

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：84305

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K19871

研究課題名(和文) アミロイド 排泄機構を活用した認知症予防に関する研究：ストップ認知症プロジェクト

研究課題名(英文) STOP Dementia Project

研究代表者

大谷 良(大谷良)(ryo, ohtani)

独立行政法人国立病院機構(京都医療センター臨床研究センター)・糖尿病研究部・研究員

研究者番号：80574657

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)：アポリポタンA1を含むHDLの粒子サイズとの関連は不明であった。目的は、軽度認知障害とアルツハイマー病におけるHDLの粒子サイズを明らかとすることである。ストップ認知症プロジェクトのデータベースから、アルツハイマー病20名、軽度認知障害(MCI)17名、年齢がマッチされた17名が抽出された。3群間に体重、BMI、血圧、血清脂質、HbA1cに有意な差はなかった。HDLコレステロール値に有意差はなかったが、HDL粒子サイズが小さい割合は、対照群に比べ、MCI群で有意に多かった。AD群と対照群の間に差は認められなかった。この結果はHDLのサブクラスがMCI発症と関連していることを示している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルツハイマー病の早期発見や抗認知症薬に関する研究は進んでいるが、アミロイドの産生機構に関する基礎的研究も進んでいる。本研究から、軽度認知症の発症にHDLのサブクラスが関与していることが明らかとなった。また、本研究の成果として「ストップ認知症プロジェクト」のデータベースを完成することができた。このデータベースを利用することで、GWASやEWAS、さらにはリポドミクスを駆使することで、アミロイドの排泄機構の解明されることが期待される。

研究成果の概要(英文)：High-density lipoprotein (HDL) containing apolipoprotein A-I is associated with the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD). The aim of this study was to investigate the HDL lipoprotein subclasses in mild cognitive impairment (MCI) and AD. This cross-sectional study included 20 AD patients, 17 MCI patients, and 17 age-matched controls without cognitive impairment, selected from the database of the Study of Outcome and aPolipoproteins in Dementia (STOP-Dementia) registry. Small-sized HDL particle levels in the MCI group were significantly higher than in the control group, although there was no difference in serum HDL-cholesterol levels between MCI and control groups. NLR in the MCI group was higher than in the control group, but this difference was non-significant. There was no difference in HDL subclasses or NLR between the AD and control groups. These findings suggest that HDL subclasses might be associated with the development of MCI.

研究分野：神経内科学

キーワード：Alzheimer's disease HDL subfraction high-density lipoprotein inflammation cognitive impairment

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。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本は高齢化社会を迎え、厚生労働省によると、認知症は2012年には462万人、2025年には700万人を超えると予測されている。認知症は、患者のみならず、家族が抱える問題も多く、認知症への対策は医学的・社会的に緊急の課題である。認知症患者に対する薬剤はあるが、軽度認知障害に対する認知症を予防する保険適用薬はない。申請者は、臨床医として軽度認知障害(MCI)に対する予防法の開発の必要性を常々感じていた。一般的に、認知症は認知機能検査を中心に診断されている。加えて、申請者は当院に設置されている脳血流(SPECT)検査をはじめとした画像診断も診断に用いている。しかし、画像診断や認知機能を用いて、MCIに対する予防法の開発を行うには限界があり、バイオマーカーを用いた検査が必要であった。当院の臨床研究センターには、脂質異常症の専門外来が設置され、血清脂質の量だけでなく、質や機能も検査を行っている。そこで、新たなアミロイド 排泄機構を活用した認知症予防のためのメカニズム解明ができるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

(1) アルツハイマー病の現状と原因：アミロイド の産生と排泄

超高齢社会の現在、認知症患者は急増しており、患者のみならず、家族が抱える問題も多く、医学的・社会的に大きな課題といえる。認知症の約半数が、アルツハイマー病であり、早期発見・早期治療とともに、新たな予防策を模索する必要がある。アルツハイマー病の原因物質である「アミロイド 」は、アルツハイマー病の発症の20年ほど前から脳に蓄積し始める。すなわち、70歳でアルツハイマー病を発症した人は50歳頃からアミロイド が脳に蓄積し始めていると考えられ、中年期以降の認知症予防の介入プログラムを作る必要がある。しかし、アミロイド の排泄機構に関する研究は限られている。

(2) 新たなアミロイド の排泄機構の機序解明：アポリポ蛋白 A1 の役割

アミロイド の排泄には、アポリポ蛋白 A1、補体 C3、トランスサイレチンが関係している。このアポリポ蛋白 A1 は、肝臓や小腸で産生され、高密度リポ蛋白(HDL)の主要な構成因子として分泌され、コレステロールを肝臓に運搬し、動脈硬化を予防することから、善玉コレステロールとも呼ばれる。最近、健常高齢者においてアポリポ蛋白 A1 のメチル化と認知機能が逆相関することが報告されたが、認知症や MCI において画像的变化や認知機能とアポリポ蛋白 A1 の関係の報告は世界的にみてもない。そこで、アルツハイマー病や MCI におけるアミロイド の排泄機構に重要な役割を演じているアポリポ蛋白 A1 や HDL サブクラスの役割を明らかにすることが目的である。

3. 研究の方法

(1) ストップ認知症プロジェクト (Study of Outcome and aPolipoproteins in Dementia; STOP-Dementia) のデータベースの作成

国立病院機構京都医療センター脳神経内科を受診した患者に文書で同意をとり、患者属性、喫煙や飲酒などの生活習慣、脳血管疾患の危険因子、画像診断、投薬内容などのデータベースの作成を行った。また、アポリポ蛋白(A- 、A- 、B、C- 、C- 、E)、酸化 LDL、RLP を測定した。アポリポ蛋白 E4 遺伝子型の測定は、ABI PRISM 377 analyzer を用いた。

(2) MCI 発症における HDL サブクラスの役割

ストップ認知症プロジェクトに登録されたデータベースの中から、アルツハイマー病 20 名、

軽度認知障害 17 名、認知機能正常者（対照群）17 名が抽出された。HDL サブクラスを Lipoprint System を用いて電気泳動により分離して測定した。また炎症のマーカーである好中球 / リンパ球比も測定した。HDL のサブクラスは、電気泳動法であるリポプリントシステムを用いて解析した

4 . 研究成果

(1) ストップ認知症プロジェクト（STOP-Dementia）のデータベースの作成

アルツハイマー病 37 名、軽度認知障害 25 名、認知機能正常者（対照群）75 名がデータベースに登録された。

(2) MCI 発症における HDL サブクラスの役割

3 群間に体重、BMI、血圧、血清脂質、HbA1c に有意な差はなかった。認知機能正常群に比べ、MCI 群で有意に高かった (3.0 ± 0.9 103/ μ l vs. 3.9 ± 1.0 103/ μ , $P < 0.05$)。また、好中球数と長谷川式簡易知能評価スケールの間にも負の相関関係が認められた ($r = -0.55$, $P < 0.01$)。サイズの小さい HDL 粒子の血中濃度は MCI 群で認知機能正常群（対照群）より有意に高かったが、HDL の血中濃度は両群で差はなかった。炎症を表す好中球 / リンパ球比は軽度認知症群で高い傾向にあったが、有意差はなかった。アルツハイマー型認知症群と正常コントロールでは、HDL サブクラスにも好中球 / リンパ球比にも差は認められなかった。以上の結果より、HDL サブクラスが軽度認知症の進展に関与する可能性がある。神経細胞を取り巻くタンパクや粒子の大きさがその排泄に関連して蓄積に寄与し、認知症の進展に寄与する可能性も考えられる。アルツハイマー病の早期発見や抗認知症薬に関する研究は進んでいるが、アミロイド の産生機構に関する基礎的研究も進んでいる。本研究から、軽度認知症の発症に HDL のサブクラスが関与していることが明らかとなった。また、本研究の成果として「ストップ認知症プロジェクト」のデータベースを完成することができた。このデータベースを利用することで、GWAS や EWAS、さらにはリピドミクスを駆使することで、アミロイド の排泄機構の解明されることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Ohtani R, Nirengi S, Nakamura M, Murase N, Sainouchi M, Kuwata Y, Takata M, Masuda Y, Kotani K, Sakane N.	4. 巻 66
2. 論文標題 High-Density Lipoprotein Subclasses and Mild Cognitive Impairment: Study of Outcome and aPolipoproteins in Dementia (STOP-Dementia)1.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Alzheimers Dis.	6. 最初と最後の頁 289-296.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.3233/JAD-180135.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yasuda K, Ayaki T, Kawabata Y, Murase N, Ohtani R, Nakamura M.	4. 巻 59
2. 論文標題 [An autopsy case after endovascular thrombectomy for cardioembolic stroke due to nonbacterial thrombotic endocarditis].	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Rinsho Shinkeigaku	6. 最初と最後の頁 195-199
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.5692/clinicalneuroI.cn-001252.	査読の有無 有
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 Yasuda K, Murase N, Yoshinaga K, Ohtani R, Goto YI, Takahashi R, Nakamura M.	4. 巻 61
2. 論文標題 Leukoencephalopathy with a case of heterozygous POLG mutation mimicking mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Clin Neurosci.	6. 最初と最後の頁 302-304
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1016/j.jocn.2018.10.054.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yasuda K, Fukuda S, Nakamura M, Ohtani R, Kuwata Y, Takata M, Sainouchi M, Gotou M, Masuda Y, Kawarazaki S, Kawabata Y, Murase N, Aoki T, Yonemoto N, Akao M, Tsukahara T.	4. 巻 8
2. 論文標題 Predictors of Cardioembolic Stroke in Japanese Patients with Atrial Fibrillation in the Fushimi AF Registry.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cerebrovasc Dis Extra.	6. 最初と最後の頁 50-59
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1159/000488206.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yasuda K, Murase N, Ohtani R, Oka N, Nakamura M.	4. 巻 58
2. 論文標題 A case of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, showing radicular pain due to tuberous hypertrophy of the spinal roots and plexuses after 20 years interval without relapsing sensorimotor symptoms].	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Rinsho Shinkeigaku	6. 最初と最後の頁 21-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001073.	査読の有無 有
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 Ohtani Ryo, Sakane Naoki	4. 巻 29
2. 論文標題 Response to Letter to the Editor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 104533 ~ 104533
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104533	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 Ohtani Ryo, Nakamura Michikazu, Nirengi Shinsuke, Kawakami Osamu, Togawa Jumpei, Doi Kento, Sainouchi Makoto, Kuwata Yasuhiro, Takata Masaki, Masuda Yuichi, Matsunari Ryota, Takeda Kiyooki, Tsukahara Tetsuya, Sakane Naoki	4. 巻 28
2. 論文標題 Pretreatment Blood Pressure is a Simple Predictor of Hemorrhagic Infarction after Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator (rt-PA) Therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 1979 ~ 1986
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.035	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7件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 大谷 良、中村道三、二連木晋輔、川上理、村瀬永子、斎ノ内信、桑田康弘、高田真基、増田裕一、土井健人、塚原徹也、坂根直樹
2. 発表標題 rt-PA療法後の出血性脳梗塞の予測因子：治療前の血圧管理の重要性
3. 学会等名 第43回 日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 増田 裕一, 大谷 良, 福田 俊一, 栗田 康弘, 高田 真基, 斉ノ内 信, 土井 健人, 河原崎 知, 川上 理, 村瀬 永子, 塚原 徹也, 赤尾 昌治, 中村 道三
2. 発表標題 脳卒中既往のある心房細動患者における予後と脳卒中/全身塞栓症の発症危険因子：伏見AFレジストリ
3. 学会等名 第43回 日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大谷 良
2. 発表標題 大動脈粥状硬化病変からの塞栓症 認知症の謎を探る
3. 学会等名 12th Trans Catheter Imaging Forum
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ryo Ohtani, Shinsuke Nirengi, Michikazu Nakamura, Jumpei Togawa, Yasuhiro Kuwata, Masaki Tatata, Ryota Matsunari, Yuuichi Masuda, Kiyoaki Takeda, Kazuhiko Kotani, Naoki Sakane
2. 発表標題 Comparison of apolipoprotein A1 and carotid artery ultrasonography findings among stroke subtypes and controls
3. 学会等名 11th World Stroke Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大谷 良
2. 発表標題 高齢者とてんかん
3. 学会等名 京都伏見薬剤師会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ohtani R, Tsuzaki K, Nirengi S, Kotani K, Murase N, Sainouchi M, Kuwata Y, Takata M, Masuda Y, Nakamura M, Sakane N.
2. 発表標題 Difference for high-density lipoprotein subfractions by non-denaturing polyacrylamide gel electrophoresis in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment
3. 学会等名 32nd International Conference of Alzheimer's Disease International (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ohtani R, Nirengi S, Nakamura M, Tsuzaki K, Murase N, Sainouchi M, Kuwata Y, Takata M, Masuda Y, Kotani K, Sakane N.
2. 発表標題 HDL subclass and inflammation marker in AD and MCI: STOP-Dementia
3. 学会等名 Neuroscience 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 大谷良 富本秀和	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日経メディカル開発	5. 総ページ数 401-413
3. 書名 今日の診療のために ガイドライン外来診療 2019 49. 認知症	

1. 著者名 大谷良	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 37-43
3. 書名 認知症イメージングテキスト 第1章 認知症総論 6. 治療総論	

1. 著者名 大谷良	4. 発行年 2018年
2. 出版社 ばーそん書房	5. 総ページ数 471-471
3. 書名 やさしい高次脳機能障害用語事典 認知症：血管性認知症、ピンスワンガー病	

1. 著者名 大谷良	4. 発行年 2018年
2. 出版社 ばーそん書房	5. 総ページ数 595-597
3. 書名 やさしい高次脳機能障害用語事典 遺伝性脳血管障害：CADASIL, CARASIL, HDRS	

1. 著者名 大谷 良, 富本秀和	4. 発行年 2018年
2. 出版社 日経メディカル開発	5. 総ページ数 13
3. 書名 ガイドライン 外来診療2018年 外来のガイドライン診療 - 診断、管理・治療 - 46 認知症	

〔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
---------------------------	-----------------------	----