

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月31日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591508

研究課題名（和文）必須多価不飽和脂肪酸を指標にした認知症に伴う周辺症状の発症予測の試み

研究課題名（英文）Essential polyunsaturated fatty acids and behavioral and psychological symptoms of dementia

研究代表者

松岡 理（MATSUOKA TADASU）

富山大学・大学院医学薬学研究部（医学）・客員助教

研究者番号：50377298

研究成果の概要（和文）：

アルツハイマー型認知症と軽度認知障害の患者を対象に、赤血球膜脂肪酸組成を測定し、認知機能と介護負担度を含む周辺症状との関連を検討した。また、補助診断用検査として行った認知機能検査と頭部画像検査（MRI と脳血流検査）の各指標について、それぞれの関連を検討した。さらに、同対象者の一年後の縦断的検査所見からの検討を行った。その結果、認知機能や周辺症状の程度あるいは介護負担度に、必須多価不飽和脂肪酸の割合との相関が認められた。

研究成果の概要（英文）：

This study was conducted to determine whether essential polyunsaturated fatty acids levels in the erythrocyte membrane correlate with severity of behavioral and psychological symptoms of dementia, as well as cognitive function, in subject with Alzheimer's disease. Abnormal phospholipids metabolism provided a biological basis for BPSD and cognitive impairments.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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： 老年精神医学

1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会を迎えた我が国において、認知症の克服は医療や福祉の領域のみならず、財政的観点からも重要である。とくに認知症

に伴う周辺症状は、介護負担の大きな部分を占めているものの特異的な治療法は存在しないため、その生物学的研究が必要である。

疫学的知見からは、Eicosapentaenoic acid

(EPA) や docosahexaenoic acid (DHA) などの必須多価不飽和脂肪酸 (essential polyunsaturated fatty acids, EPUFAs) はアルツハイマー型認知症 (AD) の発症や進行抑制に関連していることが示唆される。細胞膜の脂肪酸 (fatty acids: FAs) 組成が、脳細胞膜流動性や脳機能に影響していることが推察されるが、赤血球膜の FAs 組成はある程度脳細胞膜組成を反映することがわかっている。

全認知症患者の 5~6 割を占めるのは AD であるが、AD 発症前には軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI) の時期すなわち記憶障害に代表される認知機能の低下はあっても生活機能の保たれた状態がある。発症予防を狙う介入を考える為には、MCI と AD の客観的な指標の異同を明らかにしておく必要がある。

2. 研究の目的

(1) AD の認知機能低下の程度や、周辺症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia: BPSD) の程度や介護負担度と、FAs 組成の関連を明らかにする。

(2) MCI と AD の、認知機能と脳画像所見の異同を明らかにする。

3. 研究の方法

富山大学附属病院神経精神科を受診し、ICD-10 により AD または MCI と診断された患者を対象とする。認知機能は Mini-Mental State Examination: MMSE (Folstein, 1975) と Brief-Neuropsychological Scale: BNPS (加藤, 2007) を用いた。BPRS の指標は Neuropsychiatric Inventory: NPI (Cummings, 1994) を用いた。脳画像は MRI と SPECT (^{99m}Tc -ECD) を撮像した。3次元撮像された MRI データをもとに Voxel-Based Specific Analysis System for Alzheimer's disease: VSRAD (松田, 2002) 画像解析法で海馬及び海馬傍回の萎縮を定量化した。SPECT データは easy Z-score Imaging System: eZIS (松田, 2002) 解析法で局所脳血流低下を指数化した。

赤血球膜の FAs 組成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) を用いて測定した。測定した脂肪酸は以下の 10 種類である。すなわち飽和脂肪酸 (PA; palmitic 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; オメガ 3 系多価

不飽和脂肪酸 (EPA, DHA, DPA; docosapentaenoic acid) とオメガ 6 系多価不飽和脂肪酸 (LA; linolenic acid, DGLA; dihomogammalenic acid, AA; arachidonic acid)。表示は赤血球膜上の全脂肪酸における百分率で示した。

なお、本研究は富山大学倫理委員会の承認を得て実施された。

4. 研究成果

(1) 認知機能と FAs 組成の関連

MMSE 得点は、オメガ 3 系不飽和脂肪酸量、EPA・DPA・DHA の割合と正の相関があった。また、オメガ 6 系不飽和脂肪酸量とは負の相関があった。

(2) BPSD と FAs 組成の関連

全対象者の 83% に及ぶ患者で、NPI で評価される BPSD が少なくとも 1 つ以上同定された。頻度では Apathy と dysphoria が最も多かった。NPI 評価スコアでは、apathy、delusion、irritability、lability、hallucination が高かった。

全 EPUFAs 量と NPI 全スコア計、dysphoria、euphoria、apathy とは負の相関があった。LA と NPI 全スコア、delusion、agitation、dysphoria、euphoria とは負の相関があった。DGLA と disinhibition との間、EPA と apathy との間には、それぞれ負の相関があった。飽和脂肪酸 (PA と SA) と dysphoria、anxiety、euphoria との間には正の相関があった。NPI の介護負担スコアは、全 EPUFAs 量と LA との間に負の相関があった。

すなわち、EPUFAs 組成と認知機能、複数の BPSD および介護負担度には関連が指摘された。脂肪酸組成が認知機能や周辺症状の生物学的基盤に役割を担っていることが考えられ、栄養学的介入による発症予防や周辺症状治療の可能性が示唆される。

(3) MCI と AD における脳画像および認知機能検査の関連

eZIS の疾患特異領域の血流低下程度 (severity) と MMSE および BNPS による認知機能低下所見は、MCI よりも AD で有意に機能低下を示す指標であった。65 歳未満の対象者では、AD においては eZIS 指標が、MCI においては見当識スコアが低下していた。65 歳以上の対象者では、AD も MCI も、ともに VSRAD と認知機能スコアとに負の相関があった。AD では年齢に関係なく eZIS 指標と認知機能スコアに負の相関があった。MCI では 65 歳未満では、

eZIS の疾患特異領域と全脳の血流低下割合の比較値と認知機能とに負の相関があった。一年後に同検査を実施し得た少数例の検討では、AD では見当識スコアが低下した。また、MCI よりも MCI から AD に移行した群では、初診時の再生課題スコアが有意に低かった。

すなわち、補助診断方法として汎用される認知機能検査や脳画像検査は患者の年齢によって特徴が異なり、eZIS の severity の高いものはより AD に近く、ベースラインの再生課題の低いものは一年後に AD に移行していることが多かった。

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 2 件)

①安岡香苗、松井三枝、松岡理、鈴木道雄。アルツハイマー病における脳形態および脳血流と神経心理機能の関連。第 178 回北陸精神神経学会。2011. 1. 23.

②Uehara T, Matsuoka T, Sumiyoshi T, Itoh H, Muranaka Y, Matsui M, Suzuki M. Essential polysaturated fatty acids and behavioral and cognitive symptoms in Alzheimer's disease. 18th European congress of Psychiatry. 2010. 3. 1.

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松岡 理 (MATSUOKA TADASU)
富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・
客員助教
研究者番号：50377298

(2) 研究分担者

住吉 太幹 (TOMIKI SUMIYOSHI)
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

(3) 連携研究者

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