

平成 30 年 6 月 24 日現在

機関番号：17201
 研究種目：基盤研究(C) (一般)
 研究期間：2014～2017
 課題番号：26461749
 研究課題名(和文) 認知症発症リスクバイオマーカーに関する前方視的研究：伊万里市長期縦断疫学研究

研究課題名(英文) A prospective study for biomarkers that predict incident dementia: the Imari study

研究代表者
 川島 敏郎 (Kawashima, Toshiro)
 佐賀大学・医学部・客員研究員

研究者番号：90325605

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：佐賀県黒川町在住の健常高齢者を対象とした1次疫学調査、数年後に行った2次疫学調査において採取した血清サンプルを使い、各種炎症マーカー、オキシトシンの血中濃度を測定した。得られた各生化学的測定値と抑うつ自己評価尺度、認知機能、死生観との関連について解析を行った。横断的評価では、男性のみにおいて、可溶性インターロイキン-2受容体と認知機能に正の相関を認めた。縦断的評価では、今回測定したいずれの炎症マーカーについても、うつ状態、認知機能との関連を見いだせなかった。また、オキシトシンの血中濃度は来世観の強さと負の相関を示した。

研究成果の概要(英文)：In the previous surveys, we have collected serum samples of healthy elderly residents in Kurokawa region in Saga prefecture (the Imari Study). In the present project, we measured blood concentrations of various inflammatory markers and oxytocin. We analyzed the relationship between each obtained biochemical marker and depression, cognitive function, view on death and life. In the cross-sectional analyses, there was a positive correlation between soluble interleukin-2 receptor and cognitive function only in males. In the sequential evaluation, we could not find any relation to depression status or cognitive function for any inflammatory markers. We also found that serum oxytocin negatively correlated with the intensity of view of the afterlife.

研究分野：精神医学

キーワード：高齢者 認知機能 抑うつ 頭部MRI 可溶性インターロイキン-2受容体 オキシトシン

1. 研究開始当初の背景

わが国では高齢化とともに、アルツハイマー病を含む認知症の患者数は今後も増加することが予測されている。アルツハイマー病の治療薬は存在するものの、その効果は「対症療法薬」の域を出るものではない。従って認知症の発症そのものを予防することが、現在喫緊の課題となっている。糖尿病などの生活習慣病が認知症の発症リスクを高めることが明らかにされているが、将来の認知症リスクを示す信頼性の高い、かつ簡便なバイオマーカーは、現在のところ見つかっていない。もしこのようなバイオマーカーの存在が明らかになれば、認知症の予防対策に資するところは大なるものがある。本研究では既に進行中の疫学研究から得られた試料をもとに、認知症発症のバイオマーカーとなりうる候補を明らかにすることをその目的とする。

うつ病が認知症のリスクファクターとなることは、最近の疫学研究で証明されている。例えば、25年以上前のうつ状態であっても、アルツハイマー病発症リスクは約1.7倍になるとされている。また、うつ病が再燃して入院回数が増えるほど、認知症のリスクが高まるという報告もある (Kessing ら, 2003 & 2004)。さらに、アルツハイマー病の死後脳研究において、うつ病の既往のある患者群では、老人斑や神経原線維変化などの病理変化がより強く、生前の認知機能障害の進行もより早かったと報告されている (Rapp ら, 2006)。認知症、特にアルツハイマー病の前段階として注目されている MCI (軽度認知障害, mild cognitive impairment) においては、うつ病を合併した MCI では3年間の観察期間中に、アルツハイマー病の発症率がそうでない者と比べて約2.5倍になったと報告されている (Bowlby ら, 2006)。さらに2013年に報告されたシステムティック・レビューによれば、双極性障害の既往が認知症のリスクファクターとなることが示された (da Silva ら, 2013) これらの報告は、老年期のうつ病のみならず、若年者および双極性障害を含めた気分障害全体が、アルツハイマー病などの認知症のリスクファクターとなることを示している。

うつ病の病態仮説として、シナプス間隙におけるモノアミン欠乏のほか、HPA系の亢進/海馬障害 (Wolkowitz ら, Deoress Anxiety 2010)、BDNFの欠乏/神経新生障害 (Duman ら, Biol Psychiatry 2006)、免疫系の変調 (Dantzer ら, Nat Rev Neurosci 2008)などが提唱されている。一方認知症、とくにアルツハイマー型認知症の病態生理についても、HPA系の亢進 (Csernansky ら, Am J Psychiatry 2006)、BDNFの欠乏 (Nagahara ら, Nat Med 2009)、あるいは免疫系の変調 (El Khoury ら, Trends Pharmacol Sci 2008)

などが報告されている。このようにうつ病と認知症の病態生理にはオーバーラップする部分が存在しており、両者に共通するHPA系、BDNF、免疫系の指標が、認知症の早期診断や発症予測に有益である可能性がある。

佐賀大学医学部では平成16年から佐賀県伊万里市黒川町 (2010年時点で人口3,502人、高齢化率23.3%)において、65歳以上の一般住民男女から疫学調査を3回にわたり実施してきた (以下「黒川町研究」と表記。主任研究者: 山田茂人教授)。黒川町研究では血液および唾液サンプルの採取と同時に、生活歴 (飲酒、喫煙、内服薬) の聴取、ベックうつ病自己評価尺度 (BDI-II)、認知機能 (MMSE、FAB等) の評価、および頭部MRIの撮像を行ってきており、うつ状態、認知機能と各種バイオマーカーの前方視的評価を行うための基礎データを集積してきた。これまでの黒川町研究において、われわれは唾液中のノルアドレナリン代謝産物 (MHPG) が男性の健常高齢者において、3年後の抑うつと有意な相関があることが示した (Watanabe ら, Int J Geriatr Psychiatry 2012)。また MHPG が男性の健常高齢者において3年後の FAB (前頭葉の認知機能) と負の有意な相関があることを明らかにした (Watanabe ら, Psychiatry Res 2012)。すなわち、男性の健常高齢者において、MHPG が将来のうつ病および認知症を予測するバイオマーカーとなりうる可能性が示された。

2. 研究の目的

佐賀大学医学部では、平成16年から3回にわたり、佐賀県伊万里市黒川町在住の一般高齢者 (65歳以上) 男女の疫学調査を行い、認知機能、うつ状態の評価、および頭部MRIの撮像、末梢血・唾液サンプルの採取を施行し、唾液中のノルアドレナリン代謝産物 (MHPG) 濃度が将来の抑うつおよび認知機能低下を予測するバイオマーカーとなりうることを明らかにしてきた。本研究では、この一般高齢者住民調査から得られた MHPG、炎症マーカー (炎症性サイトカイン、高感度CRP)、コルチゾルを含む生化学的指標と心理テストおよび頭部MRI画像データの縦断的な検査結果を前方視的に解析し、将来の認知機能低下を予測するバイオマーカー (群) を明らかにすることにより、認知症発症予防のための効率的な住民検診の方法を開発することを目的とする。

3. 研究の方法

われわれが2004年~2006年に行った、黒川町在住の健常高齢者を対象とした疫学調査 (1次調査)、2007年~2009年に行った黒川町疫学調査 (2次調査) において採取した唾液および血清サンプルを使い、唾液中およ

び血清中コルチゾル、BDNF、ノルアドレナリン代謝産物(MHPG)炎症マーカー(高感度CRP, IL-1, IL-6, TNF)およびオキシトシンの値をELISA法によって測定する。並行して、2次調査に参加した者を対象者として、山元記念病院外来診察室を借用して、改めて面接採血、唾液採取を行った(3次調査)。合わせて、同病院に設置されているMRI撮像装置を用いて、頭部MRIデータの収集を行った。

得られた各生化学的測定値と抑うつ自己評価尺度(BDI)、認知機能(MMSE、FAB)、死生観との関連について解析を行った。

4. 研究成果

2004年~2006年に行われた、黒川町在住の健常高齢者を対象とした疫学調査(1次調査)において、利用可能な血液サンプルが得られたものが99名あった。このうち、2007年~2009年の疫学調査(2次調査)にも参加したものが64名いた。これら64名について、1次調査時の血液サンプルについて、インターロイキン6、高感度CRP、可溶性インターロイキン-2受容体、可溶性インターロイキン-6受容体の血中濃度を測定した。得られた各種炎症マーカー濃度と、1次調査時、3年後調査時のうつ状態、認知機能の関連を統計学的に解析した。1次調査時における横断的評価では、男性のみにおいて、可溶性インターロイキン-2受容体と認知機能を表すMini-mental state examinationの得点に相関を認められた。継時的評価では、今回測定したいずれの炎症マーカーについても、うつ状態、認知機能との関連を見いだせなかった。これらの結果から、血中の可溶性インターロイキン-2受容体濃度は、将来のうつ状態または認知機能低下の予測因子にはならないことが示唆された。

また2次調査で得られた317例の健常高齢者の血液サンプルについて、オキシトシンの血中濃度を酵素免疫検定法にて測定した。2次調査において調査済みであった、死生観に関するデータとの関連を解析したところ、来世観の強さと血清中オキシトシン濃度は負の相関を示した。オキシトシンレベルは、対人緊張や不安の軽い人で低下することが示されており、死後世界の信仰は不安を軽減する一助となっている可能性が示唆された。

なお、現在も心理検査、各種生化学指標および定量化された頭部MRI画像データの三者の経時的な関連を解析中である。

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3件)

Matsushima J, Kawashima T, Nabeta H, Imamura Y, Watanabe I, Mizoguchi Y, Kojima N, Yamada S, Monji A. Association of

inflammatory biomarkers with depressive symptoms and cognitive decline in a community-dwelling healthy older sample: a 3-year follow-up study. *J Affect Disord*. 2015; 173: 9-14.

Hirano A, Ohara T, Takahashi A, Aoki M, Fuyuno Y, Ashikawa K, Morihara T, Takeda M, Kamino K, Oshima E, Okahisa Y, Shibata N, Arai H, Akatsu H, Ikeda M, Iwata N, Ninomiya T, Monji A, Kitazono T, Kiyohara Y, Kubo M, Kanba S. A genome-wide association study of late-onset Alzheimer's disease in a Japanese population. *Psychiatr Genet*. 2015; 25(4): 139-46.

Imamura Y, Mizoguchi Y, Nabeta H, Haraguchi Y, Matsushima J, Kojima N, Kawashima T, Yamada S, Monji A. An association between belief in life after death and serum oxytocin in older people in rural Japan. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015; 32(1): 102-109.

[学会発表](計0件)

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]

ホームページ等

佐賀大学医学部精神医学講座

<http://saga-psychiatry.kir.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

川島 敏郎(KAWASHIMA, Toshiro)

佐賀大学医学部・客員研究員

研究者番号: 9 0 3 2 5 6 0 5

(2)研究分担者

門司 晃(MONJI, Akira)

佐賀大学医学部・教授

研究者番号: 0 0 2 9 4 9 4 2

國武 裕(KUNITAKE, Yutaka)

佐賀大学医学部・助教

研究者番号: 3 0 4 0 4 1 4 8

溝口 義人(MIZOGUCHI, Yoshihito)

佐賀大学医学部・准教授

研究者番号: 6 0 4 6 7 8 9 2

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

渡邊 至 (WATANABE, Itaru)
今村 義臣 (IMAMURA, Yoshiomi)
松島 淳 (MATSUSHIMA, Jun)
鍋田 紘美 (NABETA, Hiromi)
山元 博 (YAMAMOTO, Hiroshi)