

平成 21 年 5 月 1 日現在

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19591353  
 研究課題名（和文）脳血管障害から認知症に至る危険因子とアルツハイマー病関連因子との相互作用の解明  
 研究課題名（英文）The examination of interaction between risk factors for dementia in cerebrovascular diseases and Alzheimer's disease-related factors  
 研究代表者  
 福永 知子（FUKUNAGA TOMOKO）  
 大阪大学・医学系研究科・助教  
 研究者番号：90273630

研究成果の概要：脳血管障害から認知症に至る危険因子とアルツハイマー病関連因子との相互作用を認知機能と遺伝子から解明した。認知機能検査では、脳血管障害の論理的記憶の「記憶錯誤」と、アルツハイマー病の単語再認の「虚再認」とを検討し、記憶機能の詳細を明らかにした。脳血管障害の DNA 検体の PPP2R2B 遺伝子の SNPs 解析では、アルツハイマー病と共通して PPP2R2B がリスク遺伝子であるという結果であった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：認知症 脳血管障害 アルツハイマー病 危険因子 認知機能 記憶

## 1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会において、軽度認知機能障害を早期に発見し、進行を少しでも遅延させる方策が多方面から求められている。その中で認知機能障害に影響する因子を明らかにすることは極めて重要である。

認知症は脳血管性かアルツハイマー型か、に大きく二分されてきたが、アルツハイマー病以外にもいくつかの変性性認知症が独立した疾患とみなされるようになり、脳血管障害を発症基盤とする脳血管性認知症は、大脳皮質や局在病変の循環障害に伴う認知症のみならず、多発梗塞性認知症、ビンスワンガー病など様々な病態を含むというように、そ

の理解が進んできている。しかし脳血管障害の多発性皮質下ラクネ梗塞は緩徐な進行を示し、アルツハイマー病を併発して混合型認知症となる場合も多く、その診断と治療は模索的である。ラクネ梗塞そのものが認知症の原因ではなく、脳血管性認知症のリスクであるとも考えられている。

本研究では脳血管障害から認知症に至る危険因子とアルツハイマー病の危険因子を認知機能と遺伝子から統合的に解析し、その相互作用を検討し、認知症への発症予測因子を解明したい。

## 2. 研究の目的

脳血管障害を発症基盤とする脳血管性認知症は、大脳皮質や局在病変の循環障害に伴う認知症のみならず、多発梗塞性認知症、Binswanger病など様々な病態を含む。特に多発性皮質下ラクネ梗塞は緩徐な進行を示し、しかもアルツハイマー病を併発して混合型認知症となる場合も多い。

本研究では、脳血管障害、特に多発性皮質下ラクネ梗塞と認知症との関係、神経心理学的症候との関係を検討し、脳画像診断、認知機能検査からの記憶障害の特徴的症候、循環医学的予見因子およびアルツハイマー病の発症関連因子として検出されているリスク遺伝子多型との関連を総合的に検討し、脳血管性認知症への発症予測因子を明らかにすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

(1)脳卒中外来で物忘れを訴える症例を対象に認知機能検査セット (HDS-R・MMSE・NDテスト・Raven's Colored Progressive Matrices(RCPM)・Stroop Test・Digit Span)を実施する。認知機能検査セットは記憶機能を主に測定する高齢者用認知機能検査で、軽度認知機能障害への感度が高く、施行が簡便で、所要時間は30分程度である。

検査データの定量的評価および定性的検討をおこなう。

対象は48症例(男性:31名、女性:17名)で平均年齢:74.6歳(±8.4歳)、平均教育年数:12.1年(±2.9年)である。

(2)認知機能検査実施後に認知症関連遺伝子解析研究への協力の書面による同意を取得後、抹消血液を採取して、遺伝子多型ゲノタイピングをおこない、これまでに同定してきたアルツハイマー病の発症関連遺伝子による遺伝的リスクとのオーバーラップを検討する。

分析対象はCVD群として上記の48症例、LOAD群として183症例、control群として374例である。

(3)2008年末までに複数回実施150症例の臨床データを収集し、脳画像検査から脳血管障害診断を行い、脳血管認知症への進展の有無あるいは進展速度を検討し、認知症発症の予見因子を解明する。

(4)別途、精神科外来で、アルツハイマー病および軽度認知機能障害患者に実施したADASの「単語再認」課題での「虚再認」について解析する。

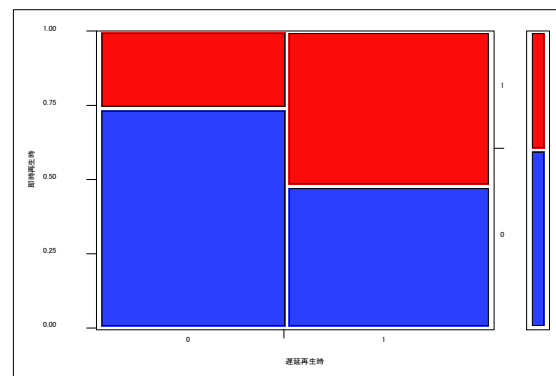
分析対象は361症例(男性208名、女性153名)で、平均年齢は71.5歳(±8.6歳)、平均教育年数は12.0年(±3.1年)である。

### 4. 研究成果

(1)2008年1月から12月末までに認知機能検査を受検した脳血管障害の48例の認知機

能検査データの平均得点は、HDS-R:23.8点(±5.4)、MMSE:25.6点(±3.9)、NDテスト:85.6点(±14.9)であり、軽度認知機能障害レベルであった。

本研究では反応に至る process に注目し、総得点のみならず下位項目の結果を詳細に検討し、誤反応がいかなる経緯から誤ったものであるかを分析した。具体的にはNDテストの前頭葉機能の一つの論理的記憶に関する「物語再生」での「記憶錯誤」について検討した。記憶錯誤を「誤答」「意味内容の取り違い」「付け足し」とした。物語記憶の即時再生時と遅延再生時での記憶錯誤の有無を比較した。記憶錯誤が即時再生時に(有6:無17)、遅延再生時に(有13:無12)であった。遅延再生時での記憶錯誤が即時再生時より有意に多かった。

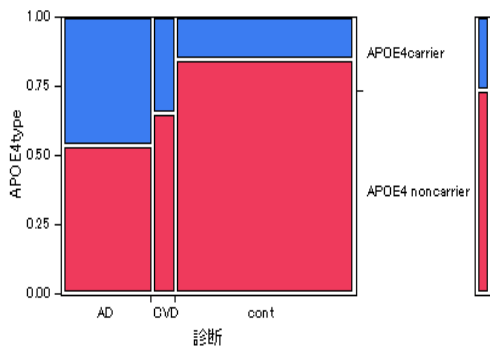


WMS-Rを用いた、統合失調症の論理的記憶を検討した研究では、即時再生時と遅延再生時では記憶錯誤に違いが無く、記憶の能力以前の課題入力時の障害が示唆されている。脳血管障害では記憶保持機能の障害が示唆された。NDテストは、WMS-Rよりも簡便な検査でありながら、HDS-RやMMSEにはない論理的記憶と関連する物語再生課題を含んでいるので軽度認知機能障害の発症予見に有効であると考えられる。

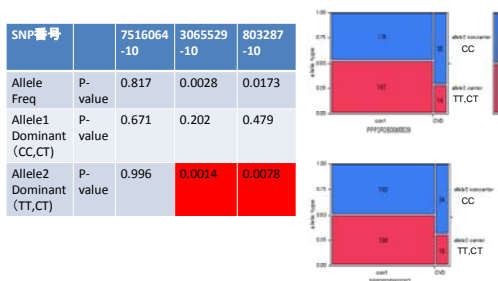
他の認知機能検査の平均得点は、Digit Spanはforward 5.7桁(±1.2)、backward 3.9桁(±1.0)、Stroop testは、I:25.9秒(±13.4秒)、II:48.6秒(±23.6秒)、RCPMは、Total25.5(±7.5)で、うちA:9.6(±2.5)、Ab:8.9(±2.9)、B:7.2(±2.8)であった。(RCPMの誤答の詳細な分析結果は別途)  
(2)これまでアルツハイマー病について21番染色体ゲノムスキャンを行い、リスク遺伝子としてDYRK1Aを得、またDNM2についてもアルツハイマー病の関連解析で有意という結果、網羅的アルツハイマー病脳発現解析から得られた候補遺伝子PPP2R2BについてもSNP解析で有意な結果を得ている。アルツハイマ

一病は変性疾患であって、高血圧や脳血管障害によって、発症する脳血管障害とは全く異なる病態であると考えられてきたが、近年、ADにおける血管因子の関与が指摘されており、大規模2重盲検試験で、降圧療法においてADが著明に減少したという報告があったり、高血圧は脳梗塞を増加させ、(症候性、無症候性)脳梗塞が合併することにより、潜在性のアルツハイマー病が臨床的に顕在化することが多いという考えもある。

脳血管障害を起こした人、アルツハイマーの人、健常者を、アルツハイマー病にかかわるのでないかという遺伝子でタイピングして、それぞれの疾患についてどの遺伝子が関係しているかを調べた結果を示す。



### PPP2R2B (CVD対CONT)



### PPP2R2B(LOAD対CONT)

SNP番号		7516064-10	3065529-10	803287-10
Allele Freq	P-value	0.121	0.966	0.632
Allele1 dominant (CC,CT)	p-value	0.848	0.036	0.024
Allele2 dominant (TT,CT)	P-value	0.015	0.268	0.549

## DNM2 (CVD対CONT、LOAD対CONT)

SNP番号		rs3760781		rs892086	
		CVD	LOAD	CVD	LOAD
Allele Freq	P-value	0.4539	0.0277	0.5731	0.0829
Allele1 dominant rs3760781 (CC,CT) rs892086 (AA,AG)	P-value	0.3202	0.0027	0.9725	0.5558
Allele2 dominant rs3760781 (TT,CT) rs892086 (GG,AG)	P-value	0.7094	0.3823	0.2644	0.0154

検定ではカイ 2 乗 p 値 (Prob>ChiSq) Pearson 61.743<.0001であった。したがってアルツハイマー病リスク遺伝子がAPOE4が脳血管性障害(認知症)のリスクでもあることが再現された。

PP2R2B 遺伝子内 SNP:rs319204(3065529-10), rs5897(803287-10)Allele2carrier2(CT, TT)の頻度がCVDにおいて有意に低値を認めた。PPP2R2B 遺伝子の SNPs 解析では脳血管障害でもアルツハイマー病でも共通してPPP2R2Bがリスク遺伝子というプレリミナリーな結果から、アルツハイマー病と脳血管障害の共通メカニズムの存在が示唆された。

脳虚血状態では虚血ストレスにより、細胞死関連遺伝子が発現してくるが、この遺伝子の働きが関与しているという報告があった。

(3)複数回実施のフォローアップ症例の認知症への進展の有無を検討し、認知症の早期発見に鋭敏な認知機能課題の解析は別途

(4)AD、MCI患者にADASおよびMMSEを実施した結果、平均得点はADAS:14.6(±8.2)、MMSE:22.0(±4.9)であった。単語再認での虚再認数とMMSE、ADAS、その下位項目の相関係数を示す。

	Pearsonの相関係数 **p<0.01
ADAS-J cog.合計点	0.34**
MMSE合計点	-0.42**
ADAS-J cog.下位項目	
単語再生	0.39**
口頭言語能力	0.23**
言語の聴覚的理解	0.31**
自発語換語困難	0.26**
口頭命令	0.25**
手指・物品呼称	0.09
構成行為	0.19**
観念運動	0.34**
見当識	0.41**
単語再認	-0.15**
教示再生能力	0.34**

虚再認数と ADAS および MMSE の間で有意な相関がみられた。虚再認数と ADAS 下位項目では、「単語再生」「観念運動」「見当職」「指示再生能力」で中程度の相関がみられた。虚再認は記憶機能はもとより、言語機能や行為・社会認知などの多面的な認知機能障害と関係している。

虚再認を考慮しない単語再認採点法では負の相関がみられたことは重大であり、認知機能を評価する際に、誤答を評価することの重要性が明らかになった。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 6 件)

- ① Aidaraliev N J, Kamino K, Kimura R, Yamamoto M, Moriyama T, Kazui H, Hashimoto R, Tanaka T, Kudo T, Kida T, Okuda J, Uema T, Yamagata H, Miki T, Akatsu H, Kosaka K, Takeda M. Dynamin 2 gene is a novel susceptibility gene for late-onset Alzheimer disease in non-APOE-epsilon4 carriers. J Hum Genet, 53, 296-302, 2008, 査読有
- ② Begum AN, Jones MR, Lim GP, Moriyama T, Kim P, Heath DD, Rock CL, Pruitt MA, Yang F, Hudspeth B, Hu S, Faulkner KF, Teter B, Cole GM, Frautschi SA. Curcumin structure-function, bioavailability, and efficacy in models of neuroinflammation and Alzheimer's disease. J Pharmacol Exp Ther. 326, 196-208, 2008, 査読有
- ③ Nagano K, Yamagata H, Tsukamoto Y, Nagatsuka K, Yasaka M, Nagata I, Hori M, Kitagawa K, Naritomi H. Quantitative evaluation of carotid plaque echogenicity by integrated backscatter analysis. Correlation with symptomatic history and histological findings. Cerebrovasc Dis, 26, 578-583, 2008, 査読有
- ④ 林拓世、水野（松本）由子、岡本永佳、石井良平、鶴飼聡、篠崎和弘、情動ストレス負荷に伴う脳機能の経時的変化、電子情報通信学会論文誌, 91, 1874-1885, 2008, 査読有
- ⑤ 森原剛史、武田雅俊、4 大認知症の危険因子、精神科治療学, 22, 1373-1378, 2007. 査読無
- ⑥ 鶴飼聡、篠崎和弘、認知症の脳磁図による評価、老年精神医学雑誌 18, 868-874, 2007. 査読無

[学会発表] (計 4 件)

- ① Fukunaga T, Ishibashi M, Aizawa N, Honaga E, Ogasawara M, Kawaguchi Y. An Introduction of "Osaka University Rorschach System", International Congress of Rorschach and Projective

Methods, 2008. 7. 22-25, Berugium

- ② 竹内直子, 福永知子, 川口裕子, 松浦加奈, 鶴飼聡, ADAS. J. cog. の単語再認の検討—虚再認に注目して, 第 23 回日本老年精神医学会, 2008. 6. 28, 神戸国際会議場
- ③ 森原剛史、シンポジウム: "Risk Genes for Dementia", 第 51 回神経化学大会、2008. 9. 11-13, 富山
- ④ Fukunaga T, Ukai S, et al, Neuropsychological test for the evaluation of dementia in elderly; the Nishimura Dementia Test (ND test). The 13<sup>th</sup> Congress of the International Psychogeriatrics association, 2007. 10. 14-18, Osaka

[図書] (計 1 件)

- ① 福永知子、金芳堂、コア・ローテーション精神科 (改訂 2 版)、2007, 80-85, 383-386、

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

福永 知子 (FUKUNAGA TOMOKO)  
大阪大学・医学系研究科・助教  
研究者番号: 90273630

### (2) 研究分担者

森原 剛史 (MORIYAMA TAKASHI)  
大阪大学・医学系研究科・助教  
研究者番号: 90403196  
鶴飼 聡 (UKAI SATOSHI)  
和歌山県立医科大学・医学部・准教授  
研究者番号: 80324763  
永野 恵子 (NAGANO KEIKO)  
大阪大学・医学部附属病院・医員  
研究者番号: 90515959