

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 21 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500851

研究課題名(和文) 運動による認知機能改善効果の機序の解明

研究課題名(英文) The intervention trail with excise to preserve cognitive function

研究代表者

柳川 まどか (YANAGAWA, MADOKA)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50566982

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：運動習慣が認知機能とバイオマーカーに与える影響を検討することを目的に、高齢軽度認知機能

障害(MCI)患者を運動介入群と非介入群に無作為に割り付け観察期間(6か月)前後の神経心理テストと髄液中A₄₂、リン酸化tau蛋白の変化を検討した。期間中に計13名の参加者を登録、11名の結果を集計した。中間解析では運動習慣による認知機能低下抑制効果は認められていないが血中BDNF濃度は介入群において増加が認められ、観察期間中の髄液A₄₂とリン酸化tauの変化の間には強い相関が認められた。限られたサンプル数ではあるが観察されたバイオマーカーの変動は、運動介入の中枢神経機能への影響を示唆すると考えられた。

研究成果の概要(英文)：In order to examine the effect of habitual exercise on cognitive functions and related bio-markers, older subjects diagnosed as mild cognitive impairment (MCI) were randomly assigned to two groups (intervention by exercise and no interventions) and changes of cognitive performances and those of bio-markers (A₄₂ and phosphorylated tau protein levels in the cerebrospinal fluid[CSF]) at six months from the baseline between the two groups were compared. During the study period 13 subjects participated and the results from 11 participants were obtained so far. The interim analysis revealed no significantly protective effects by habitual exercise on cognition during the period of observation (six months). However, a strong correlation was found between changes of A₄₂ and those of phosphorylated tau protein levels. Observed changes of bio-markers by habitual exercise, albeit from limited number of samples, suggested a possible effect of exercise program on CNS functions.

研究分野：アルツハイマー病

キーワード：アルツハイマー病 bio-markers A₄₂ p-tau 運動 MCI

1. 研究開始当初の背景

世界的に増加している AD は根本的な治療法がない中で、治療法の開発が急がれている。インスリン抵抗性 (IR) を基盤とする代謝異常症である 2 型糖尿病が AD 発症の危険因子であることが、多くの疫学研究などによって明らかにされてきた。その詳細な機序には不明な点が多いが、IR が重要な役割を果たしている可能性が強く示唆されている。運動が IR の改善をもたらすこともよく知られているが、最近、運動によって認知機能が改善するという報告¹があいついでいる。運動は認知症予防の有力な方法である可能性が指摘されているが、その効果の機序についてはやはり明確ではない。

我々は、これまで生活習慣病、特に糖尿病と認知症の関係について注目し、IR と認知機能の関係について知見を重ねてきており、申請者は 2011 年に、IR が改善した者ほど記憶力が改善することを報告した。IR は、体循環では高インスリン状態をひきおこすが、脳内ではインスリン不足状態を引き起こし、結果的に A β 沈着を促進する可能性が指摘されている。脳内 A β 沈着の進行によって、髄液 A β は低下することが知られており、髄液の A β は脳内 A β の沈着のマーカーである。本研究では、アルツハイマー型認知症の前駆状態である軽度認知機能異常 (MCI) の患者を対象とし、運動介入の前後で、認知機能、IR、髄液 A β などを評価することによって、運動による認知機能保護効果が、IR の改善による A β 沈着の進行抑制によって得られるものか否かを検討する。

なお、短期の介入により髄液 A β が変化しうるかどうかにについては、昨年、Mild Cognitive Impairment (MCI) の高齢者に 4 週間のダイエット食の介入をすることにより、その前後で、髄液 A β 、髄液インスリンが増加することが報告されており、6 カ月間の運動介入を予定している本研究におい

ても、IR の低下・認知機能改善とそれに伴う髄液 A β の変動をとらえることは可能である²と考える。これまで、運動介入による IR の改善・認知機能改善・髄液 A β の変動を併せて検討した報告はない。

また、AD 発症には、多様な因子が相互に影響しているとされており、酸化ストレスや血管内皮障害やホルムアルデヒドによる神経障害なども関与している可能性がある。本研究では、同時に尿中ホルムアルデヒド、尿中イソプラスタン、血流依存性血管拡張反応検査 (FMD) スコアの変動を測定する。AD 患者の内性ホルムアルデヒドは高値であり、慢性的な神経損傷物質として、A β を沈着させやすくシタウ蛋白をミスホールディングしている可能性が示唆されており、加齢や一部の危険因子により脳内の値が上昇すると灰白質や白質が慢性的に損傷をうけるとされ、尿中ホルムアルデヒドは中枢神経障害を反映すると報告されている。

2. 研究の目的

本研究は、運動による認知症発症予防・認知機能改善効果が、インスリン抵抗性 (IR) の改善による Alzheimer 病 (AD) の病理的变化であるアミロイド β (A β) 沈着の抑制によって得られるものか否かを検討するものである。AD 発症メカニズムに迫るとともに、AD の発症や進行予防につながる運動法を提案する。同時に神経障害マーカーとして尿中ホルムアルデヒド、酸化ストレスマーカーとして尿中イソプラスタンを計測することとしている。髄液 A β だけでなく、尿中ホルムアルデヒドや尿中イソプラタン、FMD も併せて評価することによって、運動の脳保護作用のメカニズムに迫るとともに、髄液採取を必要としない、より簡便なバイオマーカーの提案をしようと考えられる。

3. 研究の方法

当該研究は、当初 60 名の高齢 MCI 患者を介入群である運動群と運動を特に負荷しないコントロール群に無作為にわけ、6 か月にわたり介入を継続することとしていたが、思いのほか登録者が少ないため試験終了までに時間を要している。運動については、医師の監督のもと専門知識のあるスポーツトレーナーが指導し実施することによって、安全かつ効果的な運動を継続できるようにした。(運動強度に関しては、他試験により認知機能改善があった強度を踏襲した。)参加条件としては登録時 65 歳～85 歳、登録時には MCI であり AD を発症していないものを対象とする。介入前と介入後に髄液検査による Aβ 蛋白質の測定、神経心理テストで評価を行った。

(1) 対象者の要件

MCI の定義は Petersen の定義「主観的記憶低下を訴えている」「正常高齢者に比較して記憶が低下」「全般的知能は正常」「日常生活上問題なし」「痴呆ではない」- の 5 項目を満たすものを採用
認知症の臨床診断基準 (DSM-IV) を満たさず、Mini-Mental State Examination (MMSE) の得点が 24 点以上であること
脳梗塞の既往を指摘されたことはなく
自覚的、他覚的に麻痺がないこと。脳神経所見が認められないこと。(無症候性脳梗塞は含む)

運動制限が必要とされる循環器疾患、呼吸器疾患、眼科疾患などを有していないこと
インスリンの自己注射をしておらず、インスリン抵抗性に関与する薬剤(メトホルミン、ピグアナイド)を服用していないこと

ただし、上記の要件を満たしていても主治医、又は研究責任者が不適当と考えた者は除いた。

(2) 両群に対してエントリー時に以下を施行した。

神経心理テスト

髄液検査

血液検査、尿検査

身長、体重測定

エントリー後、6 か月にわたり A 群には運動療法を行う。B 群はそれまでの食事運動法を継続。6 か月後に A, B 群ともに、
、
、
、
を施行し、運動療法の効果について、
髄液 Aβ 蛋白質の変化、インスリン抵抗性や認知機能の変化、尿中ホルムアルデヒド、インプラスタン、FMD スコアとの関連についての統計解析を予定した。

(3) 神経心理テスト(施行場所 名古屋大学医学部附属病院)

Mini-Mental State Examination (スクリーニング用)、単語記憶検査(直後、遅延再生)、WAIS-R 符号検査、Stroop Color Word Test を熟練した臨床心理士に訓練を受けた者が対面し施行する。

(4) 臨床評価項目: 糖尿病歴、HbA1c、教育歴、SU 剤内服の有無、他の糖尿病治療薬内服の有無、腎症の有無・病期、神経障害の有無・病期、網膜症の有無・病期、高血圧の有無、降圧薬内服の有無、平均血圧、高脂血症の有無、LDL コレステロール、HDL コレステロール、スタチン製剤の使用の有無、低血糖の頻度

(5) 髄液検査(施行場所 名古屋大学医学部附属病院)

Aβ 蛋白質(42、40)、TNF-α、IL-6、IL-10

(6) 血液検査、尿検査(施行場所 名古屋大学医学部附属病院)

TNF-α、IL-6、IL-10、血液一般(WBC、RBC、PLT)、生化学(TP、ALB、T-cho、TG、LDL、HDL、Lp(a)、LDH、FBS、HbA1c、ESR、高感度 CRP)、血圧、尿一般測定

インスリン抵抗性の評価は HOMA-R 法を用いる。

(7) 運動療法

6 か月間、有酸素運動として歩行 60 分又は 10000 歩/day/週 4 日以上、又は自転車 40 分

/day/週 4 日以上、レジスタンス運動として 500g のダンベルを両手にもちながら反復体操を 20 回以上/1 回/週 4 日以上を負荷する。当初は開始時、3 か月目にスポーツトレーナーにより運動指導を行うこととしていたが、より頻回に対象者と接触し（月 3 回程度）運動指導を行った。

4 . 研究成果

当該研究は侵襲性の高い髄液検査を行うことや、被験者は厳格な基準で MCI と診断された高齢者であるため、倫理委員会通過に時間を要し、また登録患者の獲得に難渋し、26 年度までに 13 例登録した。現時点で試験中 2 例、登録予定者は 4 例である。髄液検体は症例数を集めないと高額な検査費用を要するため 11 例の分析結果にて中間解析を行った。現在も症例数が少ないため試験を継続している。なお 11 症例中 2 例が介入後の髄液検査を施行できなかった。

11 例の中間分析結果からは、残念ながら運動効果による認知機能低下抑制効果は有意差をもっては認められていない。

Table1 は髄液中 A β 42 の介入前と介入後の変化を表している。(1 運動介入群 2 非介入群 単位 pg/ml)

Table1

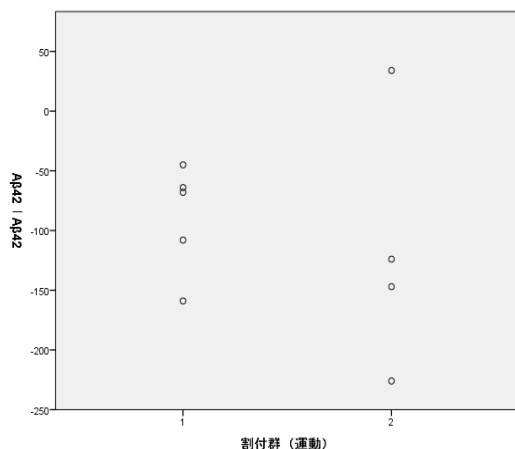
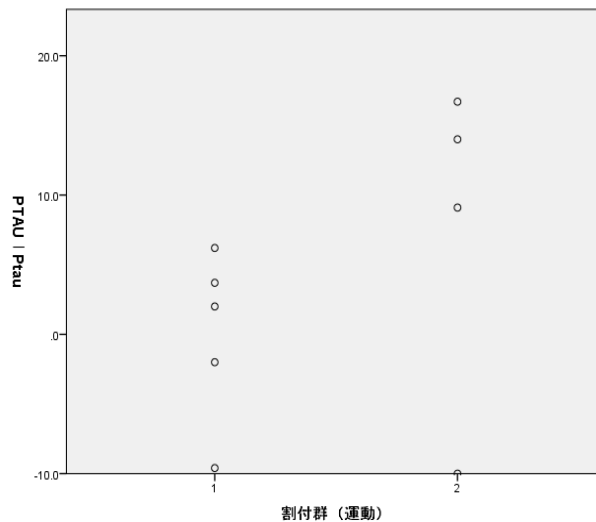


Table2 には髄液中の P-tau の介入前と介入後の変化を示した。(1 運動介入群 2 非

介入群)

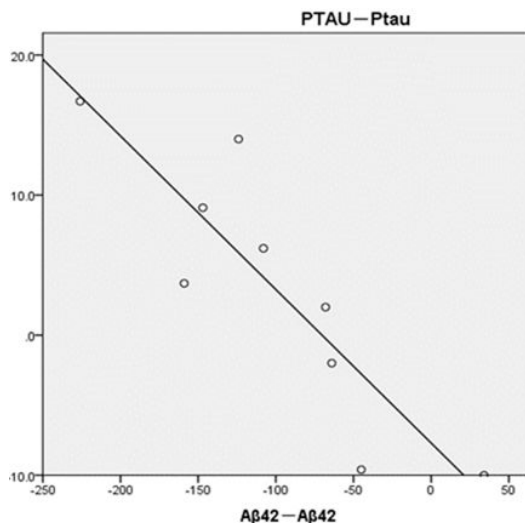
Table2 (1 運動介入群 2 非介入群 単位 pg/ml)



何分にも検体数が少ないため、現時点での結果をもって運動介入による認知機能低下予防効果を結論づけることは不可能である。今後症例数を増やしていくことで、現時点での介入群と非介入群との間の有意差や相関関係が変化する可能性はあると考えている。

また、11 症例の検体を介入群、非介入群にわけずに分析した結果からは半年間の髄液 A β 42 と P-tau の変化には負の相関関係が認められ、髄液中 A β 42 は増加していた者ほど P-tau は低下していた。(相関係数 P=0.002)

Table3 (1 運動介入群 2 非介入群 単位 pg/ml)



観測
線型

これは A 42 の脳内への沈着が増加するほど P-tau は増加するという AD 発症の原因として広く一般的に知られているアミロイドカスケード仮説について矛盾しない結果であるといえる。一方、最近では P-tau は結果だけではなく AD 病理の第一原因ともいわれ、その増加そのものが AD の原因と指摘する報告もある。2 つの関係はいまだ明確ではなく、特に MCI 段階で、6 か月間という短期間の推移で CSF P-tau が減少した者ほど CSF A 42 が増加(= A 42 沈着が減少し髄液内に洗い流されるために増加するといわれている)することは P-tau による神経原繊維変化を防止することこそが AD 病理を進行させないという仮説を強く示唆するものである。症例数を増やすことで P-tau を低下せしめることができればその意義は大きい。P-tau の変化と、他血中のマーカーとの相関関係は分析されていないため、今後、P-tau 減少と相関するマーカーや、MCI 段階における運動介入効果を髄液バイオマーカーとの関連を報告できれば、AD 治療薬の開発や効果的運動法による認知症予防効果の情報を広く一般にも提供できる可能性があると考えらる。

< 引用文献 >

Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: A Randomized Trial. JAMA 2008; 300(9): 1027-37

Liu-Ambrose T, Nagamatsu LS, Graf P, Beattie BL, Ashe MC, Handy TC. Resistance Training and Executive Functions: A 12-Month Randomized Controlled Trial. Arch Intern Med 2010;170: 170-8

Yanagawa M, Umegaki H, Uno T, Oyun K, Sato Y, et al. Association between improvements in insulin resistance and changes in cognitive function in elderly diabetic patients with normal cognitive function. Geriatrics & Gerontology International 2011; 11(3): 341-7

Shoji M. Biomarkers of the Dementia. International Journal of Alzheimer's Disease Volume 2011: 10

Jennifer L. Bayer-Carter; Pattie S. et al. Diet

Intervention and Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Amnesic Mild Cognitive Impairment. Arch Neurol 2011; 68(6): 743-52

Tong Z, Zhang J, Luo W, et al. Urine formaldehyde level is inversely correlated to mini mental state examination scores in senile dementia. Neurobiology of Aging 2011; 32(1): 31-41

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

Umegaki H, Kawamura T, Umemura T, Kawano N. Factors associated with cognitive decline in older adults with type 2 diabetes mellitus during a 6-year observation. Geriatr Gerontol Int. 2015 Mar;15(3):302-10. doi: 10.1111/ggi.12273. Epub 2014 Mar 5 (査読有)

Makino T, Umegaki H, Suzuki Y, Yanagawa M, Nonogaki Z, Nakashima H, Kuzuya M Relationship between small cerebral white matter lesions and cognitive function in patients with Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. Geriatr Gerontol Int. 2014 Oct;14(4):819-26. doi: 10.1111/ggi.12176. Epub 2013 Nov 12 (査読有)

Umegaki H. Insulin resistance in the brain: A new therapeutic target for Alzheimer's disease. J Diabetes Investig. 2013 Mar 18;4(2):150-1. doi: 10.1111/jdi.12027. Epub 2013 Jan 21. (査読有)

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

柳川 まどか (YANAGAWA MADOKA)
名古屋大学・医学部附属病院・助教
研究者番号 : 50566982

(2) 研究分担者

梅垣 宏行 (UMEGAKI HIROYUKI)
名古屋大学・医学部附属病院・講師
研究者番号 : 40345898