

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460905

研究課題名(和文)アルツハイマー病の発症機構における無症候性白質病変の意義の解明

研究課題名(英文)The role of white matter lesions in the pathophysiology of AD

研究代表者

木村 成志(KIMURA, NORIYUKI)

大分大学・医学部・准教授

研究者番号：30433048

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：無症候性白質病変(WMLs)は、アルツハイマー病(AD)および軽度認知障害(MCI)で頻繁に合併する。横断的検討では、WMLsは、血管疾患の危険因子(特に高血圧)と関連し、学習や情動と関連する前頭葉や辺縁系の脳機能に影響することを明らかにした。さらに、経時的検討からWMLを伴うADでは、認知機能障害の進行が速く、前頭葉と側頭葉の脳血流が高度に低下することが示唆された。PETとバイオマーカーを用いたMCIと健常高齢者を対象とした検討では、大脳白質変性が発症前段階から生じており、脳内アミロイド沈着と関連することを明らかにした。また、ADの病態に炎症性サイトカインが関与する可能性が推測された。

研究成果の概要(英文)：The white matter lesions (WMLs) were frequently found in patients with Alzheimer's disease (AD) and mild cognitive impairment (MCI). The cross-sectional study showed that WMLs were related to the presence of vascular risk factors, especially hypertension and influenced the regional cerebral blood flow (rCBF) in brain regions associated with the limbic system. Moreover, the longitudinal follow-up study suggested that baseline WMLs may be associated with the rapid progress of cognitive decline and decreased rCBF in frontal and mesial temporal lobes. PET and biomarker studies in patient with MCI and healthy controls showed that the white matter degeneration is found at the preclinical stage of AD and associated with the cerebral amyloid deposition. The cytokines may be involved in the pathophysiology of AD.

研究分野：神経内科

キーワード：認知症 軽度認知障害 アミロイドイメージング バイオマーカー 大脳白質病変

1. 研究開始当初の背景

ADの危険因子には、遺伝的要因だけでなく、教育・喫煙・飲酒・運動不足・高血圧・糖尿病・脂質異常症などの非遺伝的要因がある。このうち、高血圧・糖尿病・脂質異常症などの生活習慣病は、無症候性大脳白質病変(White matter lesions: WMLs)の形成に関与する。このWMLsは、健常高齢者およびADの脳室周囲白質や深部白質に認められ、神経病理学的に髄鞘・軸索・オリゴデンドログリアの消失、グリオシス、細動脈硬化を認める。加齢に伴って出現することから認知症の発症リスク因子として注目されているが、WMLsと認知機能あるいは脳機能との関連は、対象者や評価方法の違いにより一致した結論が得られていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、3.0T-MRI, PIB-PET, FDG-PETなどの先端脳画像検査、血液・脳脊髄液中のADおよび無症候性白質病変の病態関連分子の解析を実施し、ADの発症機構における無症候性白質病変の意義を明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) ADにおけるWMLsが認知機能および脳機能に及ぼす影響

【対象】Hachinski's scaleが4点以下で脳梗塞の既往がないAD患者98例(男:女=40:58, 平均年齢78.1歳)を対象とした。

【方法】

高血圧・糖尿病・脂質異常症の有無, Mini-Mental State Examination(MMSE), 頭部MRI, ^{99m}Tc-ECD(ethyl-cysteinate dimer)による脳血流SPECTを評価した。T2強調画像とFLAIR画像で高信号, T1強調画像で等信号または軽度低信号を呈すWMLsの重症度をFazekas分類により評価した。PVHとDSWMHの病変を認めない者をWMLs(-)群(PVH:grade 0 and DSWMH grade 0), PVHとDSWMHのいずれかを認めるものをWMLs(+)

群(PVH:grade 1 or DSWMH grade 1)とした(図1A)。grade3の病変を認める者は、混合型認知症の可能性があるため除外した。WMLs(+)

(2) 大脳白質変性とADの病態との関連

65歳以上85歳未満の軽度認知障害者(MCI)47例(男:女=16/31, 平均年齢76.7±4.7歳)及び健常高齢者(control)25例(男:女=14/11, 平均年齢74.8±4.9歳)を対象とした。全例にMMSE, ADAS-cog, WMS-R等の神経心理学的検査および血液検査を施行した。さらにMCIには脳髄液検査を施行した。保存した血漿と髄液を用いてMulti Plex assay systemにより炎症性サイトカイン(38項目), 糖尿病・脂質異常症(11項目), tau, アミロイドβ42, p-tauの測定を行った。画像検査は, 3.0T MRI, PIB-PET, FDG-PETを施行した。MRIでは, T1強調画像, T2強調画像, FLAIR画像に加えて拡散テンソル画像を撮影した。PIB-PETの判定は, Standardized Uptake Value Ratio(SUVR)のカットオフ値を1.4として行った。MCIとcontrolをPIB-PETの結果から4群に分類し, 神経心理学的検査, 血液・脳脊髄液バイオマーカー, 拡散テンソル画像を比較検討した。さらに, 脳内アミロイド蓄積量と血液・脳脊髄液バイオマーカーの相関を検討した。

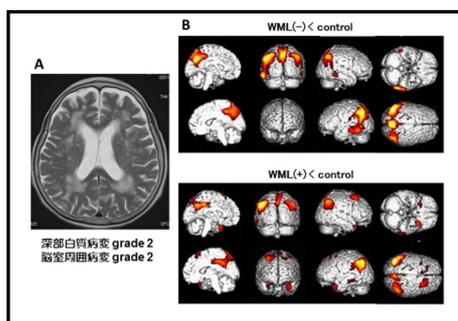
4. 研究成果

(1) ADにおけるWMLsが認知機能および脳

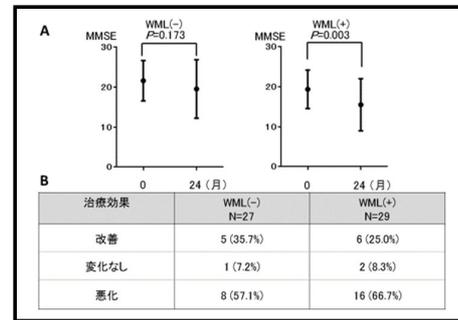
機能に及ぼす影響

AD 98 例中 57 例(58%)に WMLs を認め、多くは grade 1 であった。WMLs(+)群は、高血圧を有する頻度が有意に高かった($p=0.0287$)。SPM8 解析では、WMLs(-)群は、年齢および性別を一致したコントロールデータと比較して AD の関心領域である後部帯状回および側頭頭頂葉に脳血流低下を認めた。一方、WMLs(+)群は、後部帯状回および側頭頭頂葉に加えて前頭葉、前部帯状回・島皮質などの辺縁系に脳血流低下を認めた(図 1B)。初診時の MMSE と平均脳血流は、2 群間に有意差を認めなかった。しかし、MMSE の経時的検討では、WMLs(-)群の平均値は 21.6 ± 5.0 から 19.6 ± 7.3 に低下($p=0.173$) したのに対し、WMLs(+)群の平均値は 19.4 ± 4.8 から 15.5 ± 6.5 と有意に低下した($p=0.003$)(図 2A)。また、WMLs(-)群では、改善 5 例(35.7%)・悪化 8 例(57.1%)・不変 1 例(7.2%)であったのに対して WMLs(+)群では、改善 6 例(25.0%)・悪化 16 例(66.7%)・不変 2 例(8.3%)であった(図 2B)。平均脳血流の経時的検討では、WMLs(-)群で 37.8 ± 2.1 から 37.8 ± 2.8 に低下($p=0.875$)したのに対して、WMLs(+)群で 38.6 ± 3.3 から 37.3 ± 3.3 と有意に低下($p=0.008$)した。SPM 解析では、両群とも約 2 年間の経過で前頭葉と側頭葉の血流が低下したが、WMLs(+)群でより高度であった。

【図 1 A, B】



【図 2 A, B】



(2) 大脳白質変性と AD の病態との関連

MCI 45 例中 24 例(53%)、control 25 例中 7 例(28%)が PiB 陽性であった。各群で年齢、性別に有意差はなかった。MMSE、ADAS-cog、WMS-R 等の神経心理学的検査は、control 群に比して MCI 群で有意に低下していた。しかし、control と MCI の各群において PiB(+)群と PiB(-)群に有意差はなかった。FDG-PET では MCI の PiB(+)群は、control の PiB(-)群および MCI の PiB(-)群に比して後部帯状回の糖代謝低下を認めた。血液バイオマーカーでは、MCI の PiB(+)群は、他群と比較して、血漿中の SCGF- β ($p=0.019$)、IL-18($p=0.028$)、adiponectin($p=0.014$)が有意に高値であった。脳脊髄液バイオマーカーでは、MCI の PiB(+)群では PiB(-)群に比して A β 42 の低下および tau と p-tau の増加を認めた。炎症性サイトカイン、糖尿病・脂質異常症に有意差はなかったが、MCI の PiB(+)群では、macrophage inflammatory protein-1 β (MIP-1 β) と脳内アミロイド蓄積に相関を認めた。拡散テンソル画像解析では、MCI の PiB(+)群は、PiB(-)群に比して後部帯状回と側頭頭頂葉の変性が高度であった。

WMLs が AD の脳血流および脳代謝へ及ぼす影響は、相反する結果が報告されてきた。本研究では、AD の WMLs の有無による MMSE と平均脳血流量の違いはなかった。しかし、画像解析結果から(1)高齢者 AD では、高頻度に脳室周囲または深部白質に WMLs を認める、(2) WMLs は学習や情動と関連する前頭葉や辺縁系の脳機能に影響すること

が明らかとなった。また、WMLs が高血圧と関連することから、成因として慢性虚血の関与が考えられた。さらに、経時的検討から WMLs(+)群は、(1)治療後も悪化する症例の比率が高い、(2)前頭葉、側頭葉内側および視床の脳血流が高度に低下することが示された。この結果から WMLs を伴う AD では、認知機能障害の進行が速く、前頭葉と側頭葉の脳血流が高度に低下することが明らかとなった。

脳内アミロイド蓄積群では、非蓄積群と比較して FDG-PET で後部帯状回の糖代謝低下を認め、拡散テンソル画像で後部帯状回と側頭頭頂葉の白質変性が高度であった。この結果から後部帯状回の糖代謝低下や大脳白質変性は AD の発症前段階から生じており、脳内アミロイド蓄積の予測に有用である可能性が考えられた。さらに、脳内アミロイド蓄積群では血漿中の炎症性サイトカインが高値であり、脳脊髄液中の macrophage inflammatory protein-1 β

(MIP-1 β) と脳内アミロイド蓄積に相関を認めたことから、AD の病態に炎症性サイトカインが関与しており、血漿中 SCGF- β 、IL-18、adiponectin および髄液中の MIP-1 β は、PiB 陽性のバイオマーカーの候補となることが示唆された。近年、AD の発症機構として neurovascular unit(NVU)の障害が注目されている。NVU の障害は、WMLs の形成に関与するとともに、AD の病態との関連が報告されている。今後は、NVU の障害、大脳白質変性、脳内アミロイド蓄積の関連を解明する研究を推進する。

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 8 件)

- (1) Abe Y, Kimura N, Goto M, Aso Y, Matsubara E. Brain Perfusion in Corticobasal Syndrome with Progressive Aphasia. Dement Geriatr Cogn Dis Extra.

2016;6:133-141.

- (2) Hanaoka T, Kimura N, Aso Y, et al. Relationship between white matter lesions and regional cerebral blood flow changes during longitudinal follow up in Alzheimer's disease. Geriatr Gerontol Int. 2015 Aug 5.
- (3) Haji M, Kimura N, Hanaoka T, Aso Y, Takemaru M, Hirano T, Matsubara E. Evaluation of regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease patients with subclinical hypothyroidism. Dement Geriatr Cogn Disord. 2015;39:360-367.
- (4) Amano Y, Kimura N, Hanaoka T, Aso Y, Hirano T, Murai H, Satoh K, Matsubara E. Creutzfeldt-Jakob Disease with a prion protein gene codon 180 mutation presenting asymmetric cortical high-intensity on magnetic resonance imaging. Prion. 2015;9:29-33.
- (5) Kimura N, Kumamoto T, Takahashi Y. Brain perfusion SPECT in limbic encephalitis associated with autoantibody against the glutamate receptor epsilon 2. Clin Neurol Neurosurg. 2014;118:44-48.
- (6) Kimura N, Nakama H, Nakamura K, Aso Y, Kumamoto T. Relationship between White Matter Lesions and Progression of Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2013;3:96-101.
- (7) 木村成志, 三木知子, 山口 潔, 高尾昌樹, 浦上克哉, 秋下雅弘, 横田 修. 【認知症の症候学・治療学および予防への展望】アルツハイマー病診療のスキルアップを考える この症例をどう診るか2014. 老年精神医学雑誌. 2015;26:7-26.
- (8) 木村成志. 【高齢化社会と脳疾患-認知症の画像診断】脳血流SPECTによる認知症の鑑別診断. 映像情報 Medical. 2013;45:528-535.

〔学会発表〕(計 28 件)

- (1) 木村成志, 石橋正人, 安倍芳武, 佐々木雄基, 松原悦朗. Typical ADとMixed ADの臨床と診断. 第56回日本神経学会学術大会. 2015年5月20日~23日. 朱鷺メッセ(新潟県, 新潟市)
- (2) 木村成志. アミロイド画像施行症例でのp-lasma biomarkerの候補. 第34回日本認知症学会学術集会. 2015年10月2日~4日. リンクステーションホール青森(青森県, 青森市)
- (3) 石橋正人, 木村成志, 藤岡秀康, 片山徹二, 天野優子, 藪内健一, 麻生泰弘, 松原悦朗. PiB-PET陽性MCIにおける認知機能の経年変化の検討. 第34回日本認知症学会学術集会. 2015年10月2日~4日. リンクステーションホール青森(青森県, 青森市)
- (4) 木村成志, 安部芳武, 石橋正人, 高橋竜一, 松原悦朗. atypical ADとmixed ADの臨床画像的検討. 第34回日本認知症学会学術集会. 2015年10月2日~4日. リンクステーションホール青森(青森県, 青森市)
- (5) 木村有希, 藤野孝雄, 白川暁彦, 芳山小百合, 大戸徳一, 藤澤清晴, 木村成志, 松原悦朗. 大分県臼杵市における認知症検診活動. 第34回日本認知症学会学術集会. 2015年10月2日~4日. リンクステーションホール青森(青森県, 青森市)
- (6) 木村有希, 天野優子, 石橋正人, 竹丸誠, 麻生泰弘, 花岡拓哉, 木村成志, 松原悦朗. 無症候性白質病変がアルツハイマー型認知症(AD)の脳血流に及ぼす影響. 第112回日本内科学会総会. 2015年4月10日~12日. みやこめっせ(京都府, 京都)
- (7) 後藤 恵, 石橋正人, 花岡拓哉, 木村成志, 松原悦朗. 当施設における神経サルコイドーシスの臨床的検討. 第33回日本神経治療学会総会. 2015年11月26日~28日. 名古屋国際会議場(愛知県, 名古屋市)
- (8) 後藤 恵, 藤岡秀康, 片山徹二, 天野優子, 木村有希, 藪内健一, 石橋正人, 麻生泰弘, 軸丸美香, 花岡拓哉, 木村成志, 松原悦朗. 髄膜生検でPropionibacterium acnes(P.acnes)を検出し, 2次性に水頭症を来した脳脊髄髄膜炎の症例. 第20回日本神経感染症学会総会・学術大会. 2015年10月22日~23日. ホテルメルパルク長野(長野県, 長野市)
- (9) 木村成志, 佐々木雄基, 天野優子, 石橋正人, 木村有希, 近澤 亮, 藪内健一, 竹丸 誠, 麻生泰弘, 中村憲一郎, 平野照之, 松原悦朗. 進行性核上性麻痺における認知機能障害と脳血流の関連. 第55回日本神経学会学術大会. 2014年5月21日~24日. 福岡国際会議場(福岡県, 福岡市)
- (10) 石橋正人, 木村成志, 佐々木雄基, 天野優子, 木村有希, 近澤 亮, 藪内健一, 竹丸 誠, 麻生泰弘, 中村憲一郎, 平野照之, 松原悦朗. 軽度認知障害と健常高齢者を対象としたPiB-PETおよびバイオマーカーの検討. 第55回日本神経学会学術大会. 2014年5月21日~24日. 福岡国際会議場(福岡県, 福岡市)
- (11) 中村憲一郎, 佐々木雄基, 天野優子, 木村有希, 石橋正人, 近澤 亮, 藪内健一, 竹丸 誠, 麻生泰弘, 木村成志, 平野照之, 松原悦朗. 筋萎縮性側索硬化症における神経症候と予後の関係. 第55回日本神経学会学術大会. 2014年5月21日~24日. 福岡国際会議場(福岡県, 福岡市)
- (12) 竹丸 誠, 佐々木雄基, 天野優子, 木村有希, 近澤 亮, 石橋正人, 藪内健一, 麻生泰弘, 中村憲一郎, 木村成志, 平野照之, 松原悦朗. Aβオリゴマー抗体は神経細胞内外でAβオリゴマーを無毒化している. 第55回日本神経学会学術大会. 2014年5月21日~24日. 福岡国際会議場(福岡県, 福岡市)
- (13) 佐々木雄基, 木村成志, 石橋正人, 堀

大滋,天野優子,近澤 亮,木村有希,藪内健一,麻生泰弘,平野照之,松原悦朗,有須梨乃,渡辺香織,松浦裕也,片岡晶志.Corticobasal syndromeの言語機能に関する臨床画像検討.第55回日本神経学会学術大会.2014年5月21日~24日.福岡国際会議場(福岡県,福岡市)

(14) 藪内健一,佐々木雄基,天野優子,石橋正人,木村有希,近澤 亮,竹丸 誠,麻生泰弘,中村憲一郎,木村成志,平野照之,松原 悦朗.抗NMDA受容体脳炎4例の検討.第55回日本神経学会学術大会.2014年5月21日~24日.福岡国際会議場(福岡県,福岡市)

(15) 麻生泰弘,佐々木雄基,堀 大滋,天野優子,石橋正人,木村有希,近澤 亮,藪内健一,木村成志,平野照之,松原悦朗.確定診断に2度の脳生検を要した頭蓋内悪性腫瘍の臨床的検討.第55回日本神経学会学術大会.2014年5月21日~24日.福岡国際会議場(福岡県,福岡市)

(16) 石橋正人,藤岡秀康,佐々木雄基,天野優子,木村有希,竹丸 誠,麻生泰弘,花岡拓哉,木村成志,平野照之,松原悦朗,札幌博貴,武田 裕,内田 晋,上田 徹,藤木 稔.神経サルコイドーシスに伴う水頭症に対しステロイド治療は効果不十分でシャント術が奏効した1例.第32回日本神経治療学会総会.2014年11月20日~22日.東京ドームホテル(東京都)

〔図書〕(計5件)

- (1) 木村成志 他,北隆館,Bio Clinica,2016,116
- (2) 木村成志 他,中外医学社,神経内科clinical question and peals.2016
- (3) 木村成志 他,新興医学出版社,ポケット版神経内科検査・処置マニュアル,2016,280
- (4) 木村成志 他,メディカ出版,Brain Nursing.2014,63-69

(5) 木村成志 他,羊土社,内科医のための認知症診療はじめの一步.2014,212-217

〔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

6.研究組織
(1)研究代表者
木村 成志(Kimura Noriyuki)
大分大学・医学部・准教授
研究者番号:30433048

(2)研究分担者
中村 憲一郎(Nakamura Kenichiro)
大分大学・医学部・医員
研究者番号:70608372

研究分担者
麻生泰弘(Aso Yasuhiro)
大分大学・医学部・助教
研究者番号:80555194