

令和元年6月26日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2018

課題番号：26350901

研究課題名(和文) 高齢者地域における認知症の発症および進行に関わるバイオマーカーの研究

研究課題名(英文) Relationship between cognitive decline and the biomarkers in elderly patients with dementia

研究代表者

大岩 美嗣 (Oiwa, Yoshitsugu)

和歌山県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30322374

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー型認知症(AD)は高齢者認知症の最も主要な原因であるが、原因となる脳内の代謝異常は発症の10年以上前から生じており、その重症度や進行速度には個人差が大きい。われわれは高齢者ADの認知機能の推移と神経画像や生化学的バイオマーカーとの関連を調査する観察研究を行なっている。2019年4月現在、登録患者の3年以上の経過観察が完了しておりADの進行速度と上記指標との関連を解析中である。これまで初期評価では、AD病理の各種臨床指標のうちMRIによる海馬の萎縮度、髄液中のリン酸化タウと高分子アミロイドの上昇が、健常者と軽度認知障害、ADを分ける最も感度の高い指標であることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢者地域にはアルツハイマー型認知症などすでに認知症を発症している患者が多数存在しており、通常の治療に加えて介護を含めた生活支援が重要である。そのような環境では、認知症の重症度と予後予測のために最も感度の高い指標を判定することは意義がある。認知症の治療と生活支援の計画作成に際して、我々の考察したバイオマーカーを用いた予後予測が有用となる可能性がある。さらに近い将来、認知症治療として脳内の病理過程に作用する治療薬、いわゆる疾患修飾薬、が登場すると言われている。これらのバイオマーカーは疾患修飾薬が臨床応用された時の治療効果判定の指標として有用となる可能性もあり、その点でも本研究は学術的意義がある。

研究成果の概要(英文)：Pathophysiological changes in Alzheimer's disease (AD), the main cause of dementia in the elderly, start decades before the onset of dementia. Once dementia occurs, there is great variety in the severity and rate of disease progression among individuals. However, contributing factors affecting the process of cognitive decline are still unclear. In order to clarify changes in various biomarkers of AD and the aging process, a cohort observational study is currently underway. Our first cross-sectional baseline study indicated that severity of hippocampus in MRI morphometry, and increases in CSF phosphorylated tau and high molecular amyloid oligomer were most sensitive for diagnosis of AD even in the elderly.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：Alzheimer's disease biomarker phosphorylated tau amyloid MRI morphometry

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー型認知症(AD)は高齢者認知症の最も主要な原因であるが、その原因となる脳内の代謝異常は発症の10年以上前から生じている。ADは発症の原因物質であるアミロイドやタウ蛋白の異常蓄積に始まり、神経細胞死、脳萎縮へと続く過程で認知機能障害が進行する。形態学的には海馬や嗅内野皮質を含む内側側頭葉が特異的な萎縮を示す。

ADは数年にわたりゆっくりと進行するが、その重症度や進行速度には個人差が大きい。その理由として、高齢AD患者では加齢による脳の変化が加わり認知症の進行を決定する要因が多様である、発症後にも変動する他のAD関連因子が存在する、などが考えられる。

一方、高齢者が多い地域ではすでに認知症を発症した患者が多数存在し、治療だけでなく介護などが社会問題となっている。このような中で、認知症の重症度や予後を判定する客観的因子があれば患者の治療や介護の計画作成に有用と考えられる。

2. 研究の目的

和歌山県の山間部農業地域における高齢認知症患者の臨床像、画像診断、心血管系危険因子、アルツハイマー型認知症関連蛋白などのバイオマーカーの経時的変化を追跡する4年間の前向きコホート研究を行い、(1)アルツハイマー型(AD)および脳血管性認知症(VaD)の発症と進行に関わる因子、(2)混合型認知症(AD+VaD)における各種因子の関与を解明する。これによってADの進行が客観的にモニタリングできる因子を確定し、VaDやAD+VaDとの間での明確な鑑別診断を可能にする。ADとVaDの混合型においてそれぞれの要因の比率判定を可能にし、治療方針の明確化につなげる。将来はこれらの指標が様々な治療効果のモニタリングにも利用できることを目指す。

3. 研究の方法

和歌山県立医科大学附属病院紀北分院の認知症外来に通院する患者のうち、AD、VaD、またはこれらの混合型と診断された70歳以上の患者で、インフォームドコンセントの得られた約150名について下記の項目を2-4年間追跡する。(1)高次脳機能検査;ADAS-Cog、CDR、MMSE、FAB、リバーミード行動記憶検査、Japanese Adult Rating Test (JART)、(2)画像診断;通常MRI、VSRAD (Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease)、(3)動脈硬化関連因子;早期動脈硬化危険因子および動脈スティフネス(頸動脈内膜厚(IMT)、baPWV、尿中微量アルブミン、血中インスリン値、Augmentation index、脂肪細胞由来サイトカイン)、(4)髄液中AD関連蛋白:ELISA法によるタウ蛋白、A (1-38)、A (1-40)、A (1-42)、A (1-43)測定

4. 研究成果

結果

1. Voxel-based morphometry (VSRAD)では海馬、嗅内野、扁桃体を含む内側側頭葉の萎縮がADで有意に認められ、さらに眼窩前頭皮質や前および後帯状皮質、中および下側頭回にも様々なレベルの萎縮が認められた。
2. 認知機能の低下、VOI内の萎縮度と萎縮の割合、全脳萎縮領域の割合は年齢と相関があった。
3. VSRADの全指標、髄液A₄₂の低下、髄液t-tauの上昇はADの重症度と相関があった。
4. 高齢者において健常者と軽度認知障害、ADを分ける指標としてVSRAD値、髄液p-tauと高分子Aオリゴマーの増加が最も高感度な指標であった。

本研究の成果と今後の課題

1. Voxel-based morphometryにおける脳萎縮評価値と髄液バイオマーカー値は高齢者においてもADの発症および重症度に関連する感度の高い因子である。
2. ADの進行速度に関連する因子については現在解析中である。
3. 加齢に関連する他の因子、たとえば血管因子や代謝変化など、がADの重症度に関連している可能性があるため今後の検討が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 2件)

1. Yoshitsugu Oiwa, Tomoko Kitagawa, Ichiro Nakanishi, Hiroto Tanaka, and Mikio Arita. Relationship between cognitive decline, regional specificity of brain atrophy, and cerebrospinal fluid biomarkers in elderly patients with Alzheimer's disease. Neuroscience 2016, San Diego, California, USA. November 12, 2016.
2. 大岩美嗣、北川智子、中西一郎、田中寛人、有田幹雄
高齢者アルツハイマー型認知症における認知機能と神経画像、脳脊髄液バイオマーカー
第35回日本認知症学会、東京、2016年12月

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者
研究分担者氏名：
ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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。