

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 2 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590878

研究課題名(和文) 認知機能進展に対する新規診断法の開発(エピジェネティックスの臨床応用)

研究課題名(英文) Development of diagnostic methods for the progress of cognitive function(Epigenetic clinical application)

研究代表者

竹屋 泰 (Takeya, Yasushi)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：70590339

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：予備研究の結果より、もの忘れパス入院の患者群は疫学データを蓄積するための手段として有用であると結論した。アルツハイマー型認知症の比率が高く、また虚血性病変の有無とADLとの関連が示唆されたため、神経心理検査としてADAS、ADL調査としてCGA、運動機能評価として下肢筋力やバランスなどのサルコペニア検査を加えた。糖代謝、特に2時間血糖値が認知機能低下に強く関連していること、虚血性病変が加わると認知機能に差を認めなくてもADLが低下すること、下肢筋力が認知機能と独立して手段的ADLと関連していることなどを発表した。遺伝子制御機構については、バイサルファイトシーケンス法を用い現在検討中である。

研究成果の概要(英文)：We concluded that the patients hospitalized to examine the cognitive function in our hospital were useful to accumulate the epidemiologic data by our pilot study. Because this group included the patients with Alzheimers disease at high percentage, and also is shows that the relationship between the presence of Ischemic disease and ADL(Activity of Daily Living). We added some examination; ADAS(Alzheimers disease assessment score)for the neuropsychologic score, CGA(comprehensive geriatric assessment)for ADL score and the leg strength evaluation and balance score for the motor function to analyze. We present ed; the serum glucose level at 2hours after meal has related to the decline of the cognitive function dise ase, Ischemic disease leads to the decline of ADL without the influence of the cognitive function, the low er strength has related to the Instrumental ADL independently and so on. Now we keep going to the analysis of the genetic controls mechanism by the Bisulphite sequence.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般(含心身医学)

キーワード：認知症 アルツハイマー病 ADL 虚血性病変 サルコペニア 遺伝子制御

### 1. 研究開始当初の背景

厚生労働省は「平成 22 年版 高齢社会白書」において、本邦の高齢化率は 2055 年に 40% に達し、世界が初めて経験する未曾有の高齢社会を迎えると報告した。また 2010 年 10 月、アルツハイマー型認知症国際協会は認知症のケアにかかる世界全体のコストが世界の GDP の 1% を超えたと報告した。認知症は医療経済の観点のみならず、社会経済の観点からも世界の脅威となっている。今後の認知症対策の基本方針は早期の確定診断を出発点とした適切な対応の促進であるとされ、その具体的内容として認知症患者の実態の把握とともに、アルツハイマー病(AD)の促進因子・予防因子を解明し、有効な予防法を見出すことや、根本的治療薬の実用化を目標として掲げている。一方生命科学の分野において、認知機能に関してヒストンのアセチル化やクロマチンリモデリングといった遺伝子制御(エピジェネティクス)が A の蓄積や記憶と関連があることなどが報告されている。

### 2. 研究の目的

認知症患者のエピジェネティクスに関する簡便で適切なバイオマーカーを調査すること 最終目標として認知機能障害の表現型と遺伝的素因(多型・変異)、およびエピジェネティクスとの関係を明らかにし、認知症の促進因子・予防因子を遺伝子、および遺伝子制御レベルで解明し、早期発見と有効な予防法を見いだすこと

### 3. 研究の方法

軽度認知機能障害患者を対象に、大阪大学医学部附属病院老年・高血圧内科における認知機能障害パス入院(通称:もの忘れパス入院)にてインタビュー形式による認知機能評価を行い、頭部 MRI を用いて VSRAD(Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease)による海馬傍回の萎縮

の程度を数値化し、さらに動脈硬化の危険因子、内分泌・代謝異常、栄養障害など、認知機能障害の表現型を調査する。同時に採取した多型や変異などの遺伝的素因、および白血球由来の DNA メチル化修飾やヒストン化学修飾などのエピジェネティクスを調査し、軽度認知機能障害患者の表現型と遺伝性素因、および遺伝子制御の関連について検討する。

### 4. 研究成果

2012 年 4 月 1 日 ~ 2014 年 3 月 31 日の期間中、大阪大学医学部附属病院老年・高血圧内科に入院したものの忘れパスの患者数は 212 名であった。

(表 1)

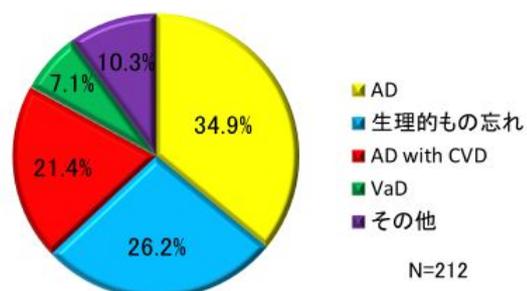
認知機能障害入院の患者背景

N=212			
年齢(歳)	74.3±8.1	右MT(cm)	1.03±0.89
性別(男/女)	114/98	左MT(cm)	0.96±0.38
身長(cm)	156.5±9.9	VSRAD	1.95±1.26
体重(kg)	56.6±11.1	MMSE	25.57±3.73
教育年数(年)	13±3	Frontal Assessment Battery	14.84±3.00
収縮期血圧(mmHg)	135±19	WMS-R 論理記憶テスト I	11.14±8.65
拡張期血圧(mmHg)	77±12	WMS-R 論理記憶テスト II	7.39±9.39
空腹時血糖(mg/dl)	100±27	Trail Making Test A (TMT-A)	82.98±51.10
食後2時間時血糖(mg/dl)	132±55	Trail Making Test B (TMT-B)	181.56±91.37
HbA1c(%)	5.7±1.3	Verbal Fluency Test (VFT)	12.97±11.46
中性脂肪(mg/dl)	104±51	Clock Drawing Test (CDT)	4.68±0.68
HDLコレステロール(mg/dl)	59±16	Geriatric Depression Scale	4.33±3.20
LDLコレステロール(mg/dl)	115±30	やる気スコア	12.0±6.27

表 1 に患者背景を示す。生理的もの忘れと診断される症例から軽度認知機能障害、および初期認知症患者が多く、早期の介入が可能な母集団であった。当科、および病棟をとともに呼吸器内科の入院患者を対象とした患者アンケートの結果などから、内科を標榜していることが受診のしやすさにつながっていることが一因として考えられた。

(図 1)

病型分類



病型分類を図 1 に示す。大部分が AD 患者であり、AD 患者のうち、CVD(cerebral vascular disease : 脳血管障害)を合併している割合は 38%であった。CVD は「脳ドッグのガイドライン 2008」より側脳室周囲病変(PVH)、または深部皮質下白質病変(DSMMH)のいずれか 1 つ以上がグレード 2 以上を満たしものと定義した。既報と比較すると AD with CVD(脳血管障害を伴うアルツハイマー病)の比率が高かった。AD with CVD の診断基準に一定のものがなく、当科における診断基準の設定による原因と、また当科は高血圧患者が多く、高血圧は CVD の進展にもっとも影響を与えることが報告されており、サンプリングバイアスが生じている可能性も考慮しなければならないと考えられる。

(表 2)

### 糖尿病と認知症

MMSE-Jと糖代謝			2h BSと認知機能 -多変量解析-				
N=168			N=168				
	r	P value		MMSE-J	FAB	TMT-A	TMT-B
FBS	-0.302	0.0024	2h BS ≥ 125	0.0406	0.0198	0.1755	0.0020
1h ES	-0.232	0.0287	性別	0.4879	0.2269	0.2601	0.4859
2h ES	-0.395	0.0002	年齢	0.0937	0.0244	0.0037	0.0018
1h ES - FBS	-0.218	0.1938	教育年数	0.0157	0.1877	0.0111	0.5386
2h ES - FBS	-0.141	0.0507					
HbA1c	-0.114	0.2604					
IFI	-0.089	0.3877					
HOMA-R	-0.126	0.3548					

既報のごとく、認知機能は年齢や教育年数と強い相関を認めた。同様に、糖代謝、特に食後 2 時間血糖値が認知機能と強い関連があり、MMSE-J、FAB、TMT-B に関して年齢や教育年数と独立して関連が認められ(表 2)、ROC 曲線による解析結果では、認知機能低下に対するカットオフ値は空腹時血糖値 125mg/dL であった。HOMA-R などインスリン抵抗性の指標には関連が認められなかったが、これに関しては関係するとする報告もあり、今後さらなるデータの集積が必要である。

(表 3)

### 高血圧と認知症

MMSE-Jと血圧			早朝収縮期血圧と認知機能			
AD+AD with CVD			AD+AD with CVD			
N=80			N=80			
	r	P value	SBP<150	150≥SBP	P value	
SBP (AM 7時)	-0.045	0.7067	MMSE-J	25.8 ± 3.2	24.1 ± 4.0	0.0405
DBP (AM 7時)	-0.126	0.3548	FAB	14.8 ± 1.9	14.2 ± 4.0	0.2168
SBP (AM 10時)	-0.239	0.0778	WMS-R I	13.2 ± 8.6	11.2 ± 8.3	0.3034
DBP (AM 10時)	-0.218	0.1938	WMS-R II	9.3 ± 10.3	6.5 ± 9.1	0.2127
SBP (PM 10時)	-0.148	0.0480	TMT-A	78 ± 34	84 ± 63	0.0973
DBP (PM 10時)	-0.114	0.2604	TMT-B	171 ± 86	159 ± 198	0.1050
			VFT	12.7 ± 4.5	11.5 ± 3.5	0.2271
			CDT	4.7 ± 0.7	4.7 ± 0.6	0.8134
			GDS-J	4.1 ± 2.7	4.0 ± 2.8	0.9224
			やる気スコア	12.2 ± 6.9	12.0 ± 6.5	0.9175
			VSRAD	1.86 ± 1.14	2.16 ± 1.47	0.3464

就寝前収縮期血圧と MMSE-J に負の相関を認めた。また、早朝収縮期血圧が 150mmHg 以上の群では MMSE-J の低下を認めた(表 3)。24 時間を通じて安定した降圧が、認知機能低下を予防するために必要であることが示唆された。

(表 4)

### 白質病変とADL

	男性			女性			
	AD	AD with CVD	P value	AD	AD with CVD	P value	
N	14	18		27	9		
年齢	76.4 ± 1.4	77.3 ± 1.6	0.8625	76.8 ± 1.2	78.1 ± 2.1	0.5900	
MMSE	25.0 ± 4.0	24.9 ± 2.4	0.9450	23.7 ± 4.0	24.1 ± 1.2	0.7680	
FAB	14.7 ± 3.1	13.9 ± 2.8	0.3964	14.8 ± 2.3	14.6 ± 2.7	0.8120	
TMT-A	80.0 ± 39.2	83.6 ± 44.9	0.7912	TMT-A	99.7 ± 54.0	95.5 ± 45.0	0.9747
WMSR	9.1 ± 7.8	7.3 ± 3.9	0.4099	WMS R	5.5 ± 4.3	5.3 ± 6.3	0.9113
やる気スコア	12.1 ± 6.3	11.6 ± 5.7	0.8044	やる気スコア	7.4 ± 1.5	6.5 ± 2.3	0.8605
GDS	3.8 ± 1.9	3.3 ± 3.3	0.6171	GDS	4.3 ± 3.5	2.9 ± 1.0	0.8286
Barthel Index	97.6 ± 3.8	97.9 ± 4.4	0.9770	Barthel Index	99.1 ± 2.0	98.3 ± 3.5	0.9740
IADL	4.8 ± 0.6	4.4 ± 1.0	0.0138	IADL	6.2 ± 0.4	5.5 ± 0.8	0.0552

AD with CVD では、AD に比し、認知機能が同等で、ADL(Activity of Daily Living)の程度に影響を与える運動障害を認めなくても IADL(instrumental ADL)が低下していた(表 4)。これに関しては 2013 年度より ADAS(Alzheimer's disease assessment score)、CGA(comprehensive geriatric assessment : 高齢者総合機能評価)および下肢筋力検査、バランス検査などのサルコペニアの指標を入院検査項目に追加し、さらに詳細に認知機能と運動機能を調査することとした。

(表 5)  
サルコペニアと認知症

MMSEとサルコペニア IADLとサルコペニア(女性)  
-多変量解析-

N=39			N=24		
	r	P value		IADL	MMSE
下肢筋力	0.326	0.0399	下肢筋力	0.0074	0.0298
握力	0.279	0.0816	片足立ち(sec)	0.3874	0.0167
片足立ち(sec)	0.505	0.0009	FRT/Ht	0.0937	0.0204
筋力体重比	0.360	0.1071	教育年数	0.0576	0.0057
Time up and go test	0.266	0.0507	年齢	0.0172	0.0014
外周(cm)	0.041	0.8034			
総軌跡長(cm)	0.210	0.2000			
FRT/Ht	0.528	0.0008			

下肢筋力、開眼片足立ち時間、FRT(functional reach test)/Ht(height:身長)が認知機能と関連があり、下肢筋力は年齢や教育年数と独立して IADL と関連していた(表 5)。IADL の低下項目の大部分が一見下肢筋力と関連のない服薬管理であったことから、下肢筋力を維持することが全身、あるいは脳の代謝に何らかの好ましい影響を与えている可能性を考えており、これは今後の検討課題である。運動が認知症の発症、および認知機能低下に対する強い抑制因子であることから、下肢筋力と認知機能の関連を今後も検討していく予定とした。

遺伝子制御機構については、遺伝子制御のターゲットとなる候補遺伝子の絞り込みに難渋しており、計画を完了できなかった。バイサルファイトシーケンス法を用い現在検討中であり、引き続き検討を行っていく予定である。

## 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 3 件)

第 54 回日本老年医学会  
大阪大学医学部附属病院における「もの忘れパス入院」の導入と現状

第 1 回臨床高血圧学会

軽度認知機能障害における血圧の影響

第 55 回日本老年医学会

虚血性病変はアルツハイマー型認知症の ADL を低下させる

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

竹屋 泰 (大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学 助教)

研究者番号: 70590339

### (2) 研究分担者

大石 充 (鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 心臓血管・高血圧内科学 教授)

研究者番号: 50335345