

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08911

研究課題名(和文) 脳血管障害を伴うアルツハイマー型認知症の臨床経過と動物モデルの構築

研究課題名(英文) The development of the clinical course and the animal model of Alzheimer's disease dementia with cerebrovascular disease

研究代表者

竹屋 泰 (Takeya, Yasushi)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：70590339

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)：軽度認知障害を含めたアルツハイマー病患者を対象に、認知機能評価、頭部MRIによる海馬傍回の萎縮と脳血管障害の評価、認知機能に関連した表現型を調査し、1年毎に追跡した。1年後の追跡を完了し得た55例では、AD with CVDではADに比しMMSE18点～22点の初期認知症でADLの低下が認められたが、17点未満の中等症認知症以降でこの差が消失した。また、AD with CVDモデルマウスでは、モデルの表現系のうち認知機能やsocial behaviorに大きなばらつきがあり再現性を取ることができず、ADLの評価モデルとしては不適格であった。

研究成果の概要(英文)：For Alzheimer's disease patients including mild cognitive impairment, I investigated a cognitive usability test, the atrophy of the parahippocampal gyrus by the MRI and an evaluation of the cerebrovascular disease, the phenotype about the cognitive function and chased it every one year. There were 55 cases that were able to complete a follow-up survey after one year later. There was a drop of the ADL admitted for initial dementia of MMSE18 point - 22 points by the AD with CVD in comparison with AD, but this difference disappeared after 17 points of within medium grades symptom dementia. In addition, it was inadequate for an evaluation model of the ADL because of large variability in cognitive function and social behavior in the model with the AD with CVD model mouse.

研究分野：認知症

キーワード：アルツハイマー病 認知症 FAST 脳血管障害を伴うアルツハイマー病

1. 研究開始当初の背景

進行性難治性疾患の経過を把握することは、適切なタイミングでの医療・福祉資源の投資、将来必要となる患者および患者家族の経済的・社会的配慮と精神的受容のプロセスに大きな利益をもたらす。また、厚生労働省が示す、認知症施策推進5か年計画(オレンジプラン)では「標準的な認知症ケアパスの作成・普及」を主要目標の1つとして掲げており、ケアパス作成のためには疾患の自然経過を把握することが重要である。また、膨張し続ける認知症の医療・福祉費用の観点からは、高額な抗認知症薬などは適切なタイミングで開始するのみならず、漫然と投与することなく中止を考慮することや、適切な介護認定に基づいて、過剰でも過少でもない介護の度合い・仕方を実践することが大切である。このためには、認知症の重症度を適切に判定することが必要であり、介護保険の「痴呆性老人の日常生活自立度判定基準」は、介護面における認知症の重症度分類の1つの目安となっているが、実際の現場では判定に迷う場面が多い。

FASTは1984年Reisbergらによって発表され(Reisberg B et al. Ann NY Acad Sci. 1984)、現在ADの臨床経過を示すスケールとして用いられている(図1)。同時に、臨床経過をADL低下の進行段階に基づいて1~7段階に分類していることより、ADの重症度分類として日本人に対しても有用性が高く(認知症疾患ガイドライン2010)、実際、我が国の介護保険における「痴呆性老人の日常生活自立度判定基準」の重症度分類ともほぼ矛盾がない。ADの臨床経過を認知機能とADLを用いて分かりやすく示すFASTは、臨床現場において患者および患者家族に対する予後や経過の説明に汎用されるが、その対象は「uncomplicated AD」に限定され、併発症のない純粋なADであることが明示されている。一方、近年の超高齢化と画像技術の進歩により、高齢のAD患

者にはCVDを合併するAD with CVDが多いことが報告されており(Jellinger K.A. et al. J Neurol Sci. 2007)、本邦のAD患者の大部分が高齢者であることから、FASTを用いて臨床経過を説明できないAD with CVD患者が数多く存在している。認知症は原因を異にする多くの疾患の集合体であり、必ずしもFASTで示される典型的なADの経過をたどるものばかりではない。このことが介護保険の重症度判定をしばしば困難にしている原因の1つと考えられる。

2. 研究の目的

FASTはすぐれたツールであるが、Reisbergらが明記したとおり併発症のないADを対象とした評価ツールであり、AD with CVDに対してはCVDの影響を加味した異なるスケールが必要である。本研究の1つ目の目的は認知機能検査パス入院患者を前向きに追跡することにより、AD患者においてCVDが臨床経過に与える影響を調査し、FAST(AD with CVD版)を作成することである。

またADの動物モデルとしてAD自然発症マウスであるAPPトランスジェニックマウスが作製され、現在すでに確立されているが、AD with CVDの動物モデルは依然確立したものがない。将来的にはAD with CVD患者に対する新たな介入方法を模索する上で、適切な動物モデルの作製が求められる。本研究の2つ目の目的はAD with CVDの動物モデルを構築し、これらを用いてヒトに対する新たな介入方法を提示していくことである。

3. 研究の方法

MCIを含めたAD患者を対象に、認知機能検査パス入院にて神経心理学検査による詳細な認知機能評価、頭部MRIによる海馬傍回の萎縮と脳血管障害の評価、さらに動脈硬化の危険因子、内分泌・代謝異常、栄養障害、日常活動度、サルコペニアなど、認知機能に関連した表現型をすべて調査する。3ヶ月毎に

郵送にて介護者への質問表による調査、および6ヶ月毎に外来にて問診とMMSEを行い前向きに追跡する。また、AD with CVDの動物モデルの候補として、AD自然発症マウスであるAPPマウスに肥満マウスであるob/obマウスを掛け合わせた糖尿病合併ADマウス(APP⁺-ob/obマウス)に、L-NAMEまたはアンジオテンシンIIを投与したAD with CVDモデルマウスを作製し、水迷路試験やY-maze試験を用いた認知機能とsocial behaviorやactivity scoreなどのADLの表現系を調査し、頭部MRIによる形態評価を加え、糖尿病合併ADマウスとの比較調査を行う。

4. 研究成果

平成27年度の当科もの忘れ外来の新患者は、平成26年度以前(平均MMSE 23.8点)に比し、重症度が悪化していた(平均MMSE 20.6点)。また、平成26年度以前の新患者の大部分がアルツハイマー病であり、生理的もの忘れも2割程度認められたが、平成27年度はレビー小体型認知症や脊髄小脳変性症、進行性核上麻痺などが増加し、病型が非常に多様であった。安定した紹介新患者を確保するために、近隣の医師などを対象に定期的な病診連携の会などを行ない、また、病診連携枠のための新患枠を増設し予約待機期間を3か月程度から2週間程度に大幅に短縮した結果、当科もの忘れ外来の紹介患者数は飛躍的に増加したが、待機が難しかった重症の患者が増え患者層も変化していった。以前は当科が内科を標榜していることから、他科と比べ受診の抵抗感が少なく、「もの忘れがちょっと気になる」といった軽度の認知機能低下患者が多く紹介されていたが、平成27年度は患者数の大幅な増加とともに、アルツハイマー病の比率が減少し、紹介患者の初診平均MMSEが3点以上悪化していた。これらの患者においては、周辺症状が出現していることや、スタディーパートナーの介護負担度が高いことなどから、同意取得率が低下し、エント

リー数は当初の予想より下回った。

1年後フォローを追跡し得た症例は55例であった。またH29年度に新規に登録した症例は27例であった。1年後フォローを追跡し得た症例は55例であり、AD with CVDではADに比しMMSE18点~22点の初期認知症ではADLの低下が認められたが、17点未満の中等症認知症以降でこの差は消失した。

MMSEとADL (登録時)

性別		AD	AD with CVD	P value
男性	N	12	14	
	年齢(歳)	76.4 ± 1.4	77.3 ± 1.6	0.8625
	MMSE	20.4 ± 4.0	19.9 ± 2.4	0.9450
	IADL	4.2 ± 0.6	3.7 ± 1.0	0.0138
女性	N	21	8	
	年齢(歳)	76.8 ± 1.2	78.1 ± 2.1	0.5900
	MMSE	20.7 ± 4.0	20.1 ± 1.2	0.7680
	IADL	5.7 ± 0.4	5.3 ± 0.6	0.1952

MMSEとADL (1年後)

性別		AD	AD with CVD	P value
男性	N	12	14	
	年齢(歳)	77.4 ± 1.4	78.3 ± 1.6	0.7328
	MMSE	18.4 ± 3.8	18.0 ± 2.1	0.8922
	IADL	3.6 ± 0.6	3.4 ± 1.0	0.7448
女性	N	21	8	
	年齢(歳)	77.8 ± 1.3	79.1 ± 2.1	0.6021
	MMSE	18.5 ± 4.1	18.0 ± 1.3	0.8251
	IADL	5.4 ± 0.4	5.2 ± 0.6	0.6218

脳血管障害を伴うアルツハイマー病(AD with CVD)の動物モデルの作製については、ADマウス(APP⁺-ob/obマウス)に、L-NAMEを投与したAD with CVDモデルマウスを作製モデルの表現系のうち認知機能やsocial behaviorに大きなばらつきがあり再現性を取ることができず、ADLの評価モデルとしては不適合であった。

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 4 件)

吉岡 義治
血清アルブミン/グロブリン比はアルツハイマー型認知症の認知機能と関連する
第 88 回日本内分泌学会学術集会、総会
2015 年 4 月 24 日 東京

安延 由紀子
高齢者における認知機能障害と身体機能相との関連

第 26 回日本老年医学会近畿地方会
2015 年 11 月 14 日 京都

安延 由紀子
転倒とフレイル、サルコペニア関連因子の経時変化との関連

第 58 回日本老年医学会学術集会 2016 年 6 月 9 日 金沢

杉本 研
サルコペニア診断法としての下腿筋エコーの有用性

第 27 回日本老年医学会近畿地方会
2016 年 10 月 22 日 大阪

〔図書〕(計 0 件)

〔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

竹屋 泰 (TAKEYA, Yasushi)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：70590339

(3) 研究分担者

楽木 宏実 (RAKUGI, Hiromi)
大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：20325369

(3) 研究分担者

杉本 研 (SUGIMOTO, Ken)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号：20437403

(4) 研究協力者

里 直之 (SATO, Naoyuki)
国立長寿医療研究センター・認知症先進医療開発センター・分子基盤研究部・部長
研究者番号：70372612