

令和元年5月28日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08908

研究課題名(和文) 運動による認知機能低下予防効果の機序の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanism of the cognitive functional decline protective efficacy by the exercise

研究代表者

柳川 まどか (YANAGAWA, MADOKA)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50566982

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：ADの発症を予防するためには認知症発症以前のPreclinical ADと呼ばれる状態の特徴を明らかにすることが必要である。記憶力のみが低下している状態をMCIとよび、更に前段階である自覚的な物忘れのみがある段階をSCIとよぶ。

運動はその機序は明確ではないが認知症予防の有効な方法である可能性が指摘されている。我々はMCIの患者に対し運動介入の前後で運動による認知機能保護効果を検討した。SCIの患者に同様の試験を行う計画であったが医療倫理問題の深刻化から、髄液採取に関し慎重な対応が必要となり被験者登録に難渋し目標数を確保できず、やむなく補助事業期間内で終えることとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回試験を途中段階で終えるに至ったものの、MCIの患者における反省点を踏まえ、髄液アミロイドの検査においては手技的な差異が大きいことが疑われたため、試験開始前にはアミロイドの検査における手技の熟達が必要であった。そして、予想どおり、髄液のアミロイドやタウに個人差が大きいこと、髄液採取、分析による手技による差異が大きいことが判明した。

また、継続的に運動を被験者に施行してもらった具体的な工夫をしたが、被験者によっては簡単に運動をやめてしまうケースもあり、このような介入試験においては、自己申告による運動においては質の担保が難しいことがあらためて判明した。

研究成果の概要(英文)：It is necessary to clarify the characteristic that is in a state called preclinical AD to prevent the onset of AD. I call the state that only power to memorize decreases MCI and call a stage only with conscious forgetfulness more with SCI for a pre-stage. And it's suggested that exercise may be a better way to prevent dementia, though its mechanism is unclear. We examined the cognitive protection effect of exercise before and after exercise intervention in patients of MCI, I was going to perform a similar examination for the patients of SCI, but careful correspondence is necessary about the CSF collection of the study concerned. And it is difficult unexpectedly to gather a cerebrospinal fluid from a patient of healthy SCI, and what cannot possibly achieve the number of the aims becomes clear. In addition, similar results of research were given by each country and did decision to stop a study because significant difference appeared neither..

研究分野：認知症

キーワード：SCI AD 髄液バイオマーカー 運動介入 認知機能低下

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) AD の発症を予防するためには臨床的認知症発症以前の Preclinical AD と呼ばれる状態の特徴を明らかにすることが必要である。記憶力のみが低下している状態を軽度認知障害 (MCI : Mild Cognitive Impairment) とよび、更に前段階である自覚的な物忘れのみがある段階を主観的認知機能障害 (SCI: subjective cognitive impairment) とよぶ。

(2) 運動はその機序は明確ではないが認知症予防の有力な方法である可能性が指摘されている。我々は MCI の患者に対して運動介入の前後で運動による認知機能保護効果を検討した。SCI の患者に同様の試験を行う予定であった。

2. 研究の目的

我々は 2015 年まで、アルツハイマー型認知症の前駆状態である MCI の患者を対象とし、運動介入の前後で、認知機能、髄液 A β 、リン酸化 Tau などを評価することによって、運動による認知機能保護効果が、A β 沈着の進行抑制によって得られるものか否かを検討してきた。結果的に MCI を対象とした試験では有意差が認められなかった。よって、さらに前段階の SCI の段階の患者を対象に同様の試験を行い、運動介入の前後で髄液バイオマーカーに変化がoccurするのか否かを明らかにし、運動による認知機能予防効果のメカニズムを明らかにし将来的には運動による認知機能低下予防策を提案する上で運動強度、および運動開始時期についても知見を提供したいと考えた。

3. 研究の方法

研究の対象は 65 歳 ~ 85 歳の SCI と診断されたものであり、SCI は自覚的に記憶力低下があるが、客観的な認知機能低下がないものとした。除外基準は悪性腫瘍、症候性脳梗塞、その他担当医が不適格と判断したものとした。目標症例数各群 25 名、総計 50 名を目標対象例数とし、APOE 4、年齢、性別、MMSE により調整のうえ、無作為に 2 群 (運動群、非運動群) にわけた。神経心理検査および髄液 biomarker (同意者のみ) を主要評価項目とし、アディポネクチン、BDNF を副次評価項目とする。半年間の介入の前後に髄液検査と血液検査、神経心理検査を施行する。研究実施の流れ (図 1)

SCI 診断 登録 血液検査・髄液検査・心理検査 割り付け 介入開始

(運動指導) 開始 3 か月目 まとめ運動指導

6 か月後血液検査・髄液検査・心理検査

介入開始時と介入終了時の主要評価項目 (CSF biomarker と神経心理検査成績) の変化量を目的変数とし、登録時の年齢・性別・教育歴などを説明変数とした多重回帰分析を実施する。

評価項目

(1) 神経心理検査 (施行場所 名古屋大学医学部附属病院)

以下の項目について、一対一の対面式にて、臨床心理士が施行する。

Mini-Mental State Examination (MMSE)

アルツハイマー病評価尺度 (ADAS-J-cog)

時計描画テスト

改訂版ウェクスラー記憶検査 (WMS-R) より論理記憶

語流暢性課題

日本版ウェクスラー成人知能検査改訂版 (WAIS-R) より数唱
ストループテスト

日本版ウェクスラー成人知能検査改訂版 (WAIS-R) より符号
トレイルメイキングテスト

(2) 身体測定 (名古屋大学医学部附属病院)

腹囲、身長、体重、血圧、筋量、筋力について、医師または看護師が測定する。

(3) 血液検査 (名古屋大学医学部附属病院)

空腹時血糖、アポリポ蛋白 E (APOE)

なお、APOEとは主要アポリポ蛋白の一つであり、APOE遺伝子には 2、3、4の3つの対立遺伝子(アレル)があり、それぞれに対応するE2、E3、E4の3つのアイソフォームが存在する。APOE4はアルツハイマー病(AD)の危険因子として知られておりamyloid (A)沈着との関連が示唆されている。ほとんどの日本人は両親からE3をうけついでおりE3/E3の型をもっているが、E2、またはE4を受け継いでいる人が5%から10%存在する。E2はアルツハイマー病の発症に抑制的に働き、E4は促進的に働くといわれているため、各群に偏りがないように年齢、性別、MMSE評価点と同様に調整する。

(4) 脳脊髄液検査(施行場所 名古屋大学医学部附属病院)

A 蛋白(A₄₂・40)、タウ(総タウ・リン酸化タウ)

4. 研究成果

(1) 2015年までのMCIを対象にした同様の研究においては、髄液採取後、分析時における手技によりアミロイドの数値はかなり個人差もあり(図2)結果に疑義が生じていたため研究開始前に十分な手技の検討が必要と考えた。

図2 MCI 髄液検査結果

	Total	介入群 n = 7.	非介入群 n = 6	P 値
A ₄₀ (pg/ml)	1900 ± 239	1842 ± 297	1972 ± 143	0.4
A ₄₂ (pg/ml)	204 ± 91	195 ± 89	215 ± 103	0.74
P-tau (pg/ml)	80 ± 36	72 ± 32	90 ± 33	0.44
P-tau/A ₄₂	0.5 ± 0.4	0.5 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.61

そのため採取手技、分析手技の調査、確認、及び、熟達の必要性があった。他施設での髄液検査の採取手技、凍結方法について調査を行った。ガラスやポリエチレンの容器に吸着する傾向があるためタンパク質が吸着しやすい採取容器を使用すると、実際よりも低値を示すことになる。したがってタンパク質の吸着を起こしにくいポリプロピレン製の採取容器を用いる必要がある。また、p-tauの測定の際には、採取管にEDTA入りのものを使用し、採取管内での脱リン酸化を防ぐようにすることが望ましい。採取後は遠心し(回転回数、時間は米国ADNI研究に準じることと決定した。)保存は-80で凍結保存とした。同時に近年の医療倫理問題の複雑化、深刻化から髄液採取に対するハードルが高くなり、より厳格な安全対策の必要があり、

医療倫理委員会の承認をうけることに時間を要した。特に、本試験の場合は SCI 患者を対象としたため、ほぼ健康体である患者に侵襲的な髄液検査を施行することに対する倫理的問題を他施設における状況や事故がおきた場合の補償の問題点を詳細に調査し検討した。

さらに前回の試験の反省点から、効果的な運動指導に対する事前の調査が必要と考えられたため、他研究者の運動介入試験の各種論文を調査することとした。

(2) 他研究者の運動介入試験を調査し(参考文献 1, 2)、熟練したスポーツ指導が可能な理学療法士を雇用し、運動内容を検討し、具体的運動介入群に対する運動介入を以下に決定した。

6 か月間、有酸素運動として歩行 60 分又は 10000 歩/day/週 4 日以上、又は自転車 40 分/day/週 4 日以上(脈拍 100 回/分程度の負荷)、レジスタンス運動として 500g のダンベルを両手にもちながら反復体操を 20 回以上/1 回/週 4 日以上を負荷する。

開始時、3 か月目にスポーツトレーナーにより運動指導を行う。(1 週間に一度毎に 1 時間の運動指導を行う)

被験者には、どのような運動をどれだけ行ったかを運動日誌に毎日自己記入してもらう。スポーツトレーナーは、被験者が安全かつ過度な運動をしていないか、効果的かつ適切な運動が行われているか運動日誌を確認することに加え、個別に実際の運動に同行して運動内容を確認し、適切な運動がなされるよう指導する。なお試験中、体調に異常を感じた場合、または疼痛、筋肉痛など強くなった場合は医師の診察の上、試験続行が可能かどうか判断する。悪化の危険性がある場合は速やかに試験を中断し脱落とした。

1) 2017 年 11 月に倫理委員会の承認を得てから、被験者を登録開始した。しかしながら髄液採取を拒否する被験者が多く、登録者を探すことに難渋した。2018 年度も患者登録を広く呼びかけ、延長申請をしたが、研究に参加意思を示したものの髄液採取を拒否するケースが多く、髄液採取の目処が立たず到底目標 数達成できないことが判明した。加えて他研究者の動向を調査する中で MCI 対象とした同様の研究成果が各国から報告されてきた。運動による認知機能低下抑制効果については大規模な介入研究結果からも懐疑的な報告が多くなった。いずれも髄液検査からは有意差が無いことも判明した。(参考文献 2, 3)

2) 各国からの報告を調査する中で、SCI 患者の中には AD 病理以外の脳血管性認知症など他疾患混入するのは避けられず、そもそもの AD 病理については判定が困難な可能性が極めて高いと考えるに至った。

参考文献 1 Hauer K、Schwenk M.;Physical training improves motor performance in people with dementia:a randomized controlled trial.J Am Geriatr Soc (2012);60:8-15

参考文献 2. N.A Sobol et al;Effect of aerobic exercise on physical performance in patients with Alzheimer's disease,Alzheimer's & Dementia 12(2016)1207-1215

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 0 件)

[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

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：梅垣 宏行

ローマ字氏名：UMEGAKI hiroyuki

所属研究機関名：名古屋大学

部局名：医学系研究科

職名：准教授

研究者番号(8桁): 40345898

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：葛谷 雅文

ローマ字氏名：KUZUYA masafumi

研究協力者氏名：小宮 仁

ローマ字氏名：KOMIYA hitoshi

研究協力者氏名：渡邊 一久

ローマ字氏名：WATANABE kazuhisa

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。