

令和 4 年 4 月 28 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07479

研究課題名（和文）糖尿病性認知症の治療法探索研究

研究課題名（英文）Exploratory research on treatments for Diabetes-related dementia

研究代表者

金高 秀和（KANETAKA, HIDEKAZU）

東京医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90385021

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：脳代謝PET検査で広く知られているcingulate island sign (CIS)をSPECTに応用したCIScoreを用いることで、アルツハイマー病(AD)とレビー小体型認知症(DLB)を鑑別することが可能となった。DLBでは、ADよりも有意にCIScoreが高かった。上記のDLB患者群の中でも、CISが明確な例と、不明瞭な例が存在していた。認知の変動と嗅覚鈍麻の症状の有無によって、CISに影響があることが判明した。これは自律神経の予備能を評価している可能性が考えられた。今後も研究を継続していくことで明らかにしたい。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルツハイマー病(AD)とレビー小体型認知症(DLB)の鑑別をより容易に行うことが可能となった。認知症診断の効率化は、患者側の利益だけでなく、医療従事者にも効率的で有益な情報をもたらすことが可能となった。適切な医療と介護の提供に結びつくため、本研究によって得られる成果の社会的意義は極めて大きいといえる。

研究成果の概要（英文）：The CIScore using SPECT in the AD group was significantly higher than that in the DLB groups.

This suggests that the CIScore can discriminate DLB from AD, if the decrease in rCBF in the PCG is similar between them. The diagnostic accuracy of the CIScore may be low as it often shows an increase in elderly DLB patients, in whom the pathologically common form is most prevalent. Further study should include assessment of multiple components such as symptom classification and age.

研究分野：認知症

キーワード：レビー小体型認知症 アルツハイマー病 脳血流SPECT

1. 研究開始当初の背景

大規模疫学研究から、糖尿病は血管性認知症(vascular dementia, VaD)のみならずアルツハイマー病(Alzheimer's disease, AD)の発症リスクを2~3倍高めることが明らかである。

当教室の以前の研究でも、すでに65歳以上の2型糖尿病患者のうち約1/3が認知症またはその前段階であることを報告した(Yamazaki et al. Endocr J 58:109-115, 2011)。しかし、糖尿病患者にみられる認知症の病理・病態学的背景は多様で、脳血管性病変(CVD)、インスリン抵抗性やインスリンシグナル伝達の障害によるアミロイドやタウ病理の促進、糖毒性(AGEや酸化ストレスなど)や高血糖・低血糖からなる代謝性変化に伴う神経障害、などが考慮され、背景にある病理・病態によって臨床像や治療は異なる(羽生・日内会誌 103;1831-1838, 2014; 羽生・Brain and Nerve 66:129-134, 2014)と考えられた。

当教室の先行研究から頭部MRIや脳血流SPECT検査、一部アミロイド・タウPET、脳脊髄液検査などから、2型糖尿病(DM)に伴う認知症の中にADやVaDとは異なる臨床像、脳画像所見、脳脊髄液所見、経過を示しさらに糖代謝異常が深く関わる一群を見いだした。この一群に対して、羽生らは「糖尿病性認知症(Diabetes-related dementia, DrD)」という臨床概念を提唱した(Fukasawa et al. Dement Geriatr Cogn Disord 35:280-290, 2013, Fukasawa et al. J Neurol Sci 349:45-51, 2015, Hanyu et al. J Am Geriatr Soc 63:1721-1723, 2015)。

DrDはDMを伴う認知症の約10%を占めると推定され、今後の患者数が増加することが予想されている。しかしながら、DrDの背景病理は単一では説明できないため、画一的な治療法は未だ確立されていない。

2. 研究の目的

臨床的に診断されたDrDについて、画像検査・バイオマーカー診断により推察される背景病理ごとに治療戦略を構築し、効率的な認知機能低下の進行予防に対する新たな治療戦略の開発を行うことが目的であった。

3. 研究の方法

当院、もの忘れ外来を受診した患者のうち研究参加同意を得られた認知症患者から臨床情報と、神経心理検査、脳脊髄液検査、脳画像(MRIやSPECT)の情報を収集し、臨床診断を行った。その中で、ADおよびDrD以外の認知症をきたす疾患も多く存在していた。レビー小体型認知症(DLB)もその一つであった。

本研究を進める過程において、ADとDLBの鑑別をより簡単に行う必要性が高まってきた。そのため、脳代謝PET検査で広く知られているcingulate island signをSPECTに応用する方法を用いて、ADとDLBの鑑別方法を新たに開発するに至った。

先行研究による群間比較による結果に基づき、健常者群とDLB群で有意差を認めたVOI-1(主に後頭葉)と、健常者群とAD群でのVOI-2(主に後部帯状回)をDLBの疾患特異領域解析VOIとして用いた。各VOI内のカウント比をCIScore(=VOI-2/VOI-1)として、IMP-脳血流SPECTにおけるAD、DLB患者の鑑別能を評価した。

4. 研究成果

SPECT を用いた cingulate island sign によって、AD と DLB を鑑別することが可能となった。その結果は下記論文として報告した。(Kanetaka et al. Differentiating Mild Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Dementia With Lewy Bodies Using Cingulate Island Sign on Perfusion IMP-SPECT. Front Neurol. 2020 Nov 19;11:568438.doi: 10.3389/fneur.2020.568438. eCollection 2020.)

また、上記の DLB 患者群の中でも、CIS が明確な例と、不明瞭な例が存在していた。最終年度では、DLB 患者のみを抽出し、Cingulate Island Sign と関連する臨床症候について検討した。CIScore が 0.2 以下の低値(L)群と 0.21 以上の高値(H)群に分類して、検討を行った結果、認知の変動(L 群 16%、H 群 31%)と嗅覚鈍麻(L 群 11%、H 群 21%)であった。従って CIS に与える影響として、自律神経の予備能を評価している可能性が考えられた。以上の結果は学会で発表を行った。今後も研究を継続していく方針である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 HIDEKAZU KANETAKA	4. 巻 19
2. 論文標題 Differentiating Mild Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Dementia With Lewy Bodies Using Cingulate Island Sign on Perfusion IMP-SPECT	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front Neurol .	6. 最初と最後の頁 11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fneur.2020.568438.	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 Takenoshita N, Shimizu S, Kanetaka H, Sakurai H, Suzuki R, Miwa T, Odawara M, Ishii K, Shimada H, Higuchi M, Sahara T, Hanyu H	4. 巻 71
2. 論文標題 Classification of Clinically Diagnosed Alzheimer's Disease Associated with Diabetes Based on Amyloid and Tau PET Results.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Alzheimers Dis.	6. 最初と最後の頁 261-271
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3233/JAD-190620.	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 Ogawa Y, Kaneko Y, Sato T, Shimizu S, Kanetaka H, Hanyu H	4. 巻 9
2. 論文標題 Sarcopenia and Muscle Functions at Various Stages of Alzheimer Disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Neurol.	6. 最初と最後の頁 7-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fneur.2018.00710. eCollection 2018.	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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Hidekazu Kanetaka, Naoto Takenoshita, Daisuke Hirose, Soichiro Shimizu, Hirofumi Sakurai, Haruo Hanyu
2. 発表標題 Differentiating mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and dementia with Lewy bodies using Cingulate island sign and perfusion IMP-SPECT
3. 学会等名 The International Association of Gerontology and Geriatrics（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金高 秀和、稲川雄太、芹澤俊太郎、竹野下 尚仁、深澤雷太、佐藤 友彦、平尾 健太郎、清水聡一郎、櫻井 博文、羽生 春夫
2. 発表標題 IMP-脳血流SPECTにおけるCingulate Island Signの適正VOI検討
3. 学会等名 日本認知症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金高 秀和、清水 聡一郎、竹野下 尚仁、小川 裕介、深澤雷太、高田祐輔、佐藤 友彦、平尾 健太郎、櫻井 博文、羽生 春夫
2. 発表標題 SEEを用いたIMP-脳血流SPECTのCingulate Island Sign
3. 学会等名 日本老年医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金高秀和
2. 発表標題 SarcopeniaとAlzheimer病の関連
3. 学会等名 日本老年病学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金高秀和
2. 発表標題 IMP-脳血流SPECTにおけるCingulate Island Signの有用性
3. 学会等名 日本核医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金高秀和
2. 発表標題 IMP-脳血流SPECTにおけるCingulate Island Signの有用性
3. 学会等名 日本認知症学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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	羽生 春夫 (HANYU HARUO) (10228520)	東京医科大学・医学部・主任教授 (32645)	
研究分担者	清水 聡一郎 (SHIMIZU SOICHIROU) (10385031)	東京医科大学・医学部・講師 (32645)	
研究分担者	高田 祐輔 (TAKATA YUSUKE) (20449193)	東京医科大学・医学部・助教 (32645)	
研究分担者	平尾 健太郎 (HIRAO KENTARO) (40516639)	東京医科大学・医学部・講師 (32645)	
研究分担者	櫻井 博文 (SAKURAI HIROFUMI) (60235223)	東京医科大学・医学部・教授 (32645)	

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	馬原 孝彦 (UMAHARA TAKAHIKO) (70266477)	東京医科大学・医学部・客員教授 (32645)	
研究分担者	佐藤 友彦 (SATOU TOMOHIKO) (70421071)	東京医科大学・医学部・助教 (32645)	

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