

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03052

研究課題名(和文) 認知症の発生要因と新規の予知診断マーカーに関する15年目前向き追跡研究

研究課題名(英文) A 15-year prospective follow-up study on the causes of dementia and new predictive diagnostic markers

研究代表者

栗山 長門 (Kuriyama, Nagato)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：60405264

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,580,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、2003年より追跡調査をしている469名(74.8歳)のコホート集団を対象とした脳ドック検診を、15年目の2018～2020年に実施して、頭部MRI変化を有する認知症群を同定し、認知症の新規リスクを明らかにできたことである。今までに横断研究として報告した認知症の新規マーカー、および腸内細菌叢測定や、脳MRI容量解析も導入し、併せて横断的に検討した。216名の調査を完了し、血管作動性MR-proADMが、早期の認知機能低下の鋭敏な指標であること、身体機能低下症が(血管性)認知症をもたらすことなどを新たに見出した。現在、投稿中の論文もあり、更なる多面的な情報発信を予定している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の位置づけは、15年間にわたるユニークな認知症研究の集大成として、上記対象者を、intensiveに追跡しており、わが国固有の認知症の背景およびリスク因子に迫れたことである。そして、認知症群の臨床情報を解析し、新しい認知症検診(脳ドック)モデルの提案をすることができた。具体的には、血管作動性MR-proADMは、認知機能低下の鋭敏な指標であること、血管性認知症では新規マーカーを介して骨量減少を認めること、身体機能低下が、さらなる認知症をもたらすことなどを新たに見出した。これら新発見は、学会発表や論文の準備を行っている。今後、得られた成果は、解析出来次第、順次更なる情報発信を予定している。

研究成果の概要(英文)：This study is to identify the dementia group with head MRI changes and to finally clarify the new risk of dementia in a cohort population of 469 people (74.8 years old) who have been followed up every 5 years since 2003. Novel diagnostic markers for dementia, which have been reported as cross-sectional studies, as well as gut microbiota measurements and brain MRI capacity analysis will also be introduced and examined together. As for the progress of the project, we have completed the medical checkup survey of 216 patients by 2019. Currently, we have newly discovered that vasoactive MR-proADM is an accurate indicator of cognitive decline from an early stage, and that physical dysfunction leads to dementia. Currently, some papers are already under submission, and we plan to disseminate information including a longitudinal prospective study in the future.

研究分野：疫学、予防医学、認知症、老年学

キーワード：認知症 予知診断マーカー 認知症検診 15年目前向き追跡研究

1. 研究開始当初の背景

我が国の平均寿命と健康寿命（男 72.7 歳、女 75.3 歳）はともに世界トップクラスであり、現在も延伸している。しかし、平均寿命と健康寿命には約 10 歳の開きがあり、「要介護」となる原因は、認知症 24.3%、脳卒中 19.2%、高齢による衰弱・がん 16.1%である。これらの老年性全身疾患は重複することも多く、予防医学および健診システムの新たな課題として顕在化している。超高齢社会にとって重要な健康問題である認知症について、根本的な治療が未だ確立していない現在、代替的に、認知低下のリスク因子の早期発見および早期介入の可能性が注目されている。

特に、認知症の中で、約 1/3 を占めると報告される脳動脈硬化による血管性認知症は、臨床的なリスク因子の研究が進んでいる。しかし、この血管性認知症でさえも、臨床での早期診断はいまだ容易ではなく、それが認知症の疫学研究の成績にみられるばらつきの原因ともなっている。つまり、血管性認知症の病態を的確に把握できる明らかな臨床指標は、まだ明らかではない。

本研究は、申請者らの研究グループが、2003 年より、5 年毎に追跡調査をしている 469 人(74.8 歳)のコホート集団を対象とした脳ドック検診を、開始 15 年目にあたる 2018～2019 年度に実施して、頭部 MRI 変化を有する高齢者認知症群を同定し、(血管性)認知症の新規リスクを最終的に明らかにしたいとの目標が、本研究の背景にある。

2. 研究の目的

本研究は、今までに、私たちの研究グループが、ケース・コントロール(横断)研究として報告してきた新規予知・診断マーカー(増悪および保護因子)である血管作動性ペプチドなどが、今回実施する縦断的な 15 年目前向き追跡調査で真に有用であるか、認知症の重症度と相関するかなど、認知症の予知・診断での信頼性を総合的に検討する事を目的とする。

また、新しい予知マーカー候補や早期の認知症診断方法として、腸内細菌叢や、脳 MRI 容量解析なども新たに検討する。そして、認知機能低下が認められた認知症群の臨床情報を解析し、新しい認知症検診(脳ドック)モデルの提案をする事である。

3. 研究の方法

現在までに、開始時の健診を受けた 469 名の参加者のうち、216 名(平均年齢 75.9 歳)の頭部 MR および 6 つの脳高次機能検査、血算生化学、生活習慣調査を含めた追跡調査が終了し、解析研究を継続中である。頭 MR に関しても、全ての読影が終了し、認知症の観点から、大脳白質病変は Fazekas 分類を実施し grading を行っており、同時に、脳内微小出血も、半定量介してスコア化し、解析を行っている。また脳萎縮も grading を行いながら、解析をすすめている。その他、加齢変化としての骨および筋量データ、認知機能検査の入力が終了している。質問紙による自己記式調査表も入力を行い、解析準備をすすめており、生活習慣、アミロイド(血漿 A₄₂, APP770 など)を含む血液などの生体マーカー、頭部 MR、認知機能の関連を調べている。解析が出来次第、順次発表を予定している。

一方、近年、高病原性の疾患誘発細菌叢は、慢性炎症などで多臓器障害をもたらす、認知機能にも影響していると考えられていることから、新しく、消化管細菌叢(フローラ)(腸内および口腔内細菌)の測定も行い、併せて解析を実施している。しかし、消化管細菌叢だけでも 1000 種類以上あり、認知症との関連を探求する場合、調べるべき組み合わせが多く、時間がかかっているが、解析が

でき次第、成果を発表する予定である。

今回、認知機能の保護因子候補の1つである血管作動性ペプチドであるアドレノメデュリン (Adrenomedullin:ADM) は、血管反応性の生理ペプチドである。アドレノメデュリンは、血管内皮細胞や平滑筋細胞といった血管系の細胞のみならず、神経細胞やグリア細胞からも分泌されており、脳内の血管系に分布し産生される生理ペプチドであり、その作用機序が注目されている。そこで、ADM 前駆体断片である Midregional proadrenomedullin (中央領域プロアドレノメデュリン: MR-proADM) に注目し、ADM が、血管性認知症と関連があるかなど、2 群間比較、相関解析、多変量ロジスティック解析、ROC 曲線などの解析で検討中である。(MR-proADM は、生体内でも安定性があり測定が比較的容易で、臨床応用が期待される。)

4. 研究成果

進捗状況は、2019 年度までに、ベースライン調査参加者のうち、216 名の 15 年目検診調査を完了し、血管作動性ペプチド、腸内細菌叢、骨および筋量データ、認知機能検査のデータ入力終了している。また、頭部 MR 所見データの登録も終了し、脳 MRI 容量解析も終了している。なお、これらのデータの一部は、参加者にお返しし、認知症の疑いのある人は、医療機関に紹介した。また、候補マーカーや生体指標のデータを多面的に解析し、すでにいくつか学会発表を行い、論文作成の準備を行っている。すでに、採択済での論文報告も出来ている状況であり、今後、縦断的検討による結果も含め、更なる情報発信を予定している。

以下に、主な研究成果について、その成果を記載する。

a. 60 歳以上の高血圧歴は、認知機能と関係する深部白質病変の悪化に関与する

(Tamura A, Kuriyama N, Akazawa K, Ozaki E, Watanabe I, Ohshima Y, Kondo M, Takezawa N, Takada

A, Matsumoto S, Takeda K, Yoshii K, Yamada K, Watanabe Y, Nakagawa M, Mizuno T. A 10-year longitudinal study of deep white matter lesions on magnetic resonance imaging. *Neuroradiology* doi: 10.1007/s00234-020-02626-2. Online ahead of print.)

図1 10年間のMRを用いた縦断的研究における研究対象者のリクルートのフローチャート

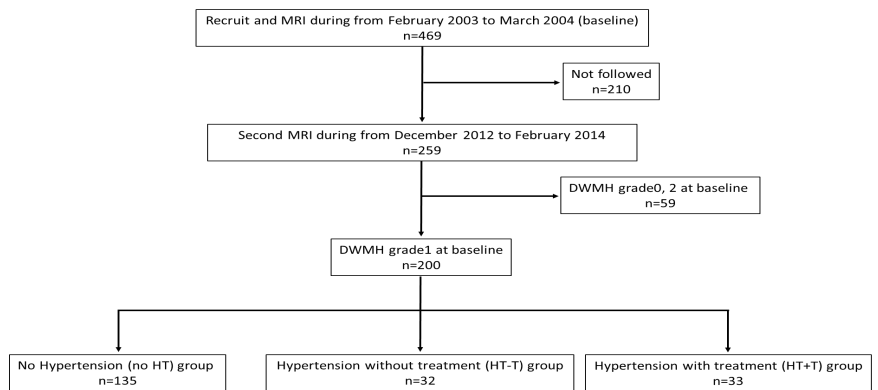
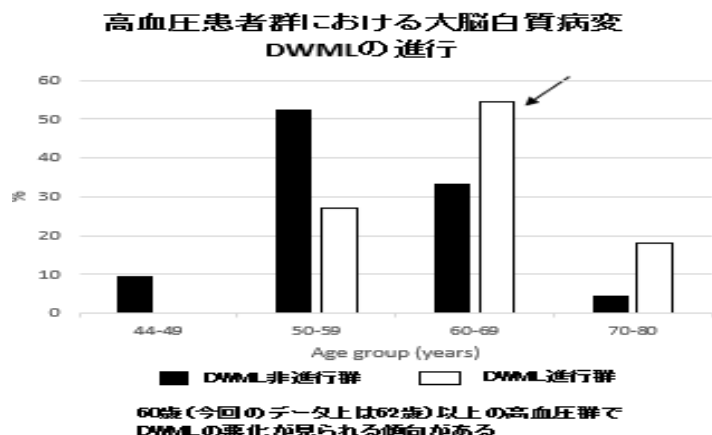


図2



我々は、地域住民を対象とした本認知症コホート調査への参加者を対象に、深部白質病変 DWML の進展と、性別、年齢、血管危険因子などの臨床変数との関連の有無を評価した。ベースライン時の 469 名の参加者のうち、259 名が、10 年後に、再度 MRI 検査を受けた(図1)。グレード1のDWMLを呈した200名の

うち、47名(23.5%)にDWMLグレードの進行(悪化)が認められた(DWML進行群)。深部白質病変DWML進行群では、非進行群に比べて、高血圧症の割合と収縮期血圧値が高かった。また、ベースライン時に60-69歳(62歳以上)以上の群は、とくに深部白質病変の悪化が見られる傾向にあった。この縦断的研究の結果は、高血圧(+)群では、認知機能低下をもたらす深部白質病変の進行と年齢に関連があることを示唆している(図2)。

b. 頭部MR画像で脳内微小出血MBs所見を有する早期の認知機能低下例の検出では、MR-proADM測定が、surrogate markerとして有用である(論文 査読中)

我々は、血管作動性ペプチド vasoactive peptide のアドレノメデュリン前駆体であるMidregional pro-adrenomedullin; MR-proADMが、脳小血管病 cerebral small vessel disease (SVD) に関係する生理活性物質であることを報告してきた。(Kuriyama N, Ihara M, et al. Association between mid-regional proadrenomedullin levels and progression of deep white matter lesions in the brain accompanying cognitive decline. J Alzheimers Dis. 56:1253-1262.)

MR-proADMは、脳虚血や脳動脈硬化などに対する生体防御物質として血管内皮細胞などから産生される。一方、脳小血管病 cerebral small vessel disease の表現型の一つである脳内微小脳出血 cerebral microbleeds (MBs) は、脳の血管脆弱性を反映する指標である。

我々は、血管作動性生理活性物質 Mid-regional pro Adrenomedullin (MR-proADM) が、微小脳出血を伴う認知機能低下において、脳小血管 cerebral small vessel の脆弱性を反映する指標であるか、また、認知機能低下を予測するマーカーであるかどうか検討した。

今回の研究対象は、本調査に参加された、脳梗塞や認知症治療歴がない地域住民216名である。対象者全例に、頭部MRI、脳高次機能検査、血算生化学、生活習慣調査、血中MR-proADM測定を実施し、上記2群間における差異を分析した。MR-proADM測定は、時間分解蛍光増幅測定法(time-resolved amplified cryptate emission (TRACE) technology assay)を用いた。

【結果】血中MR-proADM値の平均は、 0.515 ± 0.127 nmol/Lであった。2群間で有意であったのは、年齢、高血圧、HbA1cであった。血中MR-proADM高値群では、Mini-Mental State Examination (MMSE)、言語や前頭葉機能を反映する言語流暢性課題 word fluency test および注意/遂行機能検査であるSDMT (Symbol Digit Modality Test) で有意な低下を認めた。頭部MRIに関しては、MR-proADM高値群では、MBs保有個数、皮質型MBs、および脳高次機能スコアと有意に関係していた(図3)。

図3 MR-proADM値と脳高次機能, MBsの関連

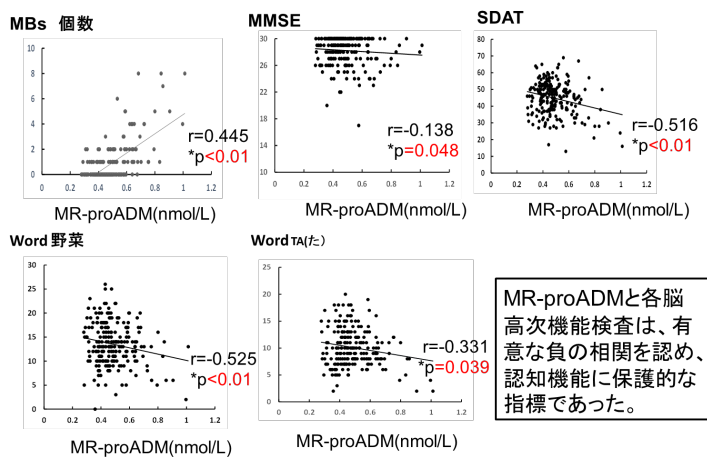


図4 MBs(+)認知機能低下群における高MR-proADMのオッズ比(OR)

	Non CMBs n=142 (control)	MBs(+)(≤2) with cognitive decline		MBs(+)(≥3) with cognitive decline			
		n=19	OR (95%CI)	n=12	OR (95%CI)		
Age (years)	Ref	1.21	(1.05-1.88)	$p=0.035^*$	1.17	(1.16-2.28)	$p=0.020^*$
Sex (male)	Ref	0.92	(0.47-2.07)	$p=0.725$	0.89	(0.51-2.21)	$p=0.627$
MR pro-ADM (< 0.65 nmol/L) #	Ref	2.15	(1.38-5.29)	$p=0.041^*$	5.07	(2.05-9.51)	$p=0.041^*$
MR pro-ADM (< 0.65 nmol/L) ##	Ref	2.89	(0.79-6.15)	$p=0.078$	2.15	(1.41-7.82)	$p=0.035^*$

* $p < 0.05$, #性年齢, HT, DWML (+)などで補正後

MBs(+) (3個以上)認知機能低下群では、高MR-proADMにおけるオッズ比が、年齢、性別および関連する因子で調整後も、2.15と有意であった。

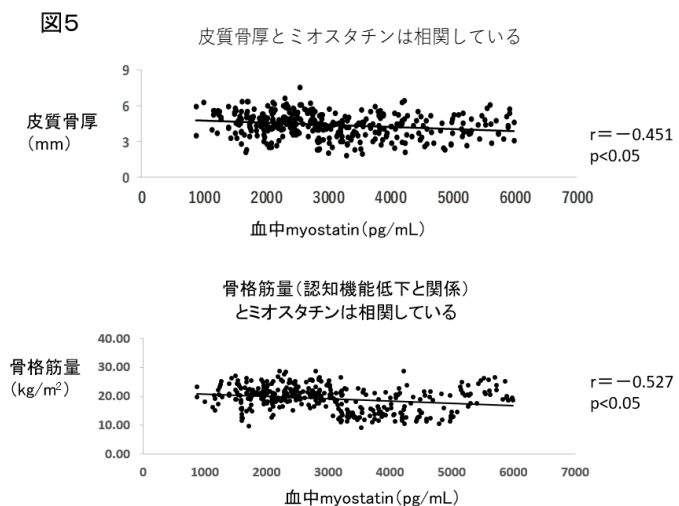
特に、MBs 3で認知機能低下を有する群では、高MR-proADM (0.65nmol/L) が、多変量調整後のオッズが2.15と有意に高かった(図4)。

【結論】今回の頭部MRを用いた調査結果から、血中Mid-regional pro-Adrenomedullin (MR-proADM) は、独立した脳内微小脳出血を伴う認知機能低下の予知マーカーであり、高MR-proADMは、脳内微小脳出血に伴う認知機能を低下させる病態を反映していると推察される。

c. ミオスタチン濃度は、皮質骨の厚さおよび骨格筋量と有意に負の相関を示しており、高齢化健診にて有効である

(Kuriyama N, Ozaki E, Koyama T, Matsui D, Watanabe I, Tomida S, Nagamitsu R, Hashiguchi K, Inaba M, Yamada S, Horii M, Mizuno S, Yoneda Y, Kurokawa M, Kobayashi D, Fukuda S, Iwasa K, Watanabe Y, Uehara R. Evaluation of myostatin as a possible regulator and marker of skeletal muscle-cortical bone interaction in adults. J Bone Miner Metab. 39:404-415)

健康診断に参加した骨粗鬆症やサルコペニアの既往のない中年の地域住民375名を対象に、皮質骨厚と海綿骨密度を、超音波骨密度測定法により測定した。ミオスタチン濃度は、皮質骨の厚さおよび骨格筋量と有意に負の相関を示しており、高齢者健診などに有効である。認知機能低下予防マーカーとしても有用である可能性がある(図5)。



d. ヒトプロアドレノメデュリン (MR-proADM) 測定は、血管性認知症の病態と進行を把握できる生物学的なマーカーである

(Kuriyama N, Ihara M, et al. Association between mid-regional proadrenomedullin levels and progression of deep white matter lesions in the brain accompanying cognitive decline. J Alzheimers Dis. 56:1253-1262.)

認知症ドック健診の参加者の検体および頭部MRI情報を用いて、大脳白質病変のFazekas分類別のgrade群 (G0-G3群) において、血中MR-proADM値の関係を調べた。その結果、MR-proADM値は、G0群 (72名): 705.7 pg/ml、G1 (137名): 825.9、G2 (62名): 904.8、G3 (15名): 1115.2であり、gradeの進行に伴い有意に高値であった。高次機能検査であるWord fluency testは、G0群: 17.2個、G1: 16.0個、G2: 15.0個、G3: 14.5個であり、gradeの進行に伴い有意に低値を示した。MR-proADM値とWord fluency testのスコアは、有意な負の相関を認めた。

血中MRproADM値は、白質病変のgradeの進行に伴い、有意に高値であったことや、MRproADM上昇と認知機能スコア (語想起課題) の悪化とは負の相関があることなどが明らかとなった。結論として、ヒトプロアドレノメデュリン (MR-proADM) 測定は、血管性認知症の病態と進行を把握できる生物学的なマーカーである可能性が明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 栗山長門, 尾崎悦子, 松井大輔, 小山晃英, 渡邊功, 岩井浩明, 長光玲央, 富田仁美, 渡邊能行, 上原里程.
2. 発表標題 抑うつによる疲労は骨格障害と関連する.
3. 学会等名 第78回日本公衆衛生学会総会. 2019年10月24日、高知.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 栗山長門, 尾崎悦子, 小山晃英, 松井大輔, 渡邊功, 富田仁美, 長光玲央, 丸中良典, 赤澤健太郎, 山田恵, 近藤正樹, 水野敏樹, 渡邊能行, 上原里程ら.
2. 発表標題 高齢者検診における血管性認知機能低下のリスク保有者におけるSDVスコアの有用性.
3. 学会等名 第30回日本疫学会学術総会. 2020年2月22日、京都
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Biomarker discovery research on aging https://www.prodramesciences.com/component/article/79-blog/97-biomarker-discovery-research-on-aging-dietary-lifestyles-and-disease?Itemid=437
--

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	渡辺 能行 (Watanabe Yosiyuki) (00191809)	京都先端科学大学・健康医療学部・教授 (34303)	

6. 研究組織（つづき）

	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	尾崎 悦子 (Ozaki Etsuko) (00438219)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教 (24303)	
研究分担者	渡邊 功 (Watanabe Isao) (10636525)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教 (24303)	
研究分担者	近藤 正樹 (Kondo Masaki) (20315964)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・講師 (24303)	
研究分担者	松井 大輔 (Matsui Daisuke) (20613566)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教 (24303)	
研究分担者	水野 敏樹 (Mizuno Toshiki) (30264782)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (24303)	
研究分担者	小山 晃英 (Koyama Teruhide) (40711362)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教 (24303)	
研究分担者	山田 恵 (Yamada Kei) (80315960)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (24303)	
研究分担者	上原 里程 (Uehara Ritei) (90276999)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (24303)	

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