

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10302

研究課題名(和文) レム睡眠行動障害からレビー小体病の進展機構解明における包括的バイオマーカーの検討

研究課題名(英文) Exploration of comprehensive biomarkers for elucidating the mechanism of progression of REM sleep behavior disorder to Lewy body disease

研究代表者

足立 浩祥 (ADACHI, Hiroyoshi)

大阪大学・キャンパスライフ健康支援センター・准教授

研究者番号：00303785

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)：神経変性疾患の一つである  $\alpha$ -シヌクレイノパチーの前駆状態と考えられている、レム睡眠行動異常症(RBD)について、その病態解明と  $\alpha$ -シヌクレイノパチーへの進展過程の検討を行った。本研究の経過観察期間においては先行研究に比してRBDから  $\alpha$ -シヌクレイノパチーへの進展頻度は低かったが、RBDの状態の時期から高次脳機能評価および神経症状評価において、何らかの異常所見が存在することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

レム睡眠行動異常症(RBD)は神経変性疾患の一部において、その前駆状態と考えられており本研究領域で注目を集めている。このRBDから  $\alpha$ -シヌクレイノパチーへの進展過程にアプローチし、その病態および神経基盤を明らかにすることは、神経変性疾患の早期発見・発症予測する客観的なearly markerの同定、新しい臨床診断方法や発症前の予防介入、治療評価への臨床応用につながるものと考えられ、その意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：Regarding REM sleep behavior disorder (RBD), which is considered to be a precursor state of  $\alpha$ -synucleinopathy, we evaluated the progress process of RBD to  $\alpha$ -synucleinopathy in the present study. In the follow-up period of the present study, the frequency of progression from RBD to  $\alpha$ -synucleinopathy was lower than in the previous report. However, from the time of the RBD state, it was found that some abnormal findings existed in the higher brain function evaluation and the neurological symptom evaluation.

研究分野：精神医学

キーワード：認知症 睡眠

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

特発性 RBD は通常 50 ~ 60 歳代に発症し、認知障害はないか、あっても軽微であり、RBD 以外には身体的にも精神的にも「健康」である高齢者にみられる場合が多い。近年、RBD 症例の特徴をまとめた報告では、約半数強の症例で、神経変性疾患の合併が認められている。これらの症例の中には、RBD の症状が神経変性疾患の症状に先行して出現していたことが報告されている。また、合併している神経変性疾患ではその多くが - シヌクレイノパチーであり、両者の合併に関連する報告が相次いで行われている (Boeve BF, et al. Sleep Med, 14; 754-762: 2013) (Fereshtehnejad SM, et al. JAMA Neurol, 72; 863-873: 2015)。

- シヌクレイノパチーの病理の進行過程として、延髄から吻側に進んでいくとの説があるが、この仮説により病変部位から出現する症状を考えると (Braak らの仮説: Braak H, et al. Neurobiol Aging, 24; 197-211: 2003) 嗅覚障害 RBD パーキンソニズム 認知障害と進行することになり、- シヌクレイノパチーの進行する比較的早期に RBD が生じる状態を経過することが想定される。

このように、RBD 自体は - シヌクレイノパチーの前駆疾患である可能性が高く、- シヌクレイノパチー自体と併存する頻度の高い疾患であることは明らかとなってきている。一方で、特発性 RBD が、どのような神経変性過程を経て、DLB や PD といった、種々の - シヌクレイノパチーに含まれる疾患に進展していくのか、また疾患ごとの変性過程の相違点については全く未解明の状態であった。

RBD 症例では、実際に DLB など - シヌクレイノパチーを経過中に発症してくる症例がしばしば認められる。現時点で、認知症への進展予防という観点から、その予測因子の包括的研究は十分なされておらず、介入対象となるべき患者群もはっきりしていない。このような観点からは、RBD の段階から、DLB をはじめとする神経変性疾患へ進展する変性過程を明確にし、病態の解明と早期介入の必要な群を明らかにすることは、非常に重要な課題と考えられた。このように、RBD に対する病態研究は、これまでの睡眠関連疾患の単なる一疾患として研究対象とされるのではなく、DLB などの神経変性疾患が発症するにいたる過程を解明する重要な病態として位置づけられるようになった。

### 2. 研究の目的

上記の背景をもとに、本研究では DLB、PD を主とする - シヌクレイノパチーの病態解明とその神経変性過程の解明につなげるため、- シヌクレイノパチーの前駆疾患である RBD 症状を示す患者をモデルとし、RBD 患者がどのような神経変性過程を経て種々の神経変性疾患に進展していくのかを明確にすることを目標とした。

上記目標を達成するため、以下のステップで研究を進めることとした。

- (1) 神経変性疾患を発症する前の特発性 RBD 患者を対象とし、
  - ・ 終夜睡眠ポリグラフ検査を含む神経生理学的解析と RBD 重症度評価
  - ・ 高次脳機能評価
  - ・ 神経症状評価
  - ・ 脳 MRI 画像を用いた脳内機能的結合解析 など

上記を包括的に行い、特発性 RBD の状態におけるベースラインの状態および RBD 重症度による相違点が存在するかどうか、正常対照群と比較し検討を行う。

- (2) 上記特発性 RBD 患者について背景因子を初期調査後に、経時的な追跡調査を行い、特発性 RBD のままとどまる群、- シヌクレイノパチーに含まれる各疾患 (DLB、PD など) に進展する群との相違点の評価を行い、それぞれの疾患の生物学的基盤を明らかにする。

### 3. 研究の方法

- (1) 対象と手順の概要:

睡眠医療センターを受診した患者のうち、問診・身体診察上で特発性 RBD が疑われ、本研究の内容に関して書面にて同意を得られた者を対象とした (すでに特発性 RBD のために、睡眠医療センター受診中の患者を含む)。

対象者に対して RBD の確定診断を行うために、終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG) を主とした包括的な評価を行った。これらには、RBD 症状についての自記式問診票、認知機能検査、標準化された質問紙による同居者からの評価、パーキンソニズム症状評価 (UPDRS)、脳 MRI 画像検査、採血、PSG を施行した。

- (2) 主要評価項目:

- ① 高次脳機能評価及び同居者等による評価

初期診断時点において、認知機能の障害が存在しているかどうか、及び認知症の状態にあるかどうかを評価するために、CDR (Clinical Dementia Rating)、MMSE (Mini-Mental State Examination)、WMS-R ウェクスラー記憶検査、ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale)、VPTA 標準高次視知覚検査を施行した。

認知症及び認知機能の低下をより正確に把握するため、患者の精神症状・生活機能評価を同居者等からの情報として NPI (Neuropsychiatric Inventory)、IADL (Instrumental Activities of Daily Living Scale)、PSMS (Physical Self-Maintenance Scale) を用いて評価を行った。

RBD の終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG) による確定診断と神経生理学的解析

2005年に改訂された American Academy of Sleep Medicine の睡眠障害国際分類第2版以降、これまで問診のみで確定診断が可能であった RBD について、PSG 検査による確定診断が必須項目となっている。本研究にエントリーされる対象者は全例に対して、ビデオ同時記録による PSG 検査を施行し、脳波分析、自律神経変動（脈拍変動、容積脈波）等の神経生理学的評価を行った。

#### 脳 MRI 画像を用いた脳内ネットワーク解析

本研究では特発性 RBD から進展する DLB 等の機能的・構造的ネットワーク統合性の変化から、発症前からの神経変性過程の生物学的基盤を解明することを目的とした。脳内ネットワーク解析を行うための脳 MR は 3T-MRI 装置を用い、3D-T1 強調画像、拡散テンソル画像、安静時機能的 MR 画像を撮像した。得られた画像は画像解析 PC に移行し、研究分担者の協力のもと SPM および FSL を用いて統計学的解析を行った。

#### 4. 研究成果

研究方法の手順の通り、睡眠医療センターを受診した RBD 症状が疑われる対象者に PSG 検査を含む臨床評価を行ったところ、脳血管障害の存在、薬剤の服用、嗜好品の影響といった、2 次性の RBD 症状を呈する患者が多数診断され、いわゆる特発性と考えられる RBD 患者が一般的なこれまでの疫学調査で報告されている頻度と比して、少ない可能性が本研究からは示唆された。また、特発性 RBD と考えられる患者においても、多数の高次脳機能評価や神経症状評価等を行うことにより、健常高齢者では認められない何らかの異常所見が認められることも多く、この点については先行研究と合致する結果が得られた。

本研究期間では、初年度にリクルートされた患者では最3年弱、最終年度にリクルートされた患者では1年弱の経過観察期間であったが、明確に - シヌクレイノパチーと診断されるまでに進展する患者はごくわずかであり、先行研究で報告されている経過観察期間による頻度に比して低い結果であった。この点については、研究フィールドが地域住民やプライマリケア領域での対象者ではなく、高度医療機関へ紹介される患者群であることが、疾患の病期の時期に影響を与えている可能性が考えられた。この点は、単施設研究における限界であり、プライマリケア領域における結果の補完が必要な点である。

主要評価項目の結果からは、全般的な認知機能検査である MMSE 等では正常範囲である対象者において、嗅覚機能の低下や錯視検査での異常所見がみられ、特発性 RBD 患者の時点においてすでに生物学的な病巣部位に - シヌクレインの蓄積が存在している可能性が示唆された。ただし、経過観察期間中において経年的な評価を行った場合、前年度よりも評価結果が改善している例も認められることから、症候学的評価における変動の影響を考慮に入れる重要性が明らかとなった。また、生理学的評価である PSG 検査所見においても、同じ特発性 RBD 患者であっても、筋緊張の消失を伴わないレム睡眠 (RWA) の出現頻度・程度はかなりばらつきが大きく、そのカットオフ値の設定が評価に大きく影響を与えることが示された。この点については、先行研究では複数のカットオフ値設定が提案されているが、今後の本研究領域における課題となるものと考えられる。また、脳画像評価における検討については、研究分担者により解析がなされ、preliminary data ではあるが、特発性 RBD の状態において、構造的・機能的な変化が生じていることが示唆される結果が得られ、国際学会で報告を行った。

DLB を含む - シヌクレイノパチーに関しては、臨床症状の視点から病態解明のため多数の横断的・縦断的な研究が現在も行われている。また、脳形態・機能画像についてもアルツハイマー病およびレビ - 小体型認知症患者において、異なる変化が出現することが報告されている (Br J Psychiatry 203;209-214, 2013)。しかし、現時点でもそのバイオマーカーの確立には至っておらず、また、早期に疾患の発症を予測する背景因子やその神経変性過程の進展もあきらかではない。本研究では、- シヌクレイノパチーにおける神経変性過程のごく初期の病態の段階ととらえることができる RBD 患者を対象とし、疾患毎に異なると想定される進展過程を、これまで取り組まれていない神経生理学的解析・脳内ネットワーク解析を包括的に解析・評価を前方視的に行うことにより、その生物学的基盤を明らかにしようとする取り組みであった。本研究期間中においては、特発性 RBD から - シヌクレイノパチーに進展した症例は少なく、上記目標を達成するためにはより長期的な経過観察期間を要するものと考えられる。さらに、今回主要評価項目とした検討した臨床症候、高次脳機能検査、神経生理学的検査、脳画像検査については、今後その指標としての有用性の検討が必要と考えられ、評価バッテリーの見直しや感度・特異度の観点から組み入れるべき評価項目の改訂も必要となる可能性が考えられる。また、臨床現場および社会的な要請という視点からは、より簡便に施行できる評価項目の新規開発も求められており、被験者に負担とならずに済むような仕組み作りも今後の課題と考えている。

しかしながら、RBD からの変性過程を包括的に明らかにした研究はこれまで報告がなく、今回の取り組みを経年的に継続し、その結果、- シヌクレイノパチー発症前から神経変性過程を検討することにより、RBD のみならず、DLB や PD といった各疾患の神経基盤の相違や病態を明らかにすることにつながるものと考えられる。またその結果、本研究領域で活発に取り組まれている神経変性疾患の早期発見・発症予測する客観的な early marker を同定し、新しい臨床診断方法や発症前の予防介入、治療評価への臨床応用に、本研究のような取り組みが貢献できるものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 足立浩祥	4. 巻 8
2. 論文標題 睡眠薬 - 向精神薬と高齢者	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 認知症の最新医療	6. 最初と最後の頁 81-86
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 足立浩祥	4. 巻 28
2. 論文標題 アルツハイマー病における睡眠障害とその対応	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 老年精神医学雑誌	6. 最初と最後の頁 363-371
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 足立浩祥
2. 発表標題 認知症診療において睡眠医学が貢献できること
3. 学会等名 第114回日本精神神経学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鐘本英輝、数井裕光、足立浩祥、下瀬川恵久、和田民樹、徳増（野村）慶子、吉山顕次、池田学
2. 発表標題 レビー小体型認知症患者における睡眠障害と視床枕の糖代謝低下との関係.
3. 学会等名 第32回日本老年精神医学会・第30回日本老年学会総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 足立浩祥	4. 発行年 2018年
2. 出版社 日本医師会	5. 総ページ数 424
3. 書名 日本医師会雑誌	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	数井 裕光  (KAZUI Hiroaki)  (30346217)	大阪大学・キャンパスライフ健康支援センター・特任教授    (14401)	
研究分担者	渡邊 嘉之  (WATANABE Yoshiyuki)  (20362733)	大阪大学・医学系研究科・特任教授(常勤)    (14401)	
研究分担者	工藤 喬  (KUDO Takashi)  (10273632)	大阪大学・キャンパスライフ健康支援センター・教授    (14401)	