

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 15 日現在

機関番号：13901
研究種目：基盤研究(C)
研究期間：2009～2011
課題番号：21591510
研究課題名（和文）アルツハイマー病における自律神経機能評価などによる中枢神経機能評価の試み
研究課題名（英文）Assessment of central nervous system function through autonomic nervous system in Alzheimer's disease
研究代表者
梅垣 宏行 (UMEGAKI HIROYUKI)
名古屋大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：40345898

研究成果の概要（和文）：動物実験では、アルツハイマー型認知症(AD)の治療薬であるコリンエステラーゼ阻害薬(ChEI)は、急性投与では、交感神経系の活性化作用があるが、慢性的に投与することで、副交感神経機能への影響が強くなることが明らかになった。

また、臨床研究では、AD患者の抑うつ度と交感神経系の活性には負の相関があることが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：In animal experiment the acute administration of cholinesterase inhibitor (ChEI) activated the sympathetic nervous system, while the chronic administration affected the parasympathetic nervous system.

In the clinical study, we found the negative correlation between depressive mood and the activity of sympathetic nervous system in AD subjects.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：老年医学

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：認知症・老化・ストレス

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー型認知症 (AD) における認知機能障害の主要な原因は、中枢神経コリナージックニューロン (CN) 系の障害であり、薬物療法の中心は CN を賦活化するコリンエステラーゼ阻害薬 (CHEI: 塩酸ドネペジル) である。

中枢神経系は、自律神経系を介して身体機能を制御しており、自律神経系の機能は、生命予後にも影響しうるほど重要である。

我々は、中枢性 CN は交感神経系などの活性化に関与していることを明らかにしてきており (for review, Umegaki et al. Exp. Gerontol. 2000)、中枢性 CN と交感神経系の活性化の程度には相関関係があるものと推定した。

これらを背景に、我々は、CN の障害のある AD 患者では、自律神経機能の低下が起こると推定したが、このことについての報告はほとんどなかった。さらに、我々は AD 患者の中枢神経機能と自律神経機能の間になんらかの関連がみられることも推定した。

さらに、AD 治療薬である CHEI の自律神経機能への影響を検討することも重要であると考えた。

2. 研究の目的

AD 患者における中枢神経機能と自律神経機能との関連及び AD 治療薬である CHEI の自律神経機能への影響を明らかにする。

3. 研究の方法

本研究は動物実験と臨床研究の 2 つからなる。

主要な評価項目としては心電図の power spectrum analysis による Heart Rate

Variability (HRV) を用いた。HRV は非侵襲的な比較的簡便に実施できる検査であり、自律神経機能の評価法として確立したものである。自律神経系は交感神経系と副交感神経系からなるが、high frequency band (HF) は副交感神経系、low frequency band (LF) は副交感・交感神経系、LF/HF は交感神経系の評価に用いられる。

1) 動物実験

8 週齢の Whister ラットを使用した。塩酸ドネペジルを腹腔投与し、HRV の測定を行った。塩酸ドネペジルは 2 週間連日投与し、HRV の測定は、day1, day7, day14 に行った。HRV は交感神経系の指標として LF/HF, 副交感神経系の指標として HF の評価を行った。

2) 臨床研究

外来受診患者 138 名 (Control 群 18 名・軽度認知機能低下 (MCI) 群 26 名・アルツハイマー型認知症 (AD) 群 94 名) に対して、心拍変動解析による自律神経機能検査を行った。心拍変動解析は LF 成分 (0.04-0.15Hz)、HF 成分 (0.15-0.40Hz)、LF/HF 比について測定をした。

抑うつ度と HRV の関係を検討するために、うつスケールである Geriatric

Depression Scale-15 (GDS-15) の得点を目的変数として心拍変動の各因子を説明変数とした多重線形回帰分析を、Control 群・MCI 群・AD 群のそれぞれについて行った。年齢、性別、教育歴、糖尿病の有無によって調整を行った。

4. 研究成果

1) 動物実験

Day1 の測定では、ChEI の投与によって、有意な LF/HF の上昇、すなわち交感神経系の活性化が観察された。一方、HF（副交感神経系）には有意な変化を認めなかった。LF/HF の上昇は day7、day14 と時間経過とともにゆるやかとなったが、day14 には HF の有意な上昇を認めた。ChEI は自律神経系に影響を及ぼすことが示された。その影響は投与期間によって異なり投与の初期時には交感神経系優位であるが、時間経過とともに徐々にその影響は低下し、副交感神経への影響が優位になっていくことが示唆された。ChEI を臨床で用いる場合の副作用の発現の可能性や機序を考える際にも、自律神経系への影響を考慮する必要があると考えられる。

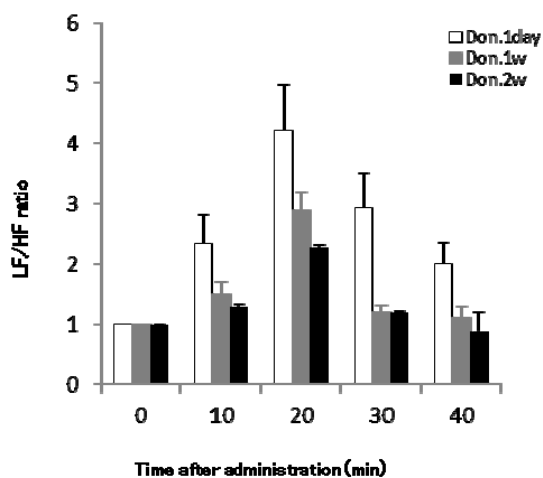


Fig. 1 . Changes in time course of LF/HF ratio between day1 vs. day14 and day1 vs. day7 significantly different $P=0.0088$ and $P=0.0247$, respectively.

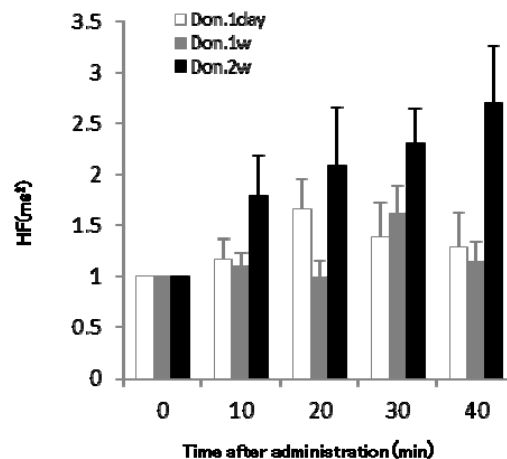


Fig.2. Changes in time course of HF absolute power HF day1 vs. day14 and day14 vs. day7 significantly different $P=0.0097$ and $P=0.0049$, respectively.

2) 臨床研究

AD患者においてのみ交感神経機能の指標であるLF/HF比とGDS-15の得点に有意な逆相関を認め、GDS-15の得点が高い（抑うつ度が高い）ほどLF/HF比が低い（交感神経活性が低い）ことが明らかになった。一方Control群、MCI群では有意な相関を認めなかったが、AD群とは逆に正相関の方向であった。AD患者においては抑うつ度と交感神経活動の低下に関連があることを示唆する結果となった。この関連の機序の解明が今後の新たな治療法や診断法の開発につながり得るものと考えられた。

	Control	MCI	AD	P値
対象者数	18	26	94	
年齢(歳)	77.3±5.2	77.6±6.3	77.5±6.8	0.96
性別(男/女)(%)	72.2/27.8	50.0/50.0	67.0/33.0	0.21
教育歴(年)	12.5±2.0	12.2±3.0	11.0±2.7	0.99
MMSE	29.3±0.6	26.4±1.9	22.1±5.6	<0.01
GDS15	5.9±3.9	4.42±3.0	5.3±3.2	0.02
糖尿病(%)	28	35	21	0.36
LF(ms²)	130.5±198.1	364.2±592.5	600.9±1341.0	0.32
HF(ms²)	198.5±407.8	1239.0±2862.3	956.4±2394.8	0.25
LF/HF	1.1±0.9	1.1±1.3	1.2±2.0	0.43

3) まとめ

基礎研究及び臨床研究を通じ、中枢神経系と自室神経系は複雑に関連しており、治療や病期によって多様に影響をうけることが明らかになった。

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 2 件)

(1) Umegaki H, Yamamoto A, Suzuki Y, Iguchi A
Responses of Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis to a Cholinesterase Inhibitor
Neuroreport, 2009, 20(15):1366-70
(査読有)

(2) Zhu W, Cui J, Zhang R, Umegaki H
Different contribution of the lateral bed nucleus of the stria terminalis in intrahippocampal neostigmine-induced elevation of plasma glucose and adrenocorticotrophic hormone in free moving rats
Neuroendocrinology Letter, 2009, 30(4): 511-4
(査読有)

現在 3 報投稿準備中

[学会発表] (計 1 件)

(1) 第 53 回日本老年医学会学術集会
2011 年 6 月 15 ~17 日 東京
認知症患者における心拍変動解析による自律神経機能評価：うつ傾向にあるアルツハイマー型認知症および amnesic MCI 患者と自律神経機能障害についての考察
野々垣 禪、牧野多恵子、鈴木裕介、河野直子、山本さやか、柳川まどか、梅垣宏行

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：

発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

梅垣 宏行 (UMEGAKI HIROYUKI)
名古屋大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：403458987

(2) 研究分担者

鈴木 裕介 (SUZUKI YUSUKE)
名古屋大学・大学院医学系研究科
・講師
研究者番号：90378167

(3) 連携研究者

なし