

令和 6 年 4 月 10 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07488

研究課題名（和文）DNAメチル化を指標としたアルツハイマー病患者の行動・心理症状評価の再構築

研究課題名（英文）Reconstruction of the assessment of behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease patients using DNA methylation as an indicator

研究代表者

品川 俊一郎（SHINAGAWA, Shunichro）

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90459628

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）：認知症のBPSDは患者と介護者に負担を与える症状だが、治療反応性の予測は困難である。12週間の入院治療を行なった31例のBPSDの治療による前後比較を行なった。BPSDの種類は主成分分析により、1)精神病・情動症候、2)行動・概日リズム症候、3)興奮・無関心症候の3クラスターに分類した。行動・概日リズム症候のスコアと治療経過との有意な相関がみられたが、向精神薬服用との有意な関連は認めず、無関心の重症度は時間経過で悪化し、BPSDの治療反応性は症状によって大きく異なった。治療反応性と候補部位のDNAメチル化量との関連については現在解析中であり、報告予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在は緊急性の判断、薬剤無効例、副作用の危険性などから、BPSDに薬物治療を選択すべかの判断が困難な場合が多い。治療対象として個々のBPSDの症候ではなく「バイオマーカーとしてのDNAメチル化」を用いるという発想の転換により、血液を利用した簡便に実施可能な治療反応性マーカーが実現すれば、速やかで適正な治療法の選択が可能となる。臨床医の視点に立脚したものととして、患者のQOLの向上と介護負担の軽減に繋がり、社会的な意義は大きい。

研究成果の概要（英文）：BPSD in dementia is a burdensome symptom for patients and caregivers, but treatment responsiveness is difficult to predict. 31 patients who were hospitalized for 12 weeks were compared before and after treatment for BPSD. BPSD was classified into three clusters by principal component analysis: 1) psychosis/emotional symptoms, 2) behavioral/circadian rhythm symptoms, and 3) apathy/agitation symptoms. There was a significant correlation between behavioral and circadian rhythm symptom scores and treatment course, but no significant association with psychotropic medication, the severity of apathy worsened over time, and treatment responsiveness of BPSD differed significantly by symptom. The relationship between treatment responsiveness and the amount of DNA methylation at candidate sites is currently being analyzed and will be reported.

研究分野：老年精神医学

キーワード：BPSD 神経精神症状 認知症 アルツハイマー病 DNAメチル化 治療反応性

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病(AD)の行動・心理症状(BPSD)は患者と介護者に大きな負担を与える症状である。BPSDには多彩な症状が含まれ、遺伝的、生物学的、心理社会的な多くの要因が関与するため、症状発現や治療反応性の予測は困難である。申請者らは、BPSDの中でも特に問題になる「興奮」の出現に、発生や細胞の増殖に影響を与える Wnt シグナルの DNA メチル化変化が関わることを見出し、関連遺伝子の DNA メチル化量がバイオマーカーとなることを示唆した。一方で DNA メチル化量の変化がない群もあり、これは観察式尺度では鑑別困難な「興奮」の背景因子や神経基盤の差を反映する可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では 1)Wnt シグナル関連遺伝子を中心とした DNA メチル化量と BPSD の背景因子との関連を調べ、2)これらの DNA メチル化量が背景因子や神経基盤をあらわす BPSD のバイオマーカーとなるかを評価する。その後、3)DNA メチル化量と薬物治療反応性の関連を検証し、最終的に 4)背景因子と治療反応性を踏まえた BPSD 評価の再構築を目指す。

3. 研究の方法

BPSD に対しての 12 週間の入院治療を行なった認知症 31 例の治療前後での NPI 変化を評価する。薬物治療を含めた介入前後での BPSD の変化、薬物への忍容性も含めた治療反応性を確認する。治療反応の有無と WNT5A 遺伝子を始めた候補部位の治療前後の DNA メチル化量を測定する。それにより、候補部位の DNA メチル化量と治療反応性の関連を検証する。

4. 研究成果

31例の平均年齢は86.5歳、女性が74%、平均MMSEスコアは10.5、平均NPIスコアは15.4であった。BPSDの種類は、NPIの下位スコアの主成分分析によって、1)精神病・情動症候、2)行動・概日リズム症候、3)興奮・無関心症候の3症候クラスターに分類した。各症候クラスターのうち、精神病・情動症候は治療初期に改善し、向精神薬服用の関与が示された。行動・概日リズム症候のスコアと治療経過との有意な相関関係($P=0.017$, スコア=-0.20)がみられたが、向精神薬服用との有意な関連性は認められなかった。一方でBPSDのなかでも無関心・興奮の重症度は時間経過で悪化する傾向があり、治療反応性は症状によって大きく異なると考えられた。

治療反応性と候補部位のDNAメチル化量との関連については現在解析中であり、今後報告予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sone D, Beheshti I, Shinagawa S, Niimura H, Kobayashi N, Kida H, Shikimoto R, Noda Y, Nakajima S, Bun S, Mimura M, Shigeta M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Neuroimaging-driven brain-age is associated with life satisfaction and resilience in cognitively normal elderly: A community-based study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 0-0
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41398-022-01793-5	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 Nagata T, Shinagawa S, Nakajima S, Noda Y, Mimura M.	4. 巻 23
2. 論文標題 Pharmacotherapeutic combinations for the treatment of Alzheimer's Disease Pharmacotherapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Expert Opinion On Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 727-737
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14656566.2022.2042514	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 該当する

1. 著者名 Nagata Tomoyuki, Shinagawa Shunichiro, Kobayashi Nobuyuki, Kondo Kazuhiro, Shigeta Masahiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Alterations of neuropsychiatric symptoms in dementia patients during hospitalization in a dementia ward	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Psychogeriatrics	6. 最初と最後の頁 888 ~ 890
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/psyg.13003	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 永田智行, 品川俊一郎, 小林伸行, 近藤一博, 繁田雅弘
2. 発表標題 縦断的経過におけるBPSD重症度の推移 : 入院治療におけるNPI下位症状の変化
3. 学会等名 第38回日本老年精神医学会
4. 発表年 2023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 分担者	小林 伸行 (KOBAYASHU Nobuyuki) (20385321)	東京慈恵会医科大学・医学部・准教授 (32651)	

	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	永田 智行 (NAGATA Tomoyuki)	東京慈恵会医科大学・医学部・訪問研究員 (32651)	

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
---------	---------