定の関連を示す傾向がみられ、有用な予測因子である可能性が示唆された。脳内アミロイド の沈着については、同じ認知機能であれば日本人は欧米人より少ない可能性も報告されており、MCIリスク指標とアミロイド との関連は様々な認知機能レベルのより大規模な集団での検討が望まれる段階にあること等今後の課題も明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：In 120 Japanese resident men and women aged 75-89 with normal cognitive function, MCI risk index (already accounting for age and gender), calculated from 9 protein levels (apolipoprotein A1, transthyretin, complement C3, albumin, apolipoprotein C1, alpha 1B glycoprotein, hemopexin, alpha 2 antiplasmin, alpha 2 macroglobulin), tended to be associated with cortical thickness, hippocampal volume, and white matter lesions on head MRI in cognitively normal subjects. However, the index might have less association with SUVR on PiB PET/CT compared to the MRI findings. Because the participants of the present study with MRI and PiB PET/CT were all with normal cognitive function, further investigation in a larger population with various levels of cognitive function is warranted.

研究分野：公衆衛生・循環器疫学

キーワード：認知機能低下リスク 血漿蛋白

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

厚生労働省によると、わが国で認知症の人は2012年には約462万人であり、65歳以上高齢者の7人に1人が該当する。これを軽度認知障害(MCI: Mild Cognitive Impairment)の約400万人とあわせると、65歳以上の4人に1人が認知症もしくはその予備群と考えられる。従ってわが国で広く国民を対象に認知症予防の対策を講じることは急務であり、認知症を予測もしくは認知症の進行を反映するバイオマーカーと、国民にとり身近で実行可能な予防法の開発が必要である。

認知症の早期発見のためには、非侵襲的でどこでも実施できる簡便な検査法が求められる。認知症発症の鍵を握るアミロイドは、産生過剰もしくはクリアランス機構の障害により脳内に沈着すると考えられている。このクリアランス機構やアミロイドの毒性を弱める仕組みに関与するバイオマーカーとして、近年報告されたのがアポリポ蛋白 A1、トランスサイレチン、補体 C3 である。

アポリポ蛋白 A1 は、脳内でアミロイドと結合し、アミロイドの凝集を抑制することや毒性を低減することが知られている。トランスサイレチンも、脳脊髄液中でアミロイドに結合し、アミロイドオリゴマーの毒性を抑制する。補体 C3 はマウスでアミロイドのクリアランスに関与すると報告されたが、ヒトにおける認知症発症との関連について詳細は未だ明らかではない。近年わが国の疫学調査において、血清中の上記3つの蛋白が MCI の進行とともに減少する可能性が示唆された。しかしこれらの3つの蛋白の血中濃度とアミロイドイメージングによる脳内アミロイド蓄積との関連は、国内外でもまだ十分行われていない。

また認知機能障害のバイオマーカーと、生活習慣との関連を明らかにすることは、認知症の予防法や、バイオマーカーとしての有用性・実用性を検討する上で重要であるが、これらのバイオマーカーと身近な健診項目や生活習慣との関連は明らかではない。

2. 研究の目的

申請者は、一般住民集団を対象にした前向きコホート研究である吹田研究の75~89歳の男女を対象に行った米国ピッツバーグ大学との共同研究において、MoCA-J や9種類の神経心理検査で認知機能が正常と判断された者に、アミロイドイメージング(Pittsburgh Compound-B(PiB) PET/CT)と頭部MRI検査の画像検査を実施した。本研究では、上記共同研究(INTERAB研究)のMoCA-J受検者220人を対象に、凍結保管血漿を用いて、アポリポ蛋白 A1、トランスサイレチン、補体 C3 の濃度を測定し、これらのバイオマーカーと、MoCA-J 等の認知機能検査、脳内アミロイド蓄積や脳萎縮との(画像診断結果は120名で取得)や、これらの検査を実施した時の吹田研究追跡健診やベースライン調査で取得した検査値や生活習慣との関連を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究計画申請後から研究費助成を受けて研究の具体的な実施に向けて調整を行う間に、アポリポ蛋白 A1 やトランスサイレチン、補体 C3 (3項目)に加えて、アルブミン、アポリポ蛋白 C1、アルファ1Bグリコプロテイン、ヘモペキシン、アルファ2アンチプラスミン、アルファ2マクログロブリンの9種類の結晶蛋白量から MCI のリスクを評価する検査が一般臨床向けに実用化され、クリニックなどで測定が可能となった。そこで本研究では、当初の目的としていた3項目に加え、6種類の蛋白量も(9項目)測定することとした。以上より対象者1名あたりの測定費用が当初より大幅に増加したため、INTERAB研究の対象者に限定して測定を行った。

本研究で用いた認知機能による対象者の分類は、INTERAB研究における以下の結果によるものとした: MoCAを受検した231名のうち、MoCA21点未満の42名(認知機能低下群)、MoCAは21点以上だが9種類の神経心理検査の2種類以上で-1.5SD未満(バッテリー検査異常群)の18名、MoCAと神経心理検査で異常なく画像検査を受けた123名(認知機能正常群)の3群である。本研究では、9項目の蛋白量を元に MCI リスクを4段階に分け、本研究対象者の ~ の分類と MCI リスク4段階(健診値や画像検査結果を知らない蛋白量測定会社から段階判定値は提供)との関連を検討した(方法1)。MCI リスクは性と年齢を考慮して判定されている。

上記 MCI リスク4段階と画像検査での測定値の関連を検討した(方法2)。本検討が可能なのは、対象者分類のうち、画像結果が基準に合致する120名である。検討対象とした画像検査結果は、MRI検査では1)皮質厚(嗅内野、下側頭野、中側頭野、紡錘状回の region of interest における平均値)、2)海馬容積、3)総脳容積における白質病変の割合とし、PiB PET/CT 検査では、4)前帯状皮質、後帯状皮質、島、上前頭皮質、眼窩前頭皮質、側頭葉、頭頂葉、楔前部、前腹側線条体の standardized uptake value ratio (SUVR)とした¹⁾。

最後に、MCI リスク4段階と、吹田研究で INTERAB 研究を実施した時の追跡健診基本項目の測定結果(最大183名)および吹田研究ベースライン調査における基本項目の測定結果との関連を検討した(方法3)。本報告書では紙面の関係上、主要な健診項目に限定して結果を記述する。

4. 研究成果

(1)方法1: MCI リスクの4段階判定は 群(最低リスク群)から 群(最高リスク群)と表記

する。

		MCI リスク			
認知機能低下群					
N (人)	0	2	7	33	
該当者の割合 (%)	0.0	4.8	16.7	78.6	
バッテリー検査異常群					
N (人)	4	6	5	3	
該当者の割合 (%)	22.2	33.3	27.7	16.7	
認知機能正常群					
N (人)	2	23	40	58	
該当者の割合 (%)	1.6	18.7	32.5	47.2	

認知機能低下群と認知機能正常群における ²検定: $p < 0,001$

以上より、9 項目の蛋白量から判定された MCI リスクと認知機能には本研究でも有意な関連があることが示唆された。

(2)方法 2 : MCI リスク判定 4 群における画像検査の測定値を示す。解析対象はすべて、方法 1 における認知機能正常群に限定されており (INTERAB 研究の方法による) かつ測定に適切な画像が得られた者である。MCI リスク判定が性と年齢を考慮されたものであることから、本報告書では画像検査値は未調整値を示す。

MCI リスクと頭部 MRI 検査

		MCI リスク			
人数		2	23	40	55
皮質厚					
平均値		2.8553	2.8493	2.8468	2.8277
皮質厚異常 (%)		0.0	22.7	20.0	27.5
海馬容積					
平均値		6417.6	7067.4	6612.2	6673.2
海馬容積の減少 (%)		0.0	17.6	41.9	37.0
白質病変					
中央値		0.0138	0.0110	0.009	0.0113
白質病変あり (%)		0.0	25.0	33.3	30.2

皮質厚異常あり: 皮質厚 < 2.74mm、海馬容積の減少: 右もしくは左の海馬容積 < 25% tile

白質病変あり: 全脳容積で標準化した白質病変 > 75% tile

* 全項目において上記の人数でデータが存在するものではない

MCI リスクが低い者ほど、皮質厚は厚く海馬容積は大きく、白質病変が少ない傾向がある可能性が示唆された。

MCI リスクと頭部 PiB PET/CT 検査 (SUVR 中央値)

		MCI リスク			
人数		2	23	40	55
前帯状皮質		1.2241	1.2955	1.1755	1.1948
後帯状皮質		1.2813	1.4456	1.2858	1.2466
島		1.1849	1.1890	1.1337	1.1516
上前頭皮質		1.1743	1.2088	1.1110	1.1380
眼窩前頭皮質		1.1986	1.3365	1.2189	1.2176
側頭葉		1.1691	1.2479	1.1163	1.1409
頭頂葉		1.1372	1.3345	1.1033	1.1528
楔前部		1.1848	1.5387	1.1878	1.1645
前腹側線条体		1.0995	1.1236	1.0551	1.0858
脳全体		1.1732	1.2656	1.1240	1.1580

* 全項目において上記人数でデータが存在するものではない

上表からは、群や群など MCI リスクの低い群において SUVR が高い可能性も考えられた。ただし本研究における画像検査を使った検討は、認知機能正常者に限定された結果であることを考慮して結果を見る必要がある。また日本人では米国人と比較して、認知機能正常者において白質病変は多く、PiB PET/CT の SUVR 値は低いことが示されており¹⁾、日本人では認知機能に関して血管性認知症の存在意義が欧米人より大きい可能性もある。本検討は認知機能正常者に限られていることから、9 蛋白量による MCI リスク判定とアミロイドとの関連については様々な認知機能の者を対象者に含み、多数例で検討されることが望ましい可能性や、個々の蛋白量との関連を詳細に検討する必要がある可能性が示唆された。

方法 2 については、9 蛋白量と画像検査指標の関連を体格や ApoE 異型なども考慮して検討するなど更に発展的な解析が必要である。

(3)方法 3 : MCI リスク 4 群と INTERAB 研究実施時および吹田研究ベースライン調査での測定値の関連

本検討は INTERAB 研究対象者のうち、認知機能によらず 9 蛋白量を測定し、吹田研究ベースライン調査のデータと突合できた 180 名、INTERAB 研究実施時の吹田研究追跡健診のデータと突合できた 183 名を対象に行った。MCI リスク 4 群に該当する人数は表に記載した通りである。

INTERAB 研究での MCI リスクと吹田研究ベースライン調査での測定値

	MCI リスク			
	6	31	52	91
人数	6	31	52	91
男性(人)	5	18	23	42
年齢(歳)	80.3±4.4	80.7±3.5	80.5±2.9	82.5±3.3
BMI (kg/m ²)	25.1±1.7	22.6±2.4	22.6±2.9	22.4±2.7
腹囲(cm)	86.8±7.1	78.6±8.9	80.2±9.6	80.3±8.7
収縮期血圧(mmHg)	124±13	126±17	127±18	123±17
拡張期血圧(mmHg)	85±8	81±10	80±12	77±10
高血圧あり(%)	33.3	29.0	28.8	16.5
総蛋白(g/dL)	7.3±0.4	7.1±0.3	7.1±0.5	7.1±0.4
総コレステロール(mg/dL)	229±39	217±31	215±36	208±34
HDL コレステロール(mg/dL)	49±13	60±14	55±14	54±15
糖尿病あり(%)	0.0	0.0	0.0	2.6
クレアチニン	0.8±0.2	0.9±0.3	0.7±0.2	0.8±0.2
現在喫煙(人)	1	4	12	19
現在飲酒(人)	5	21	26	46

高血圧あり：収縮期血圧 ≥ 140 mmHg and/or 拡張期血圧 ≥ 90 mmHg and/or 降圧剤服薬あり
 糖尿病あり：空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dL and/or Hb A1c ≥ 6.5% and/or 糖尿病治療中
 いずれの項目も 4 群間の分散分析で統計学的有意差なし。

INTERAB 研究での MCI リスクと同時に実施した吹田研究追跡調査での測定値

	MCI リスク			
	6	31	52	94
人数	6	31	52	94
男性(人)	5	18	23	43
年齢(歳)	80.3±4.4	80.7±3.5	80.5±2.9	82.5±3.3
BMI (kg/m ²)	24.7±1.9	22.8±2.8	22.3±3.2	22.2±3.2
腹囲(cm)	89.4±7.2	85.4±8.1	84.4±9.1	84.1±9.2
収縮期血圧(mmHg)	130±14	138±16	134±17	128±15
拡張期血圧(mmHg)	75±3	78±10	74±9	72±10
高血圧あり(%)	50.9	76.7	68.6	54.8
総蛋白(g/dL)	7.1±0.5	6.9±0.4	7.0±0.4	7.1±0.5
総コレステロール(mg/dL)	216±28	207±29	195±23	200±34
LDL コレステロール(mg/dL)	128±19	113±25	113±20	114±26
HDL コレステロール(mg/dL)	56±10	63±15	58±12	58±15
HbA1c(%)	6.5±1.2	5.9±0.5	5.9±0.6	6.0±0.8
糖尿病あり(%)	50.0	7.1	18.8	13.0
クレアチニン(mg/dL)	1.0±0.4	0.9±0.3	0.8±0.2	0.9±0.6

高血圧・糖尿病ありの定義：上表と同様

4 群間の分散分析では収縮期血圧、拡張期血圧のみ統計学的有意差あり (P<0.01)。

性に影響されない測定値として、群では他群に比べ過去も現在も血圧は低く、総コレステロールは 200mg/dL 周辺を維持、HDL コレステロールは良好ながらも約 30 年の間に大きな増加はない傾向を示した。他群では高齢期の血圧が 130 台/70 台後半で、高齢期の血圧は高血圧の診断基準を満たさない範囲で群より高い傾向にあった。

以上より、高齢期の日本人住民において認知機能とよい関連を示す 9 項目 (アポリポ蛋白質 A1、トランスサイレチン、補体 C3 (3 項目)、アルブミン、アポリポ蛋白 C1、アルファ 1B グリコプロテイン、ヘモペキシン、アルファ 2 アンチプラスミン、アルファ 2 マクログロブリン) の蛋白量から示される MCI リスクは、本研究では認知機能正常者に限定されるものの、頭部 MRI 検査で認知機能を反映する検査項目とは関連を示す傾向にあることが示された。アミロイドの蓄積指標である PiB PET/CT では、認知機能と関連が示されている部位の SUVR との関連は明確ではない可能性も念頭に、個々の蛋白量を説明変数とする等より詳細な分析が必要である可能性も示唆された。認知機能正常者における PiB PET/CT における SUVR は日本人では米国人より低く、頭部 MRI による白質病変ありの割合が高いことを我々は報告しており、認知機能正常者におけるアミロイド沈着の絶対量の低さが本研究結果に影響した可能性も考えられる。また 9 項目の蛋白量を元にした MCI リスクが低い者では、高齢期において高血圧の診断基準には達さない範囲内で、MCI リスクが高い者より血圧値は高かった。ただし今回検討の対象とした人数は少数であり、より大規模で様々な認知機能の者を含む高齢者集団での横断的・縦断的検討が必要である。

なお繰り返しとなるが、本研究における画像検査は、75 歳から 89 歳で、がんの治療中ではなく、循環器疾患の既往がない、また様々な神経心理検査 (すべて終了するには 2 時間程度を要する) を優秀な成績で受検した、非常に健康な高齢者のみに実施している。したがって本結果は一般集団にそのまま該当するものではなく、結果の解釈に注意を要する点をここに強調する。

<参考文献>

1) Cui C, Higashiyama A, et al. Comparing Pathological Risk Factors for Dementia between Cognitively Normal Japanese and Americans. *Brain Sci.* 2021, 11, 1180. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci11091180>

<その他の成果>

* 認知機能とも関連があると考えられる動脈硬化性疾患の進展に関与する脂質異常症の検査項目として、特定健診でも測定されている中性脂肪値に関し、吹田研究の高齢者を含む集団を対象に研究した成果が、本研究費による助成を経て *J Atheroscler Thromb* に掲載されたことを追記する。

Higashiyama A, Wakabayashi I, Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Takegami M, Honda-Kohmo K, Okayama A, Miyamoto Y. The Risk of Fasting Triglycerides and its Related Indices for Ischemic Cardiovascular Diseases in Japanese Community Dwellers: the Suita Study. *J Atheroscler Thromb.* 2021;28:1275-1288.

(論文の要旨)

ベースライン調査時に 30~79 歳で心血管疾患 (CVD) 既往がなく、空腹時中性脂肪値 <400 mg/dL であった大阪府吹田市の住民 6,684 人を対象に、15.1 年間の前向きコホート研究を行い、LDL コレステロール値を調整した後の中性脂肪 (TG) およびその関連指標 (中性脂肪/HDL コレステロール比、Cardiometabolic Index (CMI)) と虚血性循環器疾患の発症リスクを検討した。101,230 人年において 464 件の虚血性 CVD が発生した。中性脂肪値を十分位 (D) に分けて D6 群を基準とした時、D10 群のハザード比 (95% 信頼区間) は 1.56 (1.05-2.32) であった。中性脂肪値の対数変換値 1-SD 上昇による HR は LDL コレステロール <140 mg/dL 群で 1.30 (1.00-1.70)、LDL コレステロール ≥140 mg/dL 群で 1.07 (0.77-1.50) であった。中性脂肪、中性脂肪/HDL コレステロール比、CMI を各々 5 分位 (Q) で分類し、Q3 群に対する他群の虚血性循環器疾患に対する多変量調整ハザード比を推定したところ、TG、TG/HDL-C よりも CMI では低~高リスク群が明瞭に分かれた。空腹時中性脂肪値は虚血性循環器疾患発症の LDL コレステロールとは独立した予測因子であり、その関連指標である CMI は最も予測能が高かった。

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 Higashiyama A, Wakabayashi I, Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Takegami M, Honda-Kohmo K, Okayama A, Miyamoto Y	4. 巻 28
2. 論文標題 The Risk of Fasting Triglycerides and its Related Indices for Ischemic Cardiovascular Diseases in Japanese Community Dwellers: the Suita Study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 1275-1288
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5551/jat.62730.	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5件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 東山綾、久保田芳美、西田陽子、久保佐智美、辰巳友佳子、村田七海、宮寄潤二、佐田みずき、桑原和代、平田あや、杉山大典、門田文、宮松 直美、岡村智教
2. 発表標題 中高年の一般住民女性における運動量と将来の骨量減少リスク：神戸研究
3. 学会等名 第81回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 東山綾、岡村智教、杉山大典、 Tanvir Chowdhury Turin、 宮本恵宏
2. 発表標題 吹田研究からみた循環器疾患罹患の生涯リスク
3. 学会等名 第52回 日本動脈硬化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 東山綾、小久保喜弘、渡邊至、中尾葉子、河面恭子、岡村智教、岡山明、宮本恵宏.
2. 発表標題 特定健診で測定する循環器疾患危険因子と 心臓超音波検査で測定した左房径との関連～吹田研究における断片的検討～
3. 学会等名 第55回日本循環器病予防学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 東山綾、若林一郎、小久保喜弘、渡邊至、中尾葉子、河面恭子、竹上未紗、岡村智教、岡山明、宮本恵宏
2. 発表標題 空腹時中性脂肪値および中性脂肪値を使用した指標と虚血性循環器疾患発症リスクとの関連 - 吹田研究 -
3. 学会等名 第51回日本動脈硬化学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松尾和晃、東山綾、渡邊至、小久保喜弘、岡山明、宮本恵宏
2. 発表標題 非肥満の循環器疾患危険因子保有者への保健指導ガイドライン～地域での実行性の検討～
3. 学会等名 第78回日本公衆衛生学会総会
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
研究協力者	関川 暁 (Sekikawa Akira)		

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	ピッツバーグ大学		